

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 328**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2018 PCT/US2018/046203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2019 WO19032958**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2018 E 18760168 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3665176**

54 Título: **Formas sólidas de 3-(5-fluorobenzofuran-3-il)-4-(5-metil-5h[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona**

30 Prioridad:

**11.08.2017 US 201762544277 P**

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

**26.06.2024**

73 Titular/es:

**ACTUATE THERAPEUTICS INC. (100.0%)  
1401 Foch St Suite 140  
Fort Worth, TX 76107, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YAMIN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 974 328 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 sólidas de 3-(5-fluorobenzofuran-3-il)-4-(5-metil-5h[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona

5 **Campo de la Divulgación**

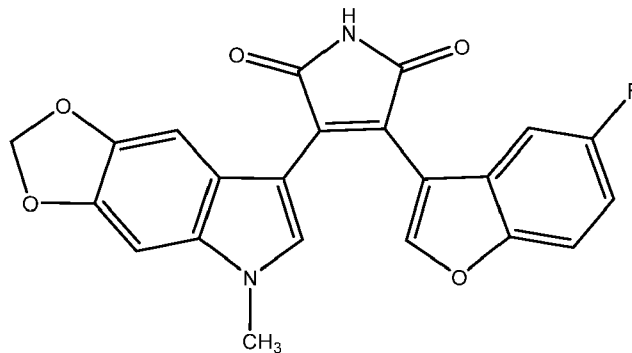
[0001] La presente divulgación se refiere a formas sólidas de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, procesos para la preparación de las mismas, composiciones farmacéuticas de las mismas y usos de las mismas en el tratamiento de enfermedades.

10

**Antecedentes de la Divulgación**

[0002] 3-(5-Fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona ("9-ING-41") tiene la siguiente estructura química:

15



20

25

[0003] Se ha informado que 9-ING-41 es útil para el tratamiento de cánceres, incluidos los cánceres de cerebro, pulmón, mama, ovario, vejiga, neuroblastoma, renal y páncreas, así como para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas.

[0004] La estructura, propiedades y/o actividad biológica de 9-ING-41 se exponen en la Patente de EE. UU. Número 8.207.216; Gaisina et al., From a Natural Product Lead to the Identification of Potent and Selective Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Inhibitors That Suppress Proliferation and Survival of Pancreatic Cancer Cells, J. Med. Chem. 2009, 52, 1853-1863; y Hilliard, et al., Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  inhibitors induce apoptosis in ovarian cancer cells and inhibit in-vivo tumor growth, Anti-Cancer Drugs 2011, 22:978-985.

35

[0005] Existe la necesidad de formas sólidas novedosas (incluyendo polimorfos y solvatos) de 9-ING-41.

40

[0006] El documento WO 2008/077138 A1 se refiere a compuestos, y a sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los que se dice que son útiles en general como inhibidores de proteínas quinasas y, en particular, que son útiles para la inhibición de GSK-3.

[0007] IRINA N. GAISINA ET AL (2009) se refiere a la identificación de benzofurano-3-il-(indol-3-il)maleimidias que se dice que son útiles como inhibidores de glucógeno sintasa quinasa 3 [beta] que suprimen la proliferación y supervivencia de células de cáncer de páncreas.

45

[0008] K. PAL ET AL (2013) se refiere a la inhibición de GSK-3 y sus efectos en células de cáncer renal.

50

**Resumen de la Invención**

[0009] La presente invención proporciona una forma sólida de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es la Forma Cristalina I caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 5,5 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, en la escala 2-theta con lambda = 1,54 angstroms (Cu K $\alpha$ ).

55

[0010] La presente invención se refiere además a una forma sólida de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es Solvato 1, Solvato 2, Solvato 3, Solvato 4, Solvato 5, Solvato 6, Solvato 7, Solvato 8, o Solvato 9, o una mezcla de los mismos, en la que:

60

El Solvato 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 7,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

El Solvato 2 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,0 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

65

El Solvato 3 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,0 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

5 El Solvato 4 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 21,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

El Solvato 5 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,1 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

10 El Solvato 6 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

15 El Solvato 7 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,

El Solvato 8 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 6,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, y

20 El Solvato 9 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 7,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta.

La presente invención también se refiere a una forma sólida de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es amorfa.

25 **[0011]** La presente invención también proporciona procesos, como se define en las reivindicaciones, para preparar las formas sólidas de 9-ING-41 de la invención.

30 **[0012]** La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas de 9-ING-41 de la invención, así como métodos de su preparación como se define en las reivindicaciones.

35 **[0013]** La presente invención también proporciona una forma sólida de 9-ING-41 de la invención para su uso en métodos de tratamiento de cáncer o lesión cerebral traumática que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida de 9-ING-41.

### Breve Descripción de las Figuras

#### **[0014]**

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma I de 9-ING-41.

40 La Figura 2 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma I de 9-ING-41.

La Figura 3 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma I de 9-ING-41.

La Figura 4 muestra un perfil de Sorción Dinámica de Vapor ("DVS") para la Forma I de 9-ING-41.

La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 6 de 9-ING-41.

45 La Figura 6 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 6 de 9-ING-41.

La Figura 7 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 7 de 9-ING-41.

La Figura 8 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 7 de 9-ING-41.

La Figura 9 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 8 de 9-ING-41.

La Figura 10 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 8 de 9-ING-41.

50 La Figura 11 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 9 de 9-ING-41.

La Figura 12 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 9 de 9-ING-41.

La Figura 13 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 3 de 9-ING-41.

La Figura 14 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 3 de 9-ING-41.

La Figura 15 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 1 de 9-ING-41.

55 La Figura 16 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 1 de 9-ING-41.

La Figura 17 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 2 de 9-ING-41.

La Figura 18 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 2 de 9-ING-41.

La Figura 19 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 4 de 9-ING-41.

La Figura 20 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 4 de 9-ING-41.

60 La Figura 21 muestra un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) del Solvato 5 de 9-ING-41.

La Figura 22 muestra un perfil de análisis termogravimétrico (TGA) del Solvato 5 de 9-ING-41.

### Descripción Detallada

65 **[0015]** La presente divulgación se refiere a formas sólidas de 9-ING-41, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden las formas en estado sólido. La divulgación también se refiere a la conversión de las formas en estado sólido descritas de 9-ING-41 a otras formas en estado sólido de 9-ING-41, sales de 9-ING-41 y sus

formas en estado sólido.

**[0016]** El nombre "9-ING-41" que es otro nombre para 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es otro nombre para 3-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)-4-[5-metil-2H,5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il]-2,5-dihidro-1H-pirrol-2,5-diona. Estos nombres se utilizan indistintamente en el presente documento.

**[0017]** Las formas en estado sólido de 9-ING-41 según la presente divulgación pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de las siguientes: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad -como estabilidad química así como estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad frente a la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales y características ventajosas de procesamiento y manipulación como compresibilidad o densidad aparente.

**[0018]** En el presente documento se puede hacer referencia a una forma cristalina como caracterizada por datos gráficos "como se muestra en" una Figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo (XRPD), termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC), perfiles de análisis termogravimétrico (TGA) y perfiles dinámicos de sorción de vapor (DVS). Como es bien sabido en la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir mejor la respectiva forma de estado sólido que no puede describirse necesariamente por referencia a los valores numéricos o a las posiciones de los picos por sí solos. Por lo tanto, el término "sustancialmente como se muestra en" cuando se refiere a los datos gráficos en una figura en este documento significa un patrón que no es necesariamente idéntico a los representados en este documento, pero que cae dentro de los límites de error experimental o desviaciones, cuando se considera por un experto en la materia. El experto podrá comparar fácilmente los datos gráficos de las Figuras con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes.

**[0019]** Una forma sólida y cristalina puede denominarse en el presente documento "polimórficamente pura" o "sustancialmente libre de cualquier otra forma". Tal como se utiliza en este contexto, la expresión "sustancialmente libre de cualquier otra forma" se entenderá en el sentido de que la forma sólida contiene aproximadamente un 20% o menos, aproximadamente un 10% o menos, aproximadamente un 5% o menos, aproximadamente un 2% o menos, aproximadamente un 1% o menos, o un 0% de cualquier otra forma del compuesto en cuestión, medido, por ejemplo, mediante XRPD. Así, se entenderá que una forma sólida de 9-ING-41 descrita en el presente documento como sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida contiene más de aproximadamente el 80% (p/p), más de aproximadamente el 90% (p/p), más de aproximadamente el 95% (p/p), más de aproximadamente el 98% (p/p), más de aproximadamente el 99% (p/p) o aproximadamente el 100% de la forma sólida de 9-ING-41 en cuestión. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la divulgación, las formas sólidas descritas de 9-ING-41 pueden contener de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/p), de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% (p/p), o de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% (p/p) de una o más otras formas sólidas de 9-ING-41.

**[0020]** Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los picos XRPD de los que se informa en el presente documento se miden utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,5419\text{\AA}$ .

**[0021]** El modificador "aproximadamente" debe considerarse como revelador del intervalo definido por los valores absolutos de los dos puntos extremos. Por ejemplo, la expresión "de aproximadamente 2 a aproximadamente 4" también revela el intervalo "de 2 a 4". Cuando se utiliza para modificar un solo número, el término "aproximadamente" se refiere a más o menos el 10% del número indicado e incluye el número indicado. Por ejemplo, "aproximadamente 10%" indica un intervalo de 9% a 11%, y "aproximadamente 1" significa de 0,9-1,1.

**[0022]** El término "solvato", tal como se utiliza aquí y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato suele denominarse "hidrato". El disolvente de un solvato puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

**[0023]** En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a formas sólidas de 9-ING-41.

**[0024]** En algunos aspectos, la forma sólida es la Forma Cristalina I de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es la Forma Cristalina I de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. La Forma Cristalina I de 9-ING-41 exhibe un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

**[0025]** El XRPD de la Forma Cristalina I de 9-ING-41 mostrado en la Figura 1 comprende ángulos de reflexión (grados 2-theta  $\pm$  0.2 grados 2-theta), espaciamientos de línea (valores d), e intensidades relativas como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1. Datos XRPD para la Forma I

| Angulo<br>(grados 2-<br>theta ± 0.2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 5.461  | 16.16975    | 100.0%                 |
| 9.416  | 9.38533     | 20.7%                  |
| 10.349   | 8.54114     | 23.7%                  |
| 10.974   | 8.05618     | 6.6%                   |
| 11.765   | 7.51587     | 17.0%                  |
| 13.106   | 6.74962     | 7.0%                   |
| 13.424   | 6.59055     | 18.6%                  |
| 14.305   | 6.18633     | 16.7%                  |
| 14.581   | 6.07025     | 10.5%                  |
| 15.113   | 5.85758     | 10.5%                  |
| 15.307   | 5.78371     | 29.5%                  |
| 15.559   | 5.69074     | 6.8%                   |
| 16.093   | 5.50294     | 12.2%                  |
| 16.341   | 5.41993     | 14.2%                  |
| 16.547   | 5.35309     | 31.1%                  |
| 17.724   | 5.00004     | 32.1%                  |
| 18.375   | 4.82450     | 34.3%                  |
| 18.947   | 4.68011     | 28.9%                  |
| 19.237   | 4.61024     | 4.3%                   |
| 20.216   | 4.36912     | 41.6%                  |
| 20.419   | 4.34578     | 62.7%                  |
| 20.666   | 4.29443     | 46.7%                  |
| 20.845   | 4.25806     | 47.4%                  |
| 21.604   | 4.11002     | 13.6%                  |
| 22.147   | 4.01053     | 62.3%                  |
| 22.547   | 3.92307     | 19.0%                  |
| 23.343   | 3.80769     | 10.5%                  |
| 23.704   | 3.75046     | 10.7%                  |
| 24.256   | 3.66640     | 1.9%                   |
| 24.609   | 3.60160     | 72.4%                  |
| 25.111   | 3.54342     | 31.8%                  |
| 25.356   | 3.50981     | 5.0%                   |
| 25.797   | 3.45074     | 14.8%                  |
| 26.162   | 3.40381     | 9.4%                   |
| 26.337   | 3.38123     | 39.7%                  |
| 26.827   | 3.32057     | 8.6%                   |
| 27.368   | 3.25269     | 9.2%                   |
| 27.576   | 3.23208     | 18.3%                  |
| 29.072   | 3.06903     | 18.4%                  |
| 29.334   | 3.04220     | 29.5%                  |
| 30.054   | 2.97095     | 3.2%                   |
| 30.680   | 2.91180     | 4.0%                   |
| 31.509   | 2.83706     | 3.7%                   |
| 31.724   | 2.81628     | 7.5%                   |
| 32.185   | 2.77856     | 4.8%                   |

(Continuación)

| Angulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm$ 0,2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 32.205   | 2.77725     | 4.6%                   |
| 33.059   | 2.70565     | 3.1%                   |
| 33.498   | 2.67296     | 3.9%                   |
| 34.331   | 2.60958     | 3.2%                   |
| 36.524   | 2.45820     | 3.6%                   |
| 37.276   | 2.41031     | 3.1%                   |
| 38.935   | 2.31133     | 2.3%                   |
| 39.265   | 2.29256     | 3.6%                   |
| 39.574 °   | 2.27544     | 2.0%                   |

[0026] En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 1. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende más de un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende dos picos seleccionados de entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende tres picos seleccionados de entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cuatro picos seleccionados de entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende cinco picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende seis picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende siete picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende ocho picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende nueve picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende diez picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior. En otros aspectos, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende más de diez picos seleccionados entre los ángulos enumerados en la Tabla 1 anterior.

[0027] En algunas realizaciones, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a 5,5 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En otras realizaciones, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 20,4, 22,1 y 24,7 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En otras realizaciones, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 17,7, 18,4, 18,9 y 20,8 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En aún otro embodiment, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 está caracterizado por un XRPD patrón que comprende picos en 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 24,7, y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grado 2-theta.

[0028] En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos en tres o más de 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7, y 29,3, grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos en cuatro o más de 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7 y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos en cinco o más de 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7 y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos en seis o más de 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7 y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos en siete o más de 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7 y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta.

[0029] La Forma Cristalina I de 9-ING-41 puede caracterizarse por un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2. Como muestra la Figura 2, la Forma I cristalina de 9-ING-41 produjo un pico endotérmico a 228,00°C, con una temperatura de inicio de pico de 226,75°C, y una entalpía de fusión de 76,29 J/g, cuando se calentó a una velocidad de 10°C/min. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un termograma DSC que comprende un pico endotérmico a aproximadamente 228°C. En otras realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por una entalpía de fusión DSC de aproximadamente 76 J/g.

[0030] La Forma Cristalina I de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 3 cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min. Como muestra la Figura 3, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 perdió aproximadamente el 1% de su peso al calentarse entre aproximadamente 150°C y aproximadamente 235°C cuando se calentó a una velocidad de 10°C/min.

[0031] La Forma Cristalina I de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil DVS sustancialmente como se muestra en la Figura 4. Como muestra la Figura 4, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 aumentó aproximadamente un 0,23% en peso a una humedad relativa del 80%.

[0032] En algunas realizaciones de la presente divulgación, la Forma Cristalina I de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7 y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, y un termograma DSC que comprende un pico endotérmico a aproximadamente 228°C cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min.

[0033] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 un solvato. En aspectos preferidos, la forma sólida de 9-ING-41 es el Solvato 6. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 6 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 6 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

[0034] El XRPD del Solvato 6 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 5 comprende ángulos de reflexión (grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta), espaciamientos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 2:

Tabla 2. Datos XRPD para Solvato 6

| Ángulo (grados 2-theta $\pm$ 0.2 grados 2-theta) | Valor d (Å) | Intensidad relativa |
|--|-------------|---------------------|
| 8.305  | 10.63811    | 100.0%              |
| 9.916  | 8.91255     | 2.2%                |
| 11.350   | 7.78956     | 3.1%                |
| 12.507   | 7.07151     | 0.3%                |
| 14.710   | 6.01731     | 3.7%                |
| 15.485   | 5.71749     | 1.1%                |
| 16.692   | 5.30693     | 18.2%               |
| 17.342   | 5.10937     | 0.8%                |
| 18.425   | 4.81139     | 1.5%                |
| 19.220   | 4.61413     | 0.9%                |
| 20.360   | 4.35829     | 0.2%                |
| 21.533   | 4.12347     | 0.5%                |
| 21.957   | 4.04491     | 1.6%                |
| 22.233   | 3.98520     | 3.7%                |
| 22.786   | 3.89955     | 0.8%                |
| 23.570   | 3.77161     | 1.6%                |
| 23.871   | 3.72463     | 0.1%                |
| 24.130   | 3.68525     | 0.4%                |
| 24.613   | 3.61398     | 8.2%                |
| 25.163   | 3.53532     | 2.9%                |
| 25.995   | 3.42482     | 0.8%                |
| 26.479   | 3.36346     | 0.3%                |

(Continuación)

| Angulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm$ ) 0.2<br>grados 2-<br>theta | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|---|-------------|------------------------|
| 27.167  | 3.27980     | 1.0%                   |
| 27.764  | 3.21065     | 0.7%                   |
| 28.151  | 3.16739     | 0.2%                   |
| 29.079  | 3.06829     | 0.1%                   |
| 29.885  | 2.98741     | 0.3%                   |
| 30.420  | 2.93802     | 0.8%                   |
| 30.989  | 2.88344     | 0.7%                   |
| 31.318  | 2.85389     | 0.1%                   |
| 31.942  | 2.79951     | 0.1%                   |
| 32.308  | 2.76869     | 0.3%                   |
| 33.247  | 2.69257     | 0.2%                   |
| 33.878  | 2.64385     | 0.3%                   |
| 34.609  | 2.58964     | 0.2%                   |
| 37.394  | 2.40295     | 0.2%                   |
| 38.238  | 2.34830     | 0.2%                   |
| 39.130  | 2.31026     | 0.1%                   |

[0035] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 6 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 2 anterior).

[0036] En algunas realizaciones, el Solvato 6 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a 8,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En otras realizaciones, el solvato 6 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados entre 8,3, 14,7, 16,7, 22,2 y 24,6 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta.

[0037] El Solvato 6 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 6. Como muestra la Figura 6, el Solvato 6 perdió aproximadamente un 4,5% en peso al calentarse entre 120°C y 150°C cuando se calentó a una velocidad de 10°C/min.

[0038] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida es el Solvato 7 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 7 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 7 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

[0039] El XRPD del Solvato 7 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 7 comprende ángulos de reflexión (grados 2-theta  $\pm$  0.2 grados 2-theta), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 3:

Tabla 3. Datos XRPD para Solvato 7

| Angulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm$ 0,2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 8.203  | 10.77038    | 100.0%                 |
| 9.805  | 9.01312     | 0.2%                   |
| 11.160   | 7.92223     | 0.6%                   |
| 14.749   | 6.00130     | 0.7%                   |
| 15.595   | 5.67774     | 0.5%                   |
| 16.475   | 5.37619     | 24.7%                  |
| 18.169   | 4.87864     | 1.0%                   |
| 18.569   | 4.77460     | 0.1%                   |
| 19.087   | 4.64603     | 0.2%                   |
| 21.753   | 4.08233     | 0.3%                   |
| 22.112   | 4.01691     | 0.7%                   |
| 22.478   | 3.95231     | 0.0%                   |
| 23.388   | 3.80053     | 0.3%                   |
| 24.291   | 3.66119     | 0.5%                   |
| 24.649   | 3.60891     | 2.2%                   |
| 24.844   | 3.58089     | 6.9%                   |
| 25.616   | 3.47472     | 0.1%                   |
| 26.159   | 3.40390     | 0.4%                   |
| 27.370   | 3.25590     | 0.4%                   |
| 30.621   | 2.89875     | 0.2%                   |
| 31.289   | 2.85649     | 0.3%                   |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**[0040]** En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 7 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 3 anterior.

**[0041]** En algunas realizaciones, el Solvato 7 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a 8,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta. En otras realizaciones, el Solvato 6 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados entre 8,2, 16,5, 24,6 y 24,8 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta.

**[0042]** El Solvato 7 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 8 cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min. Como muestra la Figura 8, el Solvato 7 perdió aproximadamente un 5% en peso al calentarse entre 100°C y 160°C cuando se calentó a una velocidad de 10°C/min.

**[0043]** En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es el Solvato 8 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 8 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 8 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

**[0044]** El XRPD del Solvato 8 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 9 comprende ángulos de reflexión (grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 4:

Tabla 4. Datos XRPD para Solvato 8

| Ángulo<br>(grados 2-<br>theta ± 0.2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 6.208  | 14.22674    | 100.0%                 |
| 8.243  | 10.71753    | 4.6%                   |
| 9.003  | 9.81441     | 2.5%                   |
| 11.529   | 7.66953     | 47.7%                  |
| 12.499   | 7.07640     | 17.4%                  |
| 12.682   | 6.86687     | 12.8%                  |
| 14.339   | 6.17192     | 2.1%                   |
| 15.049   | 5.88248     | 36.7%                  |
| 15.939   | 5.55674     | 1.2%                   |
| 15.566   | 5.34634     | 37.0%                  |
| 18.130   | 4.88916     | 19.1%                  |
| 18.407   | 4.81608     | 3.2%                   |
| 18.826   | 4.70985     | 74.8%                  |
| 19.448   | 4.58070     | 9.7%                   |
| 20.575   | 4.31325     | 1.5%                   |
| 20.933   | 4.24036     | 1.4%                   |
| 21.825   | 4.06900     | 19.8%                  |
| 22.445   | 3.95741     | 29.3%                  |
| 22.699   | 3.91418     | 3.1%                   |
| 23.404   | 3.79793     | 1.7%                   |
| 24.406   | 3.64422     | 20.4%                  |
| 24.841   | 3.58131     | 10.7%                  |
| 25.238   | 3.52590     | 79.1%                  |
| 25.939   | 3.43227     | 21.7%                  |
| 26.574   | 3.35182     | 2.6%                   |
| 27.201   | 3.27574     | 44.0%                  |
| 28.480   | 3.13151     | 3.6%                   |
| 30.006   | 2.97567     | 6.6%                   |
| 30.899   | 2.89167     | 6.8%                   |
| 31.903   | 2.80289     | 1.1%                   |
| 32.717   | 2.73495     | 2.1%                   |
| 34.733   | 2.58073     | 1.8%                   |
| 35.199   | 2.54762     | 1.2%                   |
| 37.392   | 2.40307     | 3.4%                   |
| 38.470   | 2.33820     | 2.3%                   |

[0045] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 8 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 4 anterior.

[0046] En algunas realizaciones, el Solvato 8 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a 6,2 grados ± 0,2 grados 2-theta. En otras realizaciones, el Solvato 8 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos seleccionados entre 6,2, 11,5, 12,5, 12,9, 15,0, 16,6, 18,8, 21,8, 25,2 y 27,2 ± 0,2 grados 2-theta.

[0047] El Solvato 8 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 10. Como muestra la Figura 10, el Solvato 8 perdió aproximadamente un 11,25% en peso al calentarse entre 90°C y 120°C, y luego perdió un 2,5% adicional en peso entre 130°C y 150°C cuando se calentó a una velocidad de 10°C/min.

[0048] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es el Solvato 9 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 9 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 9 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

[0049] El XRPD del Solvato 9 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 11 comprende ángulos de reflexión (grados 2-theta ± 0.2 grados 2-theta), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5. Datos XRPD para Solvato 9

| Ángulo<br>(grados 2-<br>theta ± 0.2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 7.235  | 12.20810    | 100.0%                 |
| 10.120   | 8.73340     | 1.9%                   |
| 11.843   | 7.46678     | 1.9%                   |
| 14.038   | 6.30387     | 1.0%                   |
| 14.541   | 6.08681     | 9.8%                   |
| 15.678   | 5.64765     | 12.1%                  |
| 16.405   | 5.39902     | 8.3%                   |
| 18.971   | 4.67421     | 10.6%                  |
| 19.686   | 4.50594     | 1.5%                   |
| 20.059   | 4.41431     | 1.0%                   |
| 20.441   | 4.34123     | 0.5%                   |
| 22.404   | 3.96518     | 12.5%                  |
| 23.484   | 3.78519     | 1.9%                   |
| 23.871   | 3.72462     | 3.0%                   |
| 24.192   | 3.67590     | 3.8%                   |
| 24.794   | 3.58802     | 1.5%                   |
| 25.165   | 3.53604     | 4.3%                   |
| 26.211   | 3.39727     | 4.5%                   |
| 26.899   | 3.31189     | 3.5%                   |
| 28.259   | 3.15550     | 1.5%                   |
| 29.357   | 3.03992     | 3.2%                   |
| 30.272   | 2.95011     | 0.5%                   |

[0050] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 5 anterior).

[0051] En algunas realizaciones, el Solvato 9 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a 7,2 grados ± 0,2 grados 2-theta. En otras realizaciones, el Solvato 9 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o picos seleccionados entre 7,2, 14,5, 15,7, 19,0, 22,4, 25,2 y 26,2 ± 0,2 grados 2-theta.

[0052] El Solvato 9 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 12 cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min. Como muestra la Figura 12, el solvato 9 perdió aproximadamente un 7,5% en peso al calentarse entre 100°C y 160°C cuando se calentó a una velocidad de 10°C/min.

[0053] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es Solvato 3 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 3 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 3 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

[0054] El XRPD de Solvato 3 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 13 comprende ángulos de reflexión (grados 2-theta ± 0.2 grados 2-theta), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 6:

Tabla 6. Datos XRPD para Solvato 3

| Angulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm$ 0,2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 8.042  | 10.98464    | 100.0%                 |
| 9.790  | 9.02769     | 2.3%                   |
| 10.732   | 8.23722     | 1.5%                   |
| 11.042   | 8.00621     | 5.8%                   |
| 12.492   | 7.08006     | 0.6%                   |
| 14.419   | 6.13794     | 0.8%                   |
| 14.620   | 6.05420     | 9.0%                   |
| 15.299   | 5.78669     | 2.9%                   |
| 16.166   | 5.47837     | 10.1%                  |
| 16.300   | 5.43373     | 9.7%                   |
| 17.097   | 5.18200     | 0.8%                   |
| 17.851   | 4.96496     | 2.5%                   |
| 18.400   | 4.81788     | 0.6%                   |
| 18.976   | 4.67296     | 3.5%                   |
| 19.521   | 4.54378     | 0.3%                   |
| 20.301   | 4.37095     | 0.8%                   |
| 20.984   | 4.23009     | 0.5%                   |
| 21.273   | 4.17339     | 4.3%                   |
| 21.721   | 4.08828     | 16.6%                  |
| 22.221   | 3.99739     | 1.2%                   |
| 22.627   | 3.92661     | 1.7%                   |
| 23.031   | 3.85859     | 8.7%                   |
| 23.415   | 3.79622     | 0.9%                   |
| 23.652   | 3.75862     | 0.4%                   |
| 24.279   | 3.66306     | 32.6%                  |
| 25.172   | 3.53605     | 1.1%                   |
| 25.893   | 3.43825     | 6.1%                   |
| 26.567   | 3.34861     | 0.4%                   |
| 27.003   | 3.29932     | 4.6%                   |
| 27.712   | 3.21656     | 0.7%                   |
| 28.879   | 3.08910     | 0.7%                   |
| 29.145   | 3.06149     | 1.6%                   |
| 29.477   | 3.02780     | 0.3%                   |
| 30.133   | 2.96340     | 4.9%                   |
| 30.311   | 2.94641     | 2.5%                   |
| 30.878   | 2.89351     | 0.9%                   |
| 31.865   | 2.80503     | 0.3%                   |
| 32.345   | 2.76560     | 0.4%                   |
| 32.608   | 2.74392     | 0.8%                   |
| 33.183   | 2.69761     | 0.8%                   |
| 33.853   | 2.64578     | 0.4%                   |
| 34.569   | 2.59257     | 0.3%                   |

[0055] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 3 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 6 anterior.

5 [0056] En algunas realizaciones, el Solvato 3 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a  $8,0 \text{ grados} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ ). En otras realizaciones, el Solvato 3 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos seleccionados entre 8,0, 14,6, 16,2, 16,3, 21,7, 23,0, 24,3 y  $25,9 \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ .

10 [0057] El Solvato 3 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 14 cuando se calienta a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Como muestra la figura 14, el solvato 3 perdió aproximadamente un 5,7% en peso al calentarse entre  $100^\circ\text{C}$  y  $140^\circ\text{C}$  cuando se calentó a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

15 [0058] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es Solvato 1 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 1 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 1 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

[0059] El XRPD de Solvato 1 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 15 comprende ángulos de reflexión ( $\text{grados } 2\text{-theta} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ ), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 7 a continuación:

20 **Tabla 7. Datos XRPD del Solvato 1**

| Ángulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm 0,2$<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 5,321  | 16,56363    | 25,3%                  |
| 7,240  | 12,28007    | 100,0%                 |
| 8,083  | 10,92932    | 10,9%                  |
| 10,070   | 8,77715     | 5,7%                   |
| 11,036   | 8,01366     | 20,5%                  |
| 12,042   | 7,34380     | 11,7%                  |
| 14,576   | 6,07233     | 36,9%                  |
| 14,766   | 5,98655     | 36,8%                  |
| 15,644   | 5,66956     | 34,6%                  |
| 16,438   | 5,39826     | 11,9%                  |
| 18,968   | 4,67504     | 11,7%                  |
| 21,620   | 4,10708     | 12,2%                  |
| 22,339   | 3,97657     | 33,8%                  |
| 23,793   | 3,73663     | 12,5%                  |
| 26,079   | 3,41415     | 16,2%                  |
| 29,258   | 3,04936     | 14,6%                  |

50 [0060] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 1 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 7 anterior.

55 [0061] En algunas realizaciones, el Solvato 1 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a  $7,2 \text{ grados} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ . En otras realizaciones, el Solvato 1 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados entre 7,2, 11,0, 14,6, 14,8, 15,6 y  $22,3 \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ .

60 [0062] El Solvato 1 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 16 cuando se calienta a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Como muestra la Figura 16, el Solvato 1 perdió aproximadamente un 7,5% en peso al calentarse entre  $80^\circ\text{C}$  y  $160^\circ\text{C}$  cuando se calentó a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

[0063] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es Solvato 2 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 2 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 2 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

65 [0064] El XRPD de Solvato 2 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 17 comprende ángulos de reflexión ( $\text{grados } 2\text{-theta} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ ), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8. Datos XRPD para Solvato 2

| Angulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm$ 0.2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 7.257  | 12.17130    | 39.4%                  |
| 7.950  | 11.11181    | 100.0%                 |
| 9.069  | 9.74359     | 29.4%                  |
| 10.120   | 8.73398     | 49.9%                  |
| 11.446   | 7.72466     | 15.6%                  |
| 11.813   | 7.48553     | 10.8%                  |
| 12.770   | 6.92647     | 10.2%                  |
| 13.406   | 6.56952     | 7.1%                   |
| 13.901   | 6.36563     | 6.2%                   |
| 14.577   | 6.07180     | 8.8%                   |
| 15.226   | 5.81446     | 3.9%                   |
| 15.682   | 5.64641     | 17.6%                  |
| 16.391   | 5.40361     | 30.8%                  |
| 16.610   | 5.33285     | 24.6%                  |
| 17.178   | 5.16789     | 12.7%                  |
| 17.548   | 5.05001     | 11.8%                  |
| 17.779   | 4.96467     | 27.0%                  |
| 18.350   | 4.83103     | 3.2%                   |
| 18.745   | 4.73009     | 18.5%                  |
| 19.098   | 4.64348     | 61.1%                  |
| 19.307   | 4.59362     | 35.4%                  |
| 19.668   | 4.50998     | 16.2%                  |
| 20.254   | 4.38063     | 12.8%                  |
| 21.332   | 4.16186     | 32.5%                  |
| 21.739   | 4.06487     | 7.0%                   |
| 21.948   | 4.04641     | 5.9%                   |
| 22.372   | 3.97073     | 15.4%                  |
| 23.460   | 3.78890     | 11.7%                  |
| 23.696   | 3.75177     | 15.2%                  |
| 24.214   | 3.67262     | 45.0%                  |
| 25.025   | 3.55546     | 25.3%                  |
| 25.831   | 3.44628     | 15.8%                  |
| 26.110   | 3.41018     | 14.9%                  |
| 26.302   | 3.38570     | 9.4%                   |
| 26.952   | 3.30549     | 5.9%                   |
| 27.600   | 3.22931     | 20.9%                  |
| 28.074   | 3.17587     | 6.5%                   |
| 28.682   | 3.10992     | 4.0%                   |
| 29.255   | 3.06027     | 4.3%                   |
| 32.325   | 2.76722     | 5.7%                   |
| 33.186   | 2.69743     | 3.2%                   |
| 37.798   | 2.37819     | 4.5%                   |

[0065] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 2 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 8 anterior.

5 [0066] En algunas realizaciones, el Solvato 2 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a  $8,0 \text{ grados} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ . En otras realizaciones, el Solvato 2 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos seleccionados entre 7,3, 8,0, 9,1, 10,1, 19,1, 19,3, 21,3 y  $24,2 \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ .

10 [0067] El solvato 2 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 18 cuando se calienta a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Como muestra la Figura 18, el solvato 1 perdió aproximadamente un 6% en peso al calentarse entre  $90^\circ\text{C}$  y  $150^\circ\text{C}$  cuando se calentó a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

15 [0068] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es Solvato 4 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 4 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 4 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la figura 19.

20 [0069] El XRPD del Solvato 4 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 19 comprende ángulos de reflexión ( $\text{grados } 2\text{-theta} \pm 0.2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ ), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 9 a continuación:

Tabla 9. Datos XRPD para Solvato 4

| Ángulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm 0.2$<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 6.648  | 13.28468    | 29.8%                  |
| 8.803  | 10.03701    | 29.7%                  |
| 9.774  | 9.04171     | 81.2%                  |
| 10.065   | 8.78084     | 95.7%                  |
| 10.912   | 8.10167     | 63.9%                  |
| 12.352   | 7.16027     | 50.1%                  |
| 12.903   | 6.88559     | 37.0%                  |
| 16.485   | 5.37310     | 26.2%                  |
| 17.284   | 5.12629     | 48.7%                  |
| 18.260   | 4.85468     | 35.1%                  |
| 18.536   | 4.78289     | 27.8%                  |
| 19.019   | 4.66253     | 36.7%                  |
| 19.623   | 4.52033     | 30.9%                  |
| 20.291   | 4.37303     | 50.9%                  |
| 20.867   | 4.25362     | 80.8%                  |
| 21.220   | 4.18366     | 100.0%                 |
| 21.939   | 4.04809     | 32.9%                  |
| 22.570   | 3.93635     | 71.8%                  |
| 23.370   | 3.80335     | 42.5%                  |
| 24.098   | 3.69002     | 25.0%                  |
| 24.860   | 3.58013     | 34.9%                  |
| 25.301   | 3.51726     | 23.9%                  |
| 26.139   | 3.40641     | 30.4%                  |
| 28.080   | 3.17525     | 24.8%                  |

[0070] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 4 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 9 anterior.

5 [0071] En algunas realizaciones, el Solvato 4 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a  $21,2 \text{ grados} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ . En otras realizaciones, el Solvato 4 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos seleccionados entre 9,8, 10,1, 10,9, 17,3, 20,9, 21,2 y  $22,6 \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ .

10 [0072] El Solvato 4 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 20 cuando se calienta a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Como muestra la Figura 20, el solvato 4 perdió aproximadamente un 4,5% en peso al calentarse entre  $60^\circ\text{C}$  y  $160^\circ\text{C}$  cuando se calentó a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

15 [0073] En otros aspectos de la presente divulgación, la forma sólida de 9-ING-41 es Solvato 5 de 9-ING-41. En otros aspectos, la forma sólida es Solvato 5 de 9-ING-41 sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida de 9-ING-41. El Solvato 5 de 9-ING-41 puede caracterizarse por XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

20 [0074] El XRPD del Solvato 5 de 9-ING-41 mostrado en la Figura 21 comprende ángulos de reflexión ( $\text{grados } 2\text{-theta} \pm 0,2 \text{ grados } 2\text{-theta}$ ), espaciamentos de línea (Valores d), e intensidades relativas mostradas en la Tabla 10 a continuación:

**Tabla 10. Datos XRPD para Solvato 5**

| Ángulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm 0,2$<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 5.447  | 18.20985    | 10.4%                  |
| 8.102  | 10.90342    | 100.0%                 |
| 9.967  | 8.86726     | 4.1%                   |
| 10.329   | 8.56723     | 0.6%                   |
| 11.247   | 7.86076     | 4.6%                   |
| 12.549   | 7.04818     | 0.9%                   |
| 14.778   | 5.98979     | 9.2%                   |
| 15.063   | 5.87698     | 1.5%                   |
| 16.340   | 5.42038     | 19.6%                  |
| 16.517   | 5.36276     | 4.3%                   |
| 16.846   | 5.25883     | 2.4%                   |
| 17.345   | 5.10862     | 1.1%                   |
| 18.101   | 4.89090     | 2.0%                   |
| 19.252   | 4.60649     | 2.0%                   |
| 20.428   | 4.34393     | 0.7%                   |
| 20.809   | 4.26528     | 0.6%                   |
| 21.299   | 4.16830     | 2.7%                   |
| 21.583   | 4.11410     | 12.5%                  |
| 22.107   | 4.01775     | 5.1%                   |
| 22.259   | 3.98069     | 2.1%                   |
| 22.534   | 3.94256     | 2.1%                   |
| 22.959   | 3.87051     | 2.0%                   |
| 23.617   | 3.76420     | 1.2%                   |
| 24.044   | 3.69818     | 19.2%                  |
| 24.645   | 3.60941     | 4.2%                   |
| 24.893   | 3.57396     | 2.2%                   |
| 25.329   | 3.51351     | 0.9%                   |
| 25.495   | 3.49101     | 0.9%                   |
| 26.133   | 3.40721     | 0.7%                   |

(Continuación)

| Ángulo<br>(grados 2-<br>theta $\pm$ 0,2<br>grados 2-<br>theta) | Valor d (Å) | Intensidad<br>relativa |
|--|-------------|------------------------|
| 25.671   | 3.33985     | 2.3%                   |
| 27.275   | 3.26706     | 1.9%                   |
| 28.052   | 3.17827     | 1.1%                   |
| 28.996   | 3.07589     | 0.9%                   |
| 29.322   | 3.04346     | 0.5%                   |
| 30.051   | 2.97125     | 2.8%                   |
| 31.481   | 2.83952     | 0.9%                   |

**[0075]** En algunas realizaciones de la presente divulgación, el Solvato 5 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico en uno de los ángulos enumerados en la Tabla 10 anterior.

**[0076]** En algunas realizaciones, el Solvato 5 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende un pico a  $8,1$  grados  $\pm$   $0,2$  grados 2-theta. En otras realizaciones, el Solvato 4 de 9-ING-41 se caracteriza por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados entre  $5,4$ ,  $8,1$ ,  $14,8$ ,  $16,3$ ,  $21,6$  y  $24,0 \pm 0,2$  grados 2-theta.

**[0077]** El Solvato 5 de 9-ING-41 puede caracterizarse por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 22 cuando se calienta a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Como muestra la Figura 22, el solvato 1 perdió aproximadamente un  $2,5\%$  en peso al calentarse entre  $115^\circ\text{C}$  y  $130^\circ\text{C}$  cuando se calentó a una velocidad de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

**[0078]** En algunos aspectos, la presente divulgación se dirige a la 9-ING-41 amorfa. La 9-ING-41 amorfa se caracteriza por la ausencia de picos discernibles en un difractograma XRPD.

**[0079]** En algunos aspectos, la presente divulgación se dirige a procesos para preparar las formas sólidas de 9-ING-41 divulgadas. En algunos aspectos, el proceso comprende concentrar una solución de 9-ING-41 disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes.

**[0080]** En algunos aspectos, la presente divulgación pertenece a procesos para preparar la Forma Cristalina I de 9-ING-41. En algunas realizaciones, el proceso comprende la etapa de concentrar (por ejemplo, in vacuo o por evaporación) una solución de 9-ING-41 disuelta en una mezcla de acetato de etilo/diclorometano/éter de petróleo. En algunas realizaciones, la relación de volúmenes de acetato de etilo, diclorometano y éter de petróleo es de aproximadamente 1:1:5.

**[0081]** En otras realizaciones, el proceso para preparar la Forma Cristalina I de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar (p. ej., in vacuo o mediante evaporación) una disolución de 9-ING-41, en la que dicha disolución es una disolución de 9-ING-41 en acetato de etilo; 2-propanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; 2-metil-1-propanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; 1-butanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; 3-metilbutanol/tetrahidrofurano (THF) en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; THF/agua en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; acetonitrilo/agua en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; metil t-butil éter (MTBE)/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; o agua/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1.

**[0082]** En otras realizaciones, el proceso para preparar la Forma Cristalina I de 9-ING-41 comprende calentar uno o más de los Solvatos 1-9 a una temperatura suficiente y durante un tiempo suficiente para eliminar el disolvente y producir la Forma I.

**[0083]** La presente divulgación también abarca procesos para preparar solvatos de 9-ING-41, y en particular Solvatos 1-9. En algunas realizaciones, el proceso para preparar Solvato 6 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar (por ejemplo, in vacuo o mediante evaporación) una solución de 9-ING-41 en etanol/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1, o etanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, el proceso de preparación del Solvato 6 de 9-ING-41 comprende la etapa de disolución de la Forma I de 9-ING-41 en etanol.

5 **[0084]** En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 7 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar (p. ej., in vacuo o por evaporación) una solución de 9-ING-41 en metanol/THF en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; metanol/acetonitrilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; metanol/MTBE en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; metanol/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; y metanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, el proceso de preparación del Solvato 7 de 9-ING-41 comprende la etapa de disolución de la Forma I de 9-ING-41 en metanol.

10 **[0085]** En otras realizaciones, el proceso de preparación del Solvato 8 de 9-ING-41 comprende la etapa de disolución de la Forma I de 9-ING-41 en acetato de etilo.

15 **[0086]** En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 9 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar (p. ej., in vacuo o mediante evaporación) una solución de 9-ING-41 en acetona, acetonitrilo/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; MTBE/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; o acetona/agua en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, el proceso de preparación del Solvato 8 de 9-ING-41 comprende la etapa de disolución de la Forma I de 9-ING-41 en acetona.

20 **[0087]** En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 3 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar (p. ej., in vacuo o mediante evaporación) una solución de 9-ING-41 en 2-metil-1-propanol/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1: 1; o 1-butanol/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1: 1.

25 **[0088]** En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 1 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar (por ejemplo, in vacuo o mediante evaporación) una solución de 9-ING-41 en acetona/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1: 1. En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 2 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar una solución de 9-ING-41 en acetona/tolueno en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 4 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar una solución de 9-ING-41 en 2-propanol/THF en una relación de volúmenes de aproximadamente 1: 1. En otras realizaciones, el proceso para preparar Solvato 5 de 9-ING-41 comprende el paso de concentrar una solución de 9-ING-41 en 2-propanol/acetona en una relación de volúmenes de aproximadamente 1: 1.

30 **[0089]** La presente divulgación también abarca procesos para preparar 9-ING-41 amorfa. En algunas realizaciones, la 9-ING-41 amorfa se prepara mediante un proceso que comprende la etapa de enfriamiento rápido de la 9-ING-41 fundida hasta aproximadamente 0°C. En otras realizaciones, la 9-ING-41 amorfa se prepara mediante un proceso que comprende los pasos de calentar la 9-ING-41 hasta aproximadamente 260°C a una velocidad de 10°C/min, enfriar la muestra hasta aproximadamente -40°C y volver a calentarla hasta aproximadamente 260°C a 10°C/min, y enfriarla hasta aproximadamente 40°C. En otras realizaciones, la 9-ING-41 amorfa se prepara mediante un proceso que comprende el paso de concentrar (p. ej., in vacuo o mediante evaporación) una solución de 9-ING-41 en: etanol/acetonitrilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; etanol/tolueno en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; 2-propanol/acetonitrilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; 2-metil-1-propanol/acetonitrilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1, o MTBE/tolueno en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1.

35 **[0090]** En otro aspecto, la presente divulgación abarca composiciones farmacéuticas que comprenden una forma sólida de 9-ING-41 de la presente divulgación y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables serán conocidos por los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente. Las formas de administración representativas incluyen comprimidos, cápsulas, cápsulas, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, suspensiones coloidales o de otro tipo, emulsiones, perlas, gránulos, micropartículas, nanopartículas y combinaciones de las mismas. La cantidad de composición administrada dependerá del sujeto a tratar, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección a tratar, de la forma de administración y del criterio del médico prescriptor. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la Forma Cristalina I de 9-ING-41 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 **[0091]** La presente divulgación también abarca formulaciones estériles en solución acuosa u orgánica de 9-ING-41 en las que la formulación se prepara a partir de una forma sólida de 9-ING-41 de la presente divulgación. Así, en algunos aspectos, la presente divulgación comprende un proceso de preparación de una composición farmacéutica que es una solución que comprende 9-ING-41. En algunas realizaciones, el método de preparación de una composición farmacéutica que comprende una solución de 9-ING-41 comprende disolver una forma sólida de 9-ING-41 de la presente divulgación en un disolvente o mezcla de disolventes. En algunas realizaciones, el método comprende disolver la Forma I cristalina de 9-ING-41 en un disolvente acuoso, un disolvente no acuoso, o una mezcla de disolventes acuosos y/o no acuosos. El disolvente acuoso, el disolvente no acuoso o la mezcla de disolventes acuosos y/o no acuosos en las realizaciones pueden contener otros ingredientes disueltos, como por ejemplo, polietilenglicoles, alcohol bencílico, polisorbatos, succinatos de tocoferil polietilenglicol, así como otros tensioactivos, solubilizantes u otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Así, en algunas realizaciones, el proceso comprende disolver la Forma I cristalina de 9-ING-41 en un disolvente acuoso.

60 **[0092]** Las formas en estado sólido de 9-ING-41 aquí definidas, así como las composiciones o formulaciones farmacéuticas de las mismas, pueden utilizarse como medicamentos, en particular para el tratamiento del cáncer, incluidos

los cánceres de cerebro, pulmón, mama, ovario, vejiga, neuroblastoma, renal y páncreas, así como para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas.

5 [0093] Habiendo descrito la divulgación con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones resultarán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la especificación. La divulgación se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Será evidente para los expertos en la materia que pueden practicarse muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos, sin apartarse del ámbito de la divulgación que está delimitado por las reivindicaciones adjuntas.

10 **Métodos Analíticos**

**ANÁLISIS XRPD**

15 [0094] Los análisis XRPD se realizaron utilizando un difractor de rayos X (Bruker D8 advance) equipado con un detector LynxEye. A continuación se enumeran los parámetros del instrumento.

Escaneo: 3° (2θ) to 40° (2θ)  
 Incremento: 0,02° (2θ)  
 Velocidad de escaneo: 0,3 seg/paso  
 Tensión: 40KV  
 Actual: 40 mA  
 Rotación: En  
 Portamuestras: Portamuestras de fondo cero

25 **ANÁLISIS TGA**

[0095] Los análisis TGA se llevaron a cabo en un TA Instruments TGA Q500. Las muestras se colocaron en un recipiente de aluminio abierto alquitranado y se calentaron desde la temperatura ambiente hasta la temperatura final a una velocidad de 10°C/min.

30 **ANÁLISIS DSC**

[0096] Los análisis DSC se realizaron en un TA Instruments Q200. Se colocó una muestra en peso en un plato TA DSC y se calentó hasta la temperatura final a una velocidad de 10°C/min.

35 **ANÁLISIS DVS**

[0097] Los análisis DVS se realizaron en un IGAcorp (HidenIsochema Ltd.). Para una prueba isotérmica, la temperatura de la cámara se mantuvo mediante un baño de agua a 25,0±1,0°C constantes.

40 **Análisis HPLC**

[0098] La solubilidad de las formas polimórficas de 9-ING-41 en agua o tampones se determinó mediante HPLC en las siguientes condiciones:

45 Instrumento: Agilent 1260 Serie Infinity  
 Diluyente: Acetonitrilo  
 Caudal: 1,5 mL/min  
 Fase móvil: A: 0,05% TFA en agua  
 50 B: 0,05%TFA en acetonitrilo  
 Volumen de inyección: 1 µL  
 Columna: XDB-C18, 4.6\*50mm, 1.8µm  
 Temperatura de la columna: 40°C  
 Detección: 220 nm  
 55 Tiempo de Ejecución: 8 minutos (2 minutos de retraso para la siguiente inyección)  
 Gradiente (T/B%): 0.0/70, 6.0/100,8.0/100

[0099] La solubilidad de las formas polimórficas de 9-ING-41 en acetonitrilo al 30% en agua se determinó mediante HPLC en las siguientes condiciones:

60 Instrumento: Agilent 1260 Serie Infinity  
 Diluyente: 30% solución acuosa de acetonitrilo  
 Caudal: 1,5 mL/min  
 Fase móvil: A: 0,05% TFA en agua  
 65 B: 0,05%TFA en acetonitrilo  
 Volumen de inyección: 5µL

Columna: XDB-C18, 4.6\*50mm, 1.8  $\mu$ m  
 Temperatura de la columna: 40 °C  
 Detección: 220 nm  
 Tiempo de Ejecución: 8 minutos (2 minutos de retraso para la siguiente inyección)  
 Gradiente (T/B%): 0.0/70, 6.0/100, 8.0/100

**Ejemplos**

**Ejemplo 1: Preparación de 9-ING-41**

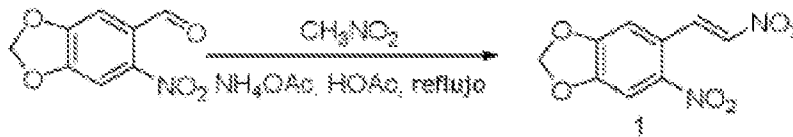
[0100] La 9-ING-41 cruda puede obtenerse por los métodos generales descritos en la Patente de EE.UU Número 8,207,216 , y en Gaisina et al., From a Natural Product Lead to the Identification of Potent and Selective Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Inhibitors That Suppress Proliferation and Survival of Pancreatic Cancer Cells, J. Med. Chem. 2009, 52, 1853-1863.

**Ejemplo 2: Preparación de la Forma Cristalina I de 9-ING-41**

[0101] La Forma Cristalina I de 9-ING-41 también puede prepararse como sigue.

Síntesis del Intermedio 1

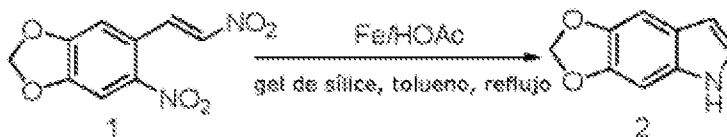
[0102]



[0103] En un matraz de fondo redondo de 3 L y 4 cuellos, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 6-nitro-2H-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído (200 g, 1,02 mol, 1,00 equiv), acetato de amonio (200 g, 2,59 mol, 2,53 equiv), ácido acético (2 L) y nitrometano (313 g, 5,13 mol, 5,00 equiv). La solución se agitó durante 12 h a 100°C. La reacción se repitió tres veces. Las soluciones se combinaron y se diluyeron con 20 L de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 L de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla se lavó con 3x10 L de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Se obtuvieron 450 g (bruto) de 5-nitro-6-[(E)-2-nitroetenil]-2H-1,3-benzodioxol (1) como sólido verde oscuro.

Síntesis del Intermedio 2

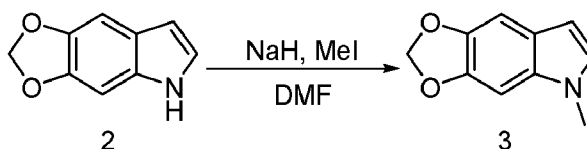
[0104]



[0105] Se añadió lentamente Fe (120 g, 2,14 mol, 17,01 equiv) en porciones a una suspensión de 5-nitro-6-[(Z)-2-nitroetenil]-2H-1,3-benzodioxol (30 g, 125,97 mmol, 1,00 equiv), gel de sílice (120 g) en ácido acético (300 mL), tolueno (200 mL) y ciclohexano (400 mL) a 80oC bajo nitrógeno. La mezcla negra resultante se agitó durante 8h a 80oC. La reacción se repitió diez veces. Se combinaron las mezclas de reacción. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 67,3 g (33%) de 2H, 5H-[1, 3] dioxolo [4, 5-f] indol (2) como sólido blanquecino.

Síntesis del Intermedio 3

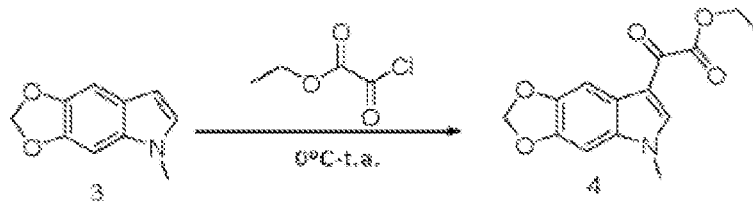
[0106]



**[0107]** Se añadió hidruro sódico (19,9 g, 497,50 mmol, 1,18 equiv, 60%) en porciones a una solución de 2H,3H,5H-furo[2,3-f]indol (67,3 g, 422,78 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (1,3 L) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y se añadió gota a gota  $\text{CH}_3\text{I}$  (70,9 g, 499,51 mmol, 1,18 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se apagó añadiendo 1 L de agua helada. La solución resultante se extrajo con 3×1 L de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla se lavó con 3×1 L de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 71 g (97%) de 5-metil-2H,3H,5H-furo[2,3-f]indol (**3**) como sólido amarillo claro.

10 Síntesis del Intermedio 4

**[0108]**

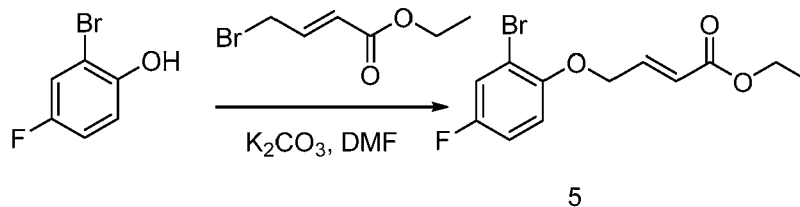


**[0109]** Se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (220 g, 1,61 mol, 3,96 equiv) a una solución de 5-metil-2H,3H,5H-furo[2,3-f]indol (70,4 g, 406,44 mmol, 1,00 equiv) en éter etílico (1,6 L) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se apagó lentamente añadiendo 2 L de agua helada y el pH de la solución resultante se ajustó a 9 mediante  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La mezcla resultante se extrajo con 3×1,5 L de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 92,8 g (84%) de 2-[5-metil-2H,3H,5H-furo[2,3-f]indol-7-il]-2-oxoacetato de etilo (**4**) como sólido amarillo claro.

**[0110]** 1H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.28 (s, 4H), 7.56 (s, 4H), 7.27 (s, 4H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (s, 8H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 7H), 3.85 (s, 11H), 3.35 (s, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 11H), 1.25 (s, 2H).

35 Síntesis del Intermedio 5

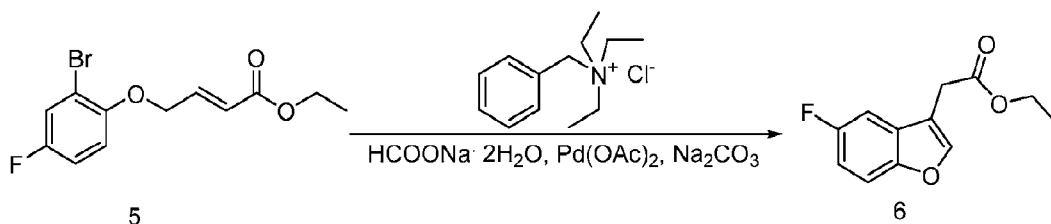
**[0111]**



**[0112]** En un matraz de fondo redondo de 10 L y 4 cuellos se colocó 2-bromo-4-fluorofenol (500 g, 2,62 mol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 L), carbonato potásico (1253 g, 9,07 mol, 3,46 equiv) y (2E)-4-bromobut-2-enoato de etilo (1010 g, 5,23 mol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. A continuación, se apagó la reacción añadiendo 15 L de agua y se extrajo con 3×10 L de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 4×20 L de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 500 g (63%) de (2E)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (**5**) como sólido blanco.

55 Síntesis del Intermedio 6

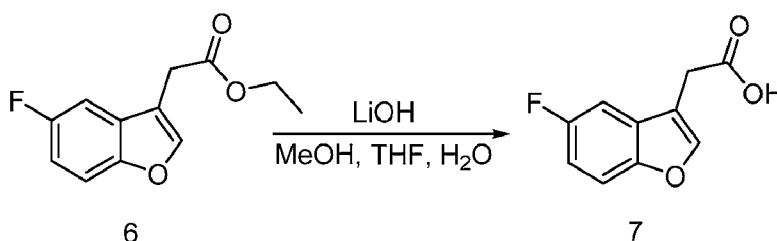
**[0113]**



[0114] En un matraz de fondo redondo de 2 L y 3 cuellos, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2E)-4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)but-2-enoato de etilo (125 g, 412,37 mmol, 1.00 equiv), cloruro de benciltrietilazonio (99 g, 434,64 mmol, 1,05 equiv), formiato sódico dihidratado (45,1 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,9 g, 12,92 mmol, 0,03 equiv), carbonato sódico (92 g, 868,01 mmol, 2,10 equiv) y N,N-dimetilformamida (1,25 L). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80°C. La reacción se repitió cuatro veces. Se combinaron las mezclas de reacción y se filtraron los sólidos. El filtrado se diluyó con 10 L de salmuera y se extrajo con 3x5 L de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 4x6 L de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 258 g (bruto) de 2-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)acetato de etilo (**6**) como aceite amarillo claro.

## Síntesis del Intermedio 7

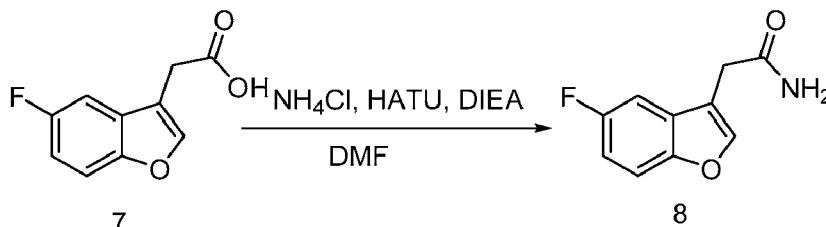
[0115]



[0116] En un matraz de fondo redondo de 5 L se colocó 2-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)acetato de etilo (147 g, 661,53 mmol, 1,00 equiv), metanol (1 L), tetrahidrofurano (1 L), agua (1 L) y LiOH (47,7 g, 1,99 mol, 3,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se repitió dos veces. La mezcla se concentró al vacío y se extrajo con 1 L de diclorometano. La capa acuosa se recogió y el pH de la capa se ajustó a 1~3 mediante cloruro de hidrógeno (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x1 L de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 160 g (62%) de ácido 2-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)acético (**7**) como sólido blanco.

## Síntesis del Intermedio 8

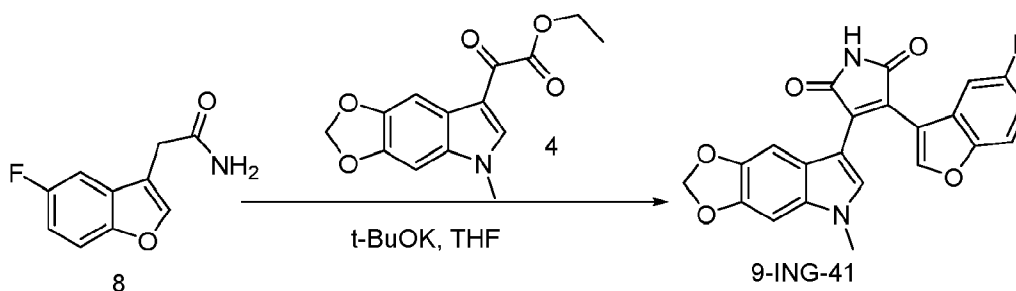
[0117]



[0118] En un matraz de fondo redondo de 10 L se colocó ácido 2-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)acético (160 g, 824,1 mmol, 1,00 equiv), NH<sub>4</sub>Cl (436 g, 8,16 mol, 9,89 equiv), N,N-dimetilformamida (6 L), DIEA (1064 g, 8,24 mol, 9,99 equiv) y HATU (376 g, 988,88 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 10 L de agua. Los sólidos se recogieron por filtración para dar en 126 g (78%) de 2-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)acetamida (**8**) como sólido blanco.

## Síntesis de 9-ING-41 en Forma Cristalina I

[0119]



[0120] Se añadió gota a gota t-BuOK (1200 mL, 1 mol/L en THF) a una solución de 2-[5-metil-2H,3H,5H-furo[2,3-f]indol-7-il]-2-oxoacetato de etilo (100 g, 365.9 mmol, 1,00 equiv), 2-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)acetamida (72 g, 372,7 mmol, 1,02 equiv) en tetrahidrofurano (3 L) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se vertió en 2 L de NH<sub>4</sub>Cl (solución saturada en agua) y se extrajo con 4x2 L de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/diclorometano/éter de petróleo (1/1/5). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 107,9 g (74%) de 3-(5-fluoro-1-benzofurano-3-il)-4-[5-metil-2H,5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il]-2,5-dihidro-1H-pirrol-2,5-diona como sólido rojo. Este sólido rojo es la Forma Cristalina I de 9-ING-41. MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> = 405.

### Ejemplo 3: Preparación de la Forma Cristalina I de 9-ING-41

[0121] La Forma Cristalina I de 9-ING-41 también se preparó por evaporación lenta de una solución de 9-ING-41 como sigue. Se pesaron unos 30-105 mg del sólido 9-ING-41 en viales de vidrio. Cada vial se llenó con 3 mL de un único disolvente. Se filtraron manualmente 2 mL de las soluciones o suspensiones farmacológicas resultantes en viales de vidrio limpios utilizando jeringas de plástico no contaminantes equipadas con cartuchos filtrantes de nailon de 0,22 µm. A continuación, los filtrados resultantes se 1) cubrieron con una película con agujero de alfiler y se evaporaron en una campana de humos de laboratorio en condiciones ambientales; o 2) se mezclaron en mezclas binarias en las que cada mezcla contiene volúmenes iguales de dos filtrados diferentes. A continuación, las mezclas binarias se cubrieron con una película con agujero de alfiler y se evaporaron en una campana de humos de laboratorio en condiciones ambientales, obteniéndose la forma cristalina sólida I de 9-ING-41. Este procedimiento se utilizó para preparar la Forma Cristalina I de 9-ING-41 a partir de los siguientes disolventes o mezclas de disolventes:

acetato de etilo  
 2-propanol:acetato de etilo  
 2-metil-1-propanol:acetato de etilo  
 1-butanol:acetato de etilo  
 3-metilbutanol:tetrahidrofurano ("THF")  
 3-metilbutanol:acetato de etilo  
 THF:agua  
 acetonitrilo:water  
 metil t-butil éter ("MTBE"):acetato de etilo  
 agua: acetato de etilo

### Ejemplo 4: Preparación de Solvato 6 de 9-ING-41

[0122] El método expuesto anteriormente en el Ejemplo 3 se utilizó para preparar el Solvato 6 de 9-ING-41 a partir de etanol:acetona y etanol:acetato de etilo.

[0123] El Solvato 6 de 9-ING-41 también se preparó disolviendo la Forma I de 9-ING-41 en etanol durante tres días.

### Ejemplo 5: Preparación de Solvato 7 de 9-ING-41

[0124] El método expuesto anteriormente en el Ejemplo 3 se usó para preparar el Solvato 7 de 9-ING-41 a partir de metanol/THF; metanol/acetonitrilo; metanol/MTBE; metanol/acetona; y metanol/acetato de etilo.

[0125] El Solvato 7 de 9-ING-41 también se preparó disolviendo la Forma I de 9-ING-41 en metanol durante tres días.

### Ejemplo 6: Preparación de Solvato 8 de 9-ING-41

[0126] El Solvato 8 de 9-ING-41 se preparó disolviendo la Forma I de 9-ING-41 en acetato de etilo durante tres días.

### Ejemplo 7: Preparación de Solvato 9 de 9-ING-41

[0127] El método expuesto anteriormente en el Ejemplo 3 se utilizó para preparar Solvato 9 de 9-ING-41 a partir de acetonitrilo/acetona, MTBE/acetona; Acetona/agua, y acetona pura.

[0128] El Solvato 9 de 9-ING-41 también se preparó disolviendo la Forma I de 9-ING-41 en acetona durante tres días.

### Ejemplo 8: Preparación de Solvato 3 de 9-ING-41

[0129] El método expuesto anteriormente en el Ejemplo 3 se utilizó para preparar Solvato 3 de 9-ING-41 a partir de 2-metil-1-propanol/acetona; y 1-butanol/acetona.

**Ejemplo 9: Preparación de los solvatos 1, 2, 4 y 5 de 9-ING-41**

[0130] El método expuesto anteriormente en el Ejemplo 3 se utilizó para preparar los Solvatos 1, 2, 4 y 5 de 9-ING-41 a partir de los disolventes que se muestran a continuación:

**Solvato 1:** acetona/acetato de etilo

**Solvato 2:** acetona/tolueno

**Solvato 4:** 2-propanol/THF

**Solvato 5:** 2-propanol/acetone

**Ejemplo 10. Estudios de solubilidad acuosa**

[0131] Se añadieron 10-30 mg de Forma I de 9-ING-41 a 2 mL de agua o una solución tampón tamponada a pH=1,2, 4,5, o 6,8. Las muestras se agitaron a 200 rpm en un agitador durante 24h. Los viales de muestra se examinaron visualmente para garantizar la saturación. Se filtró 1 mL de cada suspensión a las 24 horas a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,22 µm en otro vial de vidrio transparente limpio. El filtrado se analizó mediante HPLC (diluyendo con precisión si era necesario) y los sólidos restantes se analizaron mediante XRPD.

[0132] La solubilidad de la Forma I era pobre en agua, o en tampón de pH 1,2, 4,5 o 6,8. La 9-ING-41 no pudo detectarse en los filtrados por HPLC. El análisis de los sólidos restantes no mostró ningún cambio en la forma cristalina a lo largo del experimento: los sólidos restantes en los experimentos en los que se utilizó la Forma I permanecieron en la Forma I.

**Ejemplo 11. Solubilidad en acetonitrilo al 30% en agua**

[0133] Se añadieron unos 5 mg de Forma I de 9-ING-41 en 2 mL de acetonitrilo al 30%/agua al 70% (vol/vol). La muestra se agitó a 200 rpm en un agitador durante 24 h. El vial se examinó visualmente para garantizar la saturación. Se filtró 1 mL de la suspensión a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,22 µm en otro vial de vidrio transparente limpio a las 2 horas y a las 24 horas. Los filtrados se analizaron mediante HPLC (diluyendo con precisión si era necesario) y los sólidos restantes se analizaron mediante XRPD.

[0134] Los filtrados de los experimentos realizados con Forma I de 9-ING-41 contenían 0,046 mg/mL de 9-ING-41 después de dos horas, y 0,048 mg/mL de 9-ING-41 después de 24 horas, según se determinó por HPLC.

[0135] El análisis de los sólidos restantes no mostró ningún cambio en la forma cristalina a lo largo del experimento: los sólidos restantes en los experimentos en los que se utilizó la Forma I permanecieron en la Forma I.

[0136] Se determinó que la 9-ING-41 amorfa tenía una solubilidad de 0,057 mg/mL en 30% acetonitrilo/70% agua (vol/vol) después de 30 minutos.

**Ejemplo 13. Efectos Mecánicos y de Presión.**

[0137] Se pesaron 9,90 mg de Forma I de 9-ING-41 en mortero y se molieron durante 5 min. El sólido restante se recogió y se analizó mediante XRPD, que mostró que la forma cristalina (es decir, la Forma I) no había cambiado como resultado de la molienda.

[0138] Forma I de 9-ING-41 fue prensada en dos comprimidos. El peso de los comprimidos fue de 38,9 mg y 36,2 mg, respectivamente. A continuación, los comprimidos se molieron hasta convertirlos en polvo y se analizaron mediante XRPD, que mostró que la forma cristalina (es decir, la Forma I) no había cambiado como resultado de prensar la 9-ING-41 Forma I en comprimidos.

**Ejemplo 14. Tratamiento térmico - Preparación de 9-ING-41 amorfa**

[0139] La Forma I de 9-ING-41 se calentó por DSC hasta la temperatura final de 260°C a una velocidad de 10°C /min. El producto fundido se introdujo inmediatamente en un baño de hielo y se mantuvo durante 15 minutos. El residuo se analizó mediante XRPD, que mostró que el material era amorfo.

[0140] La Forma I de 9-ING-41 se calentó hasta la temperatura final de 260°C a una velocidad de 10°C/min, luego se enfrió hasta -40°C y se volvió a calentar hasta 260°C a la misma velocidad de calentamiento, y luego se enfrió hasta 40°C. El residuo se analizó mediante XRPD, que mostró que el material era amorfo.

**Ejemplo 15 - Preparación de 9-ING-41 amorfa**

[0141] El método expuesto anteriormente en el Ejemplo 3 se utilizó para preparar 9-ING-41 amorfa a partir de etanol/acetonitrilo; etanol/tolueno; 2-propanol/acetonitrilo; 2-metil-1-propanol/acetonitrilo, y MTBE/tolueno.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es la Forma Cristalina I **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 5,5 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, en la escala 2-theta con  $\lambda = 1,54$  angstroms (Cu K $\alpha$ ).
2. La forma sólida de la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 1.
3. La forma sólida de la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 20,4, 22,1 y 24,7 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, en la escala 2-theta con  $\lambda = 1,54$  angstroms (Cu K $\alpha$ ); o **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a 17,7, 18,4, 18,9, y 20,8 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, en la escala 2-theta con  $\lambda = 1,54$  angstroms (Cu K $\alpha$ ); o **caracterizado** por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 24,7 y 29,3 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, en la escala de 2-theta con  $\lambda = 1,54$  angstroms (Cu K $\alpha$ ); o **caracterizado** por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en tres o más de 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7, y 29,3, grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta, en la escala 2-theta con  $\lambda = 1,54$  angstroms (Cu K $\alpha$ ).
4. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por** un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) como se muestra en la Figura 2 cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min.
5. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por** un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico endotérmico a aproximadamente 228°C cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min.
6. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por** un perfil de análisis termogravimétrico como el mostrado en la Figura 3 cuando se calienta a una velocidad de 10°C/min.
7. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por** un perfil de sorción dinámica de vapor (DVS) como se muestra en la Figura 4.
8. Un procedimiento para preparar la forma sólida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende (i) disolver 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona en un disolvente para formar una solución; y (ii) concentrar la solución.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el disolvente comprende
- una mezcla de acetato de etilo/diclorometano/éter de petróleo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1:5; acetato de etilo;
  - una mezcla de 2-propanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de 2-metil-1-propanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de 1-butanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de 3-metilbutanol/tetrahidrofurano (THF) en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de 3-metilbutanol/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de THF/agua en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de acetonitrilo/agua en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1;
  - una mezcla de metil t-butil éter (MTBE)/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1; o bien
  - una mezcla de agua/acetato de etilo en una relación de volúmenes de aproximadamente 1:1.
10. Un proceso para preparar la forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende calentar uno o más de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona Solvatos 1-9 a una temperatura y durante un tiempo suficientes para producir la forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:
- El solvato 1 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 7,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,
  - El solvato 2 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,0 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,
  - El solvato 3 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,0 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,
  - El solvato 4 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 21,2 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,
  - El solvato 5 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,1 grados  $\pm$  0,2 grados 2-theta,
  - El solvato 6 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,3 grados

- ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 7 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,2 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 8 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 6,2 grados ± 0,2 grados 2-theta, y  
 El solvato 9 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 7,2 grados ± 0,2 grados 2-theta.
- 5
11. Una forma sólida de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es Solvato 1, Solvato 2, Solvato 3, Solvato 4, Solvato 5, Solvato 6, Solvato 7, Solvato 8, o Solvato 9, o una mezcla de los mismos, en la que:
- 10
- El solvato 1 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 7,2 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 2 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,0 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 3 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,0 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 4 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 21,2 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 5 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,1 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 6 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,3 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 7 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 8,2 grados ± 0,2 grados 2-theta,  
 El solvato 8 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 6,2 grados ± 0,2 grados 2-theta, y  
 El solvato 9 se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico a 7,2 grados ± 0,2 grados 2-theta.
- 15
- 20
- 25
- 30
12. Una forma sólida de 3-(5-fluorobenzofurano-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)pirrol-2,5-diona, que es amorfa.
- 35
13. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 u 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende además la forma sólida de la reivindicación 12.
- 40
15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de la reivindicación 13 o 14, que comprende disolver la forma sólida en un disolvente acuoso, un disolvente no acuoso, o una mezcla de disolventes acuosos y/o no acuosos o mezclar la forma sólida con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45
16. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 o 12, para su uso en el tratamiento del cáncer.
17. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 o 12, para su uso según la reivindicación 16, en la que el cáncer es de cerebro, pulmón, mama, ovario, vejiga, neuroblastoma, riñón o páncreas.
- 50
18. La forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 o 12, para su uso en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas.

Fig. 1

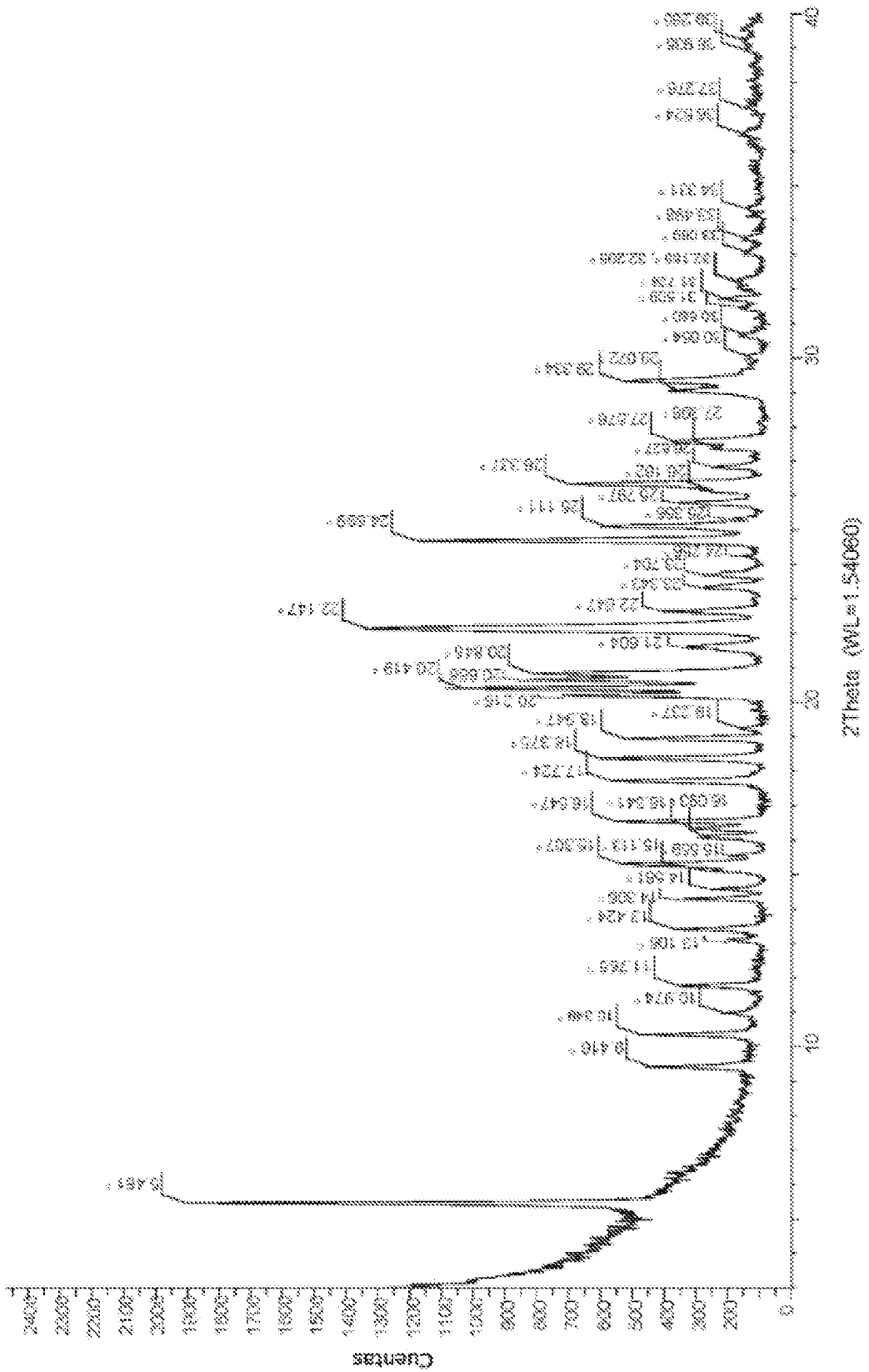


Fig. 2

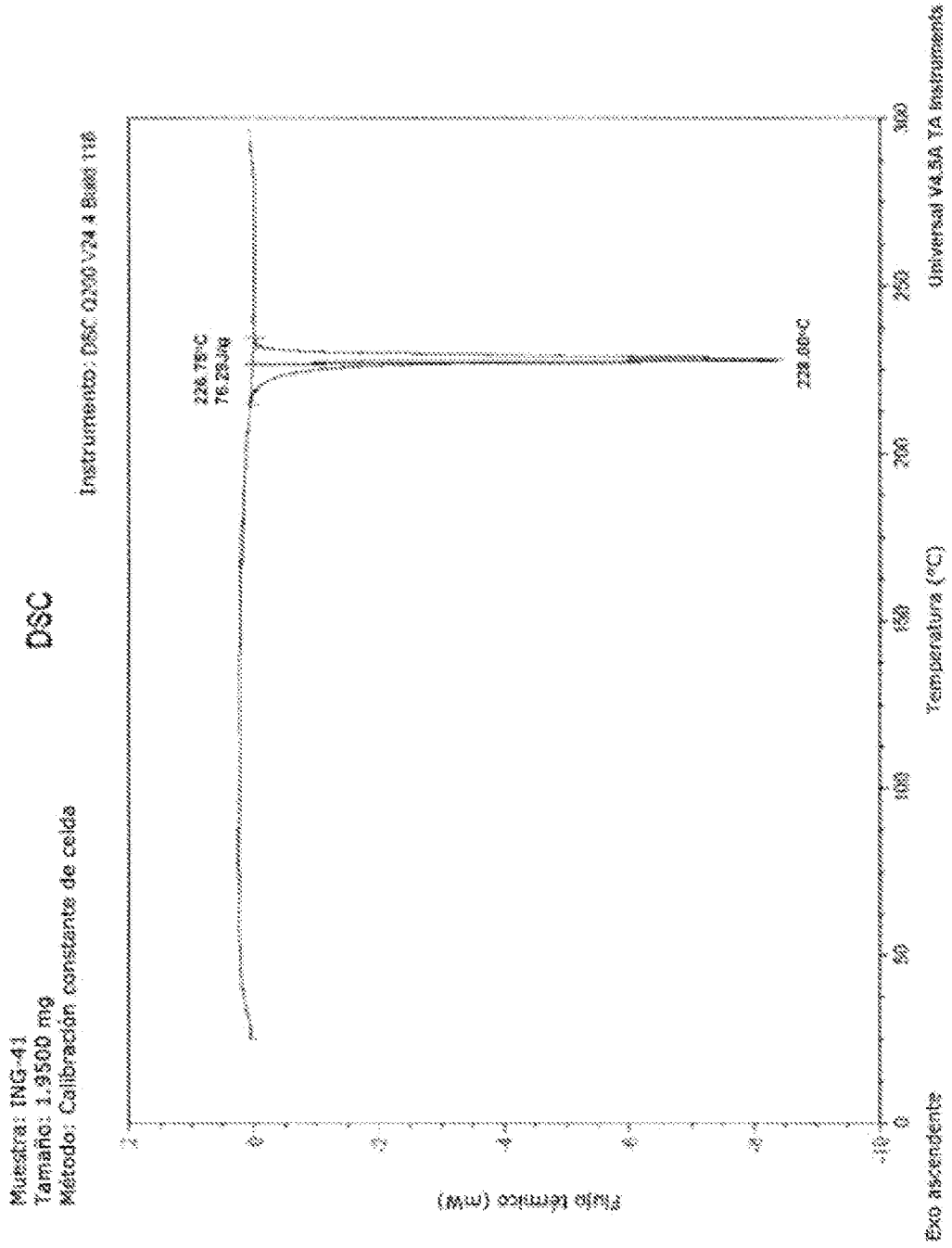


Fig. 3

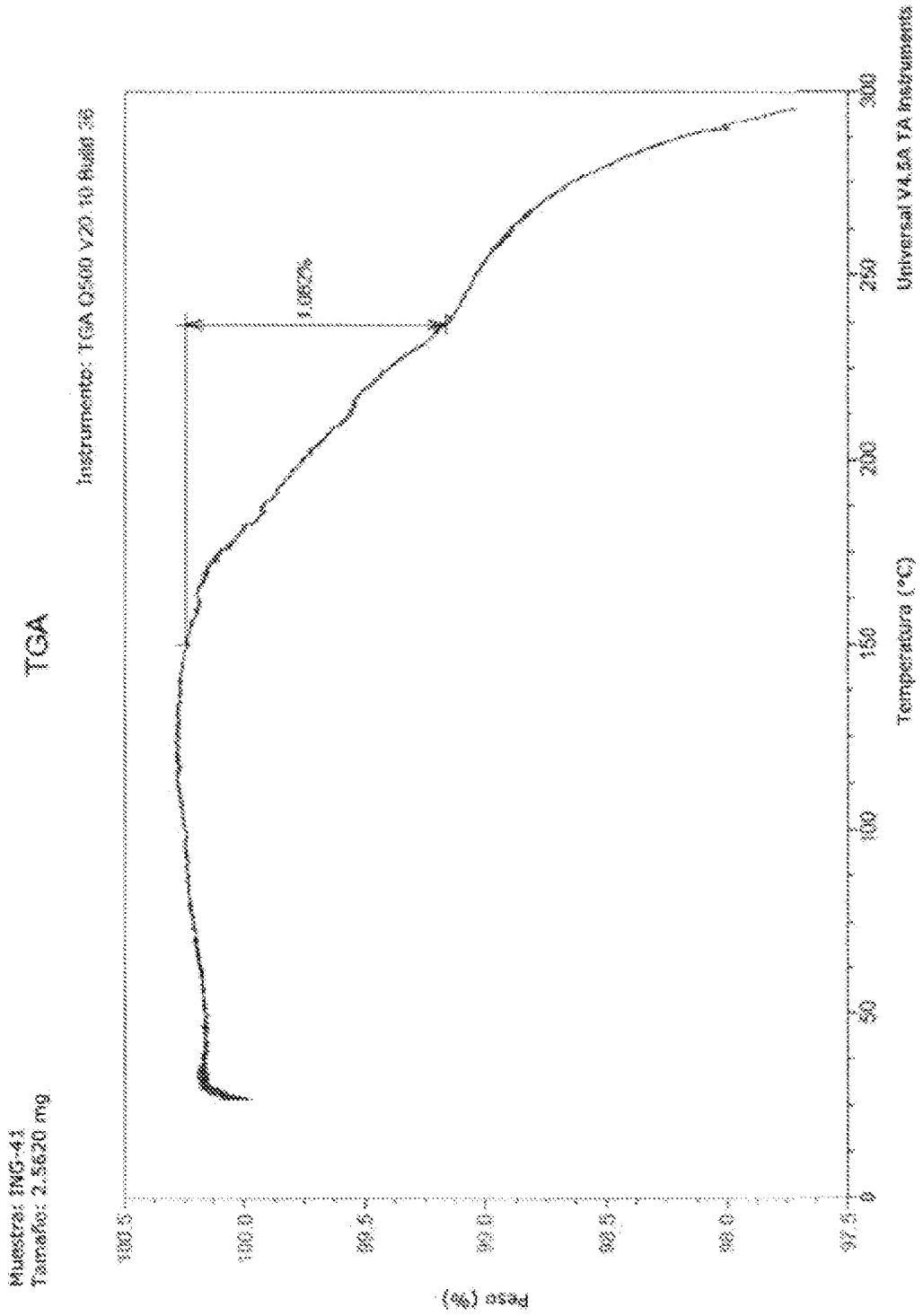


Fig. 4

0.5%±1 isoterma

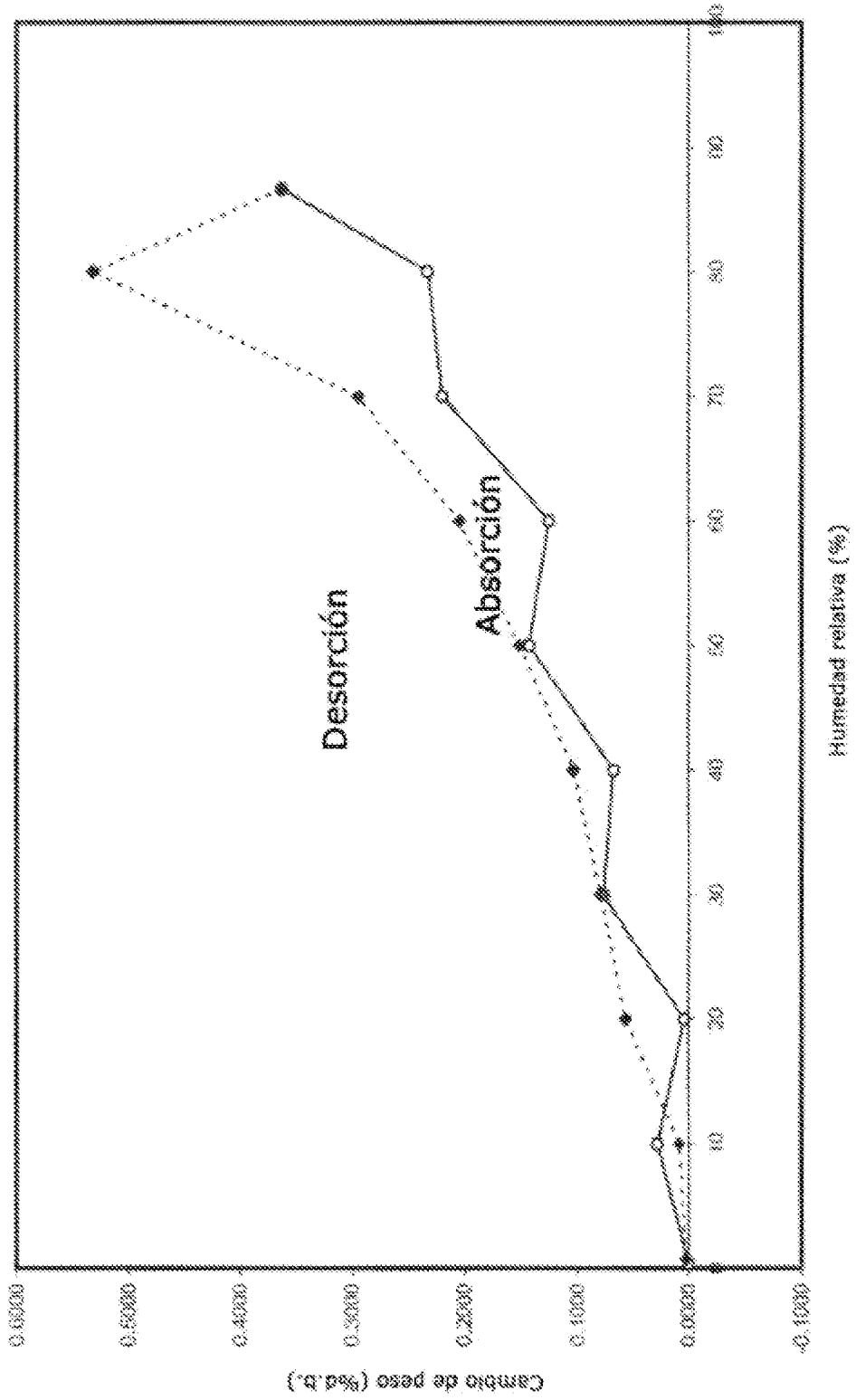


Fig. 5

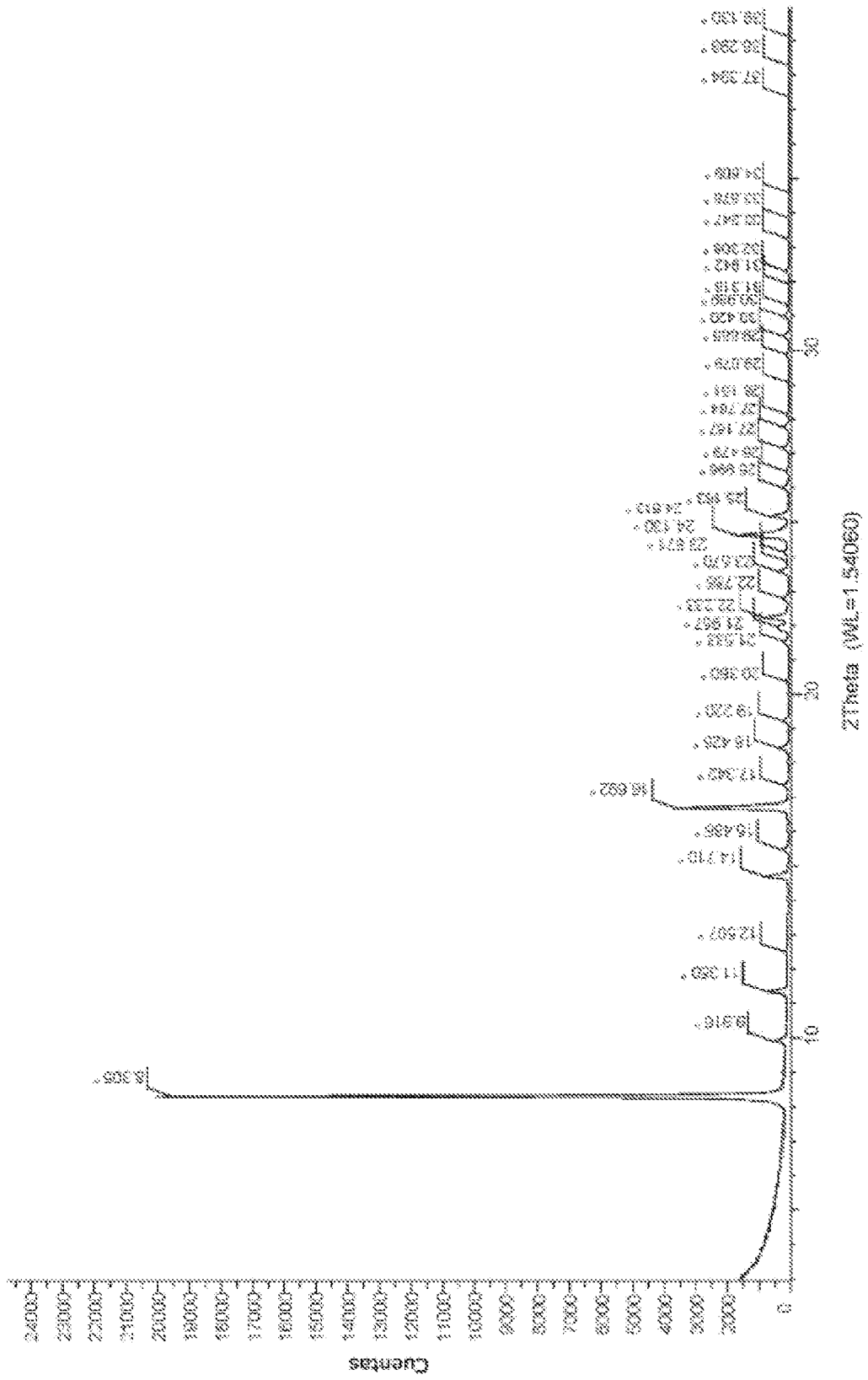


Fig. 6

Muestra: suspensión espesa 2  
Tamaño: 4.2540 mg

TGA

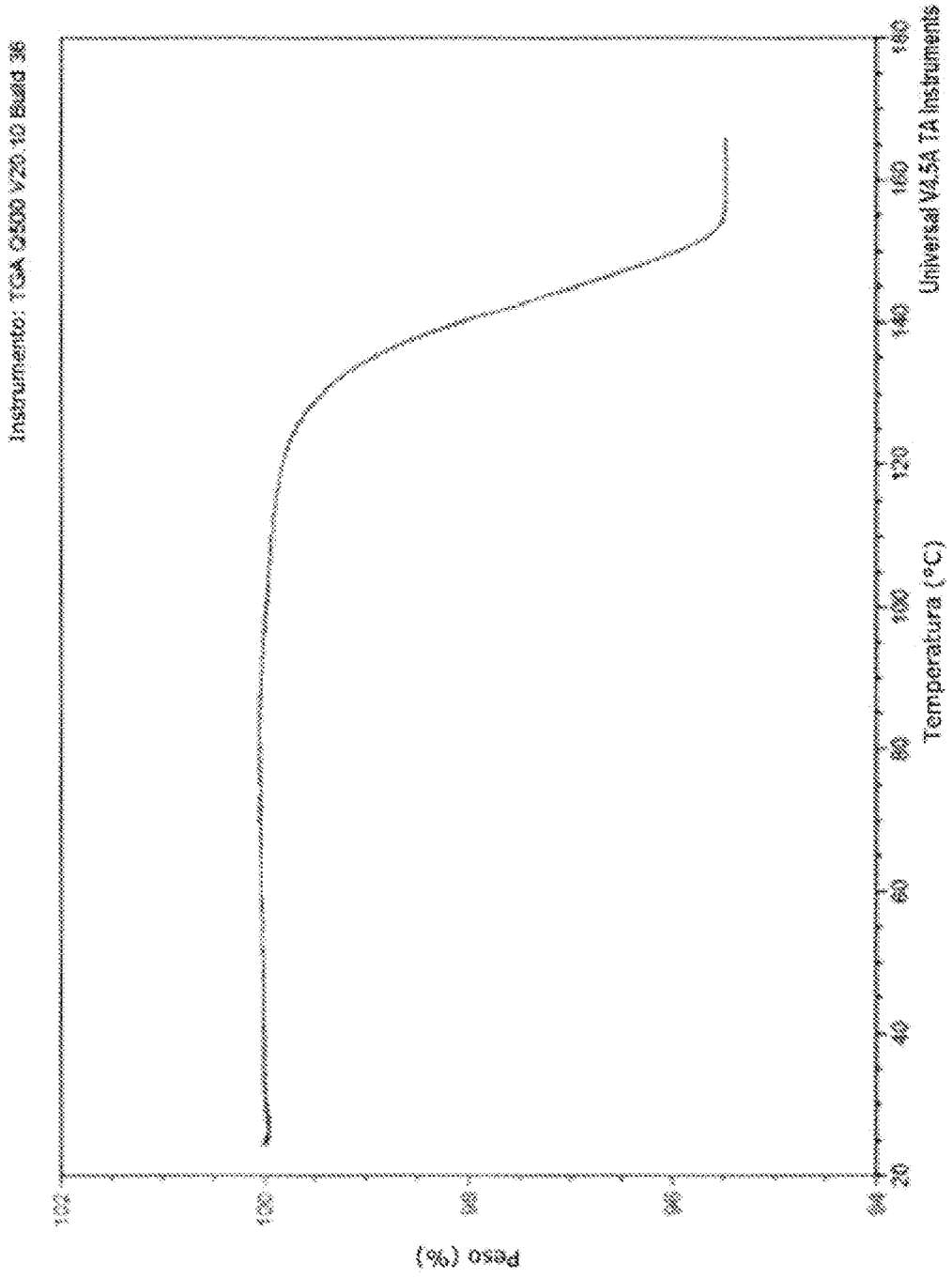


Fig. 7

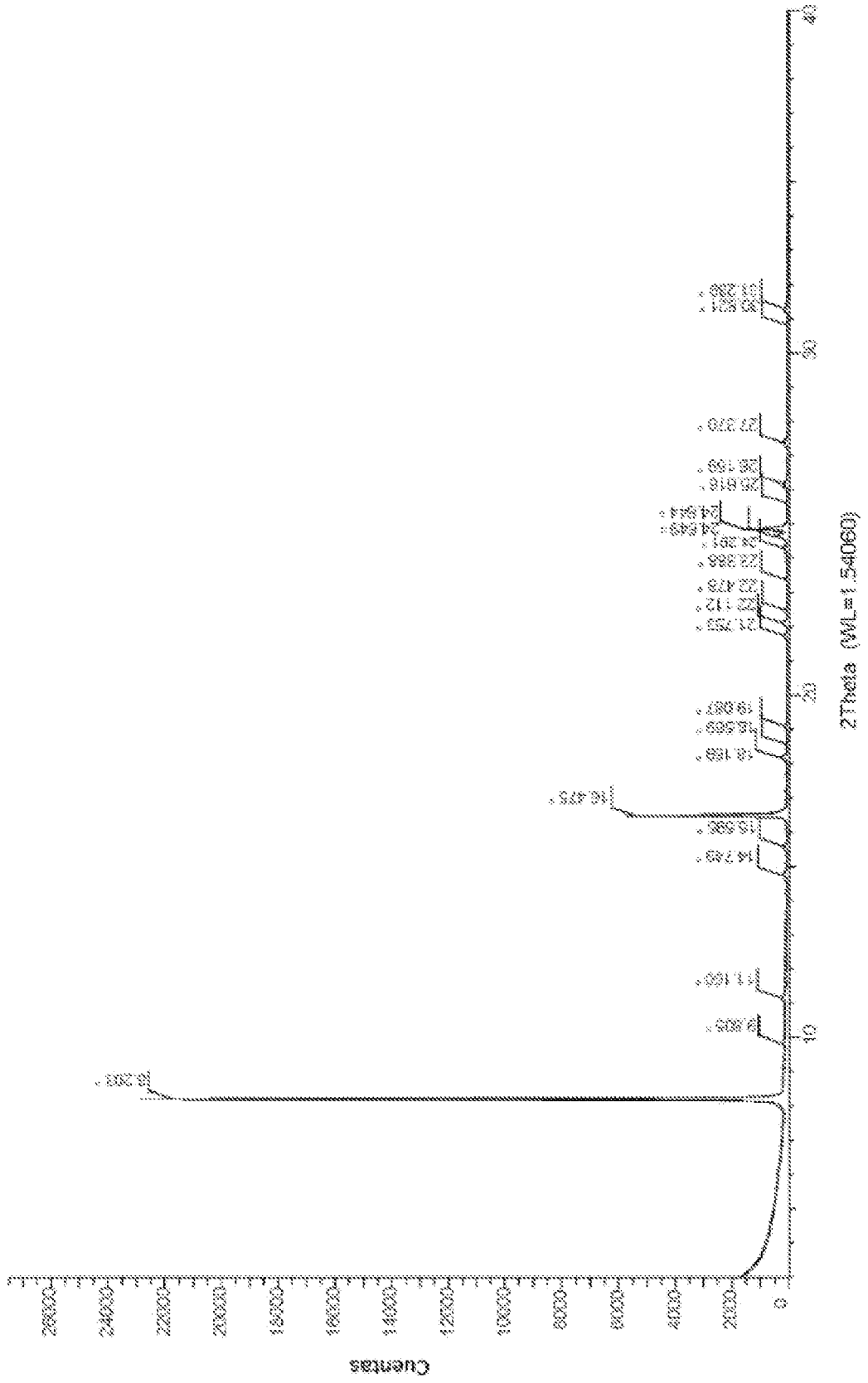


Fig. 8

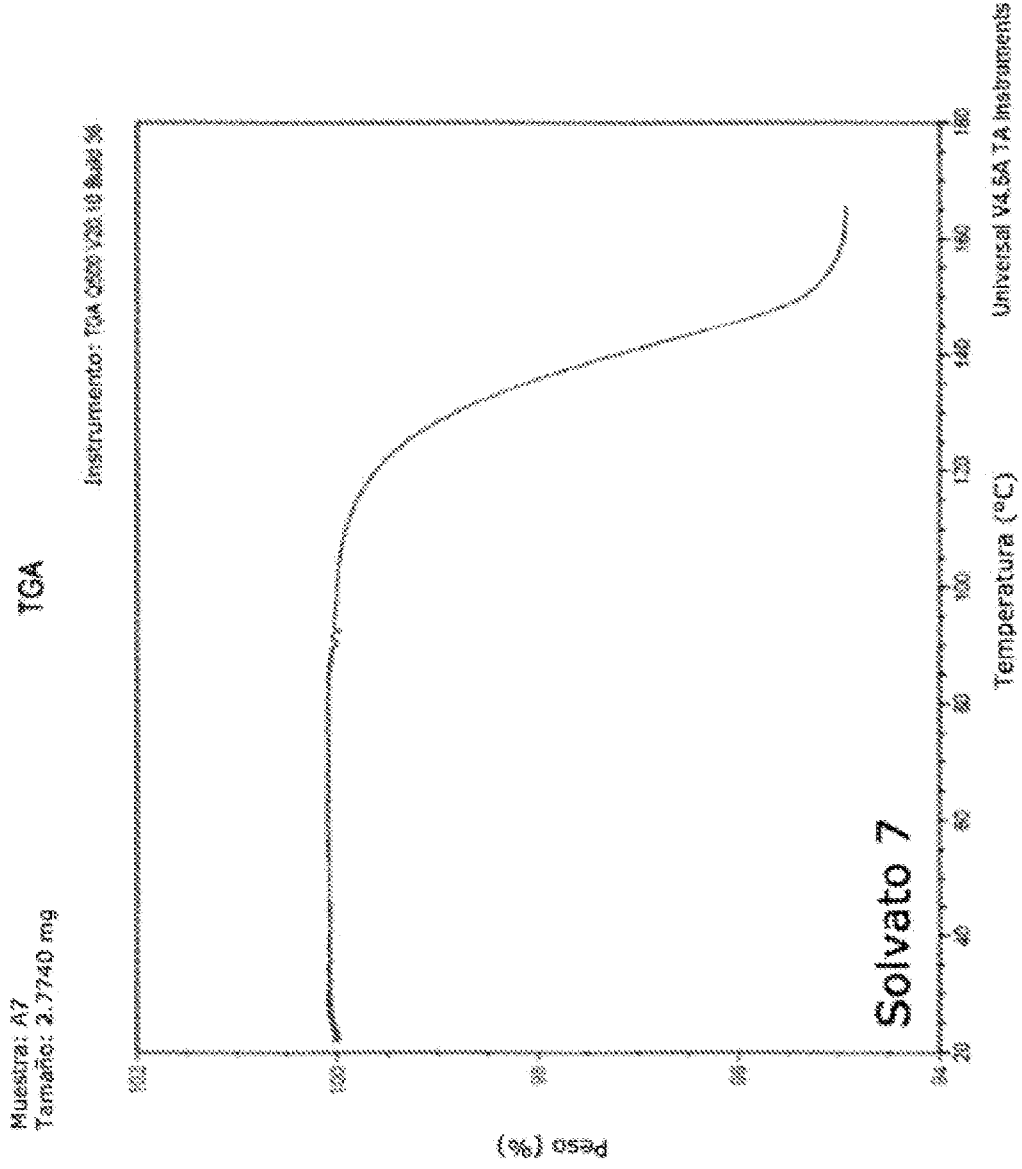


Fig. 9

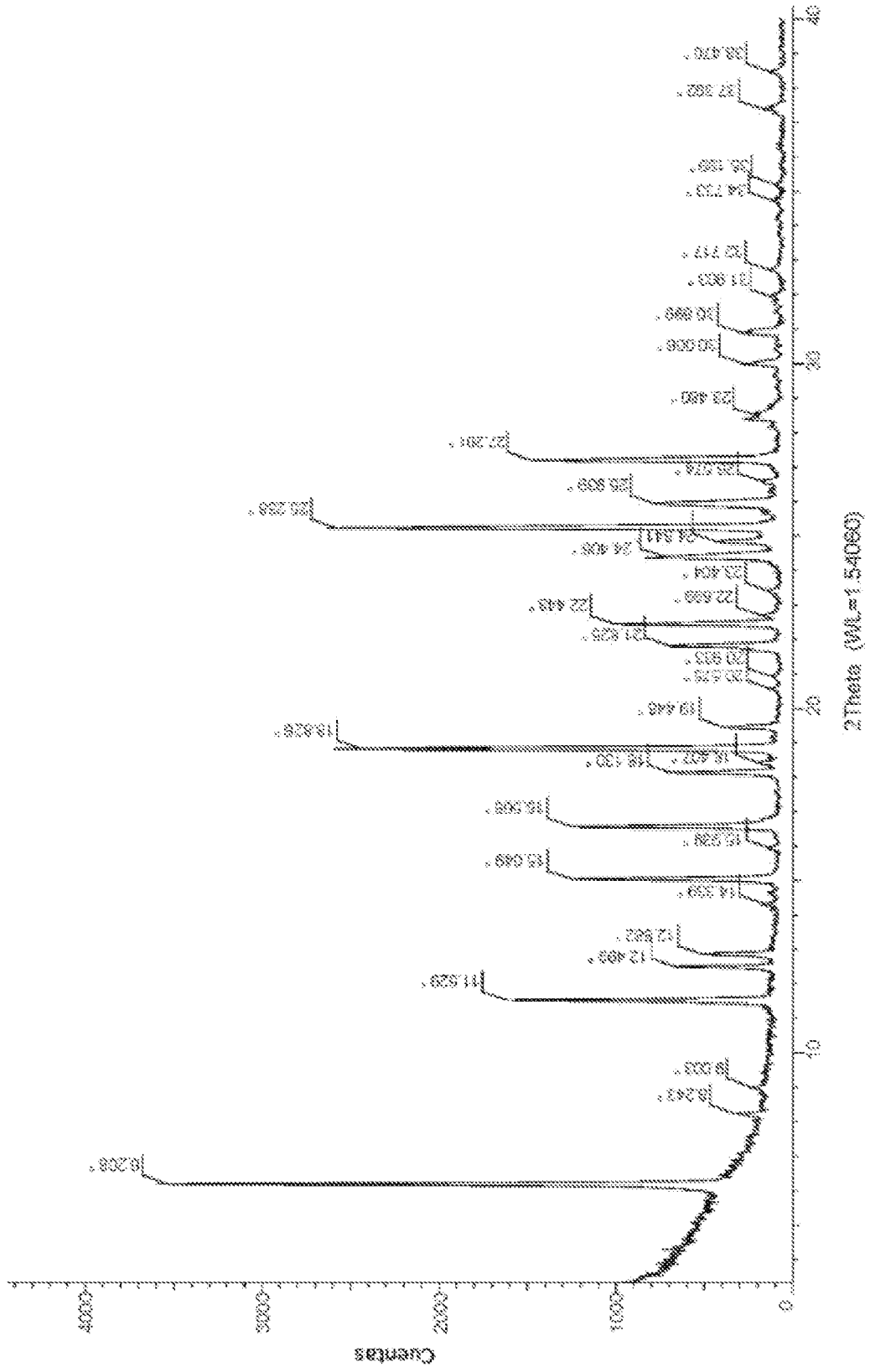


Fig 10

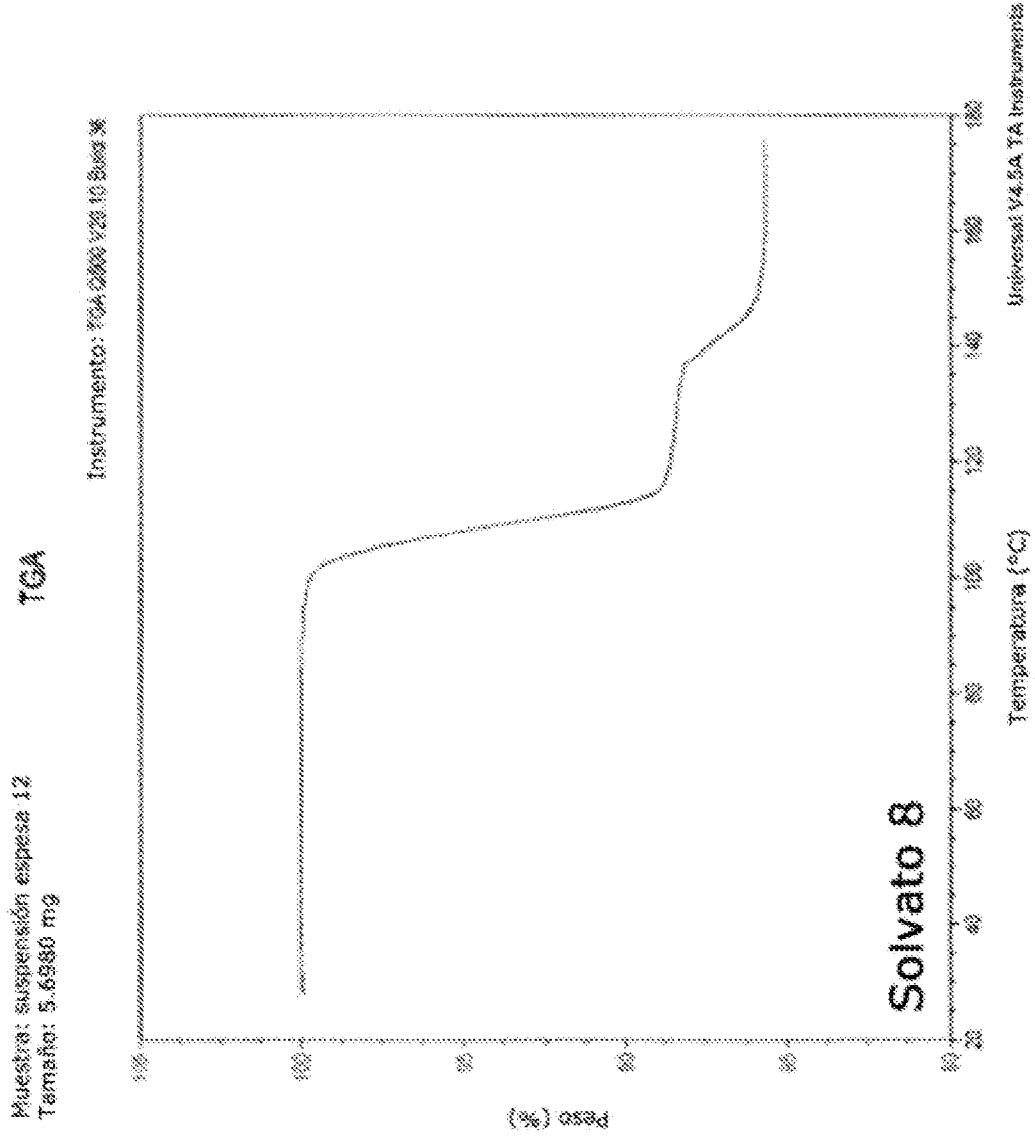


Fig. 11

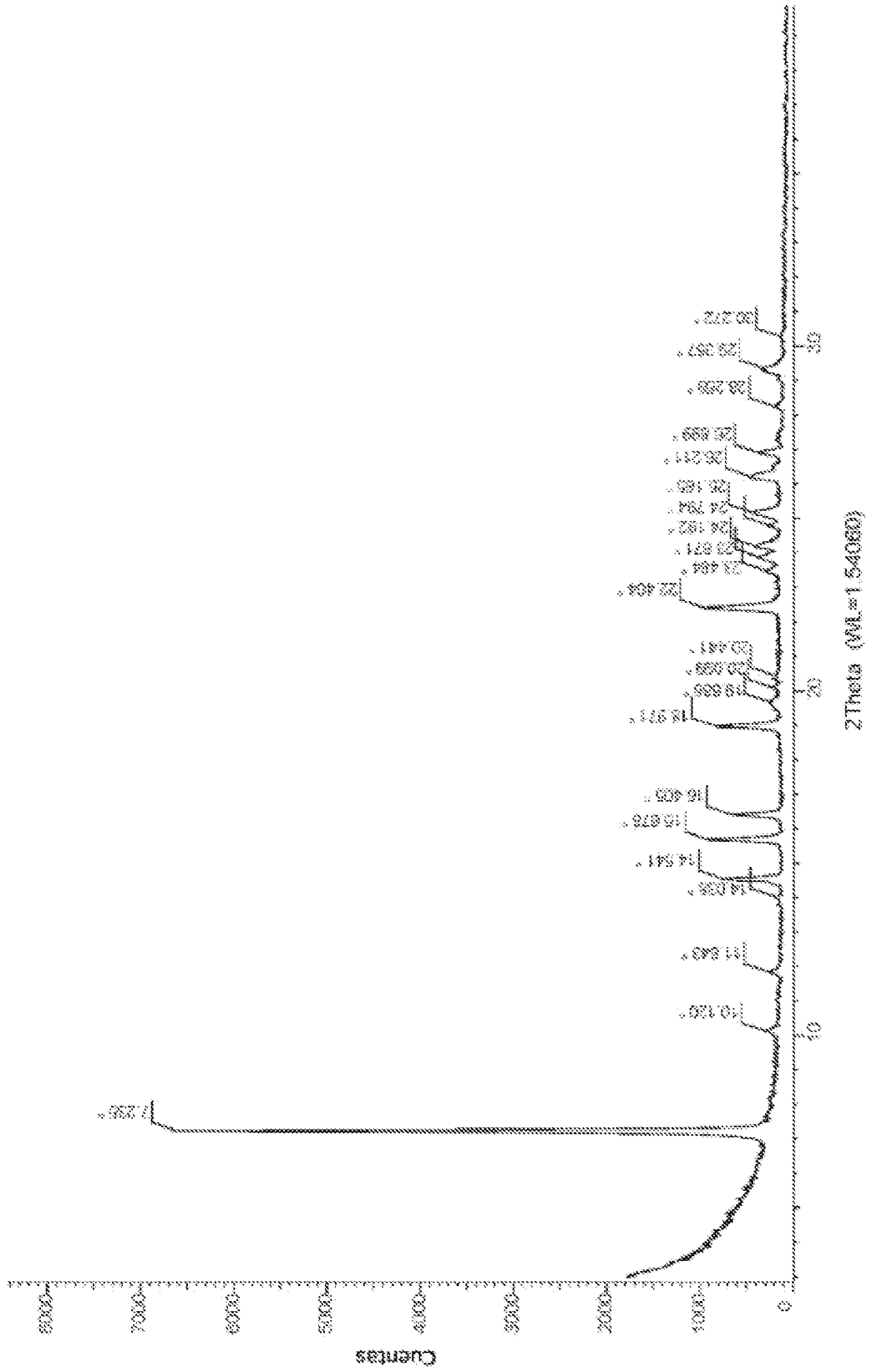
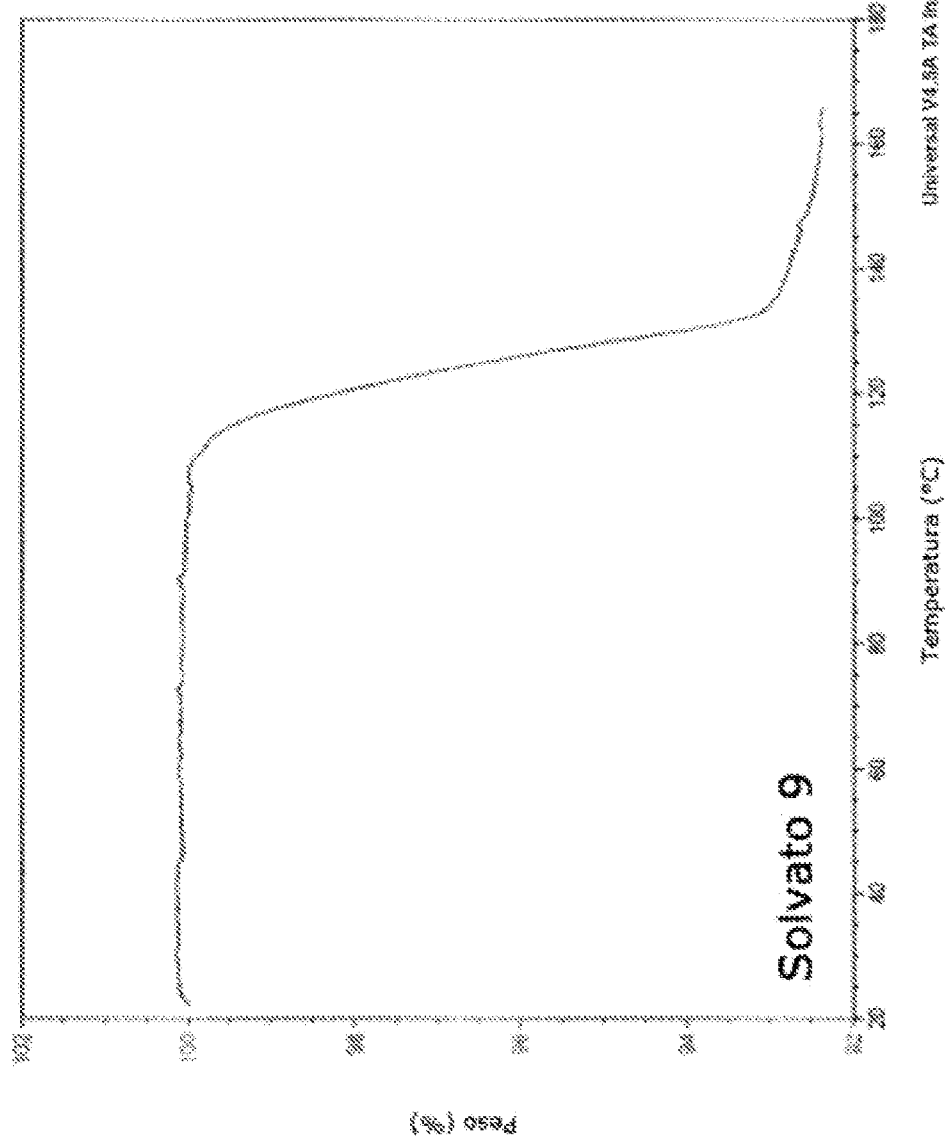


Fig. 12

Muestra: 10 calentador a 170  
Tamaño: 2.6370 mg

TGA

Instrumento: TGA Q500 V20.10 Build 28



Universal V4.3A TA Instruments

Fig. 13

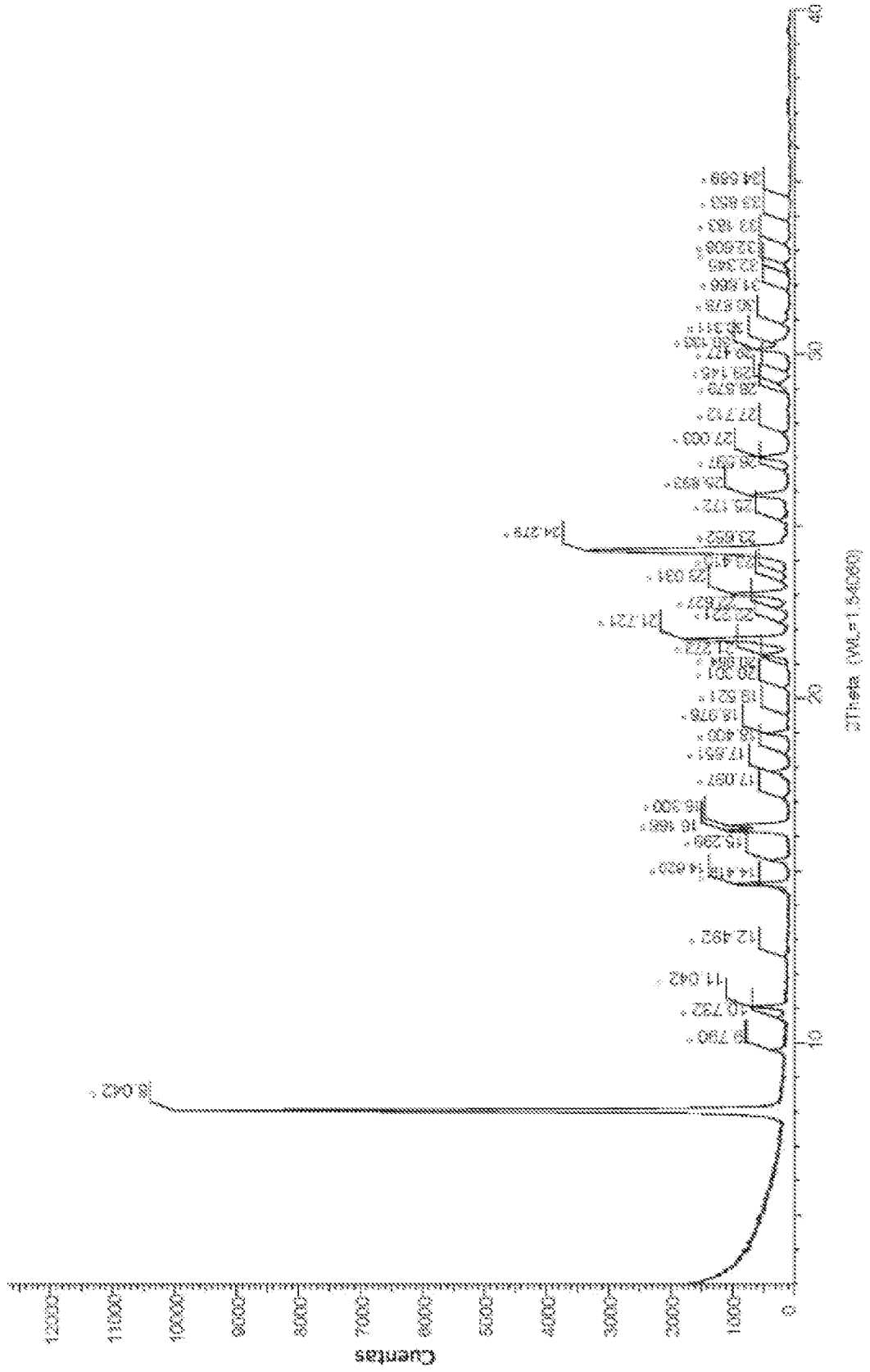


Fig. 14

Muestra: E4  
Tamaño: 2.0170 mg

TGA

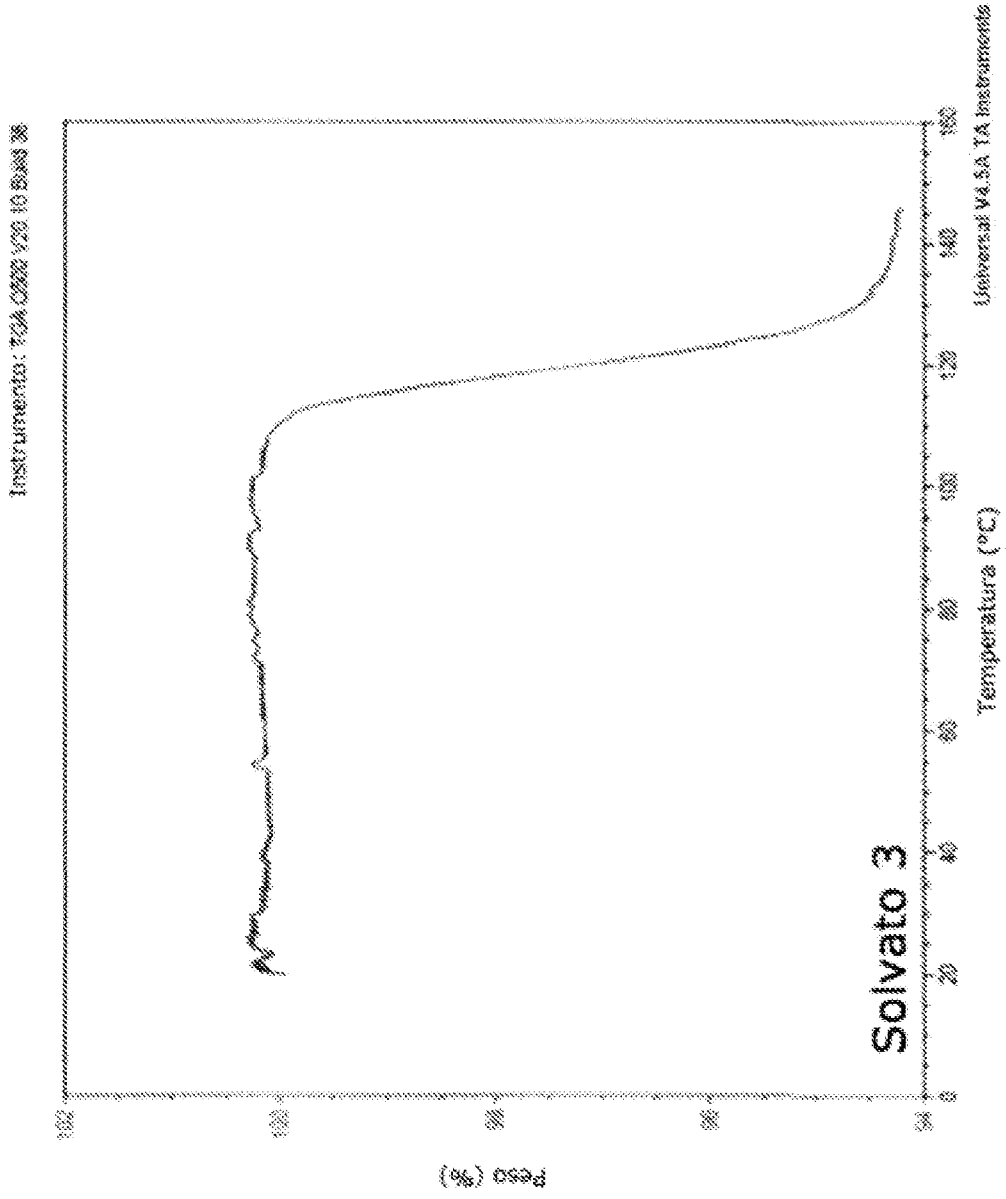


Fig. 25

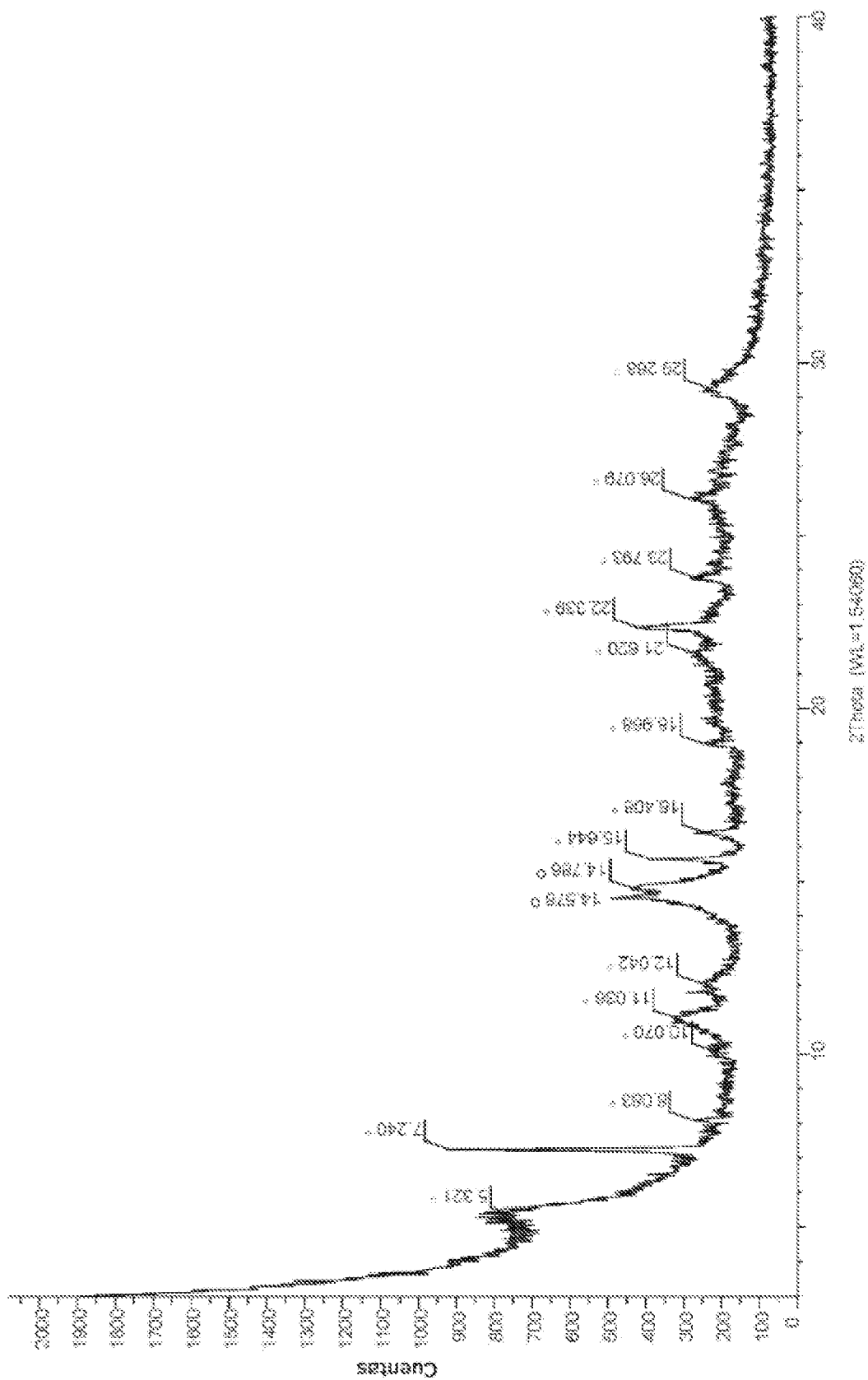


Fig. 16

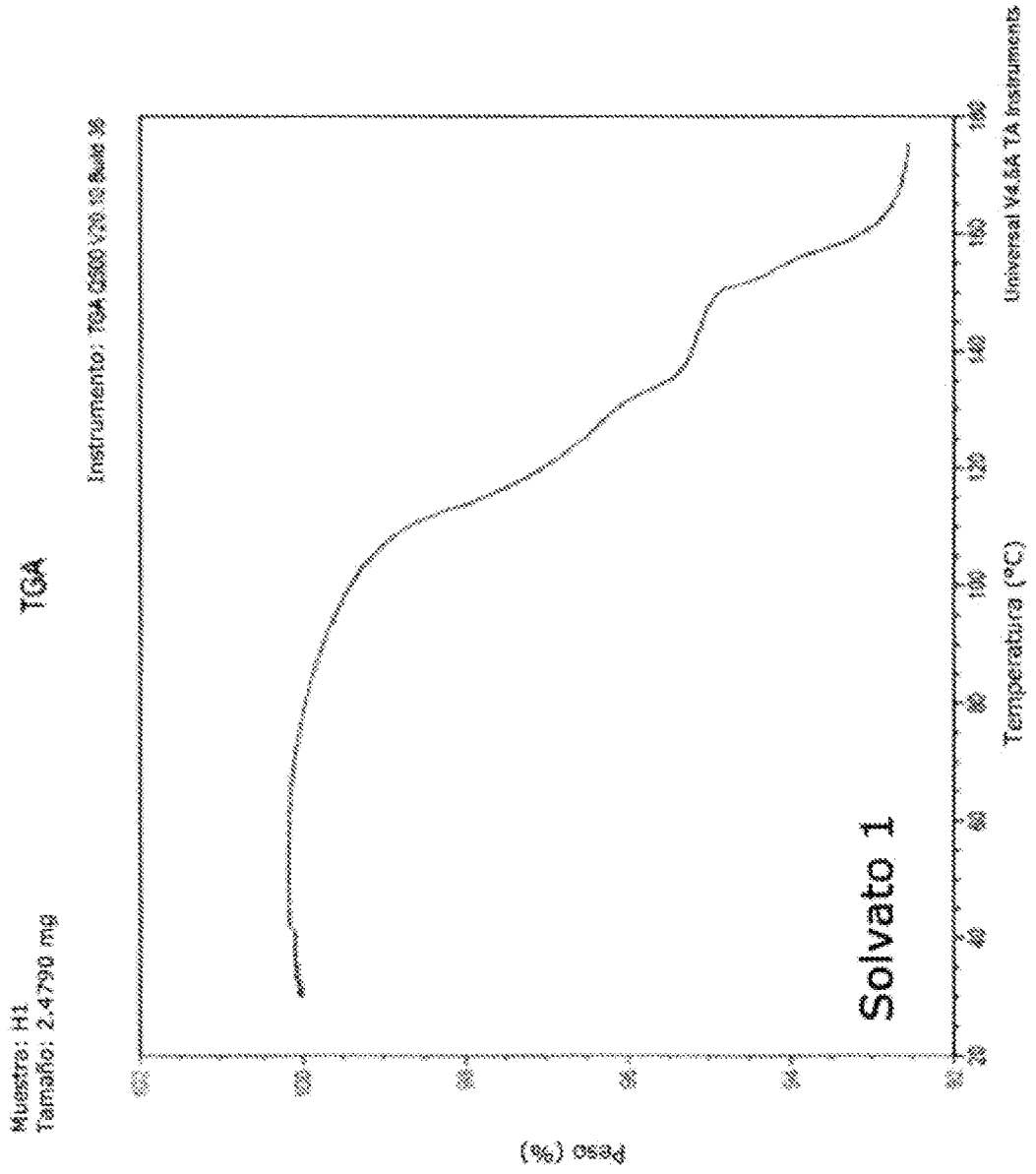


Fig. 17

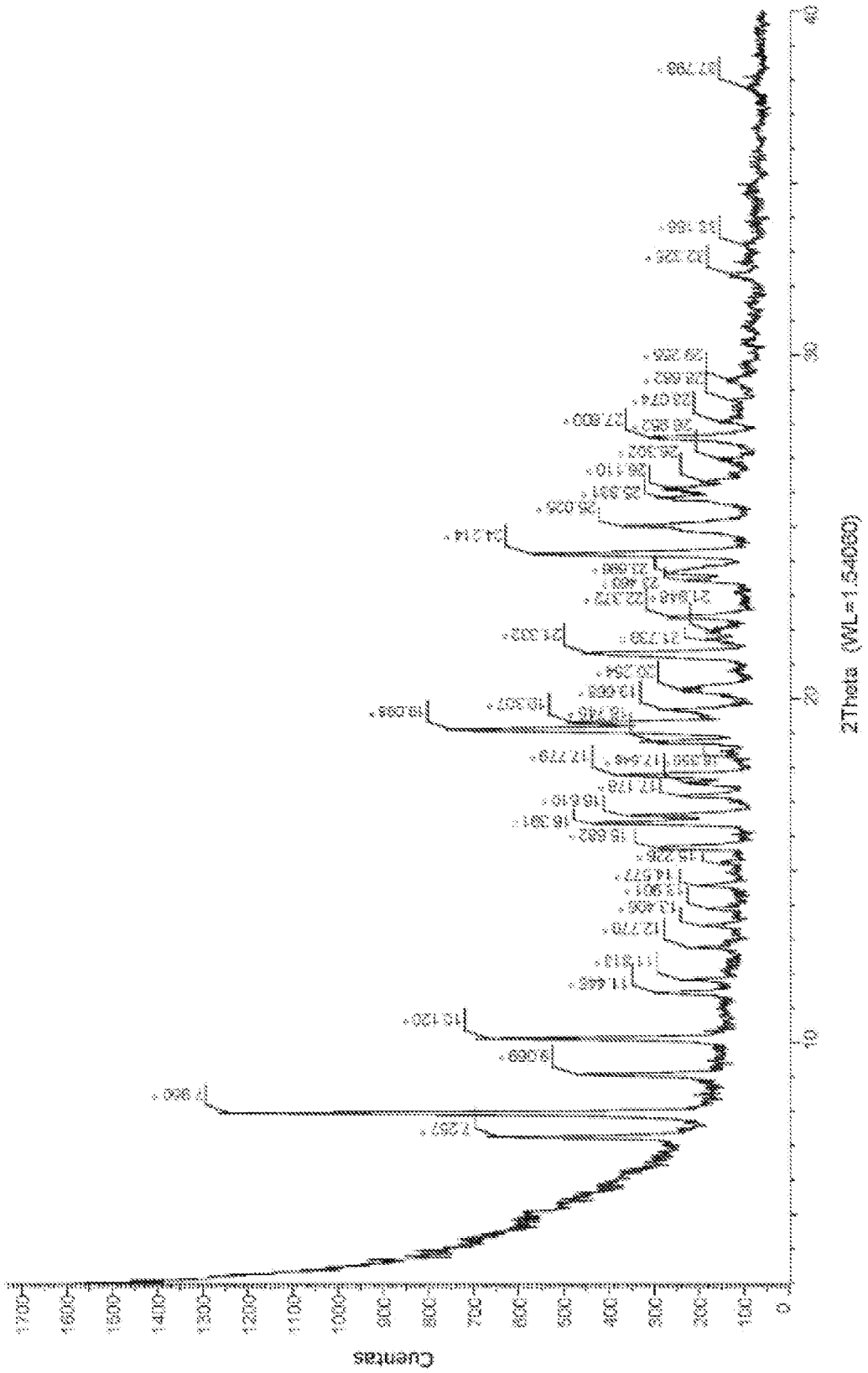


Fig. 18

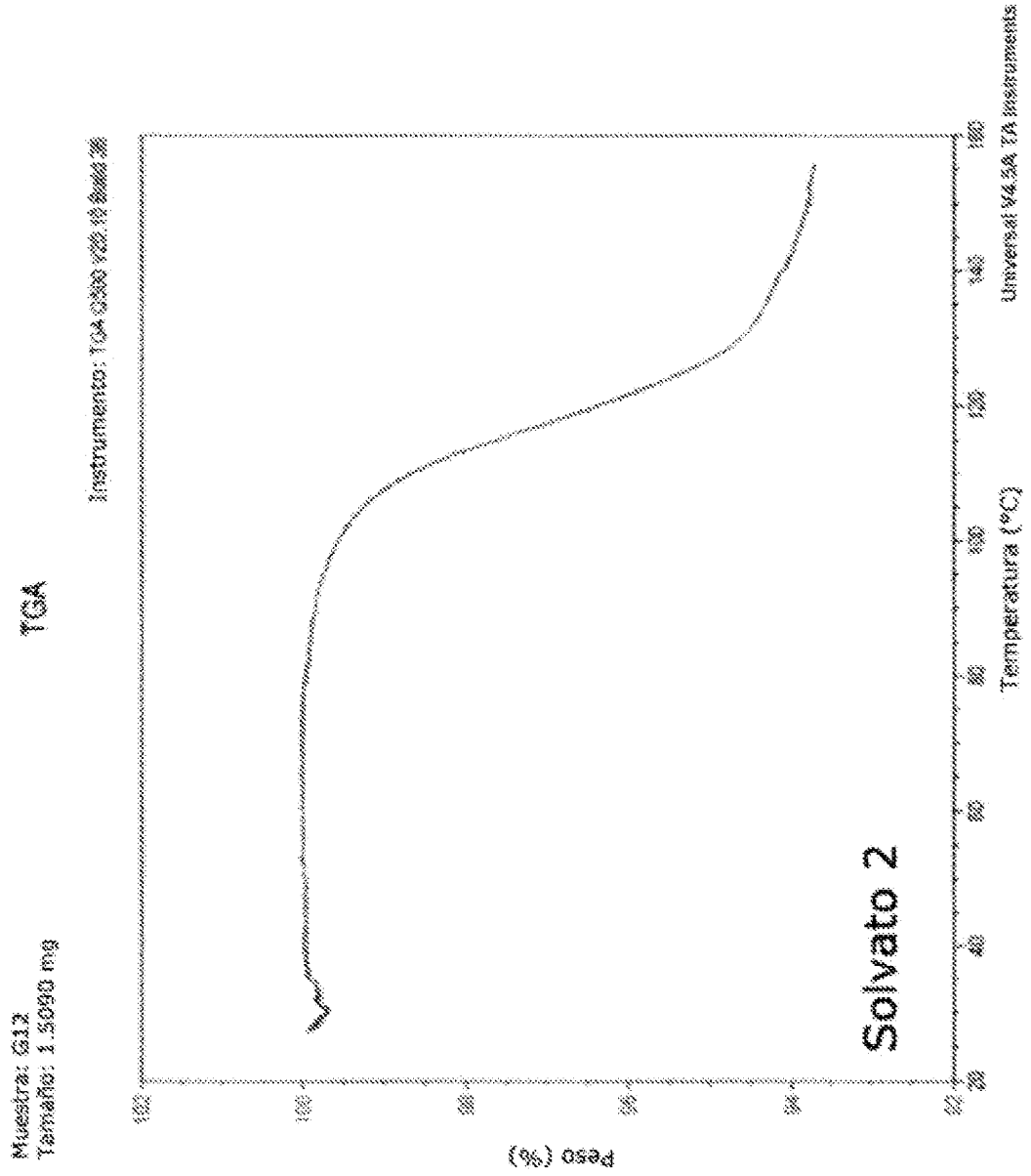


Fig. 19

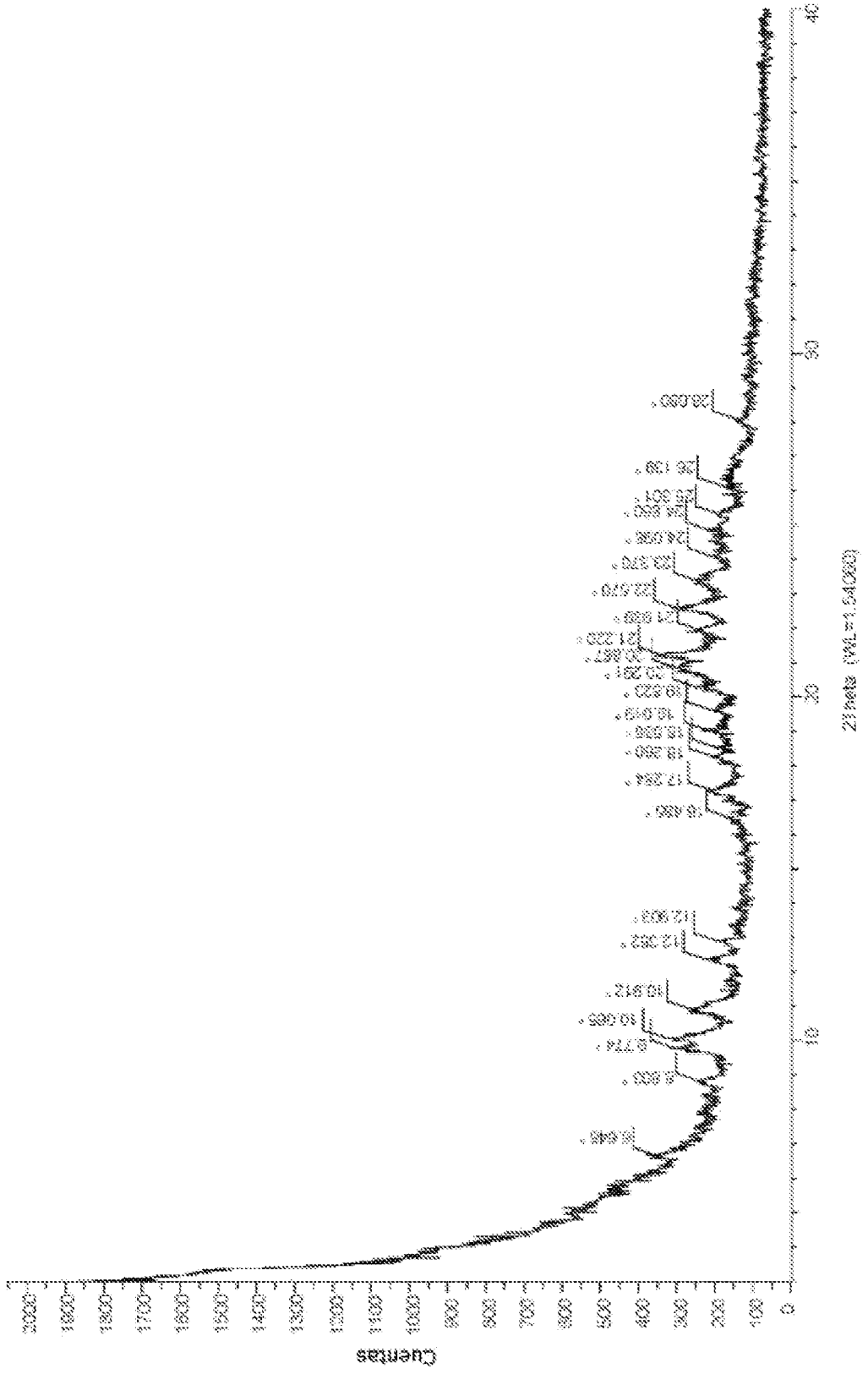


Fig. 20

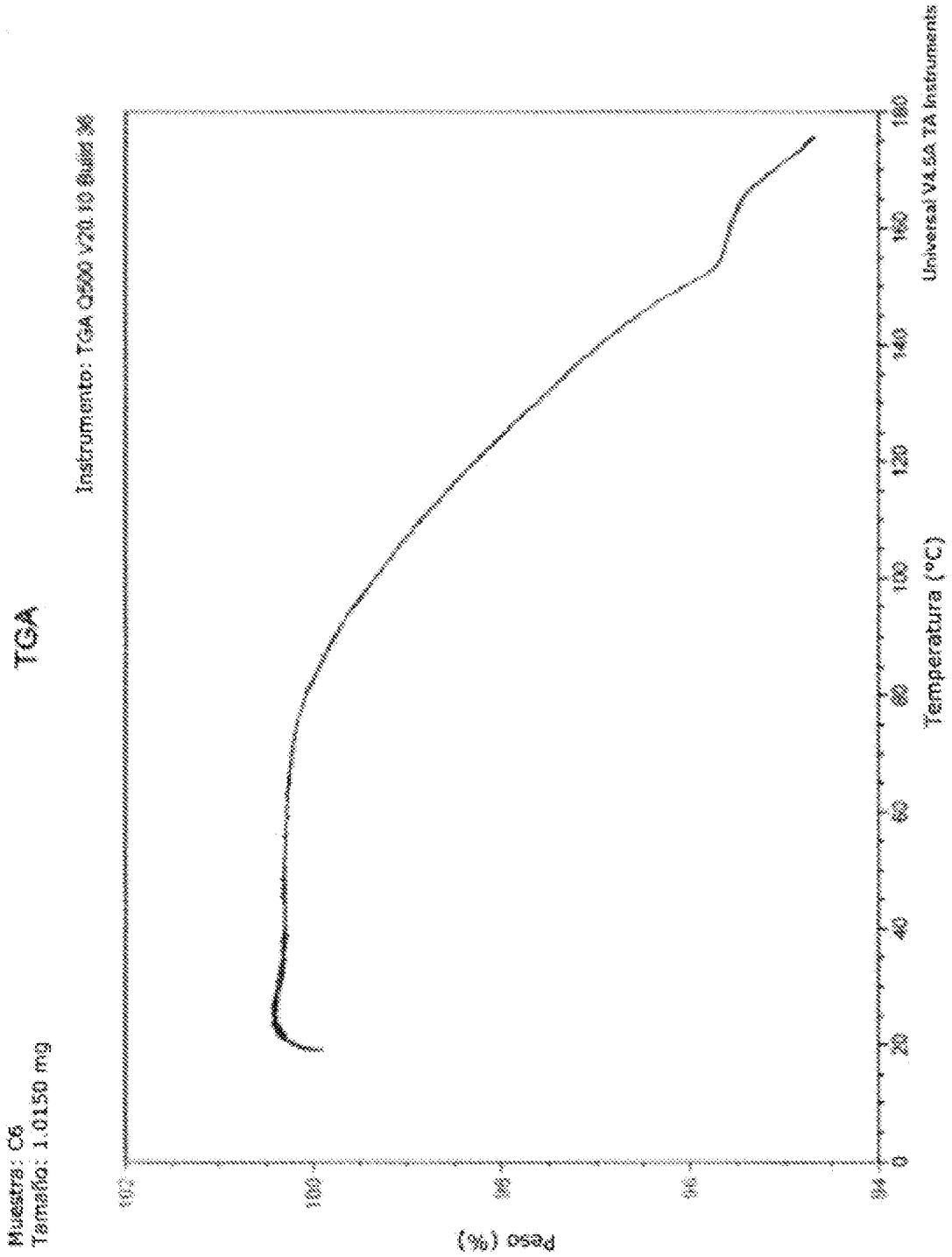




Fig. 22.

