

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 109**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2017 PCT/US2017/035411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17210407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2017 E 17729694 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2022 EP 3464285**

54 Título: **Proceso para preparar N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3h-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1h-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida**

30 Prioridad:

01.06.2016 US 201662344170 P

07.11.2016 US 201662418657 P

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

02.02.2023

73 Titular/es:

**BIOSPLICE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
9360 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

KC, SUNIL KUMAR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 933 109 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

Proceso para preparar N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida

5 Solicitudes relacionadas

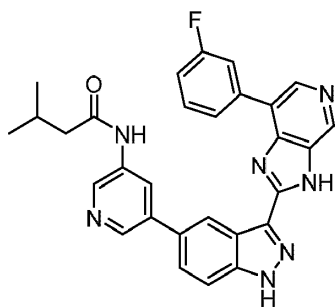
Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE. UU. Núms. 62/344.170, presentada el 1 de junio de 2016 y 62/418.657, presentada el 7 de noviembre de 2016.

10 Campo técnico

En este documento se proporciona un proceso para preparar N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida, incluidas sus formas amorfas y polimorfas. También se proporcionan aquí (pero no forman parte de la presente invención) intermedios y sales farmacéuticamente aceptables de N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida. Este compuesto es útil para el tratamiento de varias enfermedades que incluyen cáncer, proliferación celular anormal, angiogénesis, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis y otras enfermedades relacionadas con Wnt.

20 Antecedentes

El compuesto de Fórmula 1:

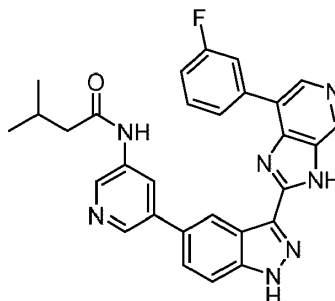


(1)

25 N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida, es un inhibidor de Wnt. El compuesto de Fórmula (1) se puede preparar como se describe en la Patente de Estados Unidos Núm. 8.252.812. Existe la necesidad de procedimientos sintéticos alternativos para la preparación del compuesto de fórmula (1). Dichos procedimientos sintéticos alternativos se describen en el presente documento.

30 Breve descripción de la invención

En el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (1). La divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1)



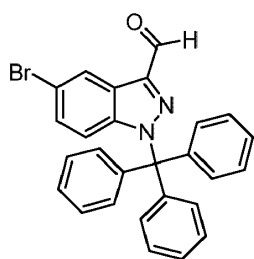
(1)

35

o una de sus sales, comprendiendo el proceso:

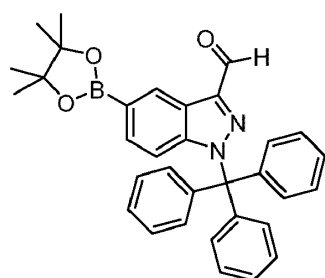
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (8)

40



(8)

o una de sus sales, con bis(pinacolato)diboro y Pd(dppf)Cl_2 para producir un compuesto de Fórmula (9)

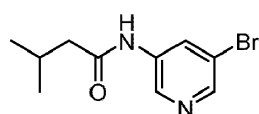


(9)

5

o una de sus sales;

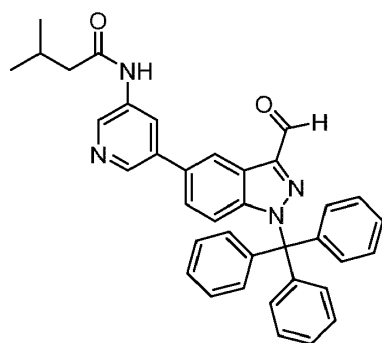
(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (9), o la sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (10)



(10)

10

o una de sus sales, con $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y K_3PO_4 para preparar un compuesto de Fórmula (11)

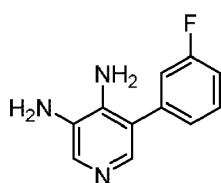


(11)

15

o una de sus sales;

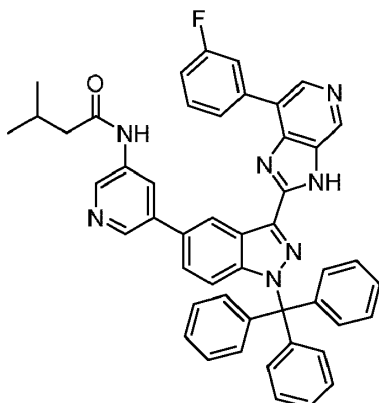
(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o la sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (6)



(6)

20

o una de sus sales, para preparar un compuesto de Fórmula (12)



(12)

5 o una de sus sales; y

(d) desproteger el compuesto de fórmula (12), o la sal del mismo, para preparar el compuesto de fórmula (1), o una de sus sales, donde desproteger el compuesto de fórmula (12) para preparar el compuesto de fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (12) con TFA puro. En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes en masa de TFA al compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 16:1. En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes en masa de TFA al compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, es de aproximadamente 7:1 a aproximadamente 9:1. En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes en masa de TFA al compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, es de aproximadamente 8:1.

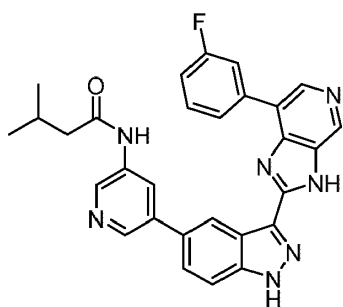
15 En algunas realizaciones del proceso proporcionado en el presente documento, la desprotección del compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

20 En algunas realizaciones del proceso proporcionado en el presente documento, la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas. En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza durante un tiempo de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 horas. En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas. En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, se realiza durante un tiempo de aproximadamente 5 horas. En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza durante un tiempo de aproximadamente 3 horas.

En algunas realizaciones del proceso proporcionado en el presente documento, desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, comprende formar una primera mezcla; y añadir agua a la primera mezcla a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C para formar una segunda mezcla. En algunas realizaciones, se agrega agua a una temperatura de aproximadamente 5 °C para formar la segunda mezcla. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la segunda mezcla durante un tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 1 hora. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la segunda mezcla durante un tiempo de aproximadamente 0,75 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la segunda mezcla a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la segunda mezcla a una temperatura de aproximadamente 5 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además filtrar la segunda mezcla para proporcionar un filtrado. En algunas realizaciones, el proceso comprende además agregar agua al filtrado a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C para formar una tercera mezcla. En algunas realizaciones, se agrega agua al filtrado a una temperatura de aproximadamente 5 °C para formar la tercera mezcla. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la tercera mezcla a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la tercera mezcla a una temperatura de aproximadamente 10 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la tercera mezcla durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la tercera mezcla durante un tiempo de aproximadamente 1,5 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende además filtrar la tercera mezcla para proporcionar un primer sólido residual.

- En algunas realizaciones del proceso proporcionado en este documento, el proceso comprende además agregar etanol al primer sólido residual para formar una cuarta mezcla. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la cuarta mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la cuarta mezcla a una temperatura de aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la cuarta mezcla durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la cuarta mezcla durante un tiempo de aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende filtrar la cuarta mezcla para proporcionar un segundo sólido residual.
- En algunas realizaciones del proceso proporcionado aquí, el proceso comprende agregar agua al segundo sólido residual para formar una quinta mezcla. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la quinta mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la quinta mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la quinta mezcla durante un tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 1,5 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la quinta mezcla durante un tiempo de aproximadamente 1 hora.
- En algunas realizaciones del proceso proporcionado en este documento, el proceso comprende agregar una base a la quinta mezcla para formar una sexta mezcla. En algunas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en: carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de cesio, fosfato de litio, fosfato de sodio, carbonato de potasio, fosfato y fosfato de cesio. En algunas realizaciones, la base es carbonato de sodio. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la sexta mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la sexta mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la sexta mezcla durante un tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la sexta mezcla durante un tiempo de aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende además filtrar la sexta mezcla para proporcionar un tercer sólido residual.
- En algunas realizaciones del proceso proporcionado en este documento, el proceso comprende además agregar agua al tercer sólido residual para formar una séptima mezcla. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la séptima mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la séptima mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la séptima mezcla durante un tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 8 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la séptima mezcla durante un tiempo de aproximadamente 6,5 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende además filtrar la séptima mezcla para proporcionar un cuarto sólido residual.
- En algunas realizaciones del proceso proporcionado en el presente documento, el proceso comprende además (a) agregar agua al cuarto sólido residual para proporcionar una octava mezcla; (b) volver a poner en suspensión la octava mezcla; y (c) filtrar la octava mezcla para proporcionar un quinto sólido residual. En algunas realizaciones, los pasos (a)-(c) se realizan una o más veces adicionales.
- En algunas realizaciones del proceso proporcionado en este documento, el proceso comprende además agregar isopropanol al quinto sólido residual para formar una novena mezcla. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la novena mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la novena mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la novena mezcla durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión la novena mezcla durante un tiempo de aproximadamente 2 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende además filtrar la novena mezcla para proporcionar un sexto sólido residual.
- Esta descripción proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, que incluye mezclar (i) un compuesto de Fórmula (1)

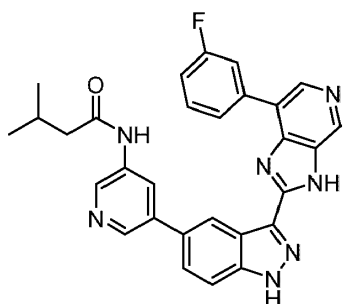


(1)

o sal del mismo, preparado mediante cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, y (ii) un vehículo (excipiente) farmacéuticamente aceptable, para formar la composición.

5

También se proporciona un proceso para preparar una forma polimorfa de un compuesto de Fórmula (1)



10 , comprendiendo el proceso: (a) preparar el compuesto de fórmula (1) de acuerdo con el proceso proporcionado en este documento; y (b) convertir el compuesto de fórmula (1) en la forma polimórfica. En algunas realizaciones, el paso (b) comprende volver a poner en suspensión el compuesto de Fórmula (1) o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1) en un solvente o mezcla de solventes para generar la forma polimorfa. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 35 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza durante un tiempo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 80 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza durante un tiempo de aproximadamente 58 horas a aproximadamente 80 horas.

20 En algunas realizaciones, el proceso comprende además un paso de filtrado para proporcionar la forma polimorfa como un sólido residual.

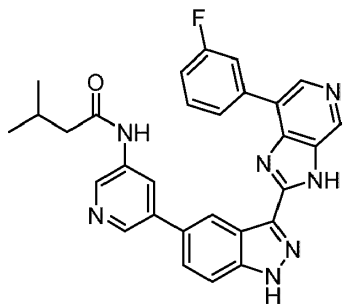
En algunas realizaciones, la suspensión comprende un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, agua o una mezcla de los mismos.

25

En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de fórmula (1) es un hidrato no estequiométrico de la forma polimórfica 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua.

También se proporciona un proceso para preparar una forma polimorfa de un compuesto de Fórmula (1)

30



(1),

comprendiendo el proceso convertir el compuesto de fórmula (1) en la forma polimórfica. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión el compuesto de Fórmula (1) o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1) en un solvente o mezcla de solventes para generar la forma polimorfa. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 35 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza durante un tiempo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 80 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza durante un tiempo de aproximadamente 58 horas a aproximadamente 80 horas. En algunas realizaciones, el proceso comprende además un paso de filtrado para proporcionar la forma polimorfa como un sólido residual.

En algunas realizaciones, la suspensión comprende un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionados entre metanol, agua o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de fórmula (1) es un hidrato no estequiométrico de la forma polimórfica 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua.

Descripción de dibujos

FIGS. 1A-1D son barridos del polimorfo Forma 1 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 1A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 1 completamente seca. **FIG. 1B** es un escaneo de calorimetría de barrido diferencial de Forma 1. **FIG. 1C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 1. **FIG. 1D** es un escaneo dinámico de sorción de vapor de la Forma 1.

FIGS. 2A-2H son escaneos de formas polimórficas 2, 2*, y 2** del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 2A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 2 completamente seca. **FIG. 2B** es un escaneo de calorimetría de barrido diferencial de Forma 2. **FIG. 2C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 2. **FIG. 2D** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 2* completamente seca.

FIG. 2E es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de Forma 2*. **FIG. 2F** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 2*. **FIG. 2G** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 2**. **FIG. 2H** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de Forma 2**.

FIGS. 3A-3C son escaneos del polimorfo Forma 3 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 3A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 3 completamente seca. **FIG. 3B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 3. **FIG. 3C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 3.

FIGS. 4A-4I son escaneos de formas polimórficas 4, 4*, y 4** del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 4A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 4 completamente seca. **FIG. 4B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de Forma 4. **FIG. 4C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 4. **FIG. 4D** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 4* completamente seca. **FIG. 4E** es un escaneo de calorimetría de barrido diferencial de la Forma 4*. **FIG. 4F** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 4*.

FIG. 4G es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 4*. **FIG. 4H** es un escaneo de calorimetría de barrido diferencial de la Forma 4*. **FIG. 4I** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 4*.

FIGS. 5A-5D son escaneos de formas polimórficas 5 y 5* del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 5A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 5 completamente seca. **FIG. 5B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 5. **FIG. 5C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 5. **FIG. 5D** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 5*.

FIGS. 6A y 6B son escaneos del polimorfo Forma 6 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 6A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 6. **FIG. 6B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 6.

FIGS. 7A-7C son barridos del polimorfo Forma 7 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 7A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 7 completamente seca. **FIG. 7B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 7. **FIG. 7C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 7.

FIGS. 8A-8C son escaneos del polimorfo Forma 8 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 8A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 8 completamente seca. **FIG. 8B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 8. **FIG. 8C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 8.

FIGS. 9A-9D son escaneos del polimorfo Forma 9 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 9A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 9 completamente seca. **FIG. 9B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 9. **FIG. 9C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 9. **FIG. 9D** es un escaneo dinámico de sorción de vapor de la Forma 9.

FIGS. 10A-10E son escaneos de formas polimórficas 10 y 10* del compuesto de fórmula (I). **FIG. 10 A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 10 completamente seca. **FIG. 10B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 10. **FIG. 10C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 10. **FIG. 10D** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 10*. **FIG. 10E** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 10*.

FIGS. 11A-11F son escaneos de formas polimórficas 11 y 11* del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 11A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 11 completamente seca. **FIG. 11B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 11. **FIG. 11C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 11. **FIG. 11D** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 11* completamente seca. **FIG. 11E** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 11*. **FIG. 11F** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 11*.

FIGS. 12A-12C son barridos de la Forma 12, un ejemplo de un hidrato no estequiométrico de la Forma polimórfica 1 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 12A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 12. **FIG. 12B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 12. **FIG. 12C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 12.

FIGS. 13A-13D son barridos de la Forma 13, un ejemplo de un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 del compuesto de Fórmula (I). **FIG. 13A** es un escaneo de difracción de rayos X en polvo de la Forma 13. **FIG. 13B** es un escaneo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma 13. **FIG. 13C** es un escaneo de análisis gravimétrico térmico de la Forma 13. **FIG. 13D** es un escaneo dinámico de sorción de vapor de la Forma 13.

Descripción detallada

1. Definiciones

Se aprecia que ciertas características de la divulgación, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la descripción que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para los términos aquí citados, prevalecerán las de esta sección, salvo que se indique lo contrario.

Para los términos "por ejemplo" y "tal como" y sus equivalencias gramaticales, se entiende que sigue la frase "y sin limitación", a menos que se indique explícitamente lo contrario. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" pretende dar cuenta de las variaciones debidas a errores experimentales. Como se usa aquí, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "sal" incluye cualquier forma iónica de un compuesto y una o más especies contraiónicas (cationes y/o aniones). Las sales también incluyen compuestos zwitteriónicos (*es decir*, una molécula que contiene una especie catiónica y aniónica más, *por ejemplo*, aminoácidos zwitteriónicos). Los contraiones presentes en una sal pueden incluir cualquier especie catiónica, aniónica o zwitteriónica. Los ejemplos de aniones incluyen, pero no se limitan a: cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, periodato, yodato, yodito, hipoyodito, carbonato, bicarbonato, isonicotinato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, *p*-trifluorometilbencenosulfonato, hidróxido, aluminatos y boratos. Los ejemplos de cationes incluyen, pero no se limitan a: cationes de metales alcalinos monovalentes, como litio, sodio, potasio y cesio, y metales alcalinotérreos divalentes, como berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario. También se incluyen cationes de metales de transición, como oro, plata, cobre y zinc, así como cationes no metálicos, como sales de amonio.

Los compuestos proporcionados en este documento también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen hidrógeno, deuterio y tritio.

El término "compuesto", como se usa en este documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos identificados aquí por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

El término "polimorfo", como se usa aquí, se refiere a cristales de la misma molécula que tienen diferentes propiedades físicas como resultado del orden de las moléculas en la red cristalina. Los polimorfos de un solo compuesto tienen una o más propiedades químicas, físicas, mecánicas, eléctricas, termodinámicas y/o biológicas diferentes entre sí. Las diferencias en las propiedades físicas que exhiben los polimorfos pueden afectar parámetros farmacéuticos como la estabilidad de almacenamiento, la compresibilidad, la densidad (importante en la composición y la fabricación del producto), las tasas de disolución (un factor importante para determinar la biodisponibilidad), la solubilidad, el punto de fusión, la estabilidad química, la estabilidad física, fluidez del polvo, sorción de agua, compactación y morfología de las partículas. Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (*por ejemplo* oxidación diferencial, tal que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando se compone de un polimorfo que cuando se compone de otro polimorfo) o cambios mecánicos (*por ejemplo*, los cristales cambian durante el almacenamiento cuando un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (*por ejemplo*, un polimorfo es más higroscópico que el otro). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, algunas transiciones afectan la potencia y/o la toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento; por ejemplo, un polimorfo podría tener más probabilidades de formar solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar para eliminar las impurezas (*es decir*, la forma de las partículas y la distribución del tamaño pueden ser diferentes entre un polimorfo en relación con el otro). "Polimorfo" no incluye formas amorfas del

compuesto. Como se usa en el presente documento, "amorfo" se refiere a una forma no cristalina de un compuesto que puede ser una forma de estado sólido del compuesto o una forma solubilizada del compuesto. Por ejemplo, "amorfo" se refiere a un compuesto sin una disposición repetitiva regular de moléculas o planos de cara externos.

- 5 El término "anhidro", como se usa aquí, se refiere a una forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) que tiene 1 % o menos en peso de agua. Por ejemplo, 0,5 % o menos, 0,25 % o menos, o 0,1 % o menos en peso de agua.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I), tal como una forma polimorfa del compuesto, donde la red cristalina comprende uno o más disolventes de cristalización.

10

El término "hidrato no estequiométrico" se refiere a una forma cristalina de un compuesto de fórmula I que comprende agua, pero donde las variaciones en el contenido de agua no provocan cambios significativos en la estructura cristalina. En algunas realizaciones, un hidrato no estequiométrico puede referirse a una forma cristalina de un compuesto de fórmula I que tiene canales o redes a lo largo de la estructura cristalina donde pueden difundirse las moléculas de agua. Durante el secado de hidratos no estequiométricos, se puede eliminar una proporción considerable de agua sin perturbar significativamente la red cristalina, y los cristales se pueden rehidratar posteriormente para dar la forma cristalina hidratada no estequiométrica inicial. A diferencia de los hidratos estequiométricos, la deshidratación y rehidratación de los hidratos no estequiométricos no va acompañada de una transición de fase y, por lo tanto, todos los estados de hidratación de un hidrato no estequiométrico representan la misma forma de cristal. En algunas realizaciones, un hidrato no estequiométrico puede tener hasta aproximadamente un 20 % en peso de agua, como aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 19 %, aproximadamente un 18 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 16 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 14 %, aproximadamente un 13 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 2 %, o más del 1 % de agua en peso. En algunas realizaciones, un hidrato no estequiométrico puede tener entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua, como entre 1 % y aproximadamente 5 %, 1 % y aproximadamente 10 %, 1 % y aproximadamente 15 %, aproximadamente 2 % y aproximadamente 5 %, aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 %, aproximadamente 2 % y aproximadamente 15 %, aproximadamente 2 % y aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % y aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 %, aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %, o aproximadamente 15 % y aproximadamente 20 % en peso de agua.

15

20

25

30

En algunas realizaciones, el % de agua en peso en forma de cristal, como un hidrato no estequiométrico, se determina mediante el método de valoración de Karl Fischer. En algunas realizaciones, la forma de cristal se seca antes de la titulación de Karl Fischer.

35

"Pureza", cuando se usa en referencia a una composición que incluye un polimorfo del compuesto de Fórmula (1), se refiere al porcentaje de una forma polimórfica específica en relación con otra forma polimórfica o una forma amorfa del compuesto de Fórmula (1) en la composición referenciada. Por ejemplo, una composición que comprenda el polimorfo Forma 1 con una pureza del 90 % comprendería 90 partes en peso de la Forma 1 y 10 partes en peso de otras formas polimorfas y/o amorfas del compuesto de Fórmula (1).

40

Como se usa aquí, un compuesto o composición está "sustancialmente libre de" uno o más componentes si el compuesto o composición no contiene una cantidad significativa de tales otros componentes. Dichos componentes pueden incluir materiales de partida, disolventes residuales o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación y/o aislamiento de los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, una forma polimórfica proporcionada en el presente documento está sustancialmente libre de otras formas polimórficas. En algunas realizaciones, un polimorfo particular del compuesto de Fórmula (1) está "sustancialmente libre" de otros polimorfos si el polimorfo particular constituye al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto de Fórmula (1) presente. En algunas realizaciones, un polimorfo particular del compuesto de fórmula (1) está "sustancialmente libre" de otros polimorfos si el polimorfo particular constituye al menos aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 99,5 % en peso del compuesto de Fórmula (1) presente. En ciertas realizaciones, un polimorfo particular del compuesto de fórmula (1) está "sustancialmente libre" de agua si la cantidad de agua constituye no más de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 1 % o aproximadamente el 0,5 % en peso del polimorfo.

45

50

55

Como se usa en el presente documento, un compuesto está "sustancialmente presente" como un polimorfo dado si al menos aproximadamente el 50 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 60 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 70 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 90 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 95 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 96 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 97 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 98 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al

60

65

menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 99,5 % en peso del compuesto está en forma de ese polimorfo.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento, incluidas las sales y las formas amorfas y polimorfas de los mismos, se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en este documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, o al menos al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos proporcionados en el presente documento, o una sal o una forma amorfa o polimorfa de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

Como se usa aquí, el término "atmósfera inerte" se refiere a un entorno sustancialmente libre de oxígeno y consiste principalmente en gases no reactivos. Ejemplos de atmósferas inertes incluyen una atmósfera de nitrógeno o una atmósfera de argón.

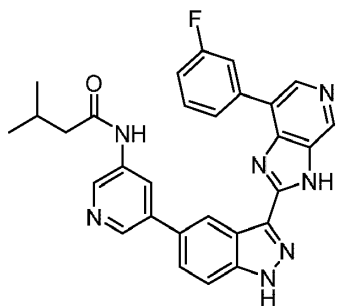
La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

Los términos "temperatura ambiente" o "RT", tal como se usan en este documento, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, *por ejemplo*, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación donde se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, típicamente aproximadamente 25 °C.

También se proporcionan en el presente documento sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en algunas realizaciones, un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, alcohol (*por ejemplo*, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977). Los métodos convencionales para preparar formas de sal se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Propiedades, selección y uso, Wiley-VCH, 2002.

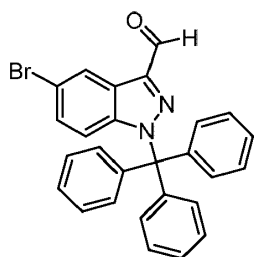
2. Procesos para preparar un compuesto de Fórmula (1) y sus intermedios

En el presente documento se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1):



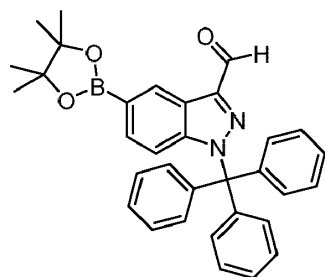
(1)

incluyendo sales y formas amorfas y polimorfas de los mismos. El proceso incluye:
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (8)



(8)

o una de sus sales, con bis(pinacolato)diboro para producir un compuesto de Fórmula (9)

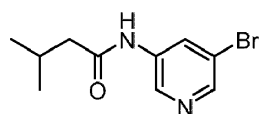


(9)

5

o una de sus sales;

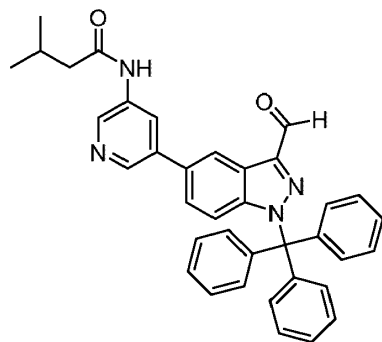
(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (9), o la sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (10)



(10)

10

o una de sus sales, para preparar un compuesto de Fórmula (11)

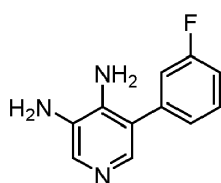


(11)

15

o una de sus sales;

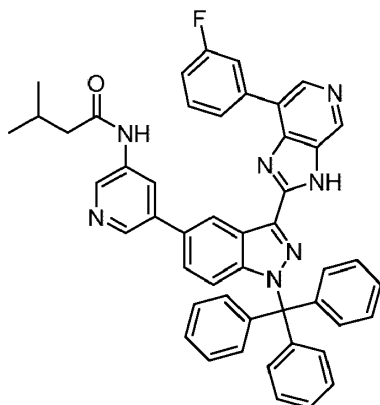
(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o la sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (6)



(6)

20

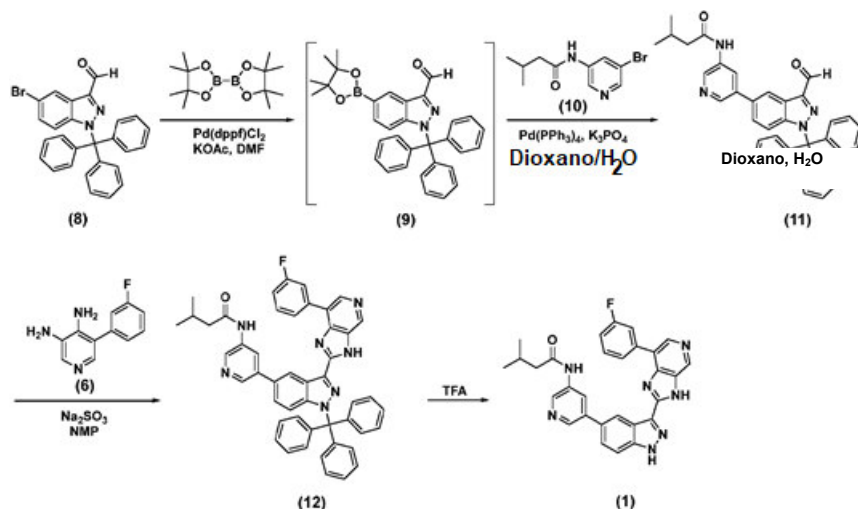
o una de sus sales, para preparar un compuesto de Fórmula (12)



(12)

- 5 o una de sus sales; y
(d) desproteger el compuesto de Fórmula (12), o la sal del mismo, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales o formas amorfas o polimorfas, donde desproteger el compuesto de Fórmula (12) para preparar el compuesto de fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (12) con ácido trifluoroacético puro (TFA).
- 10 En algunas realizaciones, se prepara un compuesto de Fórmula (1), o una sal o forma amorfa o polimorfa del mismo, como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



- 15

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, se realiza en presencia de un catalizador de paladio, donde el paladio el catalizador es $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

- 20

La relación de equivalentes molares del catalizador de paladio al compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, puede ser de 0,01:1 a 0,1:1 o de 0,02:1 a 0,5:1. La relación de equivalentes molares del catalizador de paladio al compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, puede ser de aproximadamente 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1 o aproximadamente 0,1:1. En algunas realizaciones, la relación de equivalentes molares del catalizador de paladio al compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, es 0,03:1.

- 25

La reacción del compuesto de fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 110 °C, de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 95 °C. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 100 °C, 105 °C, o aproximadamente 110 °C. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de

- 30

fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 92 °C.

La reacción del compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, se puede realizar durante un tiempo de unas 15 horas a unas 25 horas o unas 16 horas. Por ejemplo, la reacción del compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, se puede realizar durante un tiempo de aproximadamente 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 24 horas o unas 25 horas.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 110 °C. °C durante un tiempo de unas 15 horas a unas 25 horas. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de fórmula (8), o una de sus sales, con el reactivo de boro para preparar el compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C durante un tiempo de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20 horas.

La reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se puede realizar en presencia de un catalizador de paladio, donde el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. En algunas realizaciones, se usa una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, a partir de los compuestos de Fórmula (9), o una de sus sales, y Fórmula (10), o una de sus sales.

La relación de equivalentes molares del catalizador de paladio al compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, puede ser de 0,01:1 a 0,1:1 o de 0,02:1 a 0,5:1. La relación de equivalentes molares del catalizador de paladio al compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, puede ser de aproximadamente 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1 o aproximadamente 0,1:1. En algunas realizaciones, la relación de equivalentes molares del catalizador de paladio al compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, es 0,03:1.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza en la presencia de una base, donde la base es K_3PO_4 .

La reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser tolueno, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza en la presencia de 1,4-dioxano. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza en la presencia de 1,4-dioxano, DMA, THF, dimetoxietano o una combinación de los mismos y agua. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza en la presencia de 1,4-dioxano y agua.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza bajo una atmósfera inerte. Por ejemplo, la atmósfera inerte puede ser un nitrógeno (N_2) o una atmósfera de argón. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza bajo una atmósfera de N_2 .

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 110 °C, de 80 °C a aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C. Por ejemplo, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 70 °C, 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 100 °C o aproximadamente 110 °C. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 90 °C.

La reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de

Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.

5 En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza en la presencia de un catalizador de paladio, donde el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, y una base, donde la base es K_3PO_4 ; bajo atmósfera inerte; y realizado a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.

10 En algunas realizaciones, el proceso incluye además precipitar el compuesto de Fórmula (11) en agua antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.

15 En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar una sal del compuesto de Fórmula (11) antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o su sal, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales. Por ejemplo, el proceso puede incluir además la preparación de una sal de oxalato, sal de citrato o sal de acetato del compuesto de fórmula (11) antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11), o su sal, con el compuesto de fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales. En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.

25 En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (11) antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11) con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.

30 En algunas realizaciones, el proceso incluye además precipitar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, en un disolvente orgánico antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales. Por ejemplo, el proceso puede incluir además precipitar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, en un disolvente orgánico no polar antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico no polar es un hidrocarburo aromático, como benceno, tolueno y xileno, o un disolvente orgánico alifático, como hexano, heptano y octano. En algunas realizaciones, el proceso incluye además precipitar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, en n-heptano antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.

40 En algunas realizaciones, antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, el proceso incluye además uno o más de: (a) precipitar el compuesto de Fórmula (11) en agua; (b) preparar una sal del compuesto de Fórmula (11) a partir del compuesto precipitado de Fórmula (11); (c) preparar una forma de base libre del compuesto de fórmula (11) a partir de la sal del compuesto de fórmula (11); y (d) precipitar la forma de base libre del compuesto de fórmula (11) en un disolvente orgánico no polar antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11) con el compuesto de fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.

50 En algunas realizaciones, antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, el proceso incluye además uno o más de (a) precipitar el compuesto de fórmula (11) en agua; (b) preparar una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (11) a partir del compuesto precipitado de Fórmula (11); (c) preparar una forma de base libre del compuesto de fórmula (11) a partir de la sal del compuesto de fórmula (11); y (d) precipitar la forma de base libre del compuesto de Fórmula (11) en n-heptano.

55 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se aísla antes de preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se aísla con una pureza superior al 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 98 % o superior al 99 %. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (11), o una de sus sales, se aísla con una pureza superior al 98 %. En algunas realizaciones, la pureza se determina por cromatografía. En algunas realizaciones, la pureza se determina mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés).

60 La reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se puede realizar en presencia de Na_2SO_3 , azufre elemental, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza en la presencia de Na_2SO_3 . El Na_2SO_3 puede ser Na_2SO_3 molido. Por ejemplo, el Na_2SO_3 molido puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros

o de aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. En algunas realizaciones, el Na_2SO_3 molido tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 150 micras a aproximadamente 250 micras. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza en la presencia de SO_2 .

La reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, *n*-butanol o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza en la presencia de *N*-metil-2-pirrolidona.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza bajo una atmósfera inerte. Por ejemplo, la atmósfera inerte puede ser un nitrógeno (N_2) o una atmósfera de argón. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza bajo una atmósfera de N_2 .

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C o de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C. Por ejemplo, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 100 °C, 105 °C, 110 °C, 115 °C o aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza para un tiempo de unas 5 horas a unas 10 horas o de unas 7 horas a unas 9 horas. Por ejemplo, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se puede realizar para un tiempo de aproximadamente 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas o aproximadamente 10 horas.

La reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, tal como 100 °C a aproximadamente 120 °C, durante un tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas. En algunas realizaciones, la reacción del compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C durante un tiempo de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas.

En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar una sal del compuesto de Fórmula (12) antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o su sal, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales. Por ejemplo, el proceso puede incluir además la preparación de una sal de oxalato, una sal de citrato o una sal de acetato del compuesto de Fórmula (12) antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o la sal del mismo, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales o formas amorfas o polimorfas. En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (12) antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o la sal del mismo, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una sal o forma amorfa o polimorfa del mismo.

En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (12) antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12) para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una sal o una forma amorfa o polimorfa del mismo.

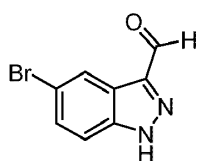
En algunas realizaciones, el proceso incluye además precipitar el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, en un disolvente orgánico antes de desproteger el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de fórmula (1), o una de sus sales o formas amorfas o polimorfas. Por ejemplo, el proceso puede incluir además precipitar el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, en un disolvente orgánico antes de desproteger el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de fórmula (1), o una de sus sales o formas amorfas o polimorfas. En algunas realizaciones, el proceso incluye además precipitar el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, en *n*-heptano antes de desproteger el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de fórmula (1), o una de sus sales o formas amorfas o polimorfas.

En algunas realizaciones, antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una sal o forma amorfa o polimorfa del mismo, el proceso incluye además uno o más de: (a) preparar una sal del compuesto de fórmula (12); (b) preparar una forma de base libre del compuesto de fórmula (12) a partir de la sal del compuesto de fórmula (12); y (c) precipitar el compuesto en forma de base libre de fórmula (12) en un disolvente orgánico no polar.

- 5 En algunas realizaciones, antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una sal o forma amorfa o polimorfa del mismo, el proceso incluye además uno o más de: (a) preparar una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (12); (b) preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (12) a partir de la sal de oxalato del compuesto de Fórmula (12); y (c) precipitar el compuesto en forma de base libre de fórmula (12) en n-heptano.

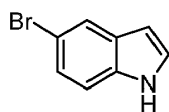
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, se aísla antes de preparar el compuesto de fórmula (1), o una sal o forma amorfa o polimorfa del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (12) o una de sus sales se aísla con una pureza superior al 90 %, 92 %, 94 %, 96 %, 98 % o superior al 99 %. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales, se aísla con una pureza superior al 99 %. En algunas realizaciones, la pureza se determina por cromatografía. En algunas realizaciones, la pureza se determina mediante análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

- 15 En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar el compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, mediante un proceso que incluye proteger el compuesto (14)



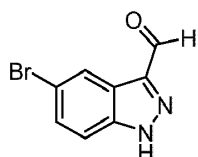
(14)

- 20 o una de sus sales, con un grupo tritilo. El proceso puede incluir además la preparación del compuesto (14) a partir del compuesto (13)



(13)

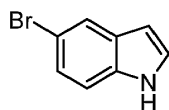
- 25 o una de sus sales, haciendo reaccionar el compuesto (13) con nitrito de sodio para preparar el compuesto de Fórmula (14)



(14)

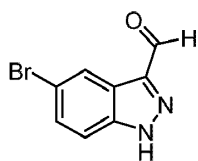
- 30 o una de sus sales.

En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar el compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, mediante un proceso que incluye: (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (13)



(13)

- 35 o una de sus sales, con un nitrito para preparar el compuesto de Fórmula (14)

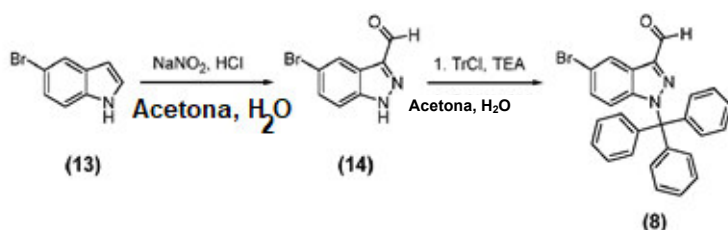


(14)

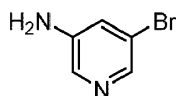
o una de sus sales; y (ii) proteger el compuesto de Fórmula (14), o la sal del mismo, con un grupo tritilo para preparar el compuesto de Fórmula (8), o la sal del mismo. En algunas realizaciones, el nitrito se selecciona del grupo que consiste en nitrito de sodio, nitrito de plata, nitrito de calcio y nitrito de potasio.

Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4

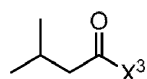


En algunas realizaciones, el proceso incluye además preparar el compuesto de fórmula (10) mediante un proceso que incluye: (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (15)



(15)

o una de sus sales, con un compuesto de Fórmula (20)

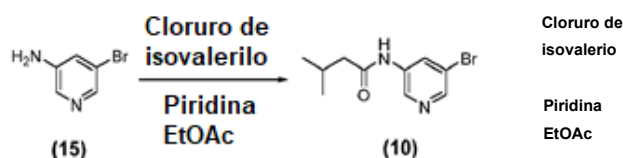


(20)

o una de sus sales, donde X^3 es un grupo saliente, para preparar un compuesto de Fórmula (10), o la sal del mismo.

Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de Fórmula (10) como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



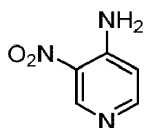
En algunas realizaciones, X^3 puede ser un haluro. En algunas realizaciones, X^3 es -Cl. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (20) puede ser cloruro de isovalerilo (es decir, donde X^3 es -Cl).

La relación de equivalentes molares del compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, al compuesto de Fórmula (20), o una de sus sales, puede ser al menos 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,5, o al menos 1:2. La relación de equivalentes molares del compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, al compuesto de Fórmula (20), o una de sus sales, puede ser de aproximadamente 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,5 o aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación de

equivalentes molares del compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, al compuesto de Fórmula (20), o una de sus sales, es de aproximadamente 1:1,3.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, se prepara mediante un proceso que incluye:

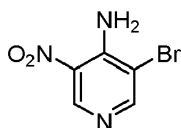
5 (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (16)



(16)

o una de sus sales, con Br₂ para preparar un compuesto de Fórmula (17)

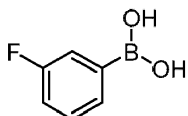
10



(17)

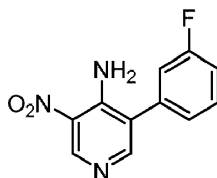
o una de sus sales; (ii) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (17), o la sal del mismo, con un compuesto de Fórmula

15



(18)

o una de sus sales, para preparar un compuesto de Fórmula (19)



(19)

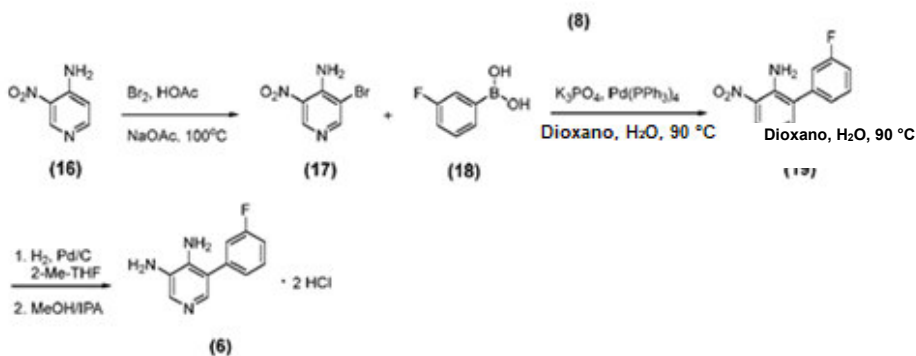
20

o una de sus sales; y (iii) reducir selectivamente el grupo nitro del compuesto de Fórmula (19), o su sal, para preparar un compuesto de Fórmula (6), o su sal.

25

Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6

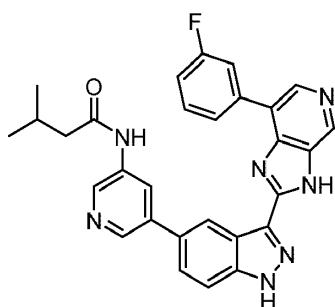


30

5

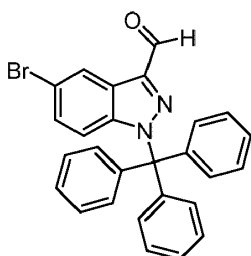
10

15



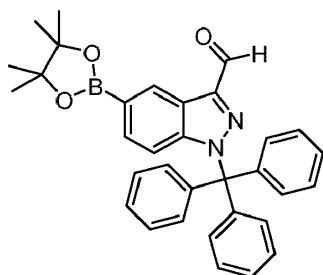
(1)

20



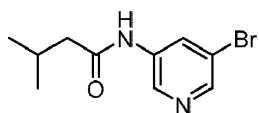
(8)

o una de sus sales, con bis(pinacolato)diboro y Pd(dppf)Cl_2 para producir un compuesto de Fórmula (9)



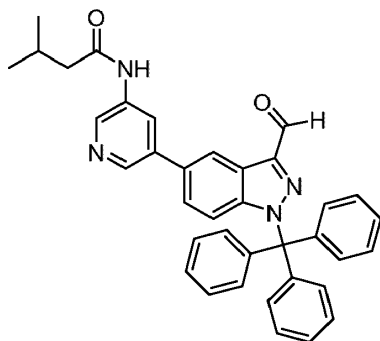
(9)

25



(10)

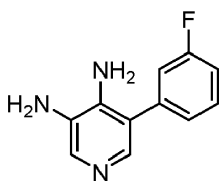
o una de sus sales, con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y K_3PO_4 para preparar un compuesto de Fórmula (11)



(11)

5

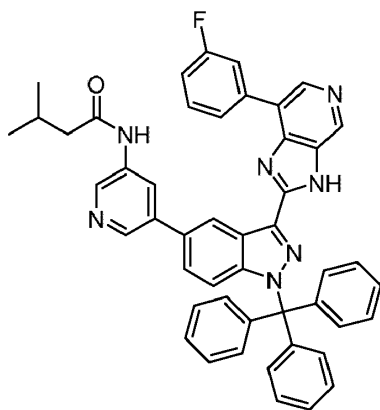
o una de sus sales; (c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o la sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (6)



(6)

10

o una de sus sales, para preparar un compuesto de Fórmula (12)



(12)

15

o una de sus sales; y (d) desproteger el compuesto de fórmula (12), o la sal del mismo, para preparar el compuesto de fórmula (1), donde desproteger el compuesto de fórmula (12) para preparar el compuesto de fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (12) con TFA puro. En algunas realizaciones, el proceso comprende además formar una sal del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, el proceso comprende además formar una forma polimorfa del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de Fórmula (1) es la Forma 1. En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de fórmula (1) es un hidrato no estequiométrico de la forma polimórfica 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua.

20

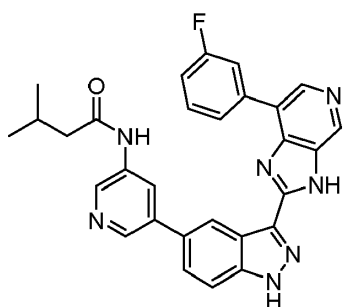
En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes molares de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ al compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, es de 0,01:1 a 0,1:1 o de 0,02:1 a 0,5:1. Por ejemplo, la relación de equivalentes molares de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ al

25

compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, puede ser de 0,01:1 a 0,1:1. La relación de Pd(dppf)Cl₂ al compuesto de fórmula (8), o una de sus sales, puede ser de aproximadamente 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1 o aproximadamente 0,1:1. En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes molares de Pd(dppf)Cl₂ al compuesto de Fórmula (8), o una de sus sales, es de aproximadamente 0,03:1.

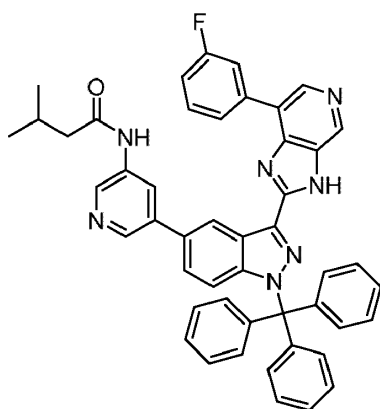
En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes molares de Pd(PPh₃)₄ al compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, es de 0,01:1 a 0,1:1 o de 0,02:1 a 0,5:1. Por ejemplo, la relación de equivalentes molares de Pd(PPh₃)₄ al compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, puede ser de 0,01:1 a 0,1:1. La relación de Pd(PPh₃)₄ al compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, puede ser de aproximadamente 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1 o aproximadamente 0,1:1. En algunas realizaciones, la proporción de equivalentes molares de Pd(PPh₃)₄ al compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, es de aproximadamente 0,03:1.

También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1)



(1)

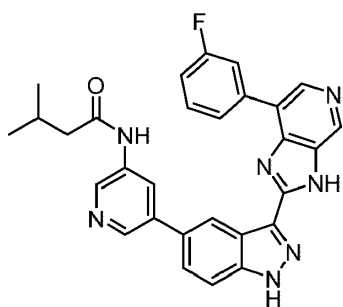
o una sal o una forma amorfa o polimorfa del mismo, donde el proceso incluye desproteger un compuesto de Fórmula (12)



(12)

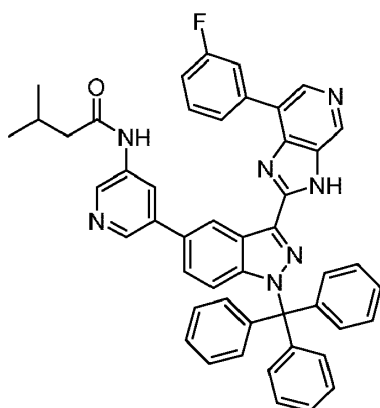
o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), en donde desproteger el compuesto de Fórmula (12) para preparar el compuesto de Fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (12) con ácido trifluoroacético puro (TFA). En algunas realizaciones, el proceso comprende además formar una sal del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, el proceso comprende además formar una forma polimorfa del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, el polimorfo es la Forma 1. En algunas realizaciones, el polimorfo es un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua.

También se proporciona aquí un proceso para preparar una forma polimórfica de un compuesto de Fórmula (1)



(1),

donde el proceso incluye la desprotección de un compuesto de Fórmula (12)



(12)

5

10

o una de sus sales, para preparar el compuesto de fórmula (1), donde desproteger el compuesto de fórmula (12) para preparar el compuesto de fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (12) con ácido trifluoroacético puro (TFA), y preparar una forma polimorfa del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de Fórmula (1) es la Forma 1. En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de fórmula (1) es un hidrato no estequiométrico de la forma polimórfica 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua.

15

20

En algunas realizaciones, desproteger el compuesto de Fórmula (12) para preparar el compuesto de Fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (12) con TFA puro para obtener un compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar una forma polimorfa del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, el proceso comprende convertir el compuesto de fórmula (1) en una forma polimórfica. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión un compuesto de Fórmula (1) o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1) en un solvente o mezcla de solventes para generar una forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

25

Los compuestos e intermedios proporcionados en el presente documento, incluidas las sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

30

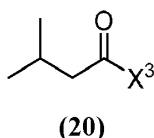
35

Las reacciones para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos, a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones. *por ejemplo*, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para un paso de reacción particular.

La preparación de los compuestos proporcionados en este documento puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en *Protecting Group Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición, publicación de Wiley-Interscience, 2006; y Petursson, S. et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997).

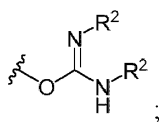
Las reacciones pueden controlarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (*por ejemplo*, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (*por ejemplo*, UV-visible), espectrometría de masas, o mediante métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS, por sus siglas en inglés) o la cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés). Los expertos en la materia pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ("Purificación por LC-MS preparativa: Optimización mejorada del método específico del compuesto" K.F. Blom y col., *J. Comb. química* 6(6), 874 (2004)) y cromatografía en sílice en fase normal.

Como se describe en el presente documento (pero no forma parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula 20:



dónde:

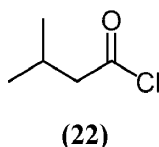
X^3 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, -OH y



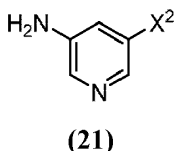
donde cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo o cicloalquilo.

En algunos ejemplos de Fórmula 20, X^3 es Cl.

Como se describe aquí (pero no forma parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de fórmula 20 que tiene la estructura de fórmula 22:



Como se proporciona en este documento (pero no como parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de fórmula 21:

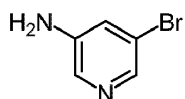


dónde:

X^2 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I y -OTf.

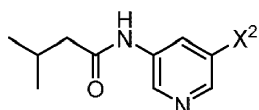
En algunos ejemplos de Fórmula 21, X^2 es Br.

Como se describe aquí (pero no forma parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de fórmula 21 que tiene la estructura de fórmula 15:



(15)

Como se proporciona en este documento (pero no como parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula 4:



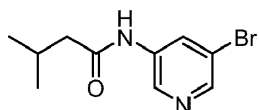
(4)

dónde:

X² se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I y -OTf.

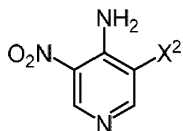
En algunos ejemplos de Fórmula 4, X² es Br.

En el presente documento se describe (pero no forma parte de la presente invención) un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula 4 que tiene la estructura de Fórmula 10:



(10)

Como se proporciona en este documento (pero no como parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula 23:



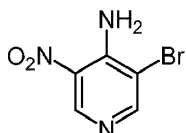
(23)

dónde:

X² se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I y -OTf.

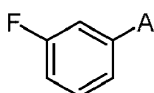
En algunos ejemplos de Fórmula 23, X² es Br.

En algunos ejemplos es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula 23 tiene la estructura de Fórmula 17:



(17)

Como se proporciona en este documento (pero no como parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula 24:

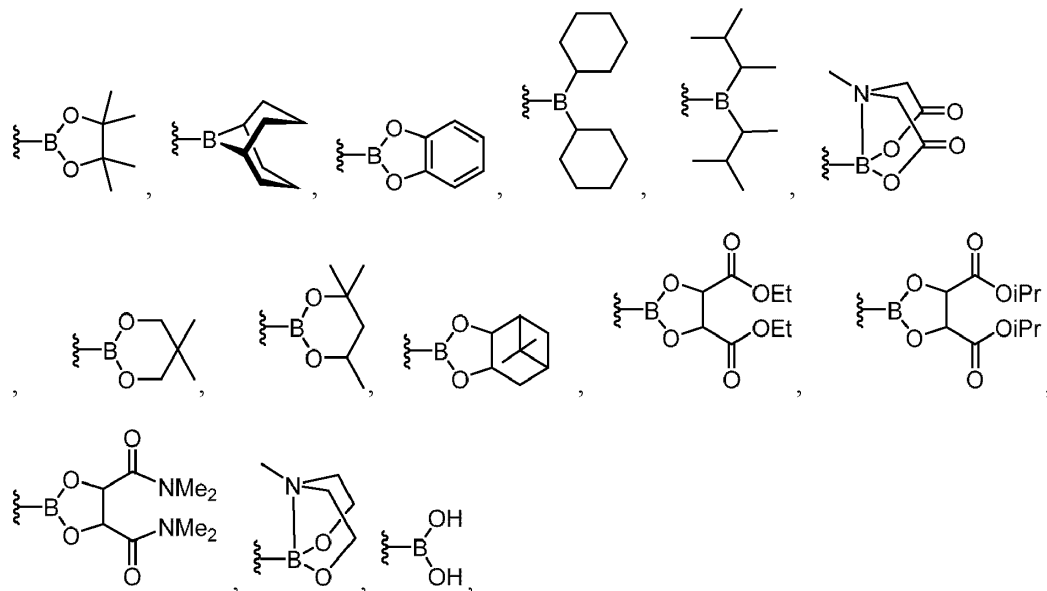


(24)

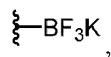
dónde:

A se selecciona del grupo que consiste en un ácido borónico, un éster borónico, un boronato, un borinato, un boranato, una boranamida, un boronato coordinado en N y un trifluoroborato.

En algunos ejemplos de Fórmula **24**, A se selecciona del grupo que consiste en:

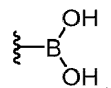


Y

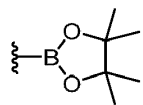


donde la línea ondulada indica el punto de unión de A.

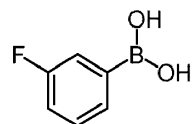
En algunos ejemplos de Fórmula **24**, A es



En algunos ejemplos de Fórmula **24**, A es

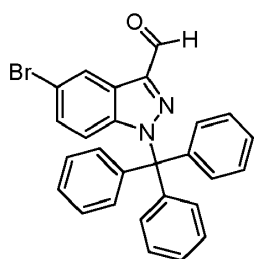


Como se describe en el presente documento (pero no forma parte de la presente invención) es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula **24** que tiene la estructura de Fórmula **18**:



(18)

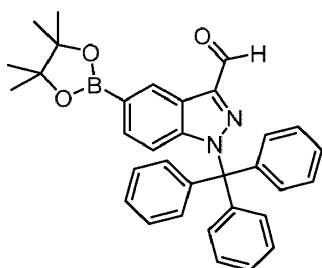
En el presente documento se describe (pero no forma parte de la presente invención) un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula **8**:



(8)

En el presente documento se describe (pero no forma parte de la presente invención) un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula **9**:

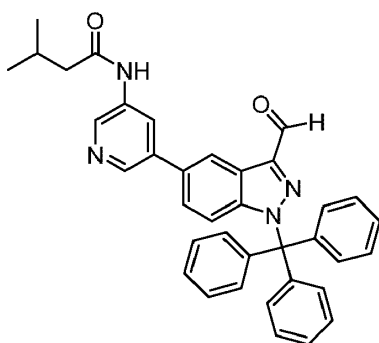
5



(9)

En el presente documento se describe (pero no forma parte de la presente invención) un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula **11**:

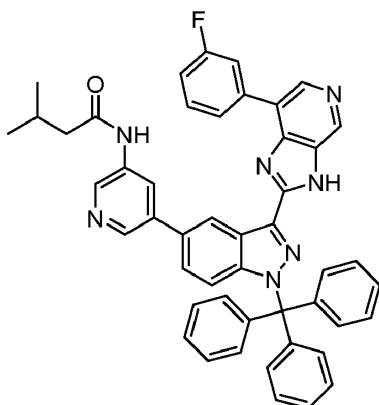
10



(11)

En el presente documento se describe (pero no forma parte de la presente invención) un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de Fórmula **12**:

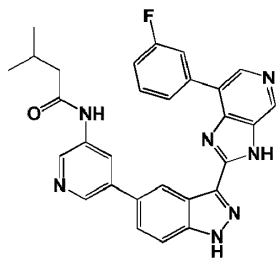
15



(12)

3. Proceso para preparar formas polimórficas del compuesto de Fórmula (1)

Se proporciona un proceso para preparar formas polimorfas del compuesto de Fórmula (1):



(1).

Las formas polimórficas del compuesto de Fórmula (1) incluyen, *por ejemplo*, solvatos, hidratos, hidratos no estequiométricos y formas no solvatadas del compuesto de fórmula (1), incluyendo, por ejemplo, formas polimórficas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

Uno de estos polimorfos es un polimorfo conocido como Forma 1. La forma 1 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, la Forma 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD o XRD), obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $6,8 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$ y $18,5 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 1 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,8 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $19,2 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 1 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,8 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ y $24,6 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 1 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,8 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$ y $24,6 \pm 0,2$.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 1 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos de aproximadamente el 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas anhidras del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos de aproximadamente el 15 % en peso del polimorfo Forma 9. Por ejemplo, la composición puede contener menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso del polimorfo de la Forma 9. En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua, o una combinación de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 1 % en peso de agua.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 1 presenta una endoterma entre aproximadamente 50 y 100 °C, medida por calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) relacionada con el agua absorbida. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 1 exhibe un evento de recristalización que se observa entre aproximadamente 270-290 °C, por ejemplo, aproximadamente 280 °C. En algunas realizaciones, la endoterma y la exoterma se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 1 recristaliza en el polimorfo Forma 9 con un punto de fusión de aproximadamente 363 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 1 experimenta una pérdida de masa total de aproximadamente 0,33 % antes de aproximadamente 100 °C, *por ejemplo*, desde aproximadamente 39 °C hasta aproximadamente 100 °C, medido por análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés).

En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 1. En algunas realizaciones, el proceso comprende secar una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, para generar la Forma polimorfa 1. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas

realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la forma polimorfa 1 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo a temperatura ambiente (RT). En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la forma polimorfa 1 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (1) es un hidrato no estequiométrico de polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, el solvente es metanol. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es heptano. En algunas realizaciones, el disolvente es diclorometano (DCM). En algunas realizaciones, el disolvente es agua. En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua y acetonitrilo, metanol, acetato de etilo (EA, por sus siglas en inglés), metil terc-butil éter (MtBE), alcohol isopropílico (IPAc, por sus siglas en inglés), acetato de metilo (MA, por sus siglas en inglés), metilisobutilcetona (MIBK, por sus siglas en inglés), DCM, acetato de n-butilo, heptano, tolueno o n-butanol. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la suspensión se realiza a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, como, por ejemplo, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimórfica del compuesto de fórmula (1) es un hidrato no estequiométrico de la forma polimórfica 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, por ejemplo, por encima del 30 % de humedad relativa (HR), la Forma 1 absorbe agua fácilmente y muestra un cambio distintivo en los picos de la Forma 1 de $6,8 \pm 0,2$ a $6,2 \pm 0,2$ y de $12,6 \pm 0,2$ a $11 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, un hidrato no estequiométrico de la Forma 1 comprende hasta aproximadamente un 20 % en peso de agua. Por ejemplo, hasta aproximadamente 20 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % o más del 1 % de agua en peso. En algunas realizaciones, un hidrato no estequiométrico de Forma 1 tiene entre 1 y aproximadamente 20 % de agua en peso, por ejemplo, entre 1 % y aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 20 %, 1 % y aproximadamente 5 %, aproximadamente 5 % y aproximadamente 10 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 15 %, aproximadamente 15 % y aproximadamente 20 %, o aproximadamente 17 % y aproximadamente 20 % de agua en peso.

En algunas realizaciones, una composición que comprende un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de formas anhidras del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1) (por ejemplo, formas anhidras del compuesto de fórmula (1)). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 20 % en peso del polimorfo Forma 9 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$ y $21,1 \pm 0,2$. Por ejemplo, la composición contiene menos del 15 % en peso de la Forma 9, como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de la Forma 9. En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos de una o más formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos del 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11 o una combinación de dos o más de los mismos.

Un ejemplo de un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 se denomina Forma 12.

En una realización, se proporciona aquí un polimorfo Forma 12 que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con al menos picos en las posiciones 2θ $6,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$ y $18,4 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 12 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en las posiciones 2θ $6,4 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$ y $19,7 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 12 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en las posiciones 2θ $6,4 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$ y $25,2 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 12 tiene un patrón XRPD con al menos picos en las posiciones 2θ $6,4 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$,

18,4 ± 0,2, 19,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 24,4 ± 0,2 y 25,2 ± 0,2.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona el polimorfo Forma 12 que presenta una endoterma entre aproximadamente 50 y 100 °C, medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 12 exhibe una exoterma a aproximadamente 283 °C. En algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, aquí se proporciona el polimorfo Forma 12 que tiene un punto de fusión de aproximadamente 364 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 12 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 1,4 % antes de aproximadamente 100 °C, por ejemplo, desde aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 100 °C, medido por TGA.

Otro ejemplo de un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 se denomina Forma 13.

En una realización, el polimorfo Forma 13 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuKα1, con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 11,0 ± 0,2 y 18,4 ± 0,2. En algunas realizaciones, la Forma 13 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 9,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 18,4 ± 0,2 y 19,7 ± 0,2. En algunas realizaciones, la Forma 13 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 9,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 15,6 ± 0,2, 18,4 ± 0,2, 19,7 ± 0,2, 24,4 ± 0,2 y 25,2 ± 0,2. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 13 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 9,2 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 15,6 ± 0,2, 16,1 ± 0,2, 18,4 ± 0,2, 19,7 ± 0,2, 20,8 ± 0,2, 24,4 ± 0,2 y 25,2 ± 0,2.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 13 exhibe una endoterma entre aproximadamente 50-100 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 13 presenta una exoterma entre aproximadamente 265 y 285 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 278 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 13 tiene un punto de fusión de aproximadamente 363 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 13 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 1,9 % antes de aproximadamente 100 °C, según lo medido por TGA.

En este documento se proporcionan métodos para preparar un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1. En algunas realizaciones, el método comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o una mezcla de disolventes para generar un hidrato no estequiométrico de la forma polimorfa 1 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de Fórmula (I) es una mezcla de un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 y Forma 1. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el método comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el método comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende una mezcla de un hidrato no estequiométrico de polimorfo Forma 1 y Forma 1 en un solvente o mezcla de solventes para generar un hidrato no estequiométrico de polimorfo Forma 1 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua y acetonitrilo, metanol, MtBE, MA, MIBK, DCM, IPAc, acetato de n-butilo, heptano, tolueno o n-butilo. butanol. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 2. La forma 2 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 2 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuKα1, con al menos picos en valores de 2θ de 7,0 ± 0,2, 21,5 ± 0,2 y 22,0 ± 0,2. En algunas realizaciones, la Forma 2 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 7,0 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 22,0 ± 0,2 y 24,2 ± 0,2. En algunas realizaciones, la Forma 2 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 7,0 ± 0,2, 14,1 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 24,2 ± 0,2 y 26,4 ± 0,2. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 2 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 7,0 ± 0,2, 10,4 ± 0,2, 14,1 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 21,5 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 24,2 ± 0,2 y 26,4 ± 0,2.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 2 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula

- (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.
- En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 2 exhibe una endoterma entre aproximadamente 50-100 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 2 exhibe una endoterma entre aproximadamente 220-230 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 2 exhibe una exoterma entre aproximadamente 233-238 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 2 exhibe una exoterma entre aproximadamente 290-295 °C. En algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.
- En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 2 tiene un punto de fusión de aproximadamente 363 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 2 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 2,7 % antes de aproximadamente 116 °C, *por ejemplo*, desde aproximadamente 36 °C hasta aproximadamente 116 °C, medido por TGA.
- En este documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 2. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 2 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico del polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.
- En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de polimorfo Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar polimorfo Forma 2 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es acetonitrilo. En algunas realizaciones, el solvente es etanol. En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua y etanol o agua y n-propanol. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.
- En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 3. La forma 3 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 3 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $7,2 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ y $24,4 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 3 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,3 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ y $24,4 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 3 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,3 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ y $24,4 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 3 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,3 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ y $24,4 \pm 0,2$.
- En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 3 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.
- En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 exhibe una exoterma entre aproximadamente 190-220 °C, medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 presenta una exoterma entre aproximadamente 225 y 235 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 230 °C, medido por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 exhibe una exoterma entre aproximadamente 292 y 300 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 297 °C, medido por DSC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 tiene un punto de fusión de aproximadamente 365 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 1,6 % antes de aproximadamente 81 °C y una pérdida de peso de aproximadamente 1,7 % entre aproximadamente 81-169 °C, medido por TGA.

En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 3. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 3 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 3 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es IPAc. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de n-butilo. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 4. La forma 4 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 4 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $7,0 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 4 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $7,0 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 4 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $7,0 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$ y $25,8 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 4 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $7,0 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$ y $29,3 \pm 0,2$.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 4 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 exhibe una endoterma entre aproximadamente 50-100 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 presenta una endoterma entre aproximadamente 180 y 215 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 exhibe una endoterma entre aproximadamente 220-230 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 exhibe una exoterma entre aproximadamente 230 y 240 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 235 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 muestra una exoterma entre aproximadamente 300 y 310 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 tiene un punto de fusión de entre aproximadamente 366 y 369 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 367 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 4 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 8,3 % antes de aproximadamente 200 °C, *por ejemplo*, desde aproximadamente 42 °C hasta aproximadamente 200 °C, medido por TGA.

En este documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 4. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 4 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 4 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es EA. En algunas realizaciones, el solvente es MA. En algunas realizaciones, el disolvente es MtBE. En algunas realizaciones, el solvente es n-propanol. En algunas realizaciones, el solvente es acetona. En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua y MA, EA o acetona. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 5. La forma 5 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 5 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $7,3 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ y $24,5 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 5 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,3 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ y $24,5 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 5 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,3 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ y $24,5 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 5 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,3 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$ y $26,5 \pm 0,2$.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 5 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 5 exhibe una endoterma entre aproximadamente 50-100 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 5 presenta una endoterma entre aproximadamente 210 y 235 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 222 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 5 presenta una exoterma entre aproximadamente 227 y 240 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 235 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 5 presenta una exoterma entre aproximadamente 280 y 300 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 293 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 5 tiene un punto de fusión de aproximadamente 363 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 5 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 3,1 % antes de aproximadamente 100 °C y aproximadamente 1,7 % entre aproximadamente 100-250 °C, según lo medido por TGA.

En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 5. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 5 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 5 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el disolvente es MtBE. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 6. La forma 6 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1).

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 6 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 6 exhibe una exoterma entre aproximadamente 245-260 °C medida por DSC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 6 tiene un punto de fusión de aproximadamente 364 °C.

En este documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 6. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 6 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 6 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es IPAc. En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua e IPAc. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, el polimorfo del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 7. La forma 7 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 7 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $7,1 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ y $23,2 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 7 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ y $23,2 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 7 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$ y $30,3 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 7 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $8,8 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$ y $30,3 \pm 0,2$.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 7 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 exhibe una exoterma entre aproximadamente 227-235 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 232 °C, medido por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 presenta una exoterma entre aproximadamente 299 y 305 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 303 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las

endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 tiene un punto de fusión de aproximadamente 365 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 12 % antes de aproximadamente 200 °C, *por ejemplo*, desde aproximadamente 36 °C hasta aproximadamente 200 °C, medido por TGA.

En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 7. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 7 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, *por ejemplo*, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 7 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el disolvente es metiletilcetona (MEK). En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, *por ejemplo*, el solvente puede ser una mezcla de agua y MEK. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 8. La forma 8 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 8 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $6,9 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$ y $21,5 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 8 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ y $27,6 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 8 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$ y $28,9 \pm 0,2$. *Por ejemplo*, en algunas realizaciones, la Forma 8 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $6,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$ y $28,9 \pm 0,2$.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 8 es sustancialmente pura. *Por ejemplo*, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. *Por ejemplo*, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). *Por ejemplo*, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1). *Por ejemplo*, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 9, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 8 exhibe una endoterma entre aproximadamente 41-60 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 8 presenta una exoterma entre aproximadamente 221 y 235 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 231 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 8 exhibe una endoterma entre aproximadamente 279-290 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 285 °C. *Por ejemplo*, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 8 tiene un punto de fusión de aproximadamente 364 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 8 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 4,2 % antes de aproximadamente 190 °C y aproximadamente 3,9 % entre aproximadamente 190-261 °C, según lo medido por TGA.

En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 8. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 8 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, *por ejemplo*, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 8 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es MIBK.

5 En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 9. La forma 9 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 9 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$ y $21,1 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 9 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ y $25,2 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 9 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ y $25,2 \pm 0,2$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 9 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $4,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$ y $28,6 \pm 0,2$.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 9 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 10, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 9 exhibe una única endoterma de fusión a aproximadamente 364 °C, medida por DSC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la endoterma se observa cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto. En algunas realizaciones, otras formas polimórficas proporcionadas en este documento, tales como, *por ejemplo*, Forma 1 y Forma 2, pueden convertirse a Forma 9 cuando se calientan justo antes de derretirse (*es decir*, aproximadamente 364 °C).

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 9 tiene un punto de fusión de aproximadamente 364 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 9 sufre una pérdida de peso de aproximadamente 0,28 % antes de aproximadamente 100 °C, *por ejemplo*, desde aproximadamente 30,5 °C hasta aproximadamente 100 °C, medido por TGA.

En este documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 9. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 9 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, *por ejemplo*, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 9 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es n-butanol. En algunas realizaciones, el solvente es IPAc. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de n-butilo. En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, *por ejemplo*, el solvente puede ser una mezcla de agua y etanol o agua y n-propanol. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 10. El polimorfo Forma 10 está asociado con DMSO. *Por ejemplo*, DMSO está en la superficie del polimorfo. En una realización, el polimorfo Forma 10 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de $20,7 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $24,2 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 10 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $18,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $24,2 \pm 0,2$. En algunas realizaciones, la Forma 10 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de $17,8 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,7 \pm$

0,2, 23,4 ± 0,2, 24,2 ± 0,2 y 27,9 ± 0,2. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 10 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 6,7 ± 0,2, 17,8 ± 0,2, 18,2 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 19,9 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 24,2 ± 0,2 y 27,9 ± 0,2.

5 En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 10 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas
10 realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de Fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso
15 de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 11, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 10 exhibe una endoterma entre aproximadamente 212-237 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 10 presenta una endoterma entre aproximadamente 234 y 245 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 237 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 10 exhibe una exoterma entre aproximadamente 300-325 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 308 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las
25 endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.

En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 10 tiene un punto de fusión de entre aproximadamente 364 y 372 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 369 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 10 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 0,6 % antes de aproximadamente 100 °C, una pérdida de peso de aproximadamente 3,8 %
30 entre aproximadamente 100-170 °C, y una pérdida de peso de aproximadamente 7,1 % entre aproximadamente 170-260 °C. C medido por TGA.

En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 10. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1),
35 incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 10 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza
40 a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 10 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el solvente es DMSO.
45 En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua y DMSO. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.

50 En algunas realizaciones, la forma polimorfa del compuesto de Fórmula (1) es un polimorfo conocido como Forma 11. La forma 11 es un polimorfo anhidro del compuesto de fórmula (1). En una realización, el polimorfo Forma 11 tiene un patrón de XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 18,5 ± 0,2 y 22,4 ± 0,2. En algunas realizaciones, la Forma 11 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 17,8 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,9 ± 0,2 y 22,4 ± 0,2. En algunas realizaciones, la Forma 11 tiene un patrón de XRPD con al menos
55 picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 8,4 ± 0,2, 17,8 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,9 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 24,5 ± 0,2 y 26,8 ± 0,2. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la Forma 11 tiene un patrón de XRPD con al menos picos en valores de 2θ de 6,4 ± 0,2, 8,4 ± 0,2, 17,8 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,9 ± 0,2, 20,3 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 24,5 ± 0,2 y 26,8 ± 0,2.

En algunas realizaciones, una composición que comprende el polimorfo Forma 11 es sustancialmente pura. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la composición tiene una pureza de al menos aproximadamente el 98 %. Por ejemplo, la composición puede tener una pureza de al menos 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 %. En algunas
60 realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de otras formas anhidras del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de otras formas del compuesto de fórmula

- (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de otras formas del compuesto de fórmula (1). En algunas realizaciones, la composición contiene menos del 15 % en peso de una o más de otras formas del compuesto de fórmula (1), como menos del 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en peso de una o más formas del compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 15 % de Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, un hidrato no estequiométrico de Forma 1, o una combinación de dos o más de los mismos.
- En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 11 exhibe una endoterma entre aproximadamente 215-230 °C medida por DSC. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 11 presenta una exoterma entre aproximadamente 230 y 240 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 235 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 11 exhibe una exoterma entre aproximadamente 300-315 °C, *por ejemplo*, aproximadamente 310 °C. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las endotermas y exotermas se observan cuando se utiliza una velocidad de escaneo de 10 °C por minuto.
- En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 11 tiene un punto de fusión de aproximadamente 368 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 11 experimenta una pérdida de peso de aproximadamente 0,8 % antes de aproximadamente 100 °C y una pérdida de peso de aproximadamente 7,0 % entre aproximadamente 100-249 °C, medido por TGA.
- En el presente documento se proporciona un proceso de preparación del polimorfo Forma 11. En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende el compuesto de Fórmula (1), incluidas sus formas amorfas y polimorfas, en un disolvente o mezcla de disolventes para generar la Forma 11 como un sólido residual. En algunas realizaciones, la composición comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el proceso comprende además secar el sólido residual, por ejemplo, al vacío. En algunas realizaciones, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 90 °C, tal como, *por ejemplo*, aproximadamente 75 °C.
- En algunas realizaciones, el proceso comprende volver a poner en suspensión una composición que comprende un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua en un solvente o mezcla de solventes para generar el polimorfo Forma 11 como un sólido residual. En algunas realizaciones, el disolvente es dimetilformamida (DMF). En algunas realizaciones, el solvente está en una mezcla con agua, por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de agua y DMF. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en peso. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la resuspensión tiene lugar a aproximadamente 50 °C.
- #### 4. Procesos para preparar composiciones que incluyen el compuesto de Fórmula (1)
- También se proporciona en este documento un proceso para preparar una composición farmacéutica, que incluye mezclar (i) un compuesto de Fórmula (1), o una sal o una forma amorfa o polimorfa del mismo, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento, y (ii) un compuesto farmacéuticamente vehículo aceptable (excipiente), para formar la composición.
- Al preparar las composiciones proporcionadas en el presente documento, el compuesto de fórmula (1), o la sal o la forma amorfa o polimorfa del mismo, se puede mezclar con un excipiente, diluir con un excipiente o encerrar dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio del ingrediente activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (sólidos o en medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En algunas realizaciones, la composición se formula para administración oral. En algunas realizaciones, la composición se formula como tableta o cápsula.
- Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier material que, cuando se combina con un ingrediente activo, permite que el ingrediente retenga la actividad biológica y no es reactivo con el sistema inmunitario del sujeto. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones como la emulsión de aceite/agua y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones que comprenden dichos vehículos se pueden formular mediante métodos convencionales bien conocidos (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990; y Remington, The Science y Práctica de Farmacia, 20ª Ed., Mack Publishing, 2000).
- Las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma amorfa o polimorfa del mismo, se pueden formular en una forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg (1 g). El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros

pacientes, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. En algunas realizaciones, el material activo es el compuesto de Fórmula (1), o una sal o una forma amorfa o polimorfa del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma amorfa o polimorfa del mismo. Por ejemplo, las composiciones proporcionadas en este documento pueden contener aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg,
- 10 aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o forma amorfa o polimorfa del mismo.
- 15 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma amorfa o polimorfa del mismo. Por ejemplo, las composiciones proporcionadas en este documento pueden contener aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg,
- 20 aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma amorfa o polimorfa del mismo.
- 25 En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma amorfa o polimorfa de la misma. Por ejemplo, las composiciones proporcionadas en este documento pueden contener aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg,
- 30 aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1000 mg de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o forma amorfa o polimorfa del mismo.

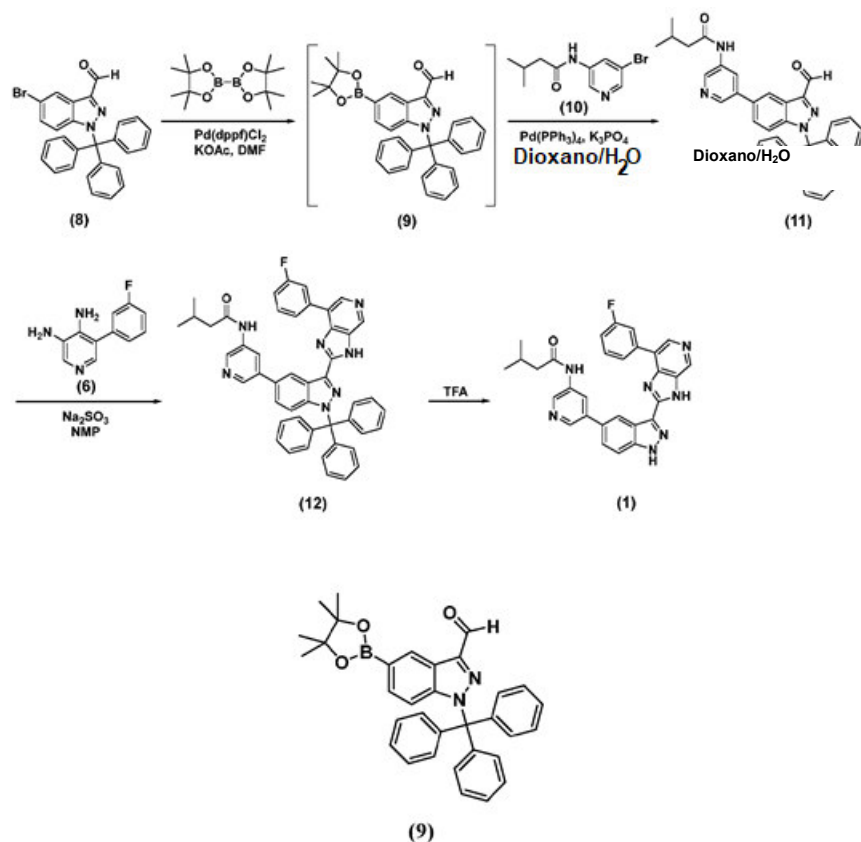
Ejemplos

- 35 **Ejemplo 1:** Síntesis de *N*-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (1)

El compuesto de Fórmula (1) se sintetizó como se detalla en el Esquema 7 y se describe a continuación.

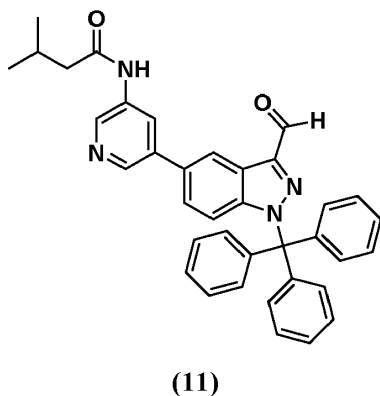
40

Esquema 7



5 Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carbaldehído (9).

A un reactor cilíndrico encamisado de 10 l de bocas múltiples se añadió (8) (300,0 g, 1,0 equiv., 87,5 % de potencia supuesta), bis(pinacolato)diboro (171,2 g, 1,2 equiv.) y KOAc (110,2 g, 2,0 equiv.). Se añadió DMF (1575 ml, 6 volúmenes) al matraz y se evacuó el matraz y se rellenó con N₂ tres veces. A continuación, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (12,3 g, 0,03 equiv.) al matraz y el recipiente se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces. El matraz se calentó a 90 - 95 °C usando una unidad de control de temperatura (TCU, por sus siglas en inglés) durante la noche (por ejemplo, durante 20 horas). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota H₂O (2100 ml) al recipiente durante 104 minutos mientras se mantenía una temperatura interna entre 15 y 25 °C. Los sólidos precipitados se agitaron durante 30 min más y luego la mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro en un embudo Buchner. Posteriormente, la torta se enjuagó con agua (1575 mL, 6 vol). La torta se acondicionó hasta que dejó de gotear. La torta húmeda pesó 840 g. La torta se mantuvo bajo alto vacío a temperatura ambiente durante la noche. El peso se redujo a 685 g.

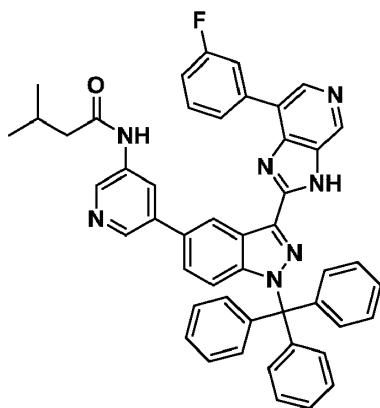


20 Síntesis de N-(5-(3-formil-1-tritil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (11).

El éster de boronato bruto (9) se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 L y (10) (N-(5-bromopiridin-3-il)-3-metilbutanamida) (159,9 g, 1,0 equiv., 90,3 % de potencia asumida), K₃PO₄ monohidrato (388,2 g, 3,00 equiv.), 1,4-

dioxano (1269 ml, 5 v) y se cargó H₂O (390 ml, 1,5 v) en el recipiente. Se inició la agitación y la temperatura interna aumentó de 17 °C a 26,7 °C. El matraz se sometió a un vacío/N₂ ciclo 3 veces. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (19,7 g, 0,03 equiv.) al matraz. Se completó 3 veces un ciclo de vacío/N₂. El matraz se calentó con una manta calefactora a 85 - 95 °C en 70 min. Después de 180 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y no se detectó por HPLC 5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carbaldehído (9) remanente.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota, a través de un embudo de adición, a un reactor cilíndrico con camisa de varias bocas que contenía H₂O (4,8 L) durante 126 minutos. El residuo se enjuagó con dioxano (200 mL) en el reactor de 10 L. Luego se agitó a 15 - 25 °C durante 90 minutos y luego se filtró a través de papel de filtro en un embudo Buchner. La filtración duró aproximadamente 20 minutos y la torta se enjuagó con agua (1,6 l). Esto llevó 25 minutos y la torta se acondicionó durante 45 minutos. La torta se transfirió a un plato de secado y se mantuvo en alto vacío a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se cargaron de nuevo en el reactor de 10 L después de perder aproximadamente 150 g de peso. Se añadió al matraz 2-metil THF (1,69 L). Se obtuvo una solución de color marrón oscuro después de agitar durante aproximadamente 30 minutos a 40 - 50 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido oxálico al 9 % (1348 g) al reactor en 39 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 40 y 50 °C. Se formó una suspensión y se envejeció durante 4 h a 40 - 50 °C y luego se agitó a 0 - 10 °C durante 16 h. El lote se filtró (17 minutos) y el reactor y los sólidos marrones se enjuagaron con 615 ml de 2-metil THF frío, que eliminó una cantidad significativa de color de los sólidos. El pH del filtrado fue de 1. Los sólidos se volvieron a cargar en el reactor de 10 l, seguido de la adición de 2-metil-THF (1,69 L). Una solución de 10 % K₂CO₃ (1 L, 1067 g) se añadió a la suspensión para ajustar el pH a 9 a 10 - 20 °C en 24 minutos. La capa acuosa (inferior, incolora) se eliminó y la capa orgánica se enfrió a 5 - 10 °C. Se añadió ácido oxálico acuoso (1360 g) a la solución en 60 minutos. Los sólidos precipitaron de la solución y, después de envejecer durante la noche a 5 - 10 °C, los sólidos (marrón claro) se recolectaron por filtración (94 minutos) y se lavaron con 2-metil-THF frío (615 ml, 68 minutos), que eliminó una cantidad significativa de color de los sólidos. Los sólidos se volvieron a cargar en el reactor de 10 L y se suspendieron en 2-metil-THF (1,84 L). El pH de la mezcla se ajustó a 9 con K₂CO₃ al 10 % (1,5 L) para formar una solución homogénea bifásica. Se eliminó la capa acuosa y se lavó la capa orgánica con NaCl al 25 % (400 ml) y H₂O (1575 ml) dos veces. El pH de la fase acuosa fue de aproximadamente 7 según lo determinado por papel de pH. La capa orgánica se transfirió a heptanos (3860 mL) gota a gota mientras se agitaba a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 25 °C. La adición tardó 3,5 horas y se obtuvo una suspensión fluida agradable. La suspensión se concentró a aproximadamente 5 vol en un rotavapor al vacío y luego se filtró a través de un embudo Buchner (2 minutos). La torta se lavó con heptanos (2,32 L) y se secó en alto vacío a 40 - 50 °C durante la noche para proporcionar 225 g de N-(5-(3-formil-1-tritil-1H-indazol-5-il) piridin-3-il)-3-metilbutanamida (compuesto (11)) como un polvo blanquecino con un rendimiento del 71 %. Se analizaron el compuesto bruto (11), el primer compuesto aislado (11) sal de oxalato, el segundo compuesto aislado (11) sal de oxalato y el producto final del compuesto (11). Las purezas fueron: 90,89 %, 97,54 %, 97,94 % y 98,27 %, respectivamente.

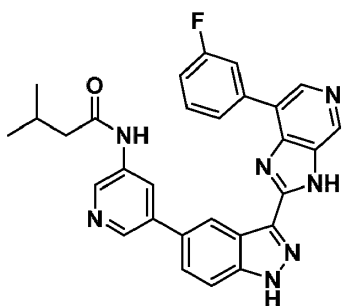


(12)

Síntesis de N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1-tritil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (12).

En un matraz de fondo redondo, de varias bocas, de 2 l se cargó el compuesto (11) (70 g, 1,0 equiv., 98 % de pureza), el compuesto (6) (5-(3-fluorofenil)piridina-3,4-diamina) (34,37 g, 1,00 equiv., 97,6 % de potencia), Na₂SO₃ molido (30,6 g, 2,0 equiv.) y NMP (1065 ml). Se tomó una porción de 0,1 ml de la reacción para el análisis de titulación de Karl Fischer (KF), que mostró 3129 ppm de contenido de H₂O. La mezcla de reacción se calentó a 110 - 115 °C mediante una manta calefactora. La reacción se completó después de 24 horas con 14,1 % de compuesto (1), 78,3 % de compuesto (12) y 0,42 % de compuesto (11). La mezcla de reacción se inactivó en una mezcla de agua (2135 mL), NaHCO₃ (103 g) y 1030 mL de EtOAc en un reactor de 10 L durante 27 minutos. El matraz se enjuagó con NMP (67 ml) en la mezcla de enfriamiento rápido. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la filtración duró 16 minutos. El reactor y la torta se enjuagaron con EtOAc (200 ml). El filtrado se transfirió nuevamente al reactor de 10 L y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (760 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una mezcla de agua (525 ml) y

solución de NaCl al 25 % (125 ml). Se añadió gota a gota una solución de ácido oxálico al 9 % (308 g) a la capa orgánica en 45 minutos para obtener un pH de 1. La suspensión se filtró a través de papel de filtro durante 21 minutos. El reactor y la torta se enjuagaron con EtOAc (380 ml) y esto llevó otros 10 minutos. Se analizó la pureza de una parte alícuota de la torta húmeda y el resultado mostró una pureza del 87,89 % por área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) para el compuesto (12). La torta húmeda se volvió a cargar en un RBF de 4 bocas de 5 L seguido de la adición de MeOH (693 mL) y DCM (1654 mL). La mezcla se calentó a reflujo (35 °C) y se añadió Celite (47 g). Se montó un embudo Buchner con una almohadilla de Celite en el fondo y una almohadilla de carbón activado (60 g, Darco™ G-60) en la parte superior. La mezcla se agitó a reflujo durante 70 minutos y luego se filtró en caliente a través del embudo Buchner. La filtración duró 13 minutos. El reactor y la torta se enjuagaron con un solvente mixto de MeOH/DCM (173 mL/414 mL). Tardó 10 minutos en completarse. La solución de color marrón oscuro se concentró en un evaporador rotatorio hasta aproximadamente 4 vol y se añadió acetona (870 ml). La mezcla se concentró a aproximadamente 4 vol y una vez más se añadió acetona (2 x 870 ml). La mezcla se concentró a aproximadamente 3 vol y se diluyó con acetona (260 ml). El análisis de RMN de ¹H del solvente mostró 2,8 % en peso de MeOH a acetona y el intercambio de solvente se consideró completo. La suspensión se filtró y la torta se enjuagó con acetona (430 ml). Se analizó una alícuota de la torta húmeda y tuvo una pureza de 99,10 % AUC. La torta húmeda se volvió a cargar en un RBF multicuello de 5 L, seguido de la adición de 2-metil-THF (878 ml). Se añadió una solución de K₂CO₃ al 10 % (440 ml) a la mezcla durante 20 minutos para obtener un pH de aproximadamente 10. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación de 2 L y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con solución de Na₂SO₄ al 4,8 % (2 x 526 ml) y luego se diluye con terc-butil metil éter (MTBE; 927 ml). La solución orgánica se añadió a los heptanos durante 1 hora y 51 minutos; manteniendo la temperatura a 15 - 25 °C. La suspensión resultante se concentró a aproximadamente 3 vol en un evaporador rotatorio para proporcionar una suspensión muy espesa. Se filtró a través de papel de filtro (total 15 minutos) y la torta se secó en alto vacío a 40 - 50 °C durante 15 h. Se obtuvo el compuesto (12) (61,1 g) con un rendimiento del 66 %. El análisis HPLC mostró una pureza del 99,16 %.



(1)

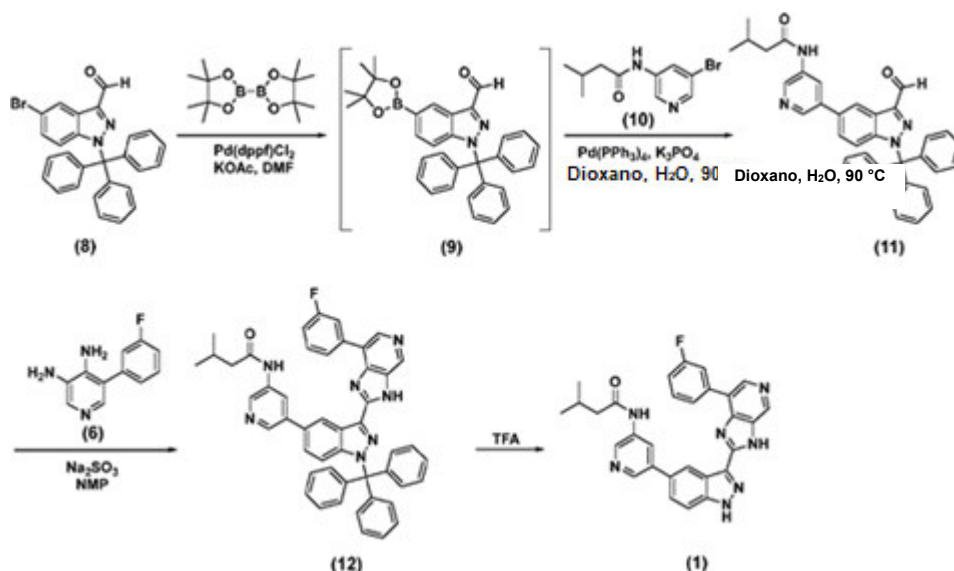
Síntesis de N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (1).

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 L se cargó TFA (250 mL). Se añadió el compuesto (12) (55 g) en porciones durante 12 minutos al matraz mientras se usaba un baño de hielo/agua para controlar la temperatura por debajo de 20°C. Después de 2 h, se analizó una muestra por HPLC y mostró que no se detectó ningún compuesto (12). Se añadió TFA (37 ml) a la solución marrón para completar el volumen de enjuague. Se añadió gota a gota H₂O (275 ml) durante 1 hora y 37 minutos a la mezcla de TFA a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 10°C. Los sólidos precipitaron durante la adición. Se obtuvo una suspensión de flujo libre al principio y se convirtió en una suspensión extremadamente espesa al final de la adición. La suspensión se agitó a 0 - 10 °C durante 84 minutos. El lote se filtró. La torta se enjuagó con Solución de TFA/H₂O 1,2:1. (110 ml). La torta húmeda se acondicionó a temperatura ambiente durante la noche. La torta húmeda se suspendió en EtOH al 90 %/agua (672 ml) durante 3 horas y 40 minutos. El material se aisló por filtración a través de una tela filtrante de tejido apretado. La torta se enjuagó con EtOH/agua al 90 % (134 ml) y tomó otra hora y 12 minutos. La torta húmeda se volvió a cargar en un RBF de 1 L, seguido de la adición de agua (385 mL). Una solución de Na₂CO₃ al 5 % (19,25 g Na₂CO₃ se disolvió en 366 ml de agua) se añadió a la suspensión durante 29 minutos. La suspensión se agitó a aproximadamente 20 °C durante 5 h y luego se filtró a través de una tela filtrante de tejido apretado. La torta se enjuagó con agua (110 mL, tomó 64 minutos) y luego se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La torta húmeda se volvió a suspender en agua (550 ml) a aproximadamente 25 °C dos veces (5 horas y 2 horas, respectivamente). Las filtraciones duraron 47 min y 54 min, respectivamente. La torta húmeda se volvió a suspender en IPA/agua al 90 % (669 ml) a aproximadamente 25 °C durante 67 min y luego se filtró a través de una tela filtrante de tejido apretado. La filtración duró 2 horas y 9 minutos. La torta se enjuagó con IPA/agua al 90 % (200 ml) y se acondicionó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se volvió a suspender en MeOH/agua al 90 % (400 ml) a 30 - 35 °C durante 46 horas y luego se filtró a través de una tela filtrante de tejido apretado. La torta se enjuagó con MeOH/agua al 90 % (134 ml). Después del secado, se obtuvieron 18,48 g del compuesto (1) con un rendimiento del 50 %. El análisis HPLC mostró una pureza del 99,33 %.

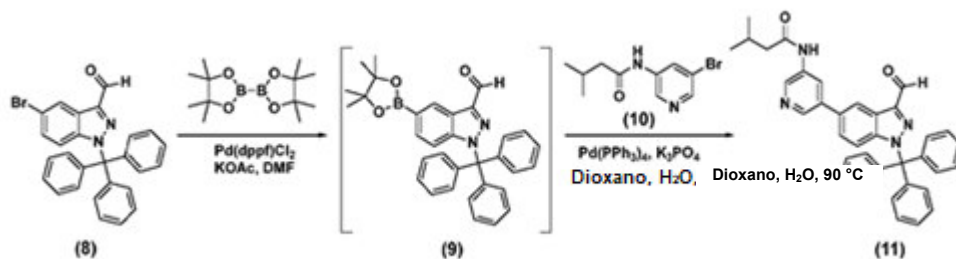
Ejemplo 2: Síntesis de N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (1).

La síntesis del compuesto (1) (Esquema 8) comenzó con la borilación del compuesto (8) con bis(pinacolato)diboro para formar el compuesto (9), seguido del acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura *in situ* con el compuesto (10) para formar el compuesto (11). La ciclación del compuesto (11) con el compuesto (6) dio el compuesto (12). La síntesis finalizó con la desprotección del grupo tritilo del compuesto (12) para dar el compuesto (1).

Esquema 8



- 10 *Borilación y reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.* El compuesto (11) se preparó y purificó borilando primero el compuesto (8) y realizando posteriormente una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura como se describe en el proceso a continuación.



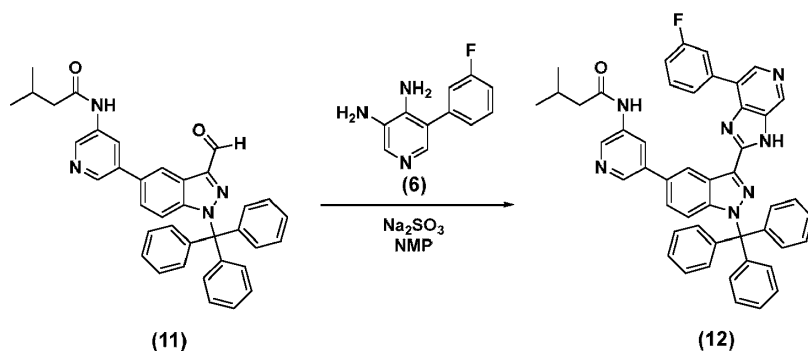
15

Proceso	
1.	Cargue 50,0 g (1,0 X, 1,00 eq.) activo (8) en R1. (R1= reactor).
2.	Cargue 32,6 g (0,652 X, 1,20 eq.) (0,625 ~ 0,679 X) bis(pinacolato)diboro en R1.
3.	Cargue 21,0 g (0,42 X, 2,00 eq.) (0,40 ~ 0,44 X) KOAc en R1.
4.	Cargue 275,0 g (5,5 X, 5,8 vol.) (5,0 ~ 6,0 X) DMF en R1.
5.	Encienda la agitación R1.
6.	Desgasifique R1 con N ₂ por 3 veces.
7.	Cargue 2,35 g (0,047 X, 0,03 eq.) (0,039 ~ 0,055 X) Pd(dppf)Cl ₂ en R1.
8.	Desgasifique R1 con N ₂ por 3 veces.
9.	Caliente R1 a 92 °C (87 ~ 97 °C).
10.	Agite R1 durante 18 h (16 ~ 20 h) a 92 °C (87 ~ 97 °C).
11.	Enfríe el material en R1 a 20 °C (15 ~ 25 °C).
12.	Agregue 375,0 g (7,5 X, 7,5 vol.) (7,0 ~ 8,0 X) de agua de proceso a 20 °C (15 ~ 25 °C) en R1 gota a gota a través del tanque de cabecera No menos de 1,5 h.

Proceso	
13.	Agite el material en R1 durante 45 min (30 ~ 60 min) a 20 °C (15 - 25 °C).
14.	Filtre el material. Transfiera el líquido madre a T1.
15.	Enjuague R1 con 300,0 g (6,0 X, 6,0 vol.) (5,5 ~ 6,5 X) de agua de proceso y luego transfíralo a un embudo para hacer una suspensión espesa en la torta. Transfiera el líquido madre a T1.
16.	Pruebe la pureza por HPLC: informe.
17.	Cargue (9) en R1.
18.	Cargue 27,5 g (0,550 X, 1,00 eq.) (0,539 ~ 0,561X) activo (10) en R1.
19.	Cargue 85,5 g (1,71 X, 3,0 eq.) (1,60 ~ 1,82 X) K ₃ PO ₄ ·3H ₂ O en R1.
20.	Cargue 275,0 g (5,5 X, 5,3 vol.) (5,0 ~ 6,0 X) de 1,4-dioxano en R1.
21.	Cargue 40,0 g (0,8 X, 0,8 vol.) (0,7 ~ 0,9 X) H ₂ O en R1.
22.	Encienda la agitación R1.
23.	Desgasifique R1 con N ₂ tres veces.
24.	Cargue 3,71 g (0,0741 X, 0,03 eq.) (0,0692 ~ 0,0790 X) Pd(PPh ₃) ₄ en R1 bajo protección de N ₂ .
25.	Desgasifique R1 con N ₂ tres veces.
26.	Caliente R1 a 90 °C (85 ~ 95 °C).
27.	Agite R1 a 90 °C (85 ~ 95 °C) durante 2,5 h (2,0 ~ 3,0 h).
28.	Enfríe R1 a 20 °C (15 - 25 °C).
29.	Transfiera el material en R1 al tambor.
30.	Cargue 775,0 g (15,5 X, 15,5 vol.) (15,0 ~ 16,0 X) de agua de proceso en R1.
31.	Agregue el material del tambor del paso 29 en R1 lentamente gota a gota mientras mantiene R1 a 20 °C (15 ~ 25 °C) aproximadamente 3,0 h (2,0-4,0 h).
32.	Agite R1 durante 45 min (30 - 60 min) a 20 °C (15 - 25 °C).
33.	Filtre el material en R1. Transfiera el líquido madre a T2 (T2= tanque).
34.	Enjuague R1 con 300,0 g (6,0 X, 6,0 vol.) (5,5 - 6,5 X) de agua de proceso y luego transfíralo a un embudo para hacer una suspensión del sólido. Transfiera el líquido madre a T2. Ensayo de pureza de la torta húmeda por HPLC: informe. Pruebe el F1 residual en T2: informe.
35.	Cargue el sólido en embudo en R1.
36.	Cargue 275,0 g (5,5 X, 6,4 vol.) (5,0 - 6,0 X) 2-Me-THF en R1.
37.	Agite R1 durante 45 min (30 ~ 60 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
38.	Caliente R1 a 45 °C (40 - 50 °C).
39.	Añada 275,0 g (5,5 X, 2,85 eq.) (5,0 - 6,0 X) ácido oxálico acuoso al 10 % gota a gota lentamente en R1 a 45 °C (40 - 50 °C).
40.	Agite R1 a 45 °C (40 - 50 °C) durante 5 h (4 - 6 h).
41.	Enfríe R1 a 7 °C (5 - 10 °C).
42.	Agite R1 a 7 °C (5 - 10 °C) durante 18 h (16 - 20 h).
43.	Filtre el material en R1 y transfiera el líquido madre a T2.
44.	Enjuague R1 con 125,0 g (2,5 X, 2,9 vol.) (2,0 - 3,0 X) de 2-Me-THF y luego transfíralo a un embudo para suspender el sólido. Transfiera el líquido madre a T3.
45.	Cargue la torta en R1.
46.	Cargue 275,0 g (5,5 X, 6,4 vol.) (5,0 - 6,0 X) 2-Me-THF en R1.
47.	Agite R1 durante 45 min (30 - 60 min) a 20 °C (15 - 25 °C).

Proceso	
48.	Cargue 300,0 g (6,0 X, 2,0 eq.) (5,0 - 7,0 X) 10 % K ₂ CO ₃ acuoso en R1.
49.	Agite R1 durante 45 min (30 - 60 min) a 20 °C (15 - 25 °C).
50.	Transfiera la capa inferior a T4.
51.	Enfríe R1 a 7 °C (5 - 10 °C).
52.	Añada 275,0 g (5,5 X, 2,85 eq.) (5,0 - 6,0 X) ácido oxálico acuoso al 10 % gota a gota lentamente en R1 a 7 °C (5 - 10 °C).
53.	Agite R1 a 7 °C (5 ~ 10 °C) durante 5 h (4 ~ 6 h).
54.	Filtre el material en R1 y transfiera el líquido madre a T2.
55.	Enjuague R1 con 125,0 g (2,5 X, 2,9 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) de 2-Me-THF y luego transfíralo a un embudo para suspender el sólido. Transfiera el líquido madre a T3.
56.	Cargue la torta en R1.
57.	Cargue 350,0 g (7,0 X, 8,1 vol.) (6,5 ~ 7,5 X) 2-Me-TUT en R1.
58.	Agite durante 45 min (30 ~ 60 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
59.	Cargue 300,0 g (6,0 X, 2,0 eq.) (5,0 ~ 7,0 X) 10 % K ₂ CO ₃ acuoso en R1.
60.	Agite R1 durante 45 min (30 ~ 60 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
61.	Transfiera la capa inferior a T4.
62.	Cargue 350,0 g (7,0 X) (6,0 ~ 8,0 X) de solución acuosa de NaCl al 5 % en R1.
63.	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
64.	Transfiera la capa inferior a T3.
65.	Cargue 350,0 g (7,0 X) (6,0 ~ 8,0 X) de solución acuosa de NaCl al 5 % en R1.
66.	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
67.	Transfiera la capa inferior a T4.
68.	Cargue 350,0 g (7,0 X) (6,0 ~ 8,0 X) de solución acuosa de NaCl al 5 % en R1.
69.	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
70.	Transfiera la capa inferior a T4.
71.	Transfiera el material en R1 al tambor.
72.	Cargue 475,0 g (9,5 X, 14,0 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) de n-heptano en R1.
73.	Agregue el material en el tambor del paso 71 en R1 lentamente a 20 °C (15 ~ 25 °C).
74.	Agite R1 durante 45 min (30 ~ 60 min) a 20 °C (15 ~ 25 °C).
75.	R1 concentrado a 275,0 mL (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) Bajo vacío por debajo de 40 °C.
76.	Ajuste R1 a 20 °C (15 ~ 25 °C).
77.	Filtre el material en R1. El filtrado se transfiere a T5.
78.	Enjuague R1 con 300,0 g (6,0 X, 8,8 vol.) (5,5 ~ 6,5 X) de n-heptano y luego transfíralo al filtro. Transfiera el líquido madre a T5.
79.	Seque el producto (11) a 45 °C (40 ~ 50 °C) durante 18 h (16 ~ 20 h).

Formación de imidazopiridina. El compuesto de Fórmula (11) puede convertirse en el compuesto de Fórmula (12) y purificarse como se describe en el proceso a continuación.

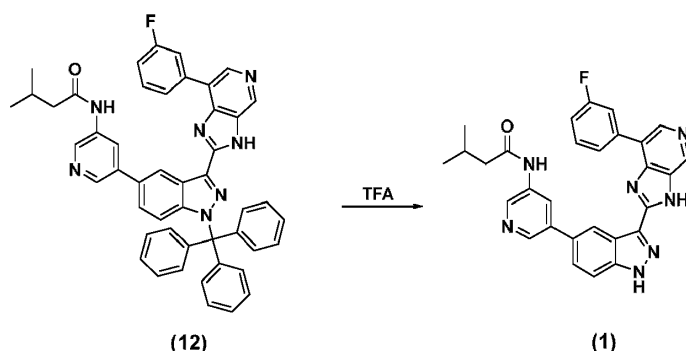


Proceso	
1)	Cargue 50,0 g (1,0 X, 1,00 eq.) activo (11) en R1. (R1 = reactor).
2)	Cargue 24,5 g (0,49 X, 1,00 eq.) (0,48 ~ 0,50 X) sal de bis clorhidrato activa (6) en R1.
3)	Cargue 12,5 g (0,25 X, 1,10 eq.) (0,24 ~ 0,26X) Na ₂ SO ₃ en R1.
4)	Cargue 775,0 g (15,5 X, 15,5 vol.) (15,0 ~ 16,0 X) NMP en R1.
5)	Agite R1 durante 20 min (10 ~ 30 min).
6)	Desgasifique con N ₂ dos veces.
7)	Caliente R1 a 112 °C (110 ~ 115 °C).
8)	Agite R1 a 112 °C (110 ~ 115 °C) durante 8 h (7 ~ 9 h).
9)	Enfríe R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
10)	Transfiera el material en R1 al tambor.
11)	Cargue 1600,0 g (32 X) (31 ~ 33 X) NaHCO al 5 % acuoso en R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
12)	Cargue 675,0 g (13,5 X, 15,0 vol.) (13,0 ~ 14,0 X) EA (acetato de etilo) en R1.
13)	Agregue el material del tambor del paso 11 en R1 lentamente mientras mantiene R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
14)	Agite R1 durante 45 min (30 ~ 60 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
15)	Permanezca R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
16)	Divida el material en R1. Transfiera la capa inferior a T1.
17)	Filtre el material en R1 a través de una almohadilla de diatomeas, transfiera el filtrado a T2.
18)	Enjuague la almohadilla de diatomeas con 100,0 g (2,0 X, 2,2 vol.) (1,5 ~ 2,5 X) EA, transfiera el filtrado a T2.
19)	Transfiera el filtrado en T1 a R1.
20)	Cargue 475,0 g (9,5 X, 10,6 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) EA en R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
21)	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
22)	Permanezca R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
23)	Divida el material en R1, transfiera la capa acuosa a T1.
24)	Transfiera el material de T2 a R1.
25)	Cargue 475,0 g (9,5 X) (9,0 ~ 10,0 X) de solución de NaCl al 5 % en R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
26)	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
27)	Permanezca R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
28)	Divida el material en R1. Transfiera la capa inferior a T1.
29)	Añada 225,0 g (4,5 X, 2,5 eq.) (4,2 ~ 4,7 X) solución de ácido oxálico al 9 % en R1 lentamente a 25 °C (20 ~ 30 °C).

Proceso	
30)	Agite R1 durante 1,0 h (0,5 ~ 1,5 h) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
31)	Filtre el material en R1. Transfiera el líquido madre a T3.
32)	Enjuague R1 con 175,0 g (3,5 X, 3,9 vol.) (3,0 ~ 4,0 X) EA y luego transfíralo a un embudo para mezclar el sólido. Transfiera el líquido madre a T3. K1 residual en solución EA.
33)	Cargue la torta de filtración en R1.
34)	Cargue 4000,0 g (80,0 X) (78,0 ~ 82,0 X) MeOH/DCM (m:m = 1:4) en R1.
35)	Caliente R1 a 38 °C (35 ~ 40 °C).
36)	Agite R1 durante 45 min (30 ~ 60 min) para aclarar a 38 °C (35 ~ 40 °C).
37)	Filtre el material en R1 a través de una almohadilla de diatomeas y carbón activo (0,15 X) (0,13 ~ 0,17 X). El filtrado se transfiere a R1.
38)	Enjuague la torta de filtración con 500,0 g (10,0 X) (9,0 ~ 11,0 X) MeOH/DCM (m:m=1:4) y luego transfírala al filtro. Transfiera el líquido madre a R1.
39)	Concentre a 275,0 ml (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) al vacío por debajo de 45 °C.
40)	Cargue 475,0 g (9,5 X, 12,0 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) de acetona en R1.
41)	Concentre a 225,0 ml (4,5 vol.) (4,0 ~ 5,0 vol.) al vacío por debajo de 45 °C.
42)	Cargue 475,0 g (9,5 X, 12,0 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) de acetona en R1.
43)	Concentre a 275,0 ml (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) al vacío por debajo de 45 °C.
44)	Cargue 125,0 g (2,5 X, 3,2 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) de acetona en R1. Informe de MeOH residual.
45)	Enfríe R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
46)	Filtre el material en R1. Transfiera el líquido madre a T3.
47)	Enjuague R1 con 125,0 g (2,5 X, 3,2 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) de acetona y luego transfíralo a una centrífuga para suspender el sólido. Transfiera el líquido madre a T3. Informe: K1 residual en solución de acetona; Compruebe la pureza de K1 en húmedo $\geq 98,5\%$; si pasa, continúe con los siguientes pasos; de lo contrario, repita los pasos 35-47, Pd residual ≤ 20 ppm.
48)	Cargue la torta del PASO 47 en R1.
49)	Cargue 525,0 g (10,5 X, 12,2 vol.) (10,0 ~ 11,0 X) 2-Me-THF en R1.
50)	Agite durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
51)	Cargue 310,0 g (6,2 X, 2,5 eq.) (6,0 ~ 6,4X) 10 % K ₂ CO ₃ acuoso en R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
52)	Agite R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C) durante 45 min (30 ~ 60 min).
53)	Transfiera la capa inferior a T4.
54)	Cargue 350,0 g (7,0 X, 1,38 eq.) (6,5 ~ 7,5 X) 5 % Na ₂ SO ₄ solución en R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
55)	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
56)	Transfiera la capa inferior a T4.
57)	Cargue 350,0 g (7,0 X, 1,38 eq.) (6,5 ~ 7,5 X) 5 % Na ₂ SO ₄ solución en R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
58)	Agite R1 durante 25 min (15 ~ 35 min) a 25 °C (20 ~ 30 °C).
59)	Transfiera la capa inferior a T4.
60)	Cargue 475,0 g (9,5 X, 12,5 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) MTBE en R1.
61)	Transfiera el material en R1 al tambor.
62)	Cargue 850,0 g (17,0 X, 25,0 vol.) (16,5 ~ 17,5 X) de n-heptano en R1.

Proceso	
63)	Agregue el material en el tambor del paso 61) en R1 lentamente gota a gota a 20 °C (15 ~ 25 °C).
64)	Concentre a 275 ml (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) al vacío por debajo de 45 °C.
65)	Enfríe R1 a 25 °C (20 ~ 30 °C).
66)	Filtre el material en R1. Transfiera el líquido madre a T5.
67)	Enjuague R1 con 200,0 g (4,0 X, 5,9 vol.) (3,5 ~ 4,5 X) de n-heptano y luego transfíralo a un embudo para suspender el sólido. Transfiera el líquido madre a T5. Residual (12) en solución de n-heptano.
68)	Seque el producto (12) a 45 °C (40 ~ 50 °C) durante 18 h (16 ~ 20 h).

Desprotección del grupo tritilo. La desprotección del grupo tritilo para producir un compuesto de fórmula (1) se realizó como se describe en el procedimiento siguiente.

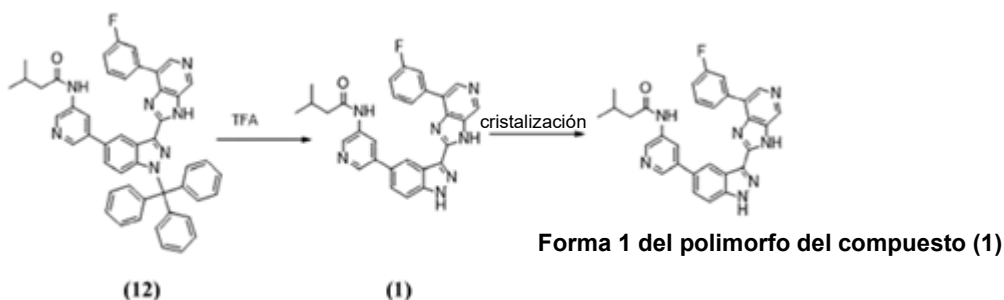


Proceso	
1)	Cargue TFA en R1.
2)	Cargue (12) en porciones en R1 manteniendo la temperatura a 15-25 °C.
3)	Agite la solución a 15-25 °C durante 2 h.
4)	Cargue el agua purificada gota a gota manteniendo la temperatura de la solución entre 0 y 10 °C.
5)	Cargue la semilla cristalina de la sal de TFA de (1) en el reactor.
6)	Cargue el segundo lote de agua purificada gota a gota manteniendo la temperatura de la solución entre 0 y 10 °C.
7)	Agite los materiales en R1 a 5-15 °C durante 2 h.
8)	Se filtraron los sólidos y se lavaron con solución acuosa de TFA.
9)	Transfiera la torta húmeda del paso 8 a R1.
10)	Vuelva a suspender el sólido en EtOH al 90 %/agua a 20-30 °C durante 4 h.
11)	Filtre los sólidos.
12)	Suspenda los sólidos en agua purificada.
13)	Basifique la mezcla a pH 9-10 agregando 5 % de Na ₂ CO ₃ solución.
14)	Agite la mezcla a 20-30 °C durante 5 h.
15)	Filtre los sólidos y enjuague con agua.
16)	Transfiera los sólidos nuevamente a R1 limpio.
17)	Vuelva a suspender los sólidos en agua purificada a 20-30 °C durante 6 h.
18)	Filtre los sólidos.
19)	Transfiera los sólidos a R1 nuevamente.

Proceso	
20)	Vuelva a suspender los sólidos en agua purificada a 20-30 °C durante 20 h.
21)	Filtre los sólidos y enjuage con agua.
22)	Transfiera los sólidos a R1 nuevamente.
23)	Vuelva a suspender los sólidos en isopropanol/agua al 90 % a 20-30 °C durante 2 h.
24)	Filtre los sólidos y enjuagar con isopropanol/agua al 90 %.
25)	Transfiera los sólidos a R1 nuevamente.
26)	Cargue metanol/agua al 90 % en R1.
27)	Cargue la semilla de cristal de (1) en R1.
28)	Vuelva a suspender los sólidos en metanol/agua al 90 % a 30-35 °C durante 48 h.
29)	Filtre los sólidos y enjuagar con metanol/agua al 90 %.
30)	Seque el producto al vacío a 40-50 °C.

Ejemplo 3: Síntesis del polimorfo Forma 1 de N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida (1)

- 5 La síntesis del polimorfo Forma 1 del compuesto (1) a partir del compuesto (12) implicó la desprotección del grupo tritilo seguido de cristalización como se describe a continuación.



10 A. Síntesis del compuesto (1)

- Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 l se cargó con ácido trifluoroacético (TFA, 800 g). Se añadió lentamente el compuesto (12) (100 g) al matraz mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 20 °C. La reacción se agitó hasta que se observó una conversión de al menos el 99 % en el compuesto (1) (típicamente de 3 a 5 h). La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. Se añadió lentamente agua (250 g) al matraz mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 5 °C y se agitó durante 45 minutos a 5 °C. La mezcla resultante se filtró. El matraz de reacción se enjuagó con TFA:agua 8:2,5 m:m (150 g) y la solución resultante se pasó a través de la torta de filtración.
- Se cargó un matraz de fondo redondo con las aguas madres combinadas de las dos filtraciones anteriores y se enfrió a 5 °C. Se añadió agua (350 g) a la mezcla de reacción a 5 °C, se agitó durante 1,5 h a 10 °C y la mezcla resultante se filtró. El matraz de reacción se enjuagó con TFA:agua 4:3 m/m (200 g), la mezcla resultante se suspendió con la torta de filtración y la suspensión se filtró. Se analizó el compuesto residual (1) en las aguas madres de las dos filtraciones anteriores, así como la pureza del compuesto (1) en la torta de filtración.
- La torta de filtración se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de etanol al 90 % (950 g), y se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2-4 horas, se filtró y la torta de filtración se enjuagó con etanol al 90 % (200 g). Se analizó el compuesto residual (1) en las aguas madres de las dos filtraciones anteriores y se analizó la pureza del compuesto (1) en la torta de filtración.
- La torta de filtración se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de agua (700 g) y se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se añadió Na₂CO₃ acuoso al 5 % (740 g) y la solución se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó con agua (200 g).
- La torta de filtración se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de agua (950 g), y se agitó a 25 °C durante 6,5 h. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó con agua (200 g). La torta de filtración se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de agua (950 g), y se agitó a 25 °C durante 3,5 h. La mezcla resultante se filtró y la

torta de filtración se enjuagó con agua (200 g). Se probó la pureza del compuesto (1), así como la cantidad de Pd residual en la torta de filtración. También se analizó el TFA residual y el residuo en la ignición de la torta de filtración. Si el TFA residual no era del 0,07 % o menos, y/o el residuo en la ignición (después del secado) no era del 0,4 % o menos, la torta de filtración se añadía a un matraz de fondo redondo, seguido de agua (950 g). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3,5 h, se filtró y se enjuagó con agua (200 g). Se analizó nuevamente el TFA residual de la torta de filtración. Si la concentración de TFA residual era del 0,07 % o inferior y el residuo en la ignición (después del secado) era del 0,4 % o inferior, la torta de filtración se añadía a un matraz de fondo redondo, seguido de alcohol isopropílico al 90 % (950 g). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó con alcohol isopropílico al 90 % (200 g).

B. Preparación del polimorfo Forma 1 del compuesto (1)

La torta de filtración se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de metanol al 90 % (600 g), y la mezcla resultante se calentó a 25 °C. 4,5 g de polimorfo Forma 1 del compuesto (1) se añadió a la mezcla, la mezcla se calentó a 33 °C y la solución se volvió a suspender a 33 °C durante 13 h. La formación del polimorfo Forma 1 del compuesto (1) se controló tomando un difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de una pequeña muestra, luego se continuó la suspensión a 33 °C durante otras 13 h. Se obtuvo otra muestra. Se realizó un análisis XRPD para probar si la conversión completa del compuesto (1) al polimorfo Forma 1 del compuesto (1) había ocurrido. Se midió la distribución del tamaño de partículas (PSD) para probar si los cristales tenían una distribución de $2,0 \mu\text{m} \leq D_{50} \leq 5,0 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 15,0 \mu\text{m}$. Si no se había producido la conversión completa al polimorfo Forma 1 o si la PSD estaba fuera del rango, se continuaba con la suspensión a 33 °C. El análisis XRPD y de distribución del tamaño de partículas se realizó cada 13 a 15 horas hasta que ambas pruebas arrojaron un resultado positivo.

A continuación, la mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con metanol al 90 % (200 g). Se realizaron pruebas para determinar si (1) la pureza del compuesto (1) fue de al menos 98 % (resultado positivo), (2) el paladio residual tenía una concentración de, como máximo, 10 ppm (resultado positivo), (3) el XRPD indicó una conversión completa al polimorfo Forma 1 (resultado positivo), y (4) la distribución del tamaño de las partículas fue de $2,0 \mu\text{m} \leq D_{50} \leq 5,0 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 15,0 \mu\text{m}$ (resultado positivo). Cuando cada una de las cuatro pruebas antes mencionadas arrojó un resultado positivo, polimórfica la Forma 1 del compuesto (1) Se secó a 55 °C durante 27 h. Si alguna de las cuatro pruebas antes mencionadas arrojaba un resultado negativo, la torta de filtración se añadía a un matraz de fondo redondo, seguido de metanol al 90 % (600 g), y se volvía a suspender a 33 °C durante 4 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con metanol al 90 % (200 g). La torta de filtración se añadió a un matraz de fondo redondo, seguido de metanol al 90 % (600 g) y se volvió a suspender a 33 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con metanol al 90 % (200 g) para obtener el polimorfo Forma 1 del compuesto (1). El polimorfo Forma 1 del compuesto (1) se secó a 55 °C durante 27 h.

Ejemplo 4: Pantalla polimorfa

Se realizó una selección de polimorfos en el compuesto de Fórmula (1) para determinar la solubilidad, el polimorfismo y la estabilidad termodinámica.

A. Análisis del sólido de partida

Los escaneos de difracción de rayos X en polvo (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto sólido de partida de Fórmula (1) obtenido del Ejemplo 3A, anterior, indicaron que el sólido de partida era un material cristalino y era una mezcla de Forma 1 y un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tenía entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. Según el escaneo DSC (FIG. 12B), el sólido mostró una endoterma entre 50 °C-100 °C; también mostró exoterma a 284 °C; y el sólido finalmente se fundió a 364 °C. Según el escaneo TGA (FIG. 12C), se observó una pérdida de peso del 1,4 % antes de los 100 °C.

La solubilidad del sólido de partida se midió por el método gravimétrico e indicó que el compuesto tenía una baja solubilidad a TA ya 50 °C en todos los disolventes probados excepto DMF y DMSO. Los resultados de la prueba de datos de solubilidad a temperatura ambiente y a 50 °C se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de solubilidad del sólido de partida obtenidos del Ejemplo 3A

Disolventes	Solubilidad a temperatura ambiente (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
Acetona	1	1
acetonitrilo	~0	0
MeOH	1	1
tolueno	1	1

Disolventes	Solubilidad a temperatura ambiente (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
EtOH	2	2
IPAc	~0	~0
EA	1	1
MtBE	~0	~0
IPA	2	5
MEK	1	1
MA	~0	~0
n-propanol	1	2
MIBK	1	1
Acetato de n-butilo	~0	~0
agua	1	1
heptano	~0	~0
n-butanol	1	2
DMSO	n/a	n/a
DMF	12	16
DCM	2	2
Ácido acético	~0	3

Se realizaron experimentos de resuspensión en varios disolventes. Aproximadamente 30-80 mg del sólido inicial (un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tiene entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua) se suspendieron en 39 solventes diferentes (solventes puros y binarios; la proporción de solvente orgánico/agua (V/V) fue 95 %/5 %) a TA y 50 °C durante 5 días. Se identificaron tres solvatos, un hidrato no estequiométrico y once formas no solvatadas. Un "•" después de una forma particular, *por ejemplo*, Forma 2*, indica que las formas tenían escaneos XRD similares con diferencias menores y se consideraba que pertenecían a la misma clase. En general, las formas identificadas mostraron múltiples endotermas/exotermas en escaneos de calorimetría diferencial de barrido (DSC); La forma 9 mostró una sola endoterma. Se escanearon XRD de muestras húmedas y secas (FIG. 12A (muestra seca)). Los datos se muestran en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2. Resultados de los experimentos de resuspensión en RT

Solvente	Forma cristalina (húmeda/seca)		Solvente	Forma cristalina (húmeda/seca)	
Acetona	Solvato 1	Forma 2	Acetona/agua	Solvato 2	Forma 4**
acetonitrilo	Forma 2	Forma 1	Acetonitrilo/agua	Forma 12	Forma 1
MeOH	Forma 13	Forma 1	MeOH/agua	Forma 12	Forma 1
tolueno	Forma 1	Forma 2*	Tolueno/agua	Forma 13	Forma 1
EtOH	Forma 2*	Forma 3	EtOH/agua	solvato 3	Forma 2
IPAc	Forma 3	Forma 4	IP Ac/agua	Forma 12	Forma 1
EA	Forma 4*	Forma 5	EA/agua	Forma 12	Forma 1
MtBE	Forma 5*	Forma 6	MtBE/agua	Forma 12	Forma 1
IPA	Forma 6	Forma 7	IP A/agua	Forma 6	Forma 6
MEK	Forma 7	Forma 4	MEK/agua	Forma 7	Forma 7
MA	Forma 4	Forma 4*	MA/agua	Forma 13	Forma 1
n-propanol	Forma 4*	Forma 8	n-propanol/agua	Forma 2**	Forma 2**

Solvente	Forma cristalina (húmeda/seca)		Solvente	Forma cristalina (húmeda/seca)	
MIBK	Forma 8	Forma 3	MIBK/agua	Forma 12	Forma 1
Acetato de n-butilo	Forma 3*	Forma 1	Acetato de n-butilo/agua	Forma 13	Forma 12
Agua	Forma 13	Forma 1	heptano/agua	Forma 13	Forma 12
heptano	Forma 1	Forma 9	n-butanol/agua	Forma 13	Forma 13
n-butanol	Forma 9	Forma 10	DMSO/agua	amorfo	Forma 10
DMSO	amorfo	Forma 11	DMF/agua	Forma 11	Forma 11
DMF	Forma 11	Forma 1	DCM/agua	Forma 13	Forma 1
DCM	Forma 1	Forma 2			

Tabla 3. Resultados de experimentos de resuspensión a 50 °C

Solvente	Forma cristalina (húmeda/seca)		Solvente	Forma cristalina (húmeda/seca)	
Acetona	Solvato 2	Forma 4**	Acetona/agua	Forma 4**	Forma 4**
acetonitrilo	Forma 2*	Forma 2	Acetonitrilo/agua	Forma 13	Forma 13
MeOH	Forma 1	Forma 1	MeOH/agua	Forma 13	Forma 13
tolueno	Forma 1	Forma 1	Tolueno/agua	Forma 13	Forma 13
EtOH	Forma 2*	Forma 2*	EtOH/agua	Forma 9	Forma 9
IPAc	Forma 9	Forma 9	IP Ac/agua	Forma 13	Forma 13
EA	Forma 4*	Forma 4	EA/agua	Forma 4*	Forma 4*
MtBE	Forma 5*	Forma 4	MtBE/agua	Forma 13	Forma 13
IPA	Forma 6	Forma 6	IP A/agua	Forma 6	Forma 6
MEK	Forma 7	Forma 7	MEK/agua	Forma 7	Forma 7
MA	Forma 4	Forma 4	MA/agua	Forma 12	Forma 4
n-propanol	Forma 4	Forma 4**	n-propanol/agua	Forma 9	Forma 9
MIBK	Forma 8	Forma 8	MIBK/agua	Forma 13	Forma 1
Acetato de n-butilo	Forma 9	Forma 9	Acetato de n-butilo/agua	Forma 13	Forma 1
agua	Forma 13	Forma 13	heptano/agua	Forma 13	Forma 1
heptano	Forma 13	Forma 13	n-butanol/agua	Forma 13	Forma 1
n-butanol	Forma 9	Forma 9	DMSO/agua	Amorfo	Forma 10
DMSO	Amorfo	Forma 10*	DMF/agua	Forma 11	Forma 11
DMF	Forma 11	Forma 11*	DCM/agua	Forma 13	Forma 1
DCM	Forma 13	Forma 13			

- 5 Los experimentos de suspensión identificaron 3 formas solvatadas de muestras húmedas (Solvatos 1, 2 y 3); 2 hidratos no estequiométricos de Forma 1 (Formas 12 y 13); y 11 formas no solvatadas (Formas 1-11). En algunos casos, se obtuvieron escaneos XRD similares con diferencias menores. Estos se consideraban parte de la misma clase (*por ejemplo*, la misma forma). Por ejemplo, escaneos XRD de Forma 2 y Forma 2* eran similares y se consideraba que pertenecían a la misma clase. Las formas solvatadas se obtuvieron a partir del análisis de muestras húmedas; después del secado, la
- 10 muestra indicó un XRD diferente

El solvato 1 se obtuvo a partir de acetona a temperatura ambiente y, después del secado, se generó un sólido de baja cristalinidad. El solvato 2 se obtuvo a partir de acetona (a temperatura ambiente) y acetona/agua (a temperatura ambiente)

y, después del secado, la forma 4** fue generado. El solvato 3 se obtuvo a partir de EtOH/agua a TA y, después del secado, se generó la Forma 2.

B. Forma 1

Los experimentos que generaron la Forma 1 se muestran en la Tabla 4, a continuación. La Forma 1 generalmente se obtuvo del secado de la Forma 13 o la Forma 12. La forma 1 puede considerarse un hidrato deshidratado. La resuspensión en muchos solventes binarios (con 5 % de agua) generó la Forma 1. La pureza del sólido residual fue del 98,9 %. KF del sólido de la Forma 1 (una muestra) fue del 5,8 %; El MeOH residual del sólido de la Forma 1 fue del 0,01 %. Se realizó un escaneo TGA de un sólido de Forma 1 totalmente seco (FIG. 1C). Se observó una pérdida de peso del 0,33 % antes de los 100 °C.

La Forma 1 mostró picos cristalinos nítidos en el escaneo XRD (FIG. 1A). Los picos XRD de la Forma 1 se muestran en la Tabla 5, a continuación. Según el escaneo DSC (FIG. 1B), el sólido mostró una endoterma entre 50-100 °C; mostró una exoterma a 281 °C; y el punto de fusión fue 363 °C.

El sólido de la Forma 1 se secó a 75 °C al vacío durante la noche y se realizaron escaneos XRD, DSC y TGA. La comparación de los escaneos XRD primero y segundo (después de secar a 75 °C bajo vacío durante la noche), no mostró cambios. Sin embargo, los escaneos DSC indicaron la ausencia de endoterma. La pérdida del pico temprano en el escaneo DSC no tuvo efecto en la traza XRD, lo que demuestra que la endoterma entre 50 y 100 °C en el escaneo DSC se debió al disolvente libre.

El sólido de Forma 1 se calentó en una cámara DSC a 305 °C (más allá de la endoterma/exoterma aproximadamente 280 °C), y luego se escaneó mediante XRD. La comparación de la primera y el tercer escaneo XRD y DSC mostró que después de calentar a 305 °C, la Forma 1 se convirtió en la Forma 9. Por lo tanto, la endoterma/exoterma aproximadamente 280 °C podría deberse a eventos de fusión/cristalización.

La Forma 1 tendía a convertirse en un hidrato no estequiométrico de Forma 1 que tenía entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua (por ejemplo, Forma 13) a una humedad relativa (HR) superior a 40~50 %. El hidrato perdió su agua por debajo del 30 % de HR. La Forma 1 se convirtió en un hidrato no estequiométrico de la Forma 1 cuando se expuso al aire.

El barrido de adsorción dinámica de vapor (DVS) del sólido de Forma 1 mostró una absorción de agua del 17 % a una HR del 90 % (FIG. 1D). Los datos XRD indicaron que el sólido utilizado en la prueba DVS se convirtió en hidrato antes del inicio de la prueba DVS. Sin embargo, a 0 % de HR, se perdió agua, lo que tal vez indique que el sólido era la Forma 1.

Tabla 4. Resumen de los experimentos que generaron la forma 1

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 1	MeOH	RT	Forma 13	Forma 1
	MeOH	50 °C	Forma 1	Forma 1
	tolueno	RT	Forma 1	Forma 1
	tolueno	50 °C	Forma 1	Forma 1
	agua	RT	Forma 13	Forma 1
	heptano	RT	Forma 1	Forma 1
	DCM	RT	Forma 1	Forma 1
	Acetonitrilo/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MeOH/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	Tolueno/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	IP Ac/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	EA/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MtBE/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MA/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	MIBK/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MIBK/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
	DCM/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	DCM/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	Acetato de n-butilo/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	heptano/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	n-butanol/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

Tabla 5. Picos XRD de la Forma 1

2-theta	d(Å)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
5,778	15,2835	57	97	28,3	1765	18,5	0,309
6,801	12,9871	19	343	100	8306	87,1	0,412
9,26	9,5427	20	178	51,9	3884	40,7	0,371
12,421	7,1203	30	231	67,3	4862	51	0,358
13,919	6,357	35	147	42,9	3668	38,5	0,424
14,501	6,1033	40	133	38,8	3439	36,1	0,44
16,5	5,3681	47	196	57,1	4286	44,9	0,372
17,26	5,1333	53	46	13,4	560	5,9	0,207
18,52	4,7868	68	342	99,7	9539	100	0,474
19,161	4,6282	54	215	62,7	4130	43,3	0,327
20,302	4,3706	49	133	38,8	2823	29,6	0,361
20,619	4,304	43	80	23,3	2047	21,5	0,435
23,056	3,8543	41	38	11,1	765	8	0,342
24,642	3,6098	33	175	51	7235	75,8	0,703
25,302	3,5171	86	80	23,3	2345	24,6	0,498
26,1	3,4113	83	69	20,1	1545	16,2	0,381
27,46	3,2453	52	46	13,4	872	9,1	0,322
28,739	3,1038	39	84	24,5	2146	22,5	0,434
30,444	2,9337	34	32	9,3	1080	11,3	0,54
33,302	2,6882	30	27	7,9	683	7,2	0,405

5 C. Formas 2, 2* y 2***

Los experimentos que generaron las Formas 2, 2*, y 2** se muestran en la Tabla 6, a continuación. Escaneos XRD de Formas 2, 2* y 2** se realizaron (FIGS. 2A, 2D y 2G muestran los escaneos XRD de las Formas 2, 2*, y 2**, respectivamente). Los picos XRD de las Formas 2 y 2* se muestran en las Tablas 7 y 8, a continuación, respectivamente. También se realizaron escaneos DSC (FIGS. 2B, 2E y 2H muestran los escaneos DSC de las Formas 2, 2*, y 2**, respectivamente). De acuerdo con los escaneos DSC, Formas 2, 2* y 2** cada uno mostró una endoterma entre 50 °C y 100 °C, y múltiples endotermas y exotermas antes de fundirse a 363 °C. La endoterma antes de los 100 °C puede deberse a la contención de agua/disolvente en el sólido. la forma 2 se obtuvo a partir de acetonitrilo; Forma 2* de etanol; Forma 2* de n-propanol/5 % de agua.

Un escaneo TGA de la Forma 2 (FIG. 2C) mostró una pérdida de peso del 2,7 % antes de los 116 °C. FIG. 2F muestra el escaneo TGA de la Forma 2*

Se tomó una foto PLM de la Forma 2 (no se muestra), lo que indica que el tamaño de partícula de este sólido era de aproximadamente 50 µm.

El sólido de Forma 2 se calentó en una máquina DSC a 90 °C (más allá de la endoterma entre 50-100 °C); a 270 °C (más allá de la endoterma/exoterma aproximadamente 240 °C); y finalmente a 330 °C (más allá de la exoterma aproximadamente 330 °C). El sólido residual se analizó por XRD. Según los escaneos primero y segundo XRD y DSC, la forma no cambió antes y después del calentamiento a 90 °C. La endoterma entre 50 y 100 °C puede ser un disolvente libre o un hidrato. De acuerdo con los escaneos primero y tercero XRD y DSC, después de calentar una muestra de Forma 2 a 270 °C, el sólido se convirtió en sólidos cristalinos bajos. Según los escaneos primero y cuarto XRD y DSC, después de calentar la muestra a 330 °C, el sólido se convirtió en Forma 9. Así, la exoterma aproximadamente 290 °C fue un evento de recristalización. De acuerdo con una superposición XRD y DSC, el comportamiento de la Forma 2* era similar a la Forma 2.

No fue detectado acetonitrilo residual y EtOH en las formas 2 y 2*.

Tabla 6. Resumen de los experimentos que generaron las formas 2, 2* y 2**

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 2	acetonitrilo	RT	Forma 2	Forma 2
	acetonitrilo	50 °C	Forma 2*	Forma 2
	EtOH/agua	RT	solvato 3	Forma 2
Forma 2*	EtOH	RT	Forma 2*	Forma 2*
	EtOH	50 °C	Forma 2*	Forma 2*
	acetonitrilo	50 °C	Forma 2*	Forma 2
Forma 2**	n-propanol/agua	RT	Forma 2**	Forma 2**
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

Tabla 7. Picos XRD de la Forma 2

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
7,021	12,5802	164	2202	54,1	36151	38,2	0,279
8,298	10,6462	156	194	4,8	2332	2,5	0,204
10,399	8,5	193	397	9,8	6246	6,6	0,267
11,258	7,8531	206	151	3,7	1407	1,5	0,158
12,239	7,2259	181	287	7	5980	6,3	0,354
14,1	6,2759	186	648	15,9	14147	15	0,371
14,597	6,0632	195	182	4,5	7983	8,4	0,746
16,18	5,4734	235	201	4,9	4033	4,3	0,341
16,561	5,3484	251	280	6,9	8382	8,9	0,509
17,033	5,2013	288	160	3,9	1810	1,9	0,192
17,639	5,0238	295	366	9	3542	3,7	0,165
18,878	4,6968	316	1210	29,7	29303	31	0,412
19,22	4,614	333	585	14,4	21169	22,4	0,615
19,863	4,4662	340	95	2,3	437	0,5	0,078
20,411	4,3474	385	86	2,1	671	0,7	0,133
21,48	4,1335	532	1944	47,8	61345	64,8	0,536
22,04	4,0297	647	4071	100	94605	100	0,395
23,036	3,8576	634	142	3,5	1478	1,6	0,177
24,24	3,6686	497	1688	41,5	28976	30,6	0,292
25,561	3,482	422	120	2,9	2545	2,7	0,361

ES 2 933 109 T3

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
25,918	3,4349	365	271	6,7	11426	12,1	0,717
26,379	3,3759	349	497	12,2	15133	16	0,518
26,739	3,3313	387	181	4,4	2845	3	0,267
27,979	3,1863	297	235	5,8	4050	4,3	0,293
29,043	3,072	338	347	8,5	4584	4,8	0,225
29,661	3,0094	321	310	7,6	7879	8,3	0,432
30,204	2,9565	355	135	3,3	1501	1,6	0,189
31,58	2,8308	232	206	5,1	3991	4,2	0,329
32,602	2,7443	193	63	1,5	1129	1,2	0,305

Tabla 8. Picos XRD de la Forma 2*

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
4,859	18,1701	127	87	1,2	1714	1,9	0,335
7,119	12,4067	148	3587	48,4	44853	50,4	0,213
8,321	10,6166	149	407	5,5	4871	5,5	0,203
10,439	8,4669	186	1184	16	13629	15,3	0,196
11,319	7,8109	190	413	5,6	4673	5,3	0,192
12,3	7,1899	179	1010	13,6	13220	14,9	0,223
12,803	6,9089	182	140	1,9	1587	1,8	0,193
14,121	6,2667	179	1966	26,5	27290	30,7	0,236
14,559	6,0791	199	169	2,3	4381	4,9	0,441
16,236	5,4546	244	436	5,9	5696	6,4	0,222
16,62	5,3297	271	674	9,1	7919	8,9	0,2
17,059	5,1935	313	629	8,5	6279	7,1	0,17
17,699	5,0071	303	1094	14,7	12619	14,2	0,196
18,858	4,7018	359	2334	31,5	31734	35,7	0,231
19,321	4,5903	325	1650	22,2	28313	31,8	0,292
19,823	4,4751	412	127	1,7	582	0,7	0,078
20,321	4,3665	327	333	4,5	3361	3,8	0,172
21,479	4,1336	451	3245	43,8	56365	63,3	0,295
22,119	4,0154	612	7417	100	89000	100	0,204
22,782	3,9	536	327	4,4	11890	13,4	0,618
23,098	3,8475	466	638	8,6	11127	12,5	0,296
24,3	3,6597	361	4873	65,7	61170	68,7	0,213
25,599	3,4769	487	475	6,4	7278	8,2	0,26
25,88	3,4399	541	562	7,6	10968	12,3	0,332
26,361	3,3782	372	1289	17,4	20859	23,4	0,275
26,739	3,3312	266	660	8,9	13196	14,8	0,34
27,938	3,1909	284	560	7,6	9888	11,1	0,3
28,641	3,1142	319	210	2,8	2324	2,6	0,188

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
29,398	3,0357	357	100	1,3	2376	2,7	0,404
29,779	2,9977	295	708	9,5	13168	14,8	0,316
30,3	2,9473	283	451	6,1	6600	7,4	0,249
31,658	2,8239	239	667	9	9228	10,4	0,235
32,519	2,7511	221	191	2,6	2896	3,3	0,258
33,903	2,6419	213	72	1	876	1	0,207
34,82	2,5744	229	110	1,5	3822	4,3	0,591
35,504	2,5264	230	97	1,3	3876	4,4	0,679

D. Forma 3

5 Los experimentos que generaron la Forma 3 se muestran en la Tabla 9, a continuación. Se tomaron escaneos XRD y DSC de la Forma 3 (FIGS. 3A y 3B, respectivamente). La Tabla 10, a continuación, muestra los picos XRD de la Forma 3. Se observaron múltiples exotermas y endotermas a partir del escaneo DSC de la Forma 3.

10 Se tomó un escaneo TGA de la Forma 3 (FIG. 3C) y mostró una pérdida de peso del sólido del 1,6 % antes de los 81 °C, seguida de una pérdida de peso del 1,7 % entre 81 °C y 169 °C.

La Forma 3 se obtuvo de IPAc a temperatura ambiente, mientras que la Forma 3* se obtuvo a partir de una resuspensión en acetato de n-butilo.

15 Tabla 9. Resumen de los experimentos que generaron Forma 3 y Forma 3*

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 3	IPAc	RT	Forma 3	Forma 3
	Acetato de n-butilo	RT	Forma 3*	Forma 3
Forma 3*	Acetato de n-butilo	RT	Forma 3*	Forma 3

Tabla 10. Picos XRD de la Forma 3

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
5,024	17,5739	231	87	4,4	845	1,9	0,165
6,34	13,9294	368	1030	52,5	12361	27,5	0,204
7,219	12,2357	182	1962	100	36491	81,1	0,316
8,441	10,4665	188	159	8,1	3261	7,2	0,349
9,237	9,5659	207	320	16,3	3365	7,5	0,179
10,561	8,37	240	278	14,2	6270	13,9	0,383
10,998	8,0381	217	849	43,3	17119	38,1	0,343
11,46	7,715	256	87	4,4	662	1,5	0,129
12,439	7,11	215	311	15,9	6502	14,5	0,355
12,865	6,8756	209	92	4,7	1599	3,6	0,295
14,22	6,2233	231	522	26,6	12265	27,3	0,399
15,524	5,7034	273	311	15,9	2957	6,6	0,162
16,021	5,5276	309	218	11,1	2669	5,9	0,208
16,78	5,2792	368	330	16,8	3780	8,4	0,195
17,181	5,1567	384	99	5	2614	5,8	0,449
17,782	4,9837	428	496	25,3	6264	13,9	0,215

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
18,381	4,8227	509	551	28,1	5102	11,3	0,157
19,02	4,6622	447	589	30	20513	45,6	0,592
19,758	4,4896	487	423	21,6	14362	31,9	0,577
20,8	4,267	520	214	10,9	1518	3,4	0,121
21,19	4,1893	408	418	21,3	4581	10,2	0,186
21,6	4,1107	553	1017	51,8	41986	93,3	0,702
22,181	4,0044	662	1736	88,5	44981	100	0,44
23,185	3,8333	508	259	13,2	3327	7,4	0,218
24,44	3,6392	467	1441	73,4	29510	65,6	0,348
25,198	3,5313	551	232	11,8	1362	3	0,1
25,618	3,4745	557	79	4	365	0,8	0,079
26,103	3,4109	512	180	9,2	7374	16,4	0,696
26,479	3,3634	475	306	15,6	11652	25,9	0,647
27,3	3,264	455	133	6,8	1016	2,3	0,13
28,04	3,1796	378	93	4,7	1485	3,3	0,271
28,82	3,0953	372	201	10,2	3455	7,7	0,292
29,258	3,0499	362	76	3,9	2580	5,7	0,577
29,88	2,9878	334	191	9,7	4011	8,9	0,357
31,802	2,8115	251	205	10,4	4094	9,1	0,34
32,62	2,7429	231	87	4,4	1109	2,5	0,217
32,943	2,7167	215	52	2,7	1107	2,5	0,362
33,961	2,6375	217	101	5,1	1686	3,7	0,284

E. Forma 4

Los experimentos que generaron las formas 4, 4*, y 4** se muestran en la Tabla 11, a continuación. XRD de Formas 4, 4*, y 4** fueron tomadas (FIGS. 4A, 4D y 4G, respectivamente). Las tablas 12 y 13, a continuación, muestran los picos XRD de la Forma 4 y la Forma 4*, respectivamente. Escaneos DSC de las formas 4, 4*, y 4** También se realizaron (FIGS. 4B, 4E y 4H, respectivamente). Según los escaneos DSC, la Forma 4 mostró una endoterma entre 50 °C y 100 °C, seguida de múltiples endotermas/exotermas, y luego se fundió a aproximadamente 367 °C. Formas 4* y 4** mostraron patrones DSC similares a los de la Forma 4.

Escaneos TGA de Forma 4, Forma 4*, y Forma 4** fueron tomadas (FIGS. 4C, 4F y 4I, respectivamente). Para la Forma 4, hubo una pérdida de peso del 8,3 % antes de los 200 °C; para la forma 4*, hubo una pérdida de peso del 4,4 % antes de los 102 °C, seguida de una pérdida de peso del 0,5 % entre 102 °C y 250 °C; y para la forma 4**, hubo tres etapas de pérdida de peso, que fueron 2,8 %, 1,9 % y 1,3 %, respectivamente.

Estas formas sólidas se obtuvieron a partir de acetato de metilo, n-propanol, MIBK, MtBE, acetato de etilo, acetona/agua y acetato de etilo/agua.

Tabla 11. Resumen de los experimentos que generaron las formas 4, 4* y 4**

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 4	EA	RT	Forma 4*	Forma 4
	EA	50 °C	Forma 4*	Forma 4
	MA	RT	Forma 4	Forma 4
	MA	50 °C	Forma 4	Forma 4
	MA/agua	50 °C	Forma 12	Forma 4

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
	MtBE	50 °C	Forma 5*	Forma 4
	n-propanol	RT	Forma 4	Forma 4*
Forma 4*	EA	RT	Forma 4*	Forma 4*
	EA	50 °C	Forma 4*	Forma 4
	EA/agua	50 °C	Forma 4*	Forma 4*
	n-propanol	RT	Forma 4	Forma 4*
Forma 4**	Acetona/agua	RT	Solvato 2	Forma 4**
	Acetona	50 °C	Solvato 2	Forma 4**
	n-propanol	50 °C	Forma 4	Forma 4**
	Acetona/agua	50 °C	Forma 4**	Forma 4**
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

Tabla 12. Picos XRD de la Forma 4

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
3,433	25,7129	197	48	1	697	0,7	0,247
7,019	12,5829	222	3897	77,3	66968	69,4	0,292
8,659	10,203	242	448	8,9	8198	8,5	0,311
8,98	9,8395	223	219	4,3	7649	7,9	0,594
9,64	9,1672	251	516	10,2	6969	7,2	0,23
10,917	8,0978	210	77	1,5	1041	1,1	0,23
12,339	7,1673	220	465	9,2	9572	9,9	0,35
13,82	6,4023	268	501	9,9	11493	11,9	0,39
14,278	6,1981	271	192	3,8	7288	7,6	0,645
14,923	5,9314	288	172	3,4	1636	1,7	0,162
16,462	5,3804	310	329	6,5	3066	3,2	0,158
17,041	5,199	375	105	2,1	942	1	0,153
17,638	5,0241	435	1073	21,3	13511	14	0,214
18,281	4,8488	487	772	15,3	9782	10,1	0,215
19,52	4,5437	504	1590	31,5	31949	33,1	0,342
21,759	4,081	677	5040	100	96504	100	0,326
23,22	3,8275	693	1457	28,9	28109	29,1	0,328
25,12	3,5421	710	3091	61,3	69330	71,8	0,381
25,76	3,4556	455	827	16,4	22029	22,8	0,453
27,221	3,2733	419	180	3,6	2915	3	0,275
28,638	3,1145	409	210	4,2	4338	4,5	0,351
29,259	3,0498	461	568	11,3	11998	12,4	0,359
30,137	2,9629	409	149	3	1946	2	0,222
31,817	2,8102	253	110	2,2	4034	4,2	0,623
32,319	2,7677	245	137	2,7	3829	4	0,475

Tabla 13. Picos XRD de la Forma 4*

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
4,981	17,7282	270	684	15,8	12231	12,6	0,304
7,22	12,2329	244	3416	79	65744	67,8	0,327
8,459	10,4447	202	335	7,7	4814	5	0,244
10,56	8,3707	219	629	14,5	10739	11,1	0,29
11,42	7,7419	240	203	4,7	2908	3	0,244
12,42	7,1209	221	614	14,2	11445	11,8	0,317
13,019	6,7947	238	59	1,4	423	0,4	0,122
14,26	6,2057	227	1052	24,3	20787	21,4	0,336
16,318	5,4274	409	85	2	665	0,7	0,133
16,722	5,2973	332	496	11,5	8980	9,3	0,308
17,199	5,1515	393	226	5,2	3448	3,6	0,259

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
17,82	4,9733	402	725	16,8	8502	8,8	0,199
18,98	4,672	432	1352	31,3	36895	38,1	0,464
19,44	4,5623	439	990	22,9	28546	29,4	0,49
20,46	4,3371	444	119	2,8	1163	1,2	0,166
21,58	4,1144	458	1982	45,8	71568	73,8	0,614
22,22	3,9974	837	4325	100	96937	100	0,381
23,16	3,8373	758	114	2,6	1085	1,1	0,162
24,42	3,6421	522	2466	57	48977	50,5	0,338
25,679	3,4663	590	252	5,8	5211	5,4	0,352
26,5	3,3607	470	671	15,5	23177	23,9	0,587
26,95	3,3056	356	313	7,2	3645	3,8	0,198
28,118	3,1709	385	255	5,9	5045	5,2	0,336
29,9	2,9858	360	383	8,9	13112	13,5	0,582
30,421	2,9359	346	239	5,5	5602	5,8	0,398
31,779	2,8134	293	336	7,8	5905	6,1	0,299
32,618	2,743	267	124	2,9	1934	2	0,265

F. Formas 5 y 5*

5 Los experimentos que generaron las Formas 5 y 5* se muestran en la Tabla 14, a continuación. Escaneos XRD de las Formas 5 y 5* fueron tomadas (FIGS. 5A y 5D, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 5 se muestran en la Tabla 15, a continuación. También se realizó un escaneo DSC de la Forma 5 y mostró una endoterma entre 50 °C y 100 °C, y múltiples endotermas y exotermas antes de fundirse a 363 °C (FIG. 5B).

10 Un escaneo TGA del sólido Forma 5 mostró una pérdida de peso del 3,1 % antes de los 100 °C, seguida de una pérdida de peso del 1,7 % entre 100 °C y 250 °C (FIG. 5C).

Formas 5 y 5* se obtuvieron resuspendiendo la Forma 12 en MtBE a TA y 50 °C. Sólido húmedo mostró Forma 5*, mientras que el sólido seco indicó Forma 5.

15 Tabla 14. Resumen de los experimentos que generaron las formas 5 y 5*

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 5	MtBE	RT	Forma 5*	Forma 5
Forma 5*	MtBE	RT	Forma 5*	Forma 5
	MtBE	50 °C	Forma 5*	Forma 4

Tabla 15. Picos XRD de la Forma 5

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
5,098	17,3185	260	155	2,4	2464	2,1	0,27
6,38	13,8428	256	1778	27,7	34733	29,6	0,332
7,28	12,1332	214	3964	61,6	78158	66,5	0,335
8,518	10,3715	234	241	3,7	3170	2,7	0,224
9,24	9,5627	227	472	7,3	6614	5,6	0,238
10,639	8,3083	266	765	11,9	20508	17,5	0,456
11,019	8,0226	242	1596	24,8	37620	32	0,401

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
11,483	7,6998	398	133	2,1	949	0,8	0,121
12,44	7,1091	246	584	9,1	11910	10,1	0,347
12,94	6,8358	249	152	2,4	4189	3,6	0,469
14,301	6,1883	279	1114	17,3	22226	18,9	0,339
14,839	5,9648	300	167	2,6	5989	5,1	0,61
15,581	5,6827	404	376	5,8	4045	3,4	0,183
16,08	5,5073	452	459	7,1	9013	7,7	0,334
16,357	5,4146	509	260	4	11967	10,2	0,782
16,839	5,2606	521	473	7,4	7195	6,1	0,259
17,254	5,1351	550	258	4	4373	3,7	0,288
17,839	4,968	562	414	6,4	4207	3,6	0,173
18,439	4,8078	667	590	9,2	5946	5,1	0,171
19,059	4,6527	616	1603	24,9	35964	30,6	0,381
19,5	4,5486	671	1163	18,1	30384	25,9	0,444
20,882	4,2506	850	305	4,7	2860	2,4	0,159
21,679	4,0959	935	2272	35,3	66194	56,4	0,495
22,28	3,9867	1083	6430	100	117449	100	0,311
23,221	3,8273	856	564	8,8	9429	8	0,284
24,461	3,6361	697	4250	66,1	74709	63,6	0,299
25,276	3,5206	726	170	2,6	1349	1,1	0,135
26,081	3,4137	756	442	6,9	17518	14,9	0,674
26,52	3,3582	689	1014	15,8	34615	29,5	0,58
28,139	3,1686	528	306	4,8	4846	4,1	0,269
28,821	3,0952	533	463	7,2	7067	6	0,259
29,94	2,9819	499	755	11,7	15565	13,3	0,35
30,458	2,9324	435	467	7,3	9861	8,4	0,359
31,86	2,8065	343	648	10,1	13697	11,7	0,359
32,642	2,741	314	125	1,9	2403	2	0,327
34,002	2,6344	298	123	1,9	1956	1,7	0,27

G. Forma 6

5 Los experimentos que generaron la forma 6 se muestran en la Tabla 16, a continuación. Se tomaron escaneos XRD y DSC de la Forma 6 (FIGS. 6A y 6B, respectivamente). Según el escaneo DSC, el sólido mostró una pequeña exoterma a 250 °C y una endoterma de fusión a 358 °C.

La Forma 6 se obtuvo volviendo a suspender el material de partida en IPA e IPA/5 % de agua a TA y 50 °C.

10 Tabla 16. Resumen de los experimentos que generaron la Forma 6

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 6	IPA	RT	Forma 6	Forma 6
	IPA	50 °C	Forma 6	Forma 6
	IP A/agua	RT	Forma 6	Forma 6

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
	IP A/agua	50 °C	Forma 6	Forma 6
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

H. Forma 7

- 5 Los experimentos que generaron la forma 7 se muestran en la Tabla 17, a continuación. Se tomaron escaneos XRD y DSC de la Forma 7 (FIGS. 7A y 7B, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 7 se muestran en la Tabla 18, a continuación. Según el escaneo DSC, el sólido mostró dos exotermas a 227 °C y 299 °C, seguidas de una endoterma de fusión a 365 °C. La Forma 7 mostró un bajo grado de cristalinidad en XRD. La doble exoterma en los escaneos DSC puede estar asociada con la baja cristalinidad observada en el escaneo XRD.
- 10 Un escaneo TGA del sólido Forma 7 mostró una pérdida de peso del 12 % antes de los 200 °C (FIG. 7C). La Forma 7 se obtuvo a partir de MEK y MEK/5 % de agua a TA y 50 °C.

Tabla 17. Resumen de los experimentos que generaron la forma 7

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 7	MEK	RT	Forma 7	Forma 7
	MEK	50 °C	Forma 7	Forma 7
	MEK/agua	RT	Forma 7	Forma 7
	MEK/agua	50 °C	Forma 7	Forma 7
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

15

Tabla 18. Picos XRD de la Forma 7

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
4,94	17,8745	362	1384	23,3	50829	29,2	0,624
7,06	12,5111	286	3171	53,3	69159	39,8	0,371
8,759	10,0876	370	628	10,6	9606	5,5	0,26
9,9	8,9272	429	537	9	11110	6,4	0,352
10,881	8,1241	546	879	14,8	16425	9,4	0,318
11,84	7,4681	588	413	6,9	7187	4,1	0,296
12,997	6,8061	463	135	2,3	1351	0,8	0,17
14,404	6,1442	604	126	2,1	3331	1,9	0,449
15,1	5,8626	791	596	10	8819	5,1	0,252
15,92	5,5622	792	593	10	24460	14,1	0,701
16,581	5,3421	739	641	10,8	14919	8,6	0,396
18,5	4,7919	1066	1555	26,1	43174	24,8	0,472
19,4	4,5717	1087	930	15,6	17521	10,1	0,32
20,382	4,3535	1178	154	2,6	867	0,5	0,096
21,56	4,1183	1424	5949	100	173972	100	0,497
22,098	4,0192	1830	692	11,6	17678	10,2	0,434
23,22	3,8275	1749	1971	33,1	42151	24,2	0,364
24,203	3,6743	1776	351	5,9	11935	6,9	0,578
24,884	3,5751	1658	271	4,6	2378	1,4	0,149
25,759	3,4556	1416	492	8,3	19894	11,4	0,687

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
26,3	3,3858	1335	499	8,4	23631	13,6	0,805
27,34	3,2594	1192	307	5,2	4494	2,6	0,249
28,641	3,1142	1004	382	6,4	18030	10,4	0,802
29,078	3,0684	979	324	5,4	14234	8,2	0,747
30,28	2,9492	759	711	12	16004	9,2	0,383
31,985	2,7959	551	111	1,9	4816	2,8	0,738
33,402	2,6804	509	102	1,7	2060	1,2	0,343
34,24	2,6167	474	92	1,5	1901	1,1	0,351

I. Forma 8

Los experimentos que generaron la forma 8 se muestran en la Tabla 19, a continuación. Se tomaron escaneos XRD y DSC de la Forma 8 (FIGS. 8A y 8B, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 8 se muestran en la Tabla 20, a continuación. Según el escaneo DSC, el sólido mostró dos endotermas a 205 °C y 231 °C, seguidas de una exoterma a 279 °C, seguida de una endoterma de fusión a 362 °C. La Forma 8 mostró un bajo grado de cristalinidad en el escaneo XRD. La doble exoterma en el escaneo DSC puede confirmar la baja cristalinidad observada en XRD (material poco cristalino convertido en sólido de mayor cristalinidad).

Un escaneo TGA de la Forma 8 mostró una pérdida de peso del 4,2 % antes de los 190 °C, seguida de una pérdida de peso del 3,9 % entre 190 °C y 261 °C (FIG. 8C).

La Forma 8 se obtuvo de MIBK a TA y 50 °C. Una mezcla de MIBK/5 % de agua no produce la misma forma.

Tabla 19. Resumen de los experimentos que generaron la forma 8

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 8	MIBK	RT	Forma 8	Forma 8
	MIBK	50 °C	Forma 8	Forma 8

Tabla 20. Picos XRD de la Forma 8

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
6,88	12,8368	318	2815	80,8	71578	51,7	0,432
10,699	8,2619	380	70	2	722	0,5	0,175
11,48	7,7016	344	466	13,4	9513	6,9	0,347
12,66	6,9866	348	136	3,9	1759	1,3	0,22
14,16	6,2496	435	166	4,8	3298	2,4	0,338
15,259	5,8017	483	269	7,7	6267	4,5	0,396
16,879	5,2484	669	333	9,6	7638	5,5	0,39
17,681	5,0121	780	1959	56,2	76035	54,9	0,66
19,618	4,5213	833	134	3,8	2110	1,5	0,268
21,5	4,1296	1116	3484	100	138450	100	0,676
24,244	3,6682	899	99	2,8	2643	1,9	0,454
27,559	3,234	753	366	10,5	11182	8,1	0,519
28,881	3,0889	636	279	8	8137	5,9	0,496
30,878	2,8935	403	87	2,5	1890	1,4	0,369
31,221	2,8624	386	69	2	1898	1,4	0,468

J. Forma 9

Los experimentos que generaron la forma 9 se muestran en la Tabla 21, a continuación. Se tomaron escaneos XRD y DSC de la Forma 9 (FIGS. 9A y 9B, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 9 se muestran en la Tabla 22, a continuación. Según el escaneo DSC, el sólido mostró una única endoterma de fusión a 364 °C.

Un escaneo TGA de la Forma 9 mostró una pérdida de peso del 0,28 % antes de los 100 °C (FIG. 9C).

Otras formas, cuando se calentaban justo antes de fundirse a 364 °C, parecían convertirse en la Forma 9. Esto ha sido confirmado para las formas 1 y 2.

Un escaneo DVS de la Forma 9 mostró una absorción de agua del 0,8 % a una HR del 90 %. La forma 9 no cambió su forma antes y después del escaneo DVS (FIG. 9D).

Tabla 21. Resumen de los experimentos que generaron la forma 9

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
	n-butanol	RT	Forma 9	Forma 9
Forma 9	IPAc	50 °C	Forma 9	Forma 9
	Acetato de n-butilo	50 °C	Forma 9	Forma 9
	n-butanol	50 °C	Forma 9	Forma 9
	EtOH/agua	50 °C	Forma 9	Forma 9
	n-propanol/agua	50 °C	Forma 9	Forma 9
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

Tabla 22. Picos XRD de la Forma 9

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
4,94	17,8746	21	895	100	23398	100	0,444
6,26	14,1076	21	34	3,8	513	2,2	0,257
10,099	8,7516	28	66	7,4	1172	5	0,302
11,883	7,4413	30	46	5,1	828	3,5	0,306
13,16	6,7221	27	37	4,1	400	1,7	0,184
15,341	5,771	39	71	7,9	1541	6,6	0,369
16,518	5,3622	40	93	10,4	1728	7,4	0,316
18,622	4,7608	46	260	29,1	7069	30,2	0,462
19,74	4,4938	80	138	15,4	1937	8,3	0,239
21,101	4,2068	64	342	38,2	8314	35,5	0,413
22,42	3,9622	56	77	8,6	1721	7,4	0,38
24,1	3,6897	58	198	22,1	3904	16,7	0,335
25,2	3,5311	63	157	17,5	3615	15,5	0,391
26,897	3,312	46	44	4,9	1307	5,6	0,505
28,577	3,121	35	54	6	1754	7,5	0,552
29,884	2,9874	32	30	3,4	477	2	0,254
30,926	2,8891	35	32	3,6	682	2,9	0,341

K. Formas 10 y 10*

Los experimentos que generaron las formas 10 y 10* se muestran en la Tabla 23, a continuación. Escaneos XRD de las Formas 10 y 10* fueron tomadas (FIGS. 10A y 10D, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 10 se muestran en la

Tabla 24, a continuación. Escaneos DSC de las formas 10 y 10* también se tomaron e indicaron múltiples endotermas/exotermas, seguidas de fusión a 367 °C (FIGS. 10B y 10E, respectivamente).

5 Formas 10 y 10* se produjeron por secado de sólidos amorfos (obtenidos a partir de DMSO y DMSO/agua resuspendida a TA y 50 °C). Ambas formas 10 y 10* están asociados con DMSO.

Un escaneo TGA del sólido Forma 10 mostró una pérdida de peso del 0,6 % antes de los 100 °C, seguida de una pérdida de peso del 3,8 % entre 100 °C y 170 °C, seguida de una pérdida de peso del 7,1 % entre 170 °C y 260 °C (FIG. 10C).

Tabla 23. Resumen de los experimentos que generaron las formas 10 y 10*

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 10	DMSO	RT	amorfo	Forma 10
	DMSO/agua	RT	amorfo	Forma 10
	DMSO/agua	50 °C	amorfo	Forma 10
Forma 10*	DMSO	50 °C	amorfo	Forma 10*
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

Tabla 24. Picos XRD de la Forma 10

2-theta	d(Å)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
6,701	13,1792	148	1553	32,1	31364	34,4	0,343
8,3	10,6444	207	1026	21,2	17914	19,6	0,297
9,38	9,4203	212	1352	27,9	21528	23,6	0,271
10,819	8,1705	223	514	10,6	8714	9,6	0,288
11,919	7,4192	271	635	13,1	9435	10,3	0,253
12,919	6,8469	266	1160	24	22094	24,2	0,324
13,718	6,45	242	81	1,7	856	0,9	0,18
14,84	5,9646	271	244	5	4716	5,2	0,329
15,536	5,6988	312	147	3	1304	1,4	0,151
16,58	5,3424	392	1813	37,5	30451	33,4	0,286
17,821	4,9731	434	2208	45,6	58342	64	0,449
18,16	4,881	434	2862	59,2	89029	97,6	0,529
19,001	4,6667	1021	3215	66,5	45840	50,2	0,242
19,88	4,4623	1163	1454	30,1	19014	20,8	0,222
20,701	4,2873	1514	4838	100	78140	85,7	0,275
21,66	4,0994	596	4067	84,1	91229	100	0,381
23,38	3,8017	596	2251	46,5	64928	71,2	0,49
24,22	3,6717	663	4578	94,6	84228	92,3	0,313
26	3,4242	595	430	8,9	11172	12,2	0,442
27,12	3,2853	639	146	3	1986	2,2	0,231
27,88	3,1974	642	2073	42,8	48132	52,8	0,395
28,88	3,089	638	477	9,9	14155	15,5	0,504
29,867	2,9891	544	205	4,2	4572	5	0,379
30,32	2,9454	528	568	11,7	11936	13,1	0,357
31,098	2,8735	517	443	9,2	5841	6,4	0,224
31,661	2,8236	433	118	2,4	953	1	0,137
33,379	2,6822	433	311	6,4	9235	10,1	0,505
34,22	2,6181	444	281	5,8	6059	6,6	0,367
34,822	2,5743	460	84	1,7	2707	3	0,548
35,438	2,5309	465	89	1,8	858	0,9	0,164

L. Formas 11 y 11*

- Los experimentos que generaron las formas 11 y 11* se muestran en la Tabla 25, a continuación. Escaneos XRD de las formas 11 y 11* fueron tomadas (FIGS. 11A y 11D, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 11 y la Forma 11* se muestran en las Tablas 26 y 27, a continuación, respectivamente. Escaneos DSC de las formas 11 y 11* También se tomaron (FIGS. 11B y 11E, respectivamente). Según los escaneos DSC, el sólido mostró múltiples endotermas/exotermas y finalmente se fundió a 368 °C. Se observó un halo amorfo en la DRX de ambas Formas. La doble exoterma en el DSC de ambas formas también puede estar asociada con el halo amorfo observado en los escaneos XRD.
- 5
- 10 Escaneos TGA de Forma 11 y 11* fueron tomadas (FIGS. 11C y 11F, respectivamente). Los sólidos de la Forma 11 mostraron una pérdida de peso del 0,8 % antes de los 100 °C, seguida de una pérdida de peso del 7,0 % entre 100 °C y 249 °C. Forma 11* los sólidos mostraron una pérdida de peso del 1,0 % antes de los 100 °C, seguida de una pérdida de peso del 7,0 % antes de los 250 °C.
- 15 Formas 11 y 11* se obtuvieron a partir de DMF y DMF/5 % de agua a TA y 50 °C.

Tabla 25. Resumen de los experimentos que generaron las formas 11 y 11*

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 11	DMF	RT	Forma 11	Forma 11
	DMF	50 °C	Forma 11	Forma 11*
	DMF/agua	RT	Forma 11	Forma 11
	DMF/agua	50 °C	Forma 11	Forma 11
Forma 11*	DMF	50 °C	Forma 11	Forma 11*
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

20 Tabla 26. Picos XRD de la Forma 11

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
6,42	13,7554	19	496	81,7	9502	100	0,326
8,421	10,4908	20	335	55,2	5775	60,8	0,293
8,86	9,9726	24	166	27,3	4268	44,9	0,437
10,859	8,1404	21	91	15	1292	13,6	0,241
12,479	7,0871	44	83	13,7	1004	10,6	0,206
12,977	6,8165	29	51	8,4	1542	16,2	0,514
14,519	6,0957	28	91	15	1421	15	0,265
16,801	5,2727	57	104	17,1	2226	23,4	0,364
17,801	4,9787	103	358	59	5109	53,8	0,243
18,519	4,7871	101	607	100	8460	89	0,237
18,861	4,7011	102	125	20,6	1763	18,6	0,24
19,922	4,453	85	383	63,1	7376	77,6	0,327
20,258	4,38	79	180	29,7	5778	60,8	0,546
20,899	4,247	76	105	17,3	1291	13,6	0,209
21,738	4,085	86	55	9,1	757	8	0,234
22,441	3,9585	94	471	77,6	7125	75	0,257
22,859	3,8871	78	167	27,5	3724	39,2	0,379
24,458	3,6365	60	298	49,1	4544	47,8	0,259
26,82	3,3213	45	195	32,1	4777	50,3	0,416
29	3,0764	43	99	16,3	3112	32,8	0,534

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
29,524	3,023	63	37	6,1	190	2	0,087
31,04	2,8788	38	46	7,6	826	8,7	0,305
31,825	2,8095	36	56	9,2	737	7,8	0,224
32,456	2,7563	31	40	6,6	857	9	0,364

Tabla 27. Picos XRD de la Forma 11*

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
6,441	13,7116	24	424	93,4	8643	100	0,347
6,944	12,7196	20	84	18,5	2078	24	0,421
8,518	10,3718	22	227	50	4871	56,4	0,365
8,86	9,9721	23	147	32,4	3581	41,4	0,414
10,859	8,141	26	107	23,6	1695	19,6	0,269
12,519	7,0648	34	90	19,8	2165	25	0,409
13,021	6,7935	31	54	11,9	1517	17,6	0,478
14,618	6,0547	32	76	16,7	1605	18,6	0,359
16,638	5,3238	55	115	25,3	2410	27,9	0,356
17,838	4,9684	71	368	81,1	6709	77,6	0,31
18,522	4,7864	130	454	100	7473	86,5	0,28
19,96	4,4447	109	315	69,4	6433	74,4	0,347
20,26	4,3795	109	146	32,2	5359	62	0,624
20,904	4,2461	127	58	12,8	559	6,5	0,164
21,639	4,1034	142	194	42,7	4690	54,3	0,411
22,441	3,9586	161	368	81,1	5409	62,6	0,25
22,94	3,8735	78	150	33	6057	70,1	0,686
23,398	3,7988	78	116	25,6	2330	27	0,341
24,44	3,6391	75	305	67,2	5097	59	0,284
26,819	3,3215	68	206	45,4	4795	55,5	0,396
29,018	3,0745	56	109	24	4093	47,4	0,638
29,566	3,0188	82	43	9,5	341	3,9	0,135
31,022	2,8804	58	55	12,1	509	5,9	0,157
31,881	2,8047	49	48	10,6	482	5,6	0,171
32,338	2,7661	42	50	11	1360	15,7	0,462

5 M. Forma 13 y Forma 12

Los experimentos que generaron la Forma 13 y la Forma 12 se muestran en las Tablas 28 y 30, a continuación, respectivamente. Las Formas 12 y 13 son ejemplos de formas de hidrato no estequiométricas de la Forma 1 que tienen entre 1 % y aproximadamente 20 % en peso de agua. Se tomaron escaneos XRD de la Forma 13 y la Forma 12 (FIGS. 13A y 12A, respectivamente). Los picos XRD de la Forma 13 se muestran en la Tabla 29, a continuación. También se tomaron escaneos DSC de la Forma 13 y la Forma 12 (FIGS. 13B y 12B, respectivamente). Según el escaneo DSC, los sólidos de la Forma 13 mostraron una endoterma entre 50 °C y 100 °C, seguida de una pequeña exoterma a 278 °C; y una endoterma de fusión a 363 °C. Según el escaneo DSC, los sólidos de la Forma 12 mostraron una endoterma entre 50 °C y 100 °C, seguida de una exoterma a 283 °C; y una endoterma de fusión a 364 °C.

La pureza de la muestra de la Forma 13 fue del 98,8 %; el KF de una muestra de la Forma 13 sin secar fue del 35,7 %. Un escaneo DVS del sólido Forma 13 mostró una sorción de agua del 17 % a una HR del 90 % (FIG. 13D). Forma 13 convertida a Forma 1 al secarse.

5 Un escaneo TGA del sólido Forma 13 mostró una pérdida de peso del 1,9 % antes de los 100 °C (FIG. 13C).

10 El sólido de Forma 13 se calentó en una cámara DSC a 170 °C (más allá de la endoterma entre 50 y 100 °C), y luego se escaneó por XRD. Una comparación de la primera y el segundo escaneo XRD y DSC, después de calentar a 170 °C, mostró que la Forma 13 se convirtió en la Forma 1. Se puede concluir que la endoterma entre 50-100 °C se debe al agua ligada.

15 El sólido de Forma 13 se calentó en una cámara DSC a 330 °C (más allá de la endoterma/exoterma aproximadamente 300 °C), y luego se escaneó mediante XRD. Una comparación de la primera y el tercer escaneo XRD y DSC, después de calentar a 170 °C, mostró que la Forma 13 se convirtió en la Forma 9. Se puede concluir que la endoterma/exoterma se debe a eventos de fusión/cristalización.

Tabla 28. Resumen de los experimentos que generaron la forma 13

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 13	MeOH	RT	Forma 13	Forma 1
	MeOH/agua	50 °C	Forma 13	Forma 13
	agua	RT	Forma 13	Forma 1
	agua	50 °C	Forma 13	Forma 13
	Tolueno/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	Tolueno/agua	50 °C	Forma 13	Forma 13
	MA/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	Acetato de n-butilo/agua	RT	Forma 13	Forma 12
	Acetato de n-butilo/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	heptano	50 °C	Forma 13	Forma 13
	heptano/agua	RT	Forma 13	Forma 12
	heptano/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	n-butanol/agua	RT	Forma 13	Forma 13
	n-butanol/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	DCM	50 °C	Forma 13	Forma 13
	DCM/agua	RT	Forma 13	Forma 1
	DCM/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
	Acetonitrilo/agua	50 °C	Forma 13	Forma 13
	IP Ac/agua	50 °C	Forma 13	Forma 13
	MtBE/agua	50 °C	Forma 13	Forma 13
	MIBK/agua	50 °C	Forma 13	Forma 1
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

20 Tabla 29. Picos XRD de la Forma 13

2-theta	d(Å)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
5,06	17,45	278	309	6,5	3685	4,8	0,203
6,379	13,8451	223	4743	100	76110	100	0,273
9,24	9,5632	164	1370	28,9	20018	26,3	0,248
11	8,0364	173	3445	72,6	51777	68	0,256

2-theta	d(A)	BG	Altura	I %	Área	I %	FWHM
12,899	6,8574	195	173	3,6	3114	4,1	0,306
13,462	6,572	199	204	4,3	2376	3,1	0,198
14,159	6,2498	202	390	8,2	5424	7,1	0,236
15,56	5,6901	262	1335	28,1	19295	25,4	0,246
16,059	5,5145	302	1002	21,1	17561	23,1	0,298
16,841	5,26	313	774	16,3	7797	10,2	0,171
17,46	5,075	322	314	6,6	3863	5,1	0,209
18,419	4,8128	339	2354	49,6	29374	38,6	0,212
19,3	4,5951	357	210	4,4	8112	10,7	0,657
19,741	4,4935	329	1566	33	30236	39,7	0,328
20,202	4,3919	342	210	4,4	2880	3,8	0,233
20,84	4,2589	300	1054	22,2	18033	23,7	0,291
21,201	4,1873	284	964	20,3	15700	20,6	0,277
22,121	4,015	259	197	4,2	2208	2,9	0,191
23,2	3,8307	268	482	10,2	7844	10,3	0,277
24,42	3,642	280	1101	23,2	16244	21,3	0,251
24,839	3,5816	303	468	9,9	9306	12,2	0,338
25,219	3,5284	385	1093	23	16646	21,9	0,259
26,164	3,4032	359	357	7,5	5064	6,7	0,241
26,499	3,3609	402	317	6,7	7316	9,6	0,392
26,798	3,324	346	179	3,8	8025	10,5	0,762
27,339	3,2594	394	720	15,2	13063	17,2	0,308
27,639	3,2247	341	318	6,7	5673	7,5	0,303
28,799	3,0974	256	805	17	16756	22	0,354
29,902	2,9857	262	234	4,9	3508	4,6	0,255
31,234	2,8613	230	106	2,2	1473	1,9	0,236
31,96	2,798	226	308	6,5	3908	5,1	0,216
32,939	2,717	208	117	2,5	1444	1,9	0,21
33,962	2,6375	199	266	5,6	4617	6,1	0,295
34,917	2,5675	217	73	1,5	736	1	0,171

Tabla 30. Resumen de los experimentos que generaron la forma 12

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Forma 12	Acetonitrilo/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MeOH/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	IPAc/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	EA/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MtBE/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	MIBK/agua	RT	Forma 12	Forma 1
	Acetato de n-butilo/agua	RT	Forma 13	Forma 12

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
	heptano/agua	RT	Forma 13	Forma 12
	MA/agua	50 °C	Forma 12	Forma 4
*La cantidad de agua en solventes binarios es 5 %				

N. Solvatos 1-3

Los experimentos que generaron los Solvatos 1, 2 y 3 se muestran en la Tabla 31, a continuación. Los sólidos de los solvatos 1 y 2 se expusieron al aire durante la noche y luego se analizaron por XRD. Después del análisis, los sólidos se secaron a 50 °C al vacío y luego se analizaron nuevamente por DRX.

- 5 Después de la exposición al aire durante la noche, el Solvato 1 se convirtió a baja cristalinidad; después de secar a 50 °C, la muestra era todavía un sólido de baja cristalinidad. Después de la exposición al aire durante la noche, el patrón XRD del Solvato 2 cambió un poco; después de secar a 50 °C, la forma permaneció igual que el sólido expuesto al aire durante la noche.

10 Tabla 31. Resumen de experimentos que generaron solvatos 1-3

Forma	Solvente	Temperatura	Húmedo	Seco
Solvato 1	Acetona	RT	Solvato 1	Baja cristalinidad
Solvato 2	Acetona/agua	RT	Solvato 2	Forma 4**
	Acetona	50 °C	Solvato 2	Forma 4**
solvato 3	EtOH/agua	RT	solvato 3	Forma 2
*La cantidad de agua en el solvente binario es 5 %				

Ejemplo 5: Experimentos de resuspensión competitivos entre formas polimorfas

- 15 Para averiguar la estabilidad termodinámica entre las diferentes formas, se llevaron a cabo varios experimentos de resuspensión competitivos. Forma 1, Forma 2, Forma 2*, Forma 3, Forma 4, Forma 4*, Forma 4**, Forma 5, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 11*, y Forma 13 (10 mg para cada uno) se mezclaron y suspendieron en 2 ml de disolvente tanto a temperatura ambiente como a 50 °C. Los sólidos se suspendieron durante 3-5 días y luego se analizaron por XRD. Según los datos analíticos, Forma 2* fue la forma más estable en un sistema de MeOH, EtOH y acetona tanto a temperatura ambiente como a 50 °C. Forma 4 o 4* fue más estable en EA a temperatura ambiente y 50 °C. La Forma 13 fue más estable en agua a TA y 50 °C. La Tabla 32 muestra los resultados del escaneo XRD de los experimentos competitivos de resuspensión.

25 Tabla 32. Resultados de escaneo XRD de experimentos de resuspensión competitivos

Temperatura	Solvente	Forma después de 3 días; húmedo/seco	Forma después de 5 días; húmedo/seco
RT	MeOH	Forma 2*/Forma 2*	Forma 2*/Forma 2*
	EtOH	Forma 2*/Forma 2*	Forma 2*/Forma 2*
	Acetona	Forma 2*/Forma 2*	Forma 2*/Forma 2*
	EA	Forma 4/ Forma 4	Forma 4/ Forma 4
	agua	Forma 13/Forma 13	Forma 13/Forma 1 y Forma 13
50 °C	MeOH	Forma 2*/Forma 2*	Forma 2*/Forma 2*
	EtOH	Forma 2*/Forma 2*	Forma 2*/Forma 2*
	Acetona	Forma 2*/Forma 2*	Forma 2*/Forma 2*
	EA	Forma 4/ Forma 4	Forma 4*/ Forma 4*
	agua	Forma 13/ Forma 13	Forma 13/ Forma 13

Para averiguar la estabilidad termodinámica entre la Forma 13 y la Forma 9, se llevaron a cabo varios experimentos de resuspensión competitivos. Se mezclaron 15 mg de sólidos de Forma 1, Forma 9 y Forma 13 en 1 ml de tolueno, IPAc y acetato de n-butilo, y se suspendieron durante 3 días a TA y 50 °C.

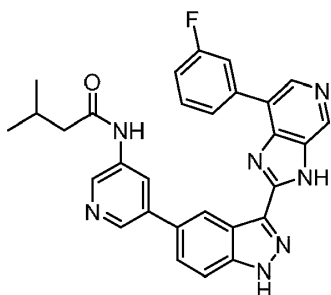
30 El sólido residual se analizó por XRD. Después de una resuspensión de tres días, era difícil saber cuál era más estable entre la Forma 13 y la Forma 9. Los resultados del escaneo XRD del experimento se muestran en la Tabla 33, a continuación.

Tabla 33. Experimentos de resuspensión competitivos resultados del escaneo XRD

Temperatura	Solvente	Forma después de 3 días; húmedo/seco
RT	tolueno	Forma 13/Forma 1
	IPAc	Forma 9+Forma 13/Forma 9+Forma 1
	Acetato de n-butilo	Forma 9+Forma 13/Forma 9+Forma 1
50 °C	tolueno	Forma 9+Forma 13/Forma 9+Forma 1
	IPAc	Forma 9/Forma 9
	Acetato de n-butilo	Forma 9+Forma 13/Forma 9+Forma 1

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (1)

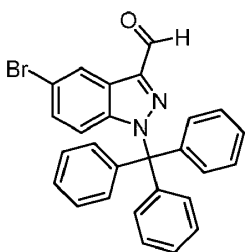


(1)

5

o una de sus sales, comprendiendo el proceso:

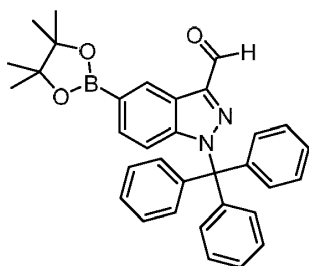
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (8)



(8)

10

o una de sus sales, con bis(pinacolato)diboro y Pd(dppf)Cl₂ para producir un compuesto de Fórmula (9)

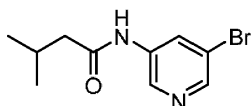


(9)

15

o una de sus sales;

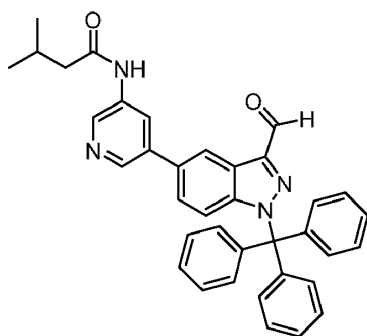
(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con un compuesto de Fórmula (10)



(10)

20

o una de sus sales, con Pd(PPh₃)₄ y K₃PO₄ para preparar un compuesto de Fórmula (11)

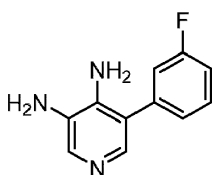


(11)

o una de sus sales,

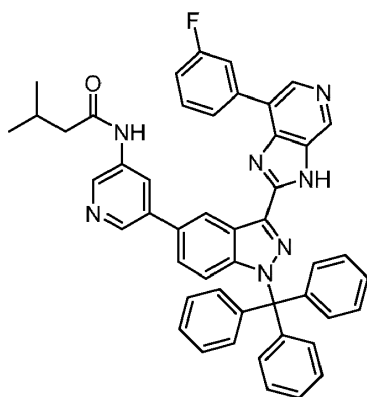
(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con un compuesto de Fórmula (6)

5



(6)

o una de sus sales, para preparar un compuesto de Fórmula (12)



(12)

10

o una de sus sales; y

(d) desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales, en donde desproteger el compuesto de Fórmula (12) para preparar el compuesto de Fórmula (1) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (12) con ácido trifluoroacético puro (TFA).

15

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción de equivalentes molares de Pd(dppf)Cl₂ al compuesto de fórmula (8), o una de sus sales, es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,1:1, preferiblemente de aproximadamente 0,03:1.

20

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación de equivalentes molares de Pd(PPh₃)₄ al compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, es de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 0,1:1, preferiblemente de aproximadamente 0,03:1.

25

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la proporción de K₃PO₄ al compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, es de aproximadamente 3:1.

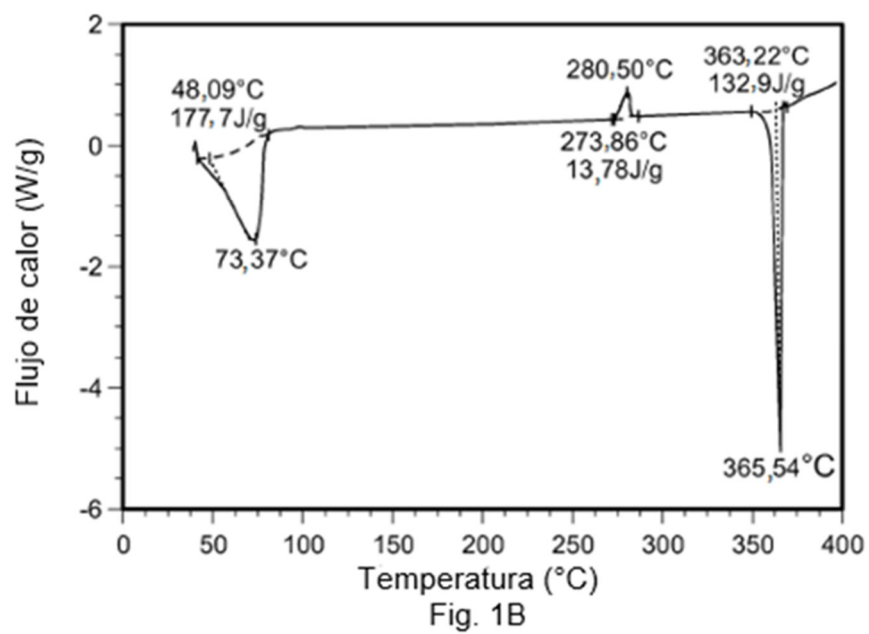
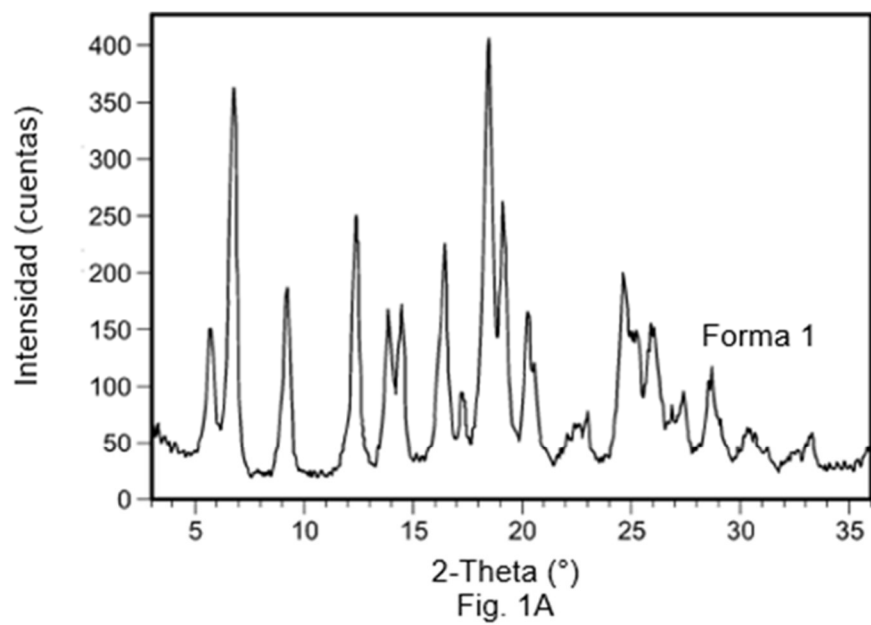
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde hacer reaccionar el compuesto de fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza en presencia de 1,4-dioxano.

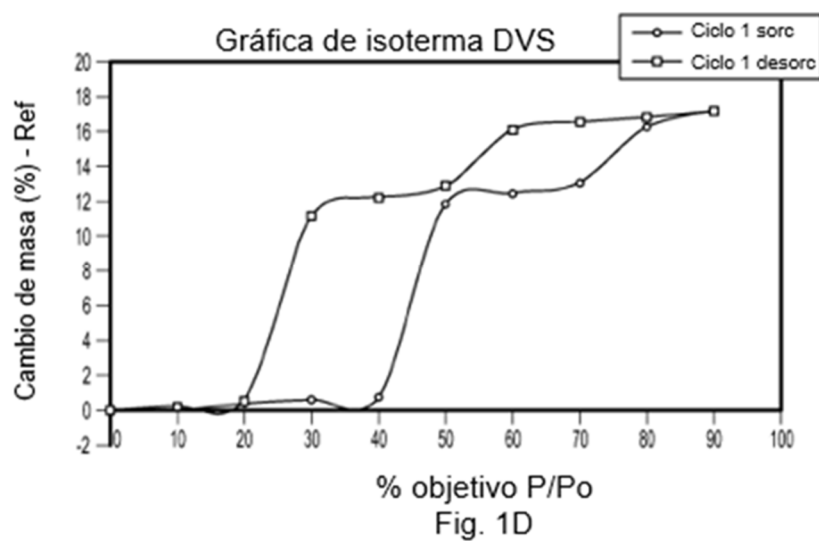
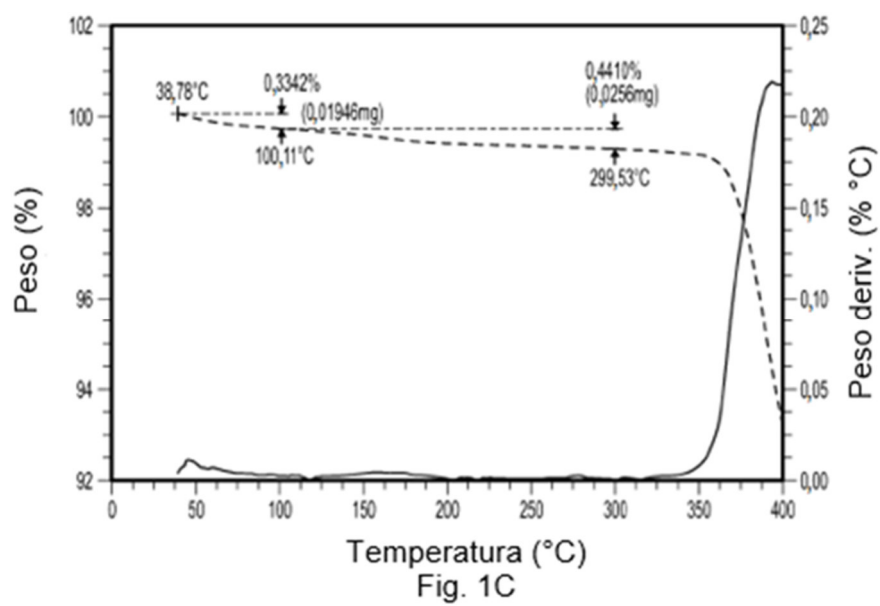
30

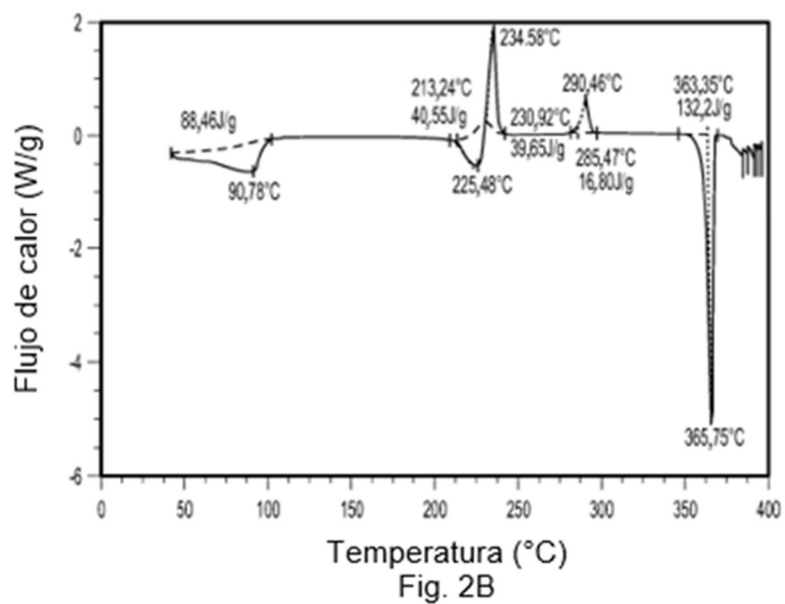
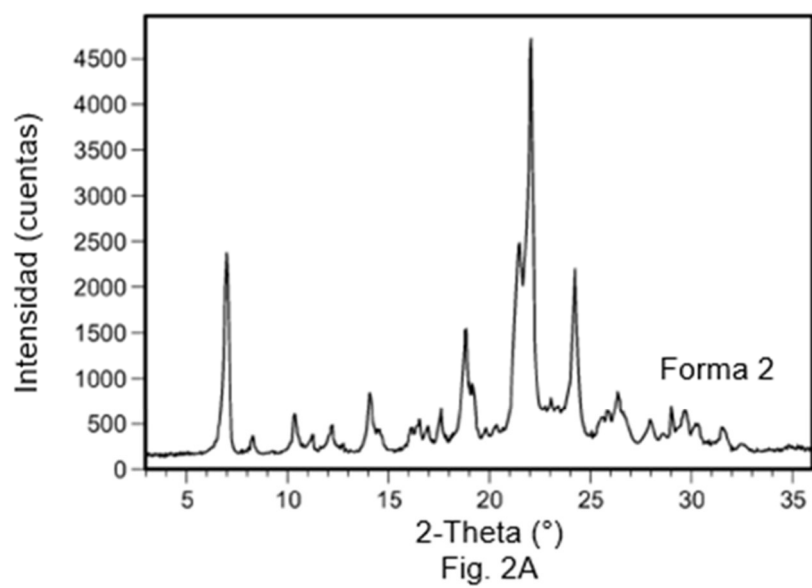
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de N₂.
- 5 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (9), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (10), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 95 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas.
- 10 8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además precipitar el compuesto de Fórmula (11) en agua antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.
- 15 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además preparar una sal del compuesto de Fórmula (11) antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, preferiblemente una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (11).
- 20 10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende además preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (11) antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.
- 25 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además precipitar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, en un disolvente orgánico no polar antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, preferentemente el disolvente orgánico no polar es n-heptano.
- 30 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más de:
- (a) precipitar el compuesto de fórmula (11) en agua;
- (b) preparar una sal del compuesto de Fórmula (11) del compuesto precipitado de Fórmula (11);
- (c) preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (11) de la sal del compuesto de Fórmula (11); y
- 35 (d) precipitar la forma de base libre del compuesto de fórmula (11) en un solvente orgánico no polar, antes de hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de fórmula (12), o una de sus sales.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más de:
- 40 (a) precipitar el compuesto de fórmula (11) en agua;
- (b) preparar una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (11) del compuesto precipitado de Fórmula (11);
- (c) preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (11) de la sal del compuesto de Fórmula (11); y
- 45 (d) precipitar la forma de base libre del compuesto de fórmula (11) en n-heptano, antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales.
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza en presencia de Na₂SO₃, preferentemente Na₂SO₃ molido.
- 50 15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza en presencia de N-metil-2-pirrolidona.
- 55 16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, preferiblemente una atmósfera de N₂.
- 60 17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (11), o una de sus sales, con el compuesto de Fórmula (6), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se realiza a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C durante un tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C durante un tiempo de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas.
- 65

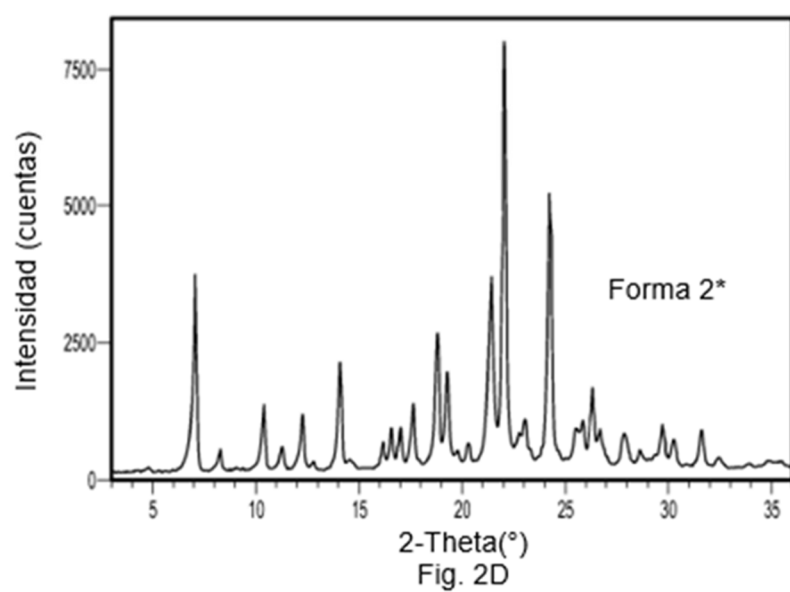
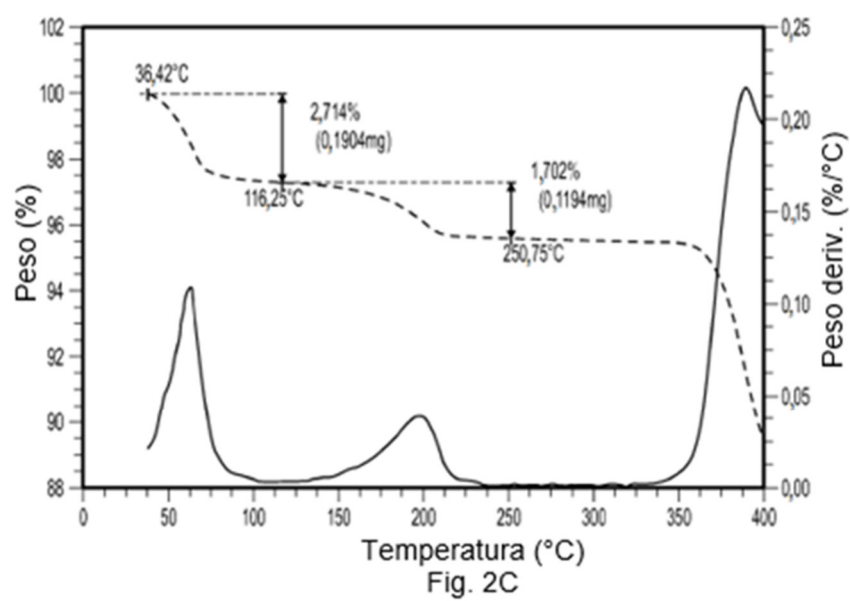
18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende además preparar una sal del compuesto de Fórmula (12) antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales, preferiblemente una sal de oxalato del compuesto de Fórmula (12).
- 5 19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, que comprende además preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (12) antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales.
- 10 20. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende además precipitar el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, en un disolvente orgánico no polar antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales, preferentemente el disolvente orgánico no polar es n-heptano.
- 15 21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que comprende además uno o más de:
(a) preparar una sal del compuesto de Fórmula (12);
(b) preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (12) de la sal del compuesto de Fórmula (12); y
(c) precipitar el compuesto en forma de base libre de Fórmula (12) en un disolvente orgánico no polar, antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales.
- 20 22. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende además uno o más de:
(a) preparar una sal de oxalato del compuesto de fórmula (12);
(b) preparar una forma de base libre del compuesto de Fórmula (12) de la sal de oxalato del compuesto de Fórmula (12); y
(c) precipitar el compuesto en forma de base libre de Fórmula (12) en n-heptano, antes de desproteger el compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, para preparar el compuesto de Fórmula (1), o una de sus sales.
- 25 23. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde la proporción de equivalentes en masa de TFA al compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 16:1, preferiblemente de aproximadamente 8:1.
- 30 24. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas, preferiblemente aproximadamente 5 horas, más preferiblemente aproximadamente 3 horas.
- 35 25. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde la desprotección del compuesto de Fórmula (12), o una de sus sales, comprende:
formar una primera mezcla del compuesto de fórmula (12) con ácido trifluoroacético puro (TFA);
añadir agua a la primera mezcla a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C para formar una segunda mezcla;
45 volver a poner en suspensión la segunda mezcla durante un tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 1 hora a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C;
filtrar la segunda mezcla para proporcionar un filtrado;
añadir agua al filtrado a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C para formar una tercera mezcla.
50 volver a poner en suspensión la tercera mezcla a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas; y
filtrar la tercera mezcla para proporcionar un primer sólido residual.
- 55 26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende además:
agregar etanol al primer sólido residual para formar una cuarta mezcla;
volver a poner en suspensión la cuarta mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C durante un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas;
filtrar la cuarta mezcla para proporcionar un segundo sólido residual;
60 añadir agua al segundo sólido residual para formar una quinta mezcla;
volver a poner en suspensión la quinta mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante un tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 1,5 horas;
agregar una base a la quinta mezcla para formar una sexta mezcla;
volver a poner en suspensión la sexta mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante un tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas;
65 filtrar la sexta mezcla para proporcionar un tercer sólido residual;

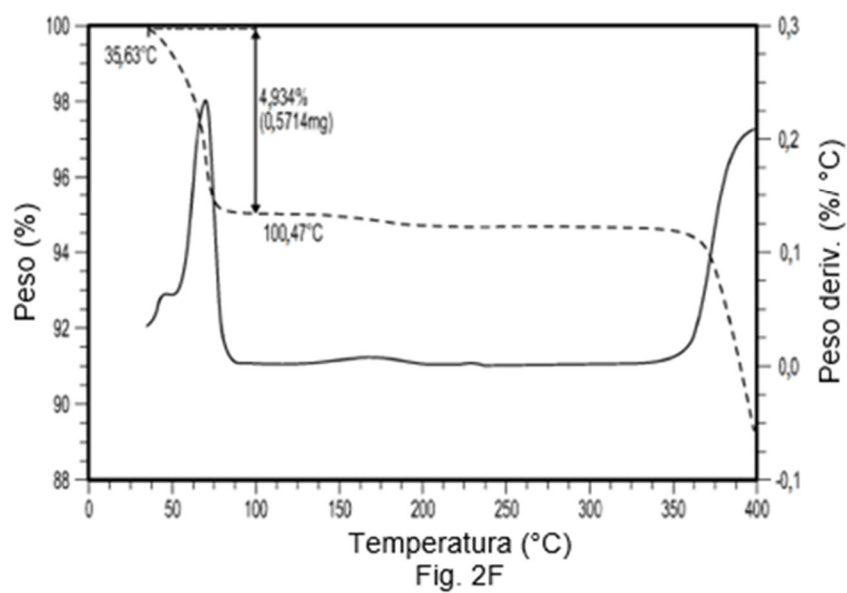
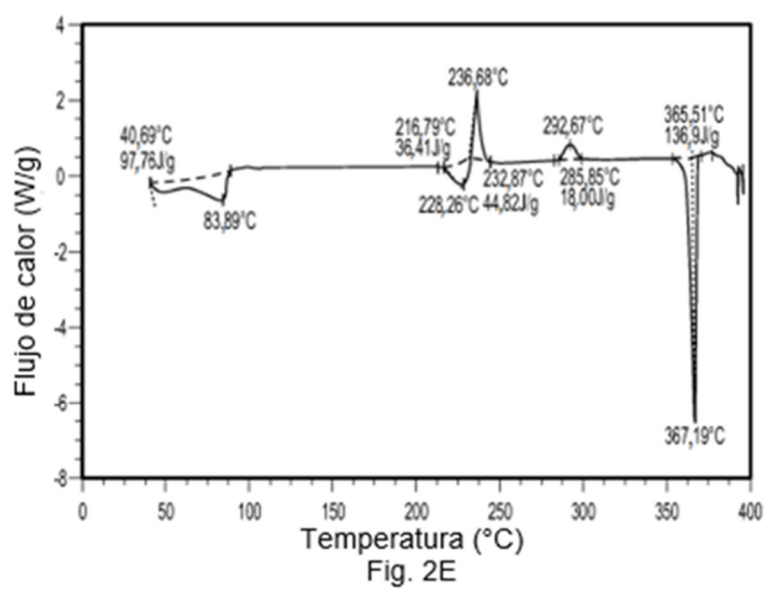
- añadir agua al tercer sólido residual para formar una séptima mezcla;
volver a poner en suspensión la séptima mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante un tiempo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 8 horas;
filtrar la séptima mezcla para proporcionar un cuarto sólido residual;
- 5 añadir agua al cuarto sólido residual para proporcionar una octava mezcla;
volver a poner en suspensión la octava mezcla;
filtrar la octava mezcla para proporcionar un quinto sólido residual;
añadir isopropanol al quinto sólido residual para formar una novena mezcla;
volver a poner en suspensión la novena mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C
- 10 durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas; y
filtrar la novena mezcla para proporcionar un sexto sólido residual.

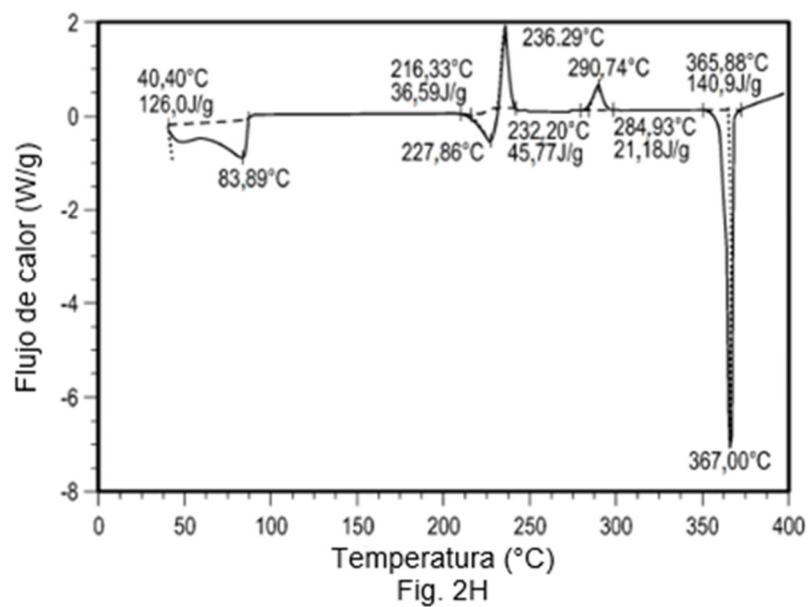
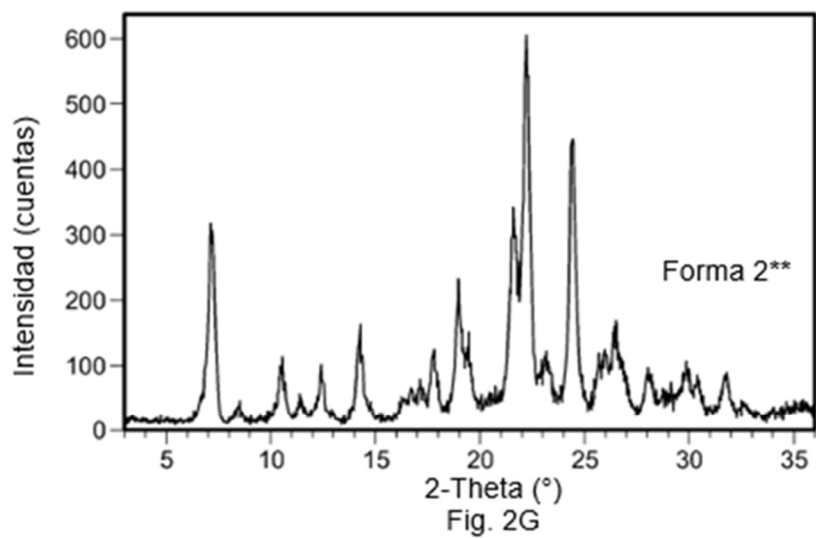


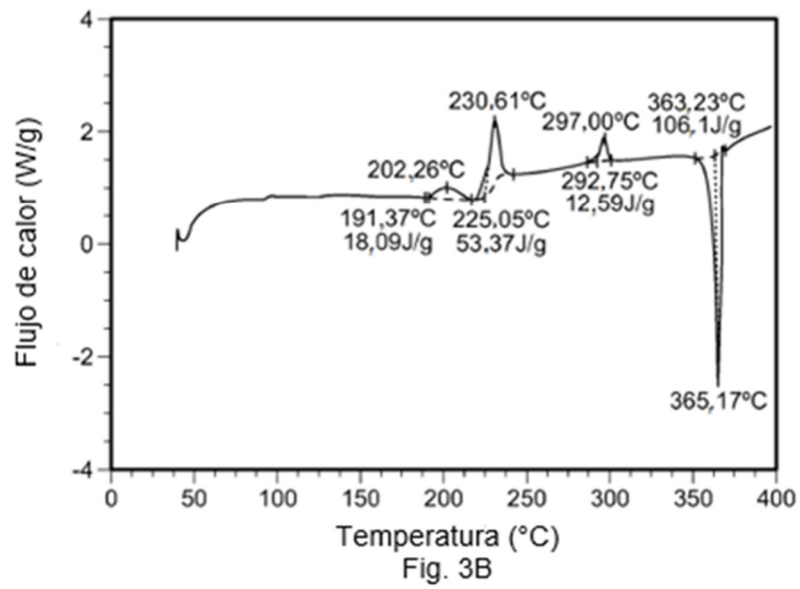
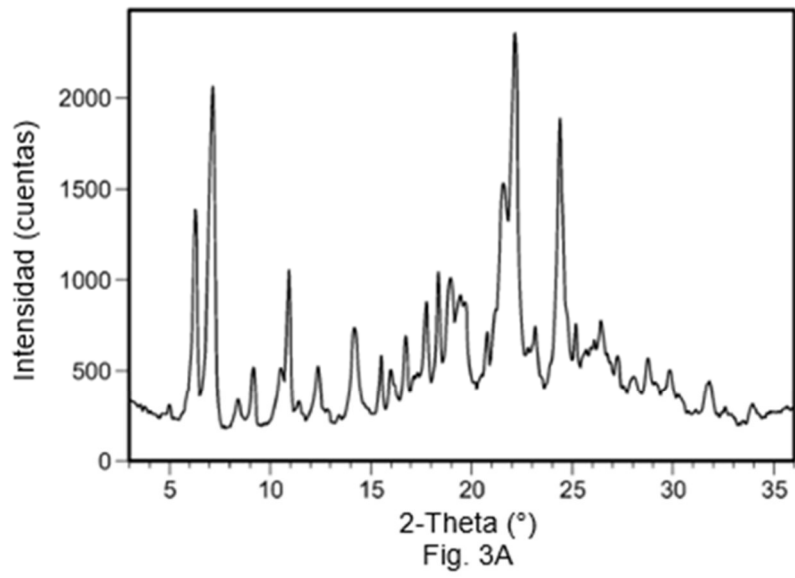


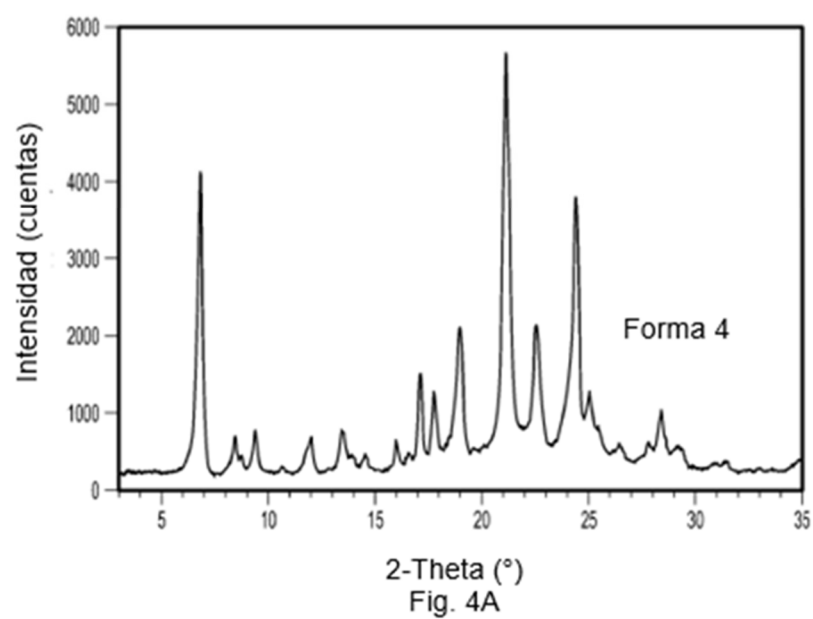
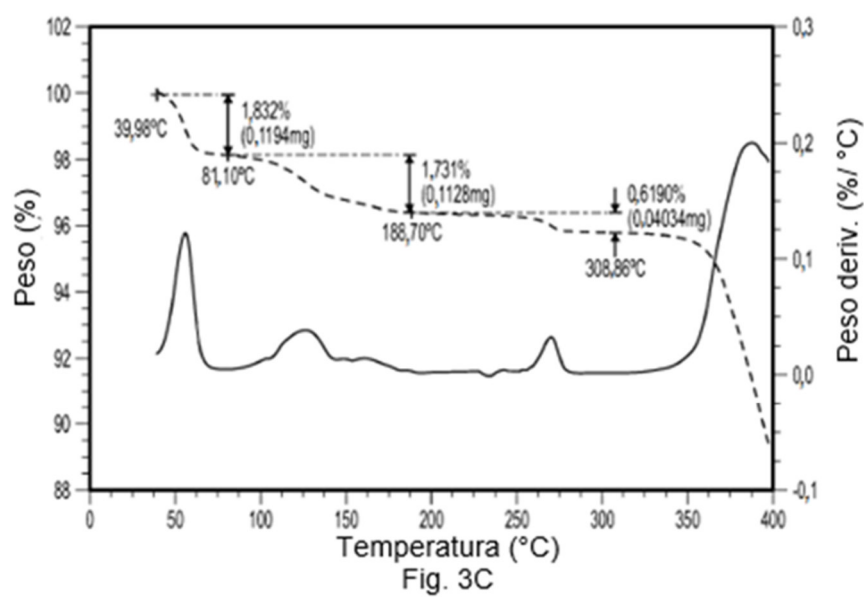












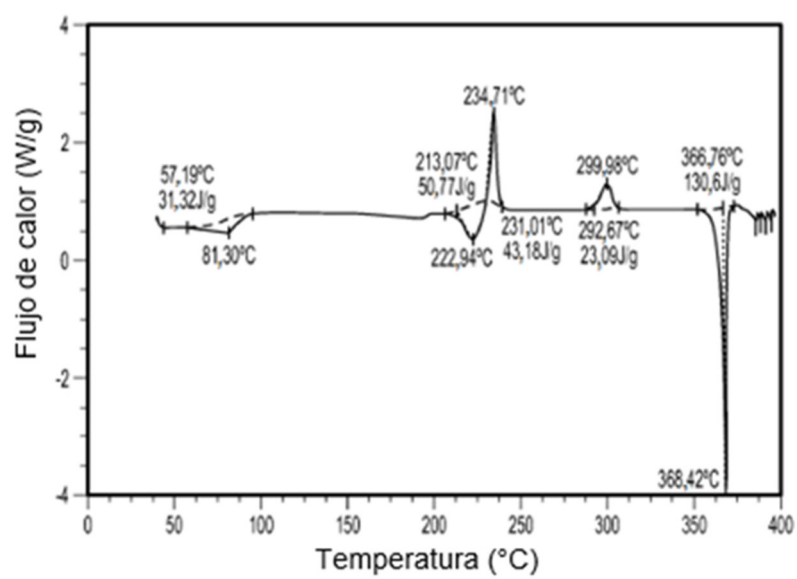


Fig. 4B

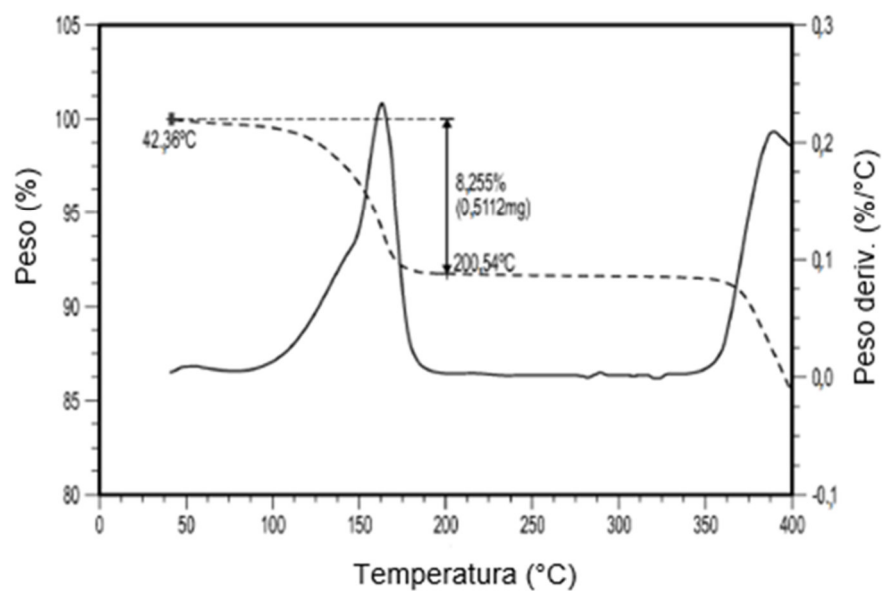
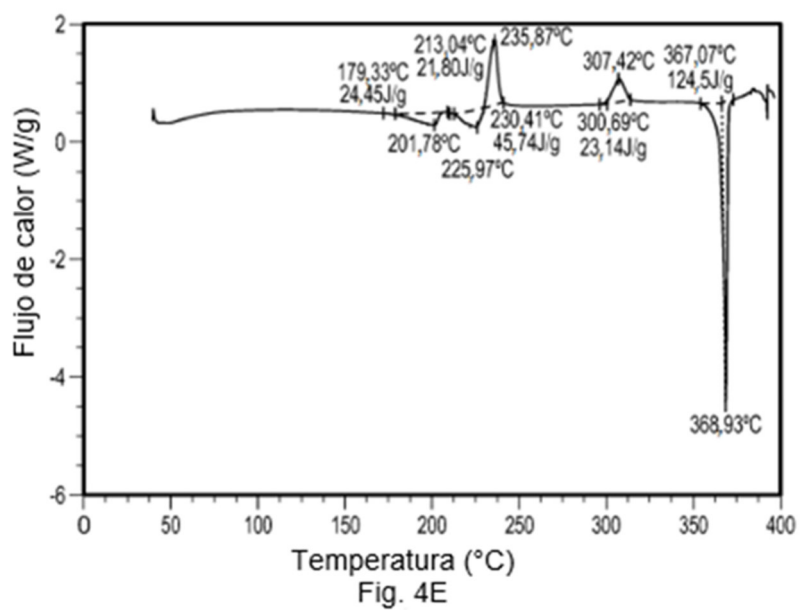
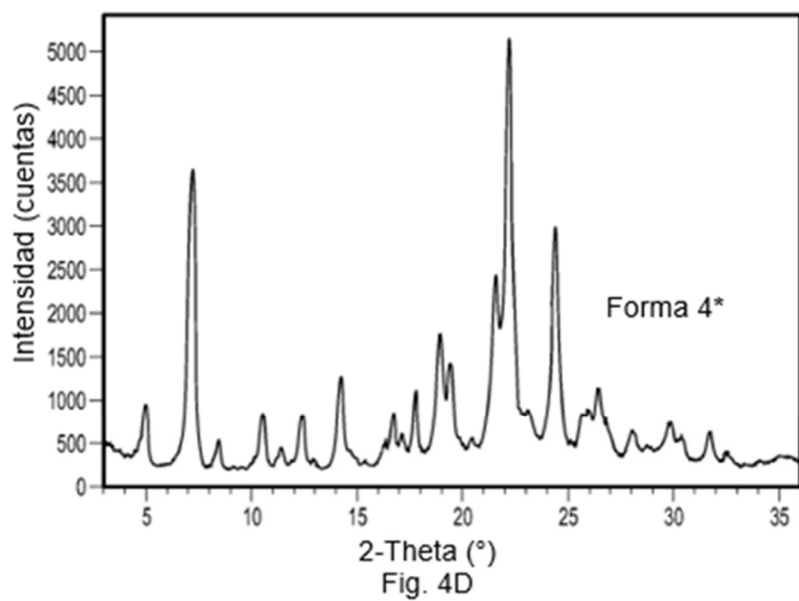
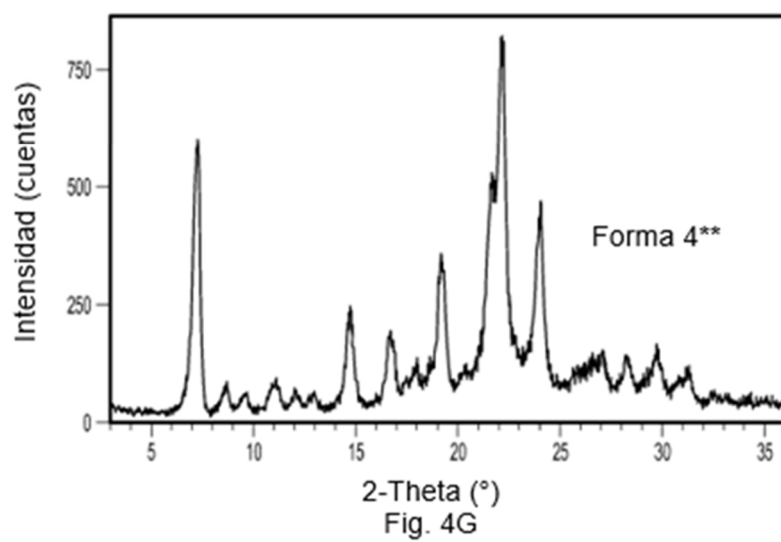
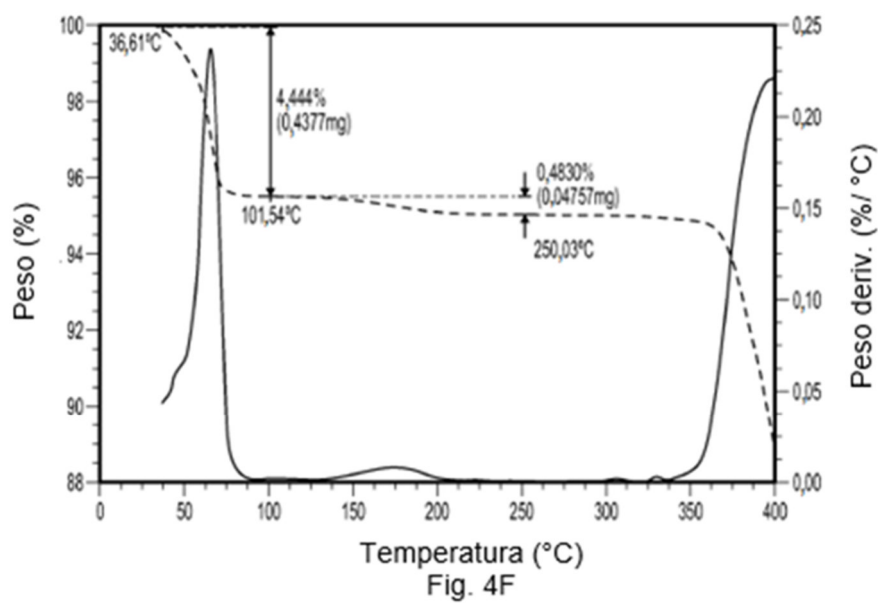
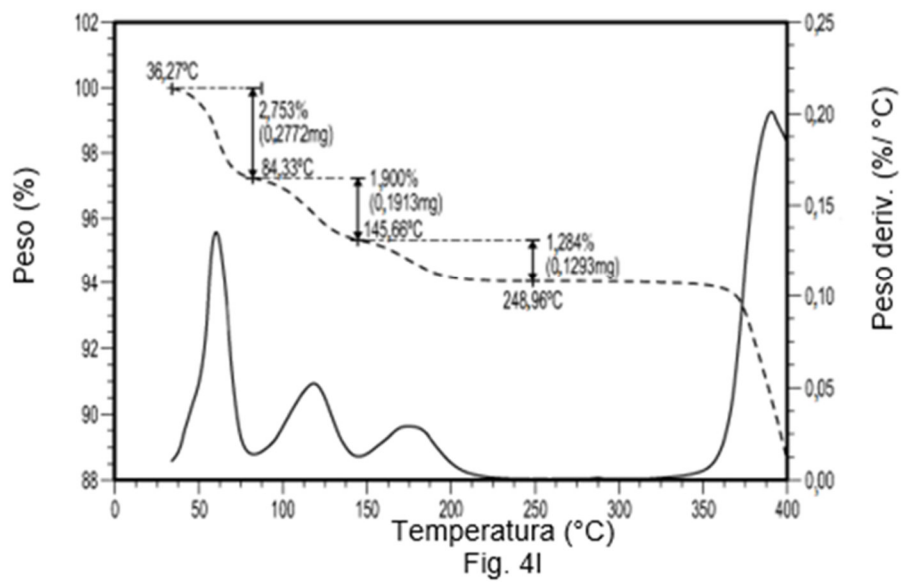
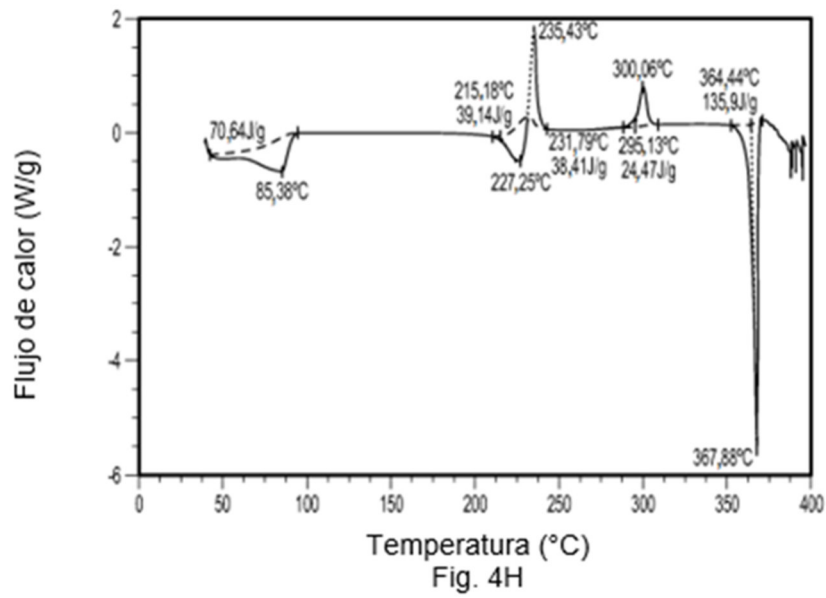
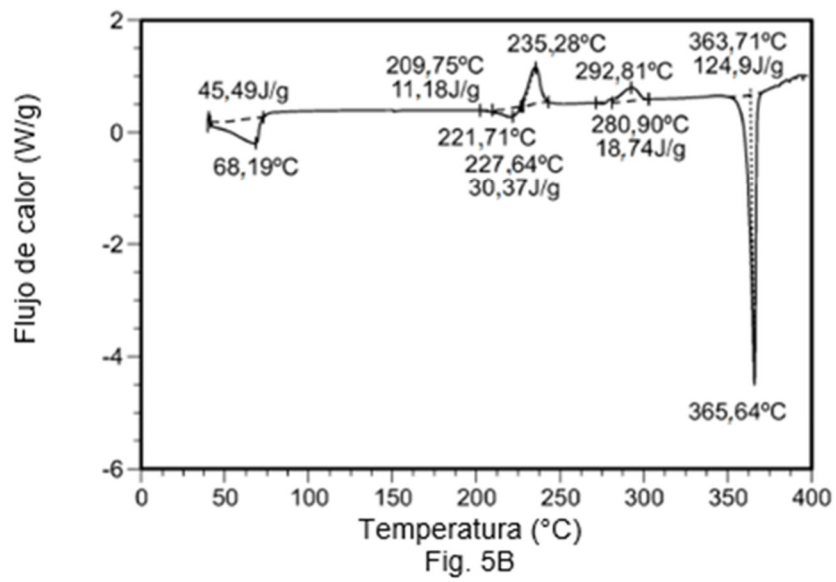
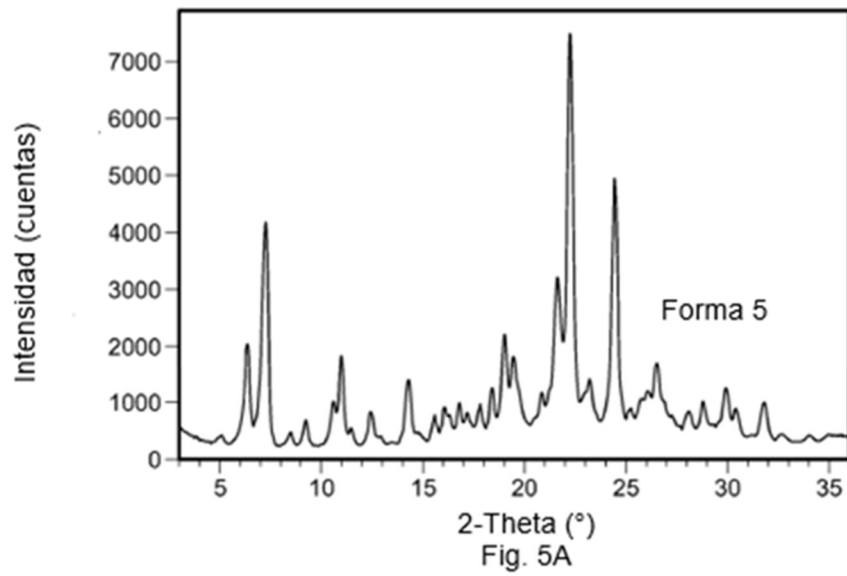


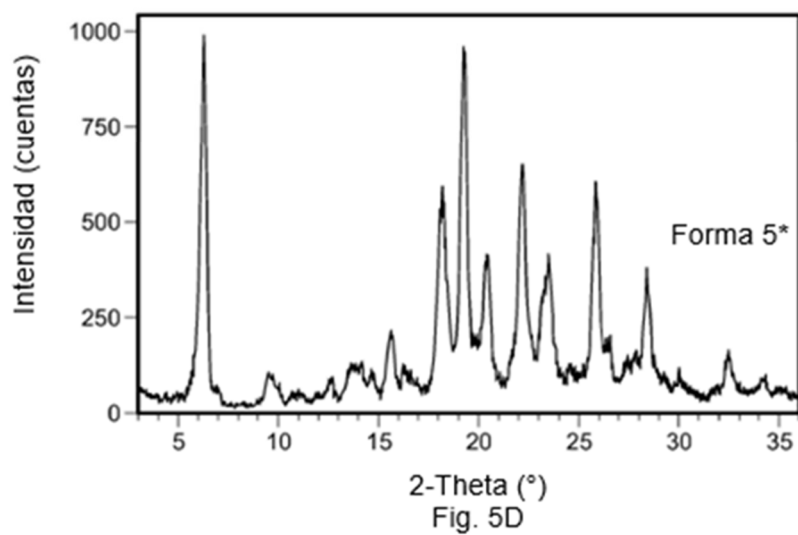
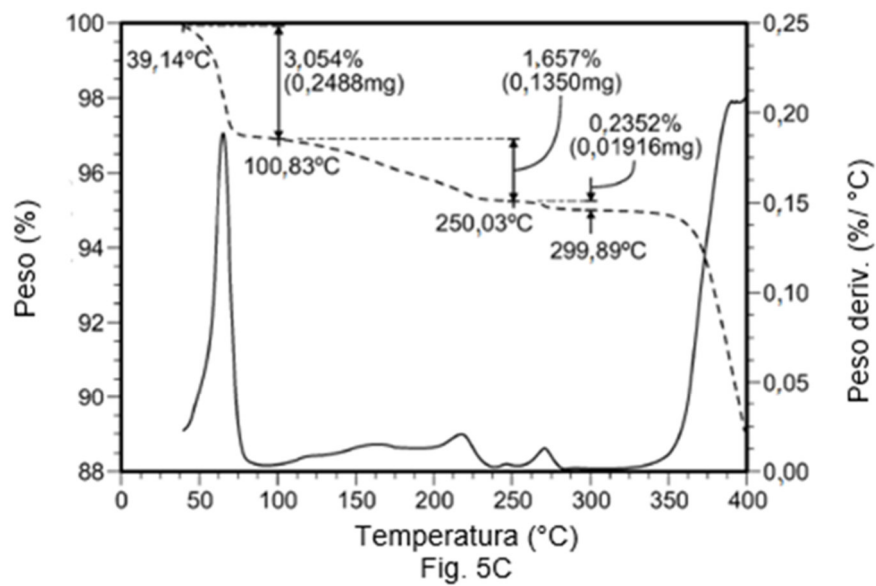
Fig. 4C

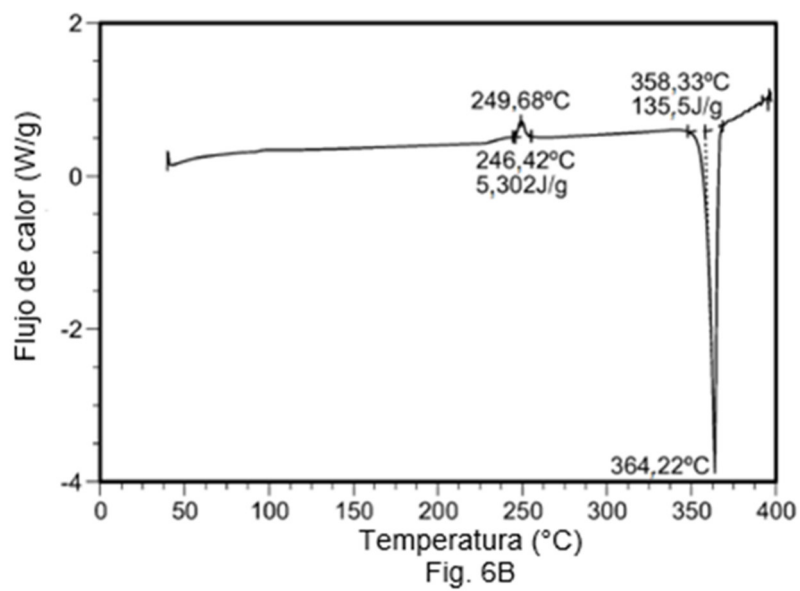
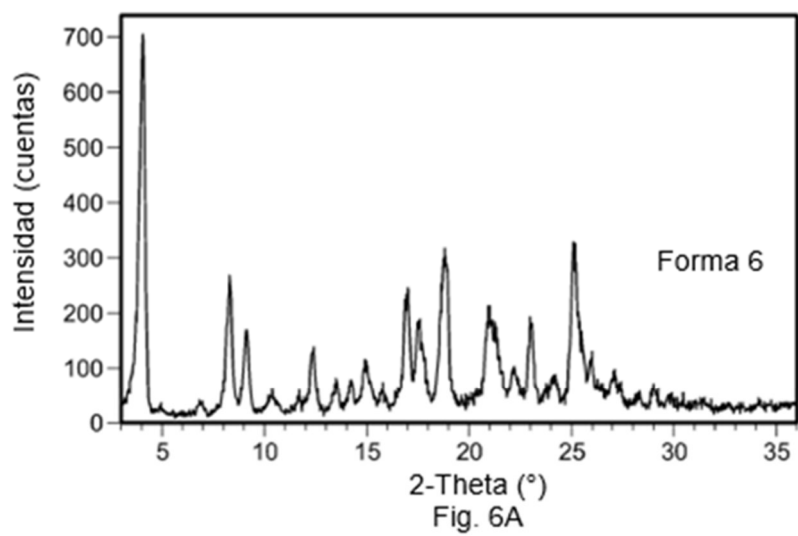


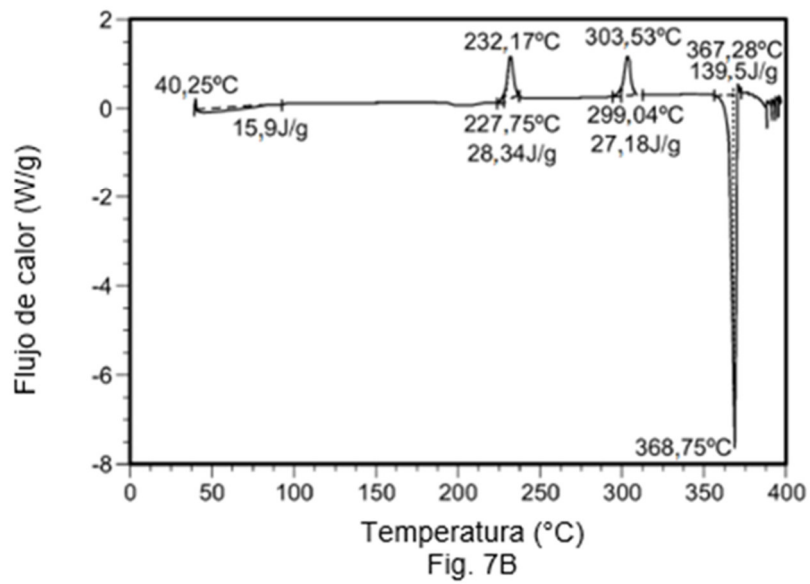
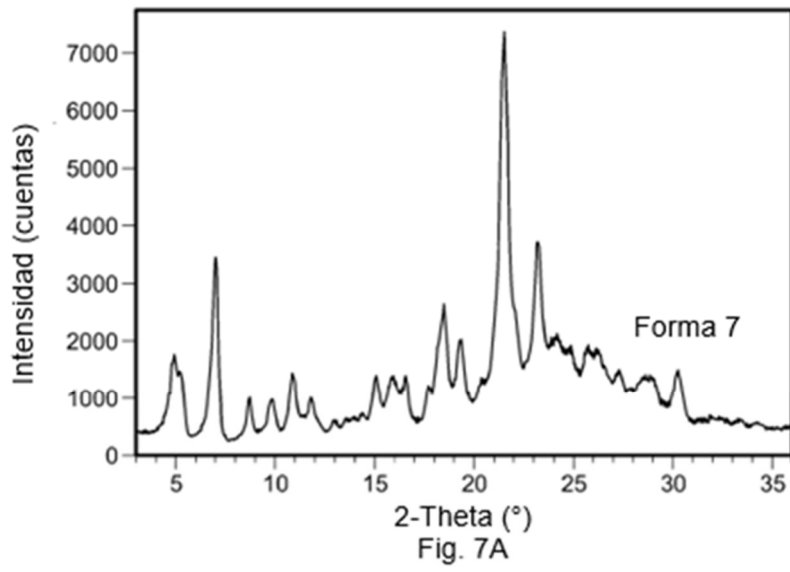


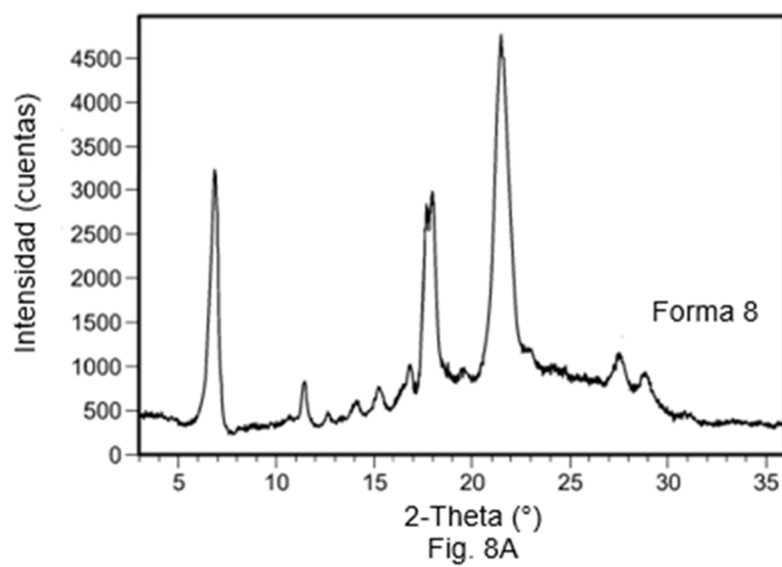
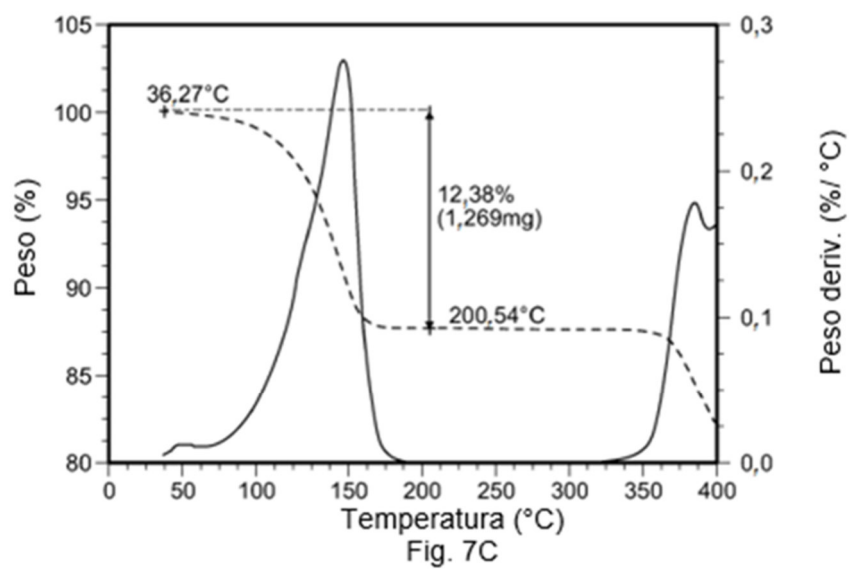


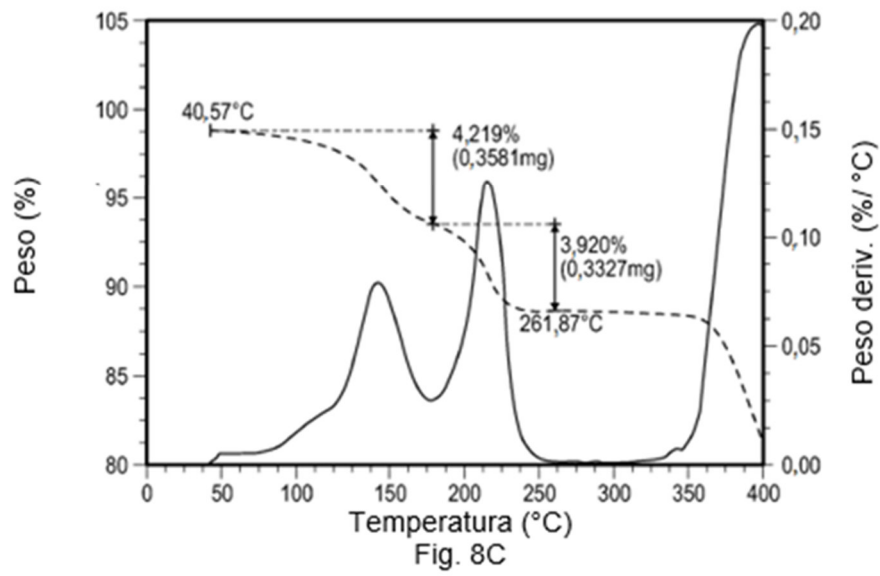
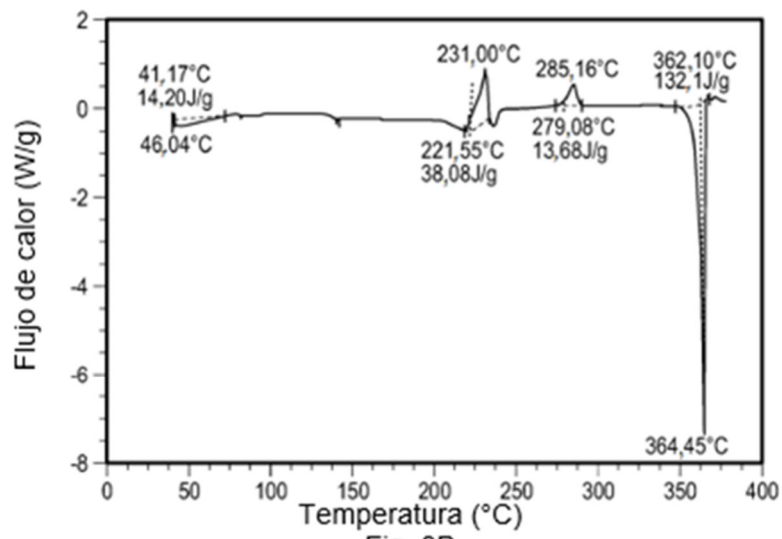


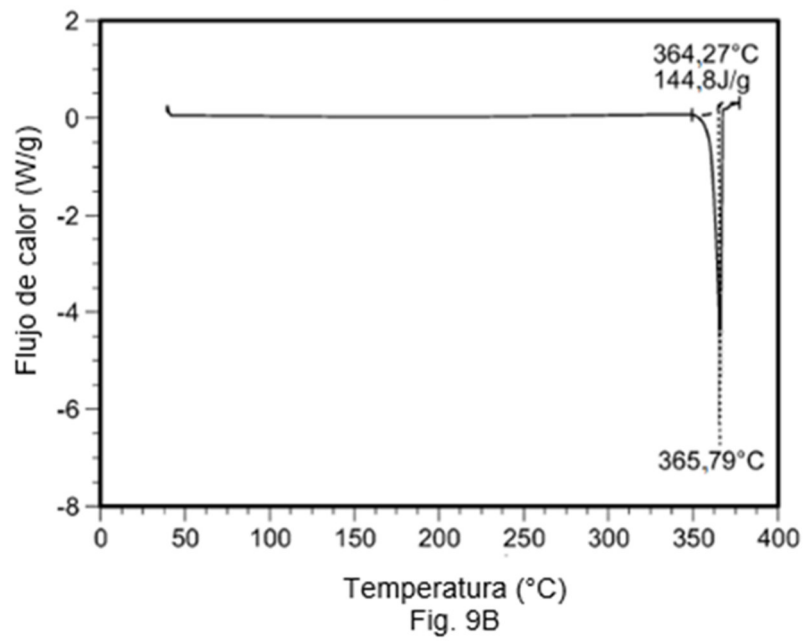
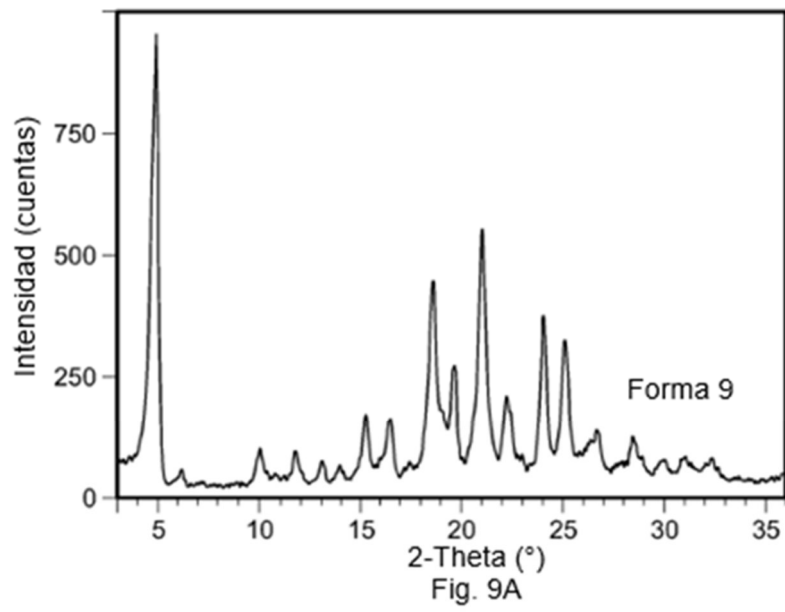


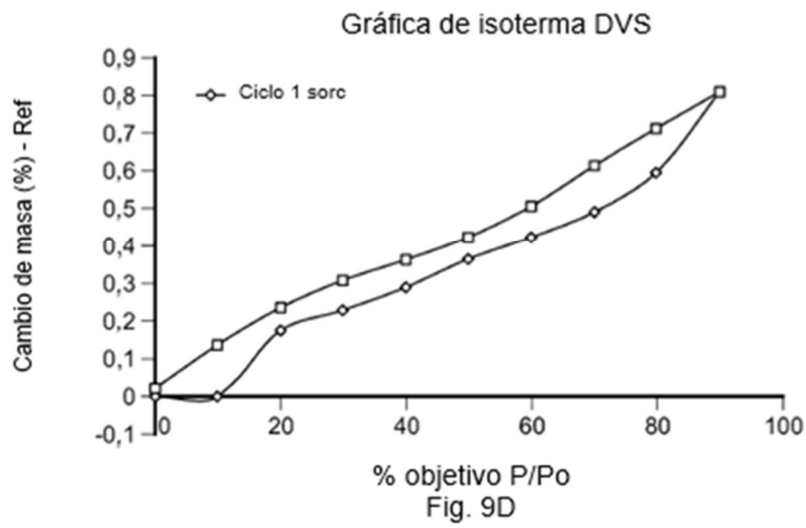
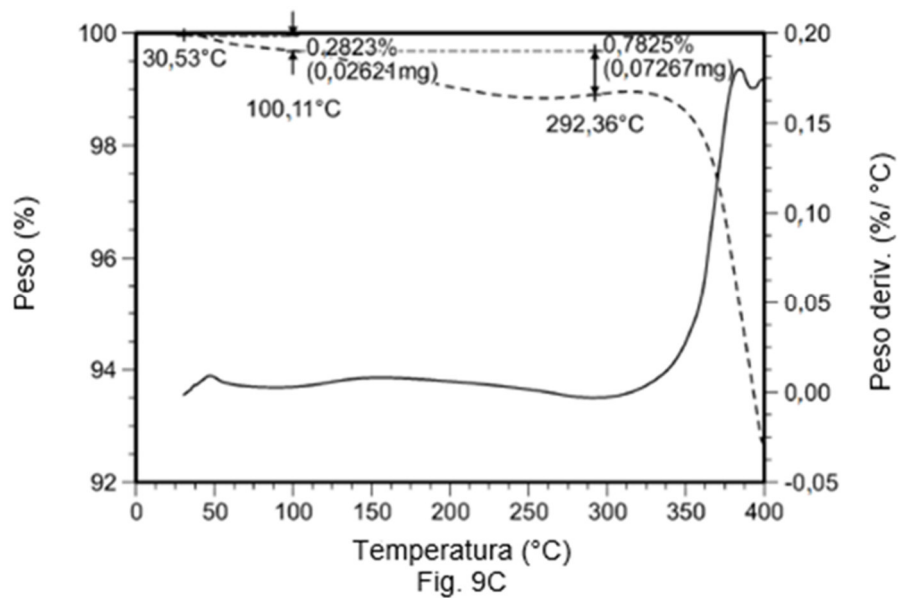


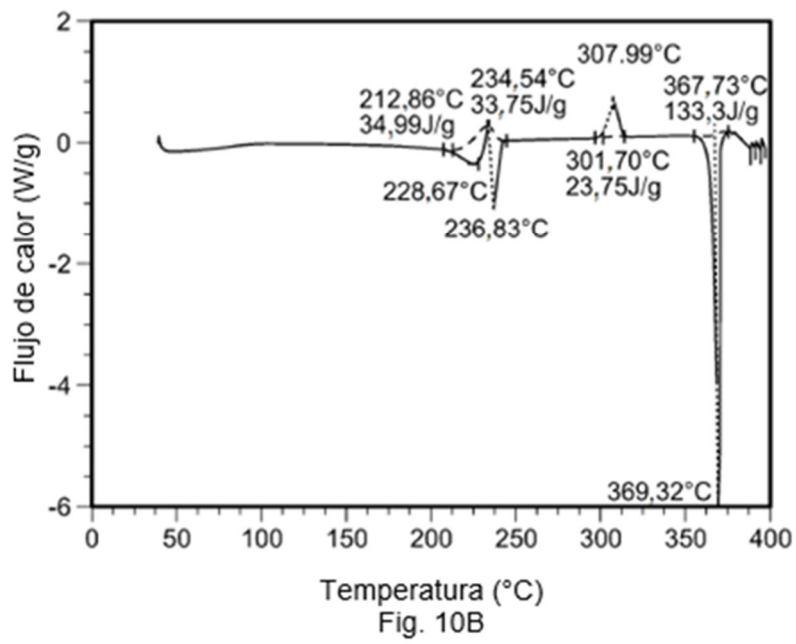
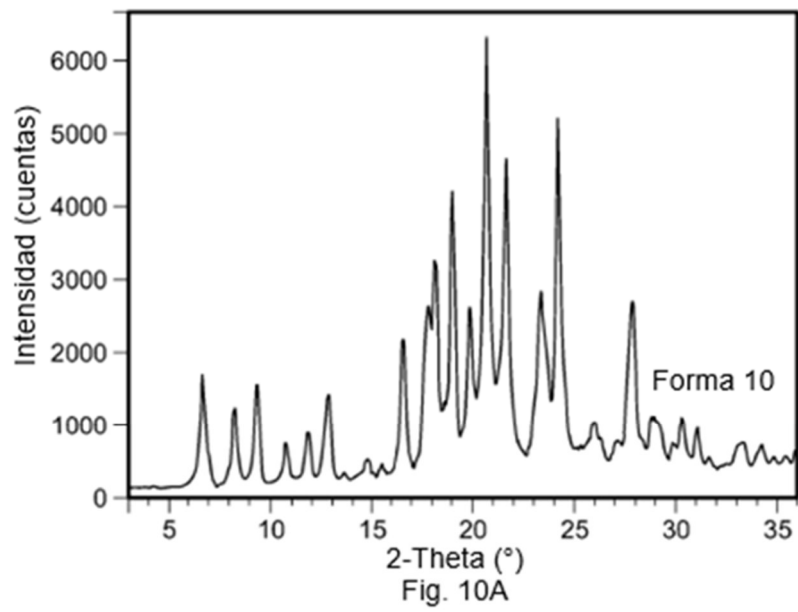


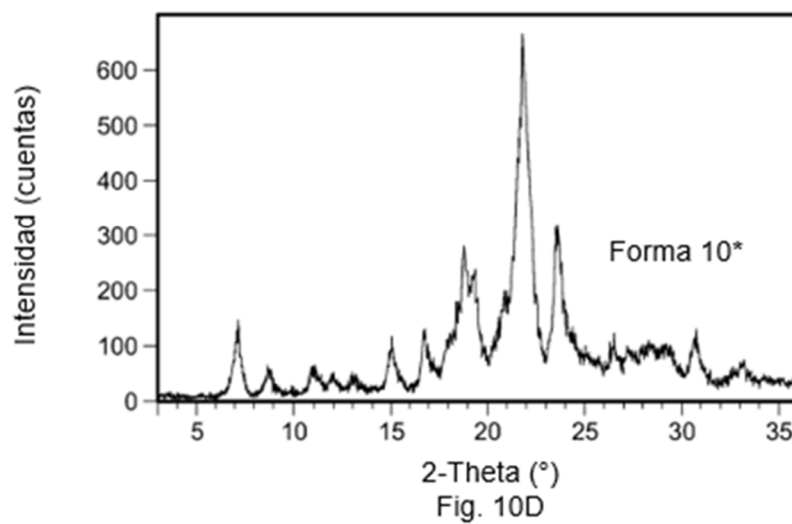
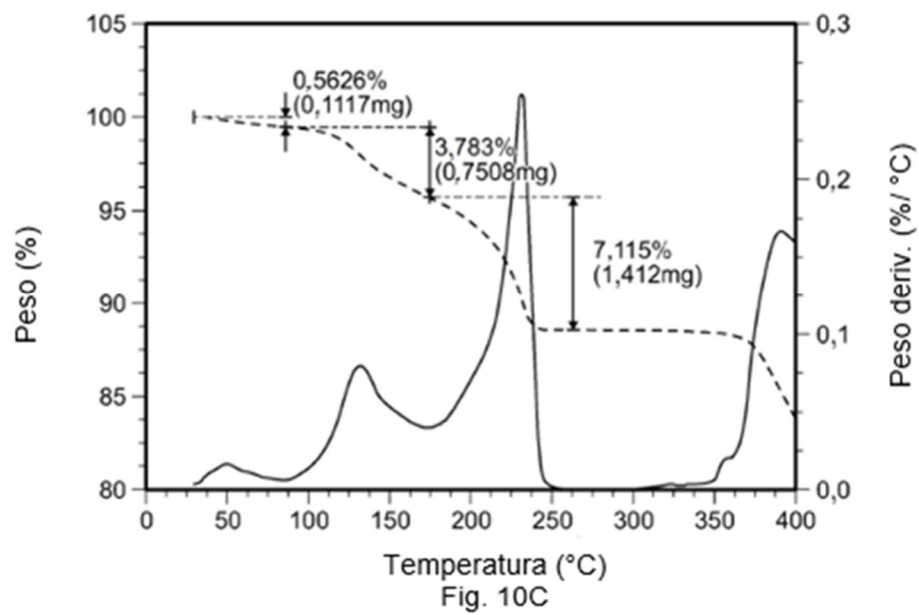


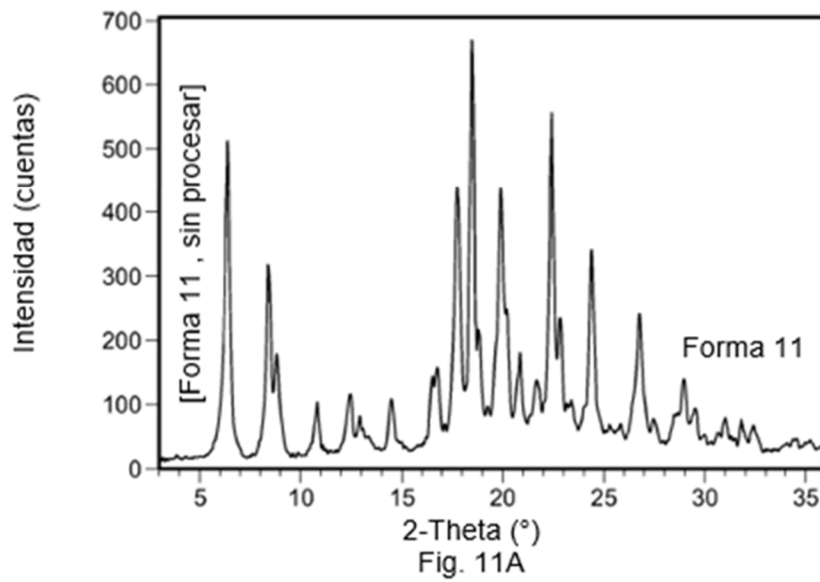
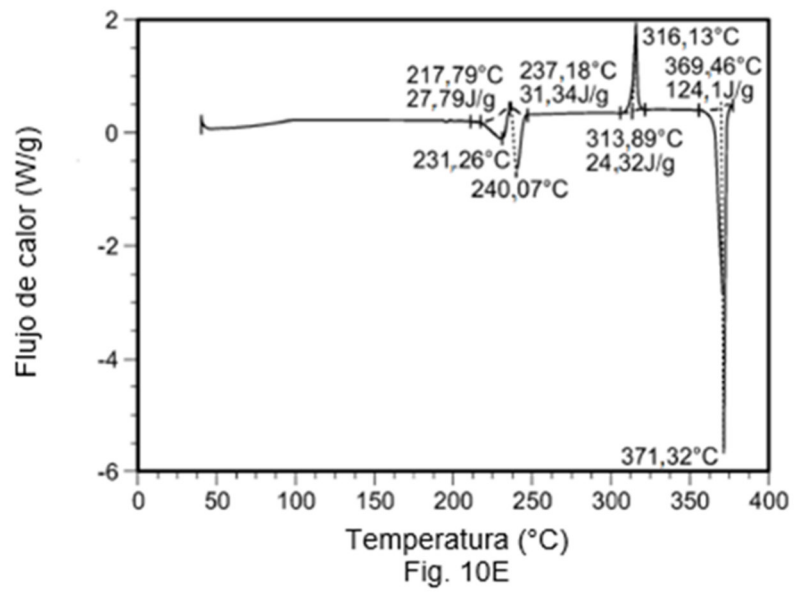












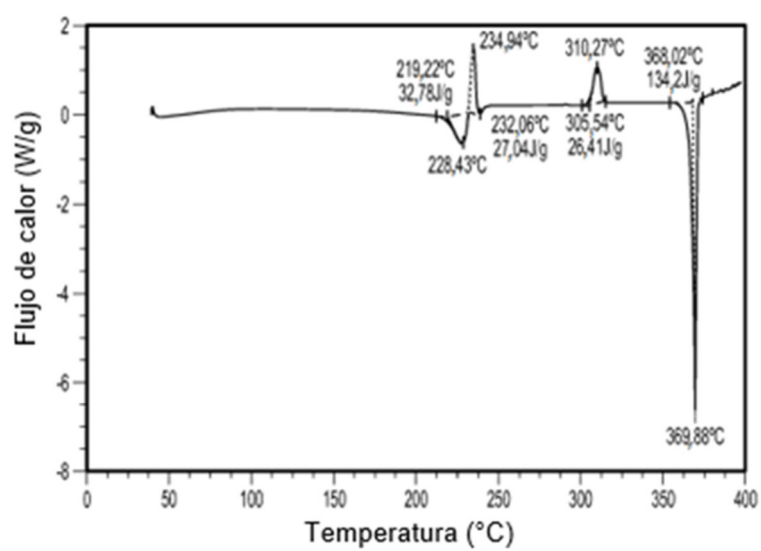


Fig. 11B

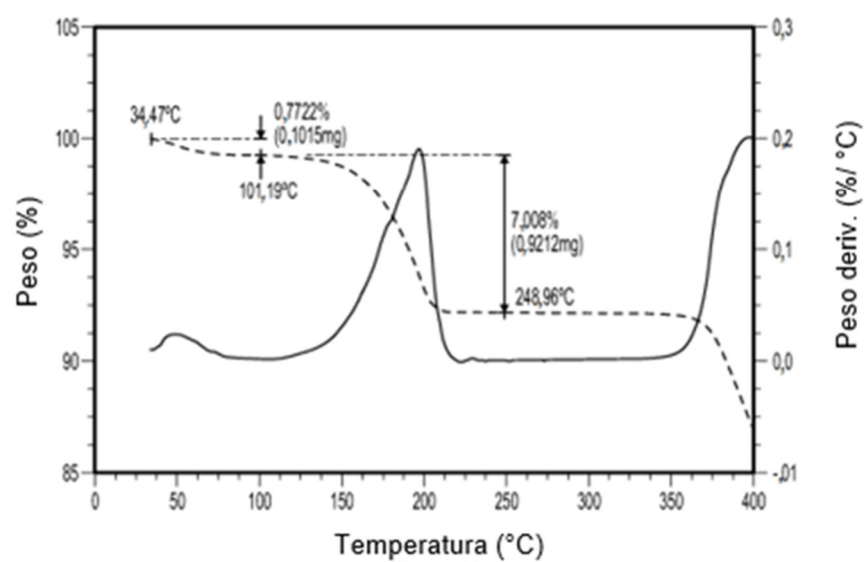


Fig. 11C

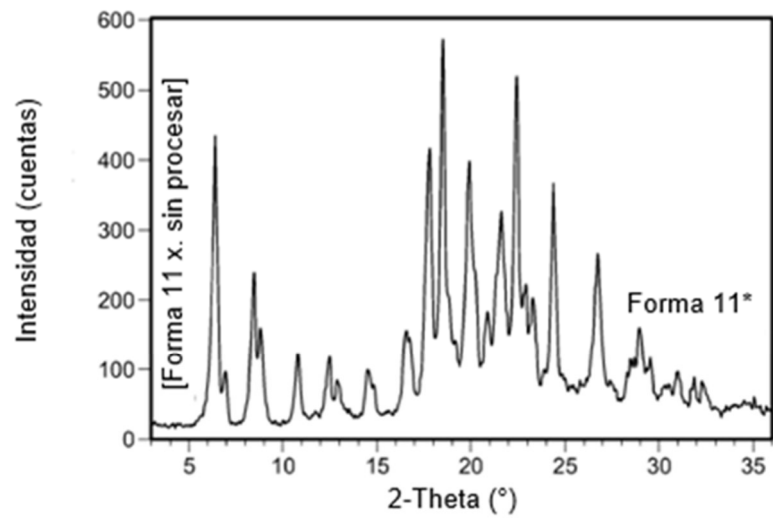


Fig. 11D

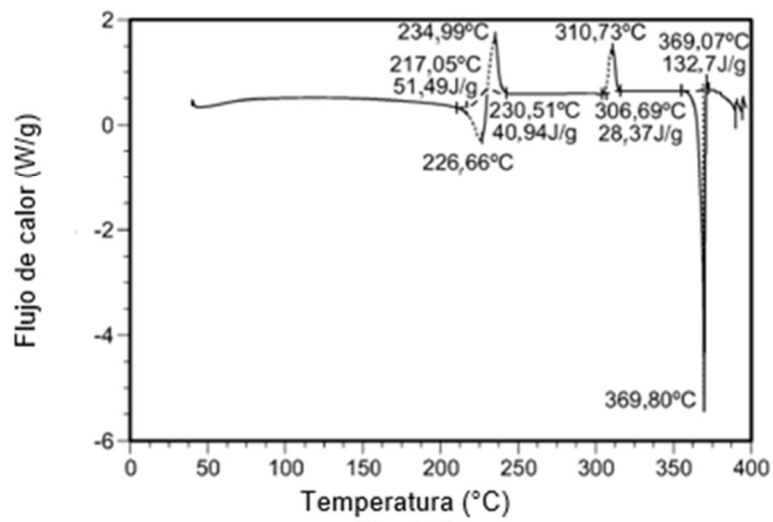


Fig. 11E

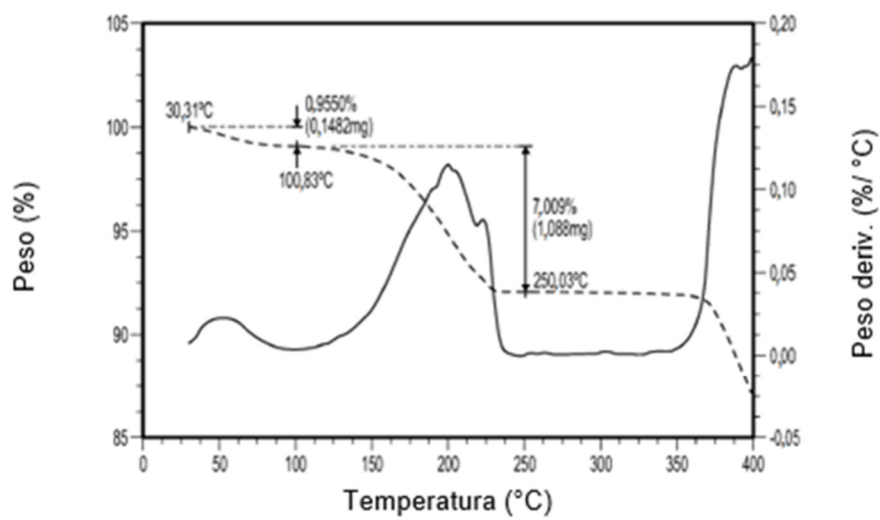


Fig. 11F

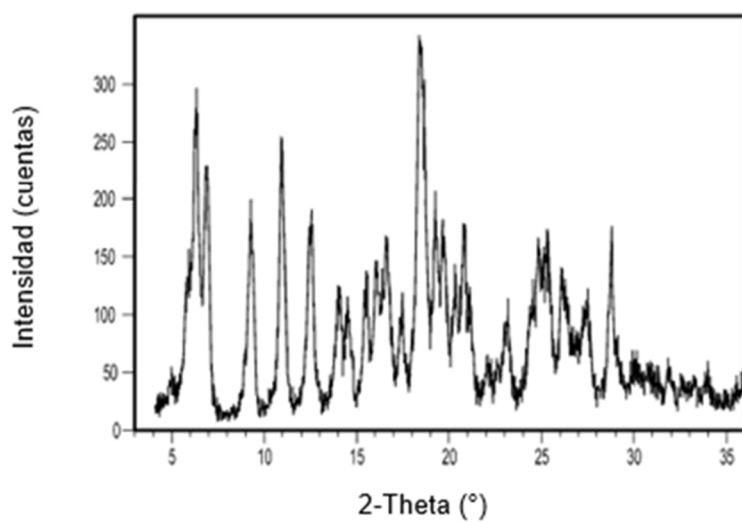


Fig. 12A

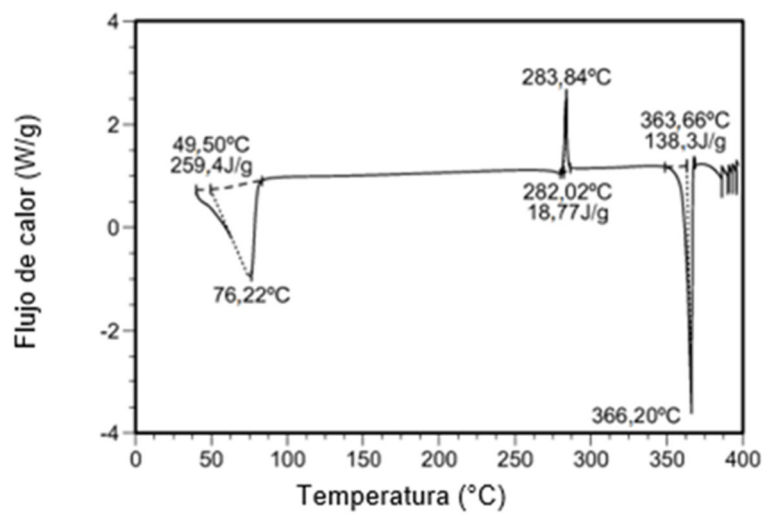


Fig. 12B

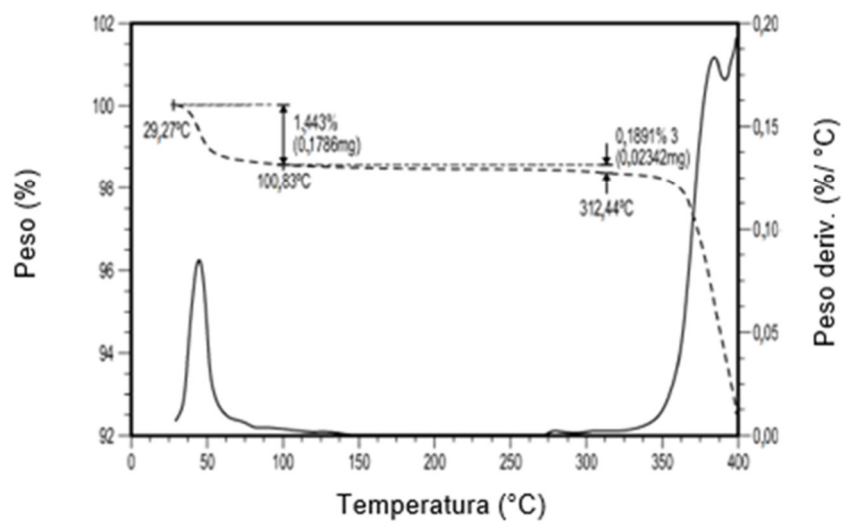
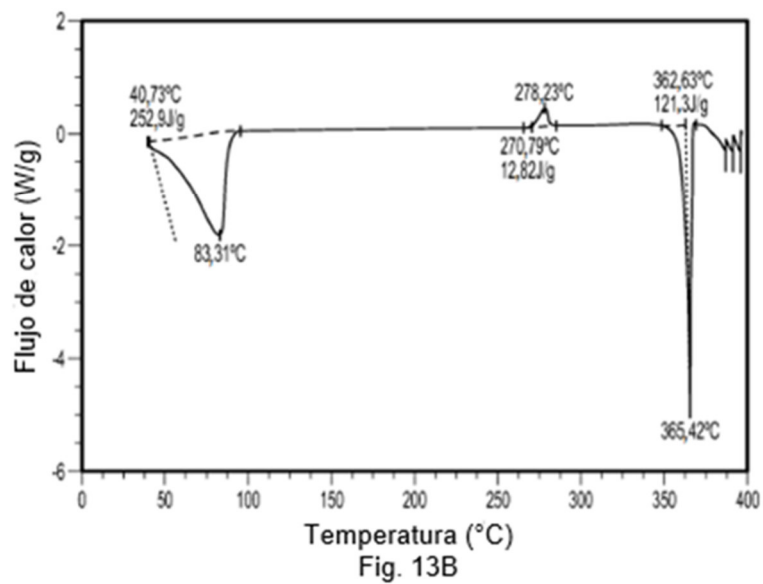
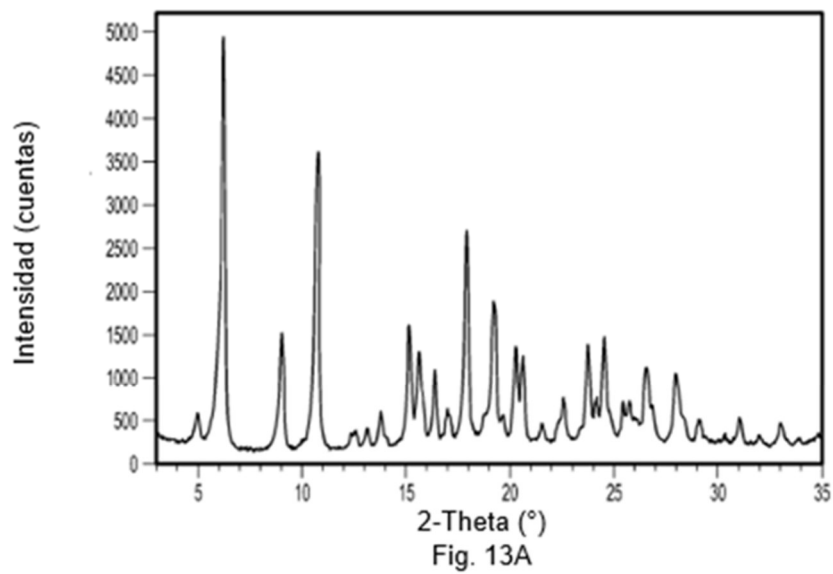


Fig. 12C



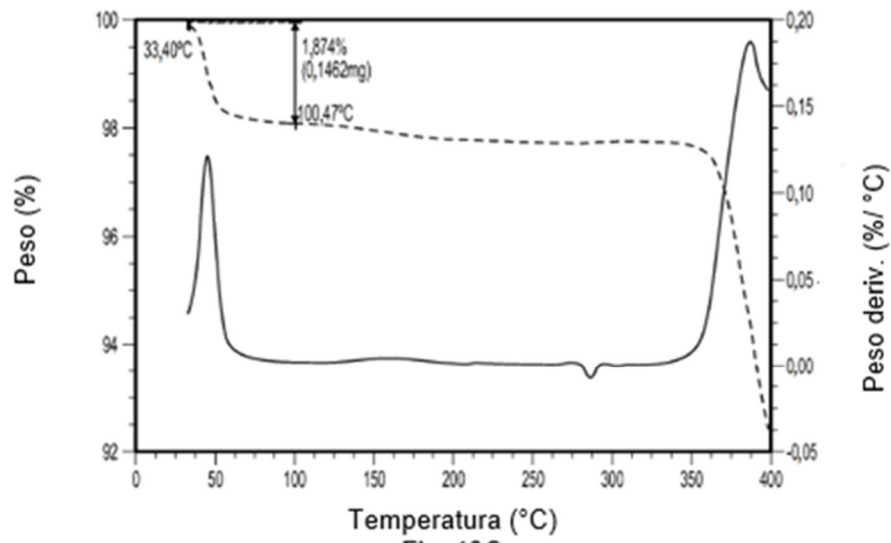


Fig. 13C

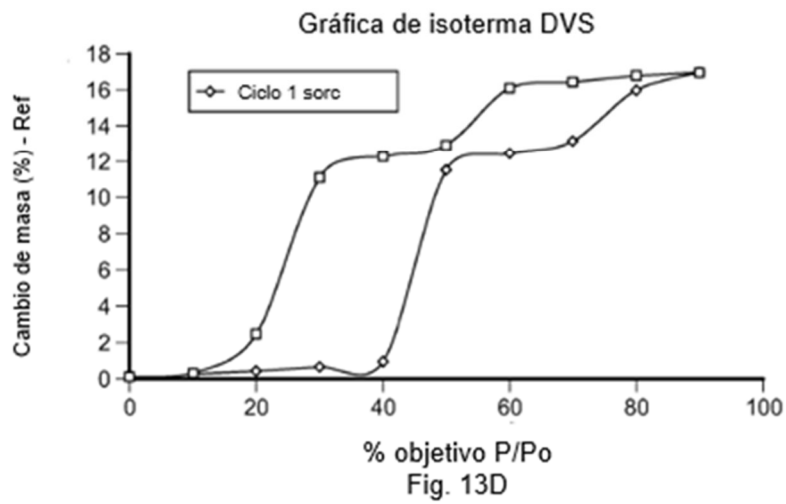


Fig. 13D