

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 644**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2018 PCT/KR2018/014968**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2019 WO19107971**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2018 E 18882348 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023 EP 3717489**

54 Título: **Sales de 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisoquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida y formas cristalinas de las mismas**

30 Prioridad:

**30.11.2017 US 201762592676 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.06.2024**

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)  
214 Muha-ro, Paltan-myeon  
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, CHANG HEE;  
JUNG, SEUNG HYUN;  
AHN, YOUNG GIL y  
SUH, KWEE HYUN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 971 644 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

Sales de 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida y formas cristalinas de las mismas

5

**Campo de la invención**

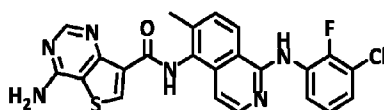
La presente invención se refiere a sales de 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida, a formas cristalinas de las mismas y a composiciones farmacéuticas de las mismas.

10

**Antecedentes de la invención**

El compuesto 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida [denominado en el presente documento Fórmula (I)], se divulga en la solicitud PCT WO 2013/100632. El compuesto es un inhibidor de pan-RAF y tiene una actividad inhibidora selectiva para las cinasas RAF, FMS, DDR1 y DDR2.

15



Fórmula (I)

El compuesto de Fórmula (I) preparado en la referencia citada anteriormente es un sólido amorfo. En comparación con las formas cristalinas, las formas amorfas suelen ser menos adecuadas para la producción a gran escala de fármacos y tienen una solubilidad deficiente.

20

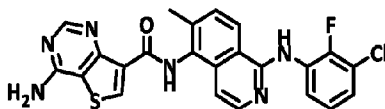
Las diferentes formas cristalinas de los agentes farmacéuticos pueden proporcionar propiedades diferentes y mejoradas con respecto a la estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad y punto de fusión, entre otras propiedades físicas y mecánicas. Existe una necesidad en las técnicas químicas y terapéuticas de identificar nuevas sales y formas cristalinas de Fórmula (I) que tengan propiedades fisicoquímicas mejoradas, y métodos para generar de forma reproducible dichas sales y formas cristalinas.

25

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona la sal de bis-clorhidrato del compuesto de Fórmula (I), cuyo nombre sistemático es 4-amino-N-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-6-metilisquinolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-carboxamida, y que puede representarse mediante la fórmula:

35



Fórmula (I)

en forma cristalina, en donde la forma cristalina es la Forma I del polimorfo caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos seleccionados de entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta$  de  $5,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,51^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,53^\circ \pm 0,2^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ .

40

El compuesto de Fórmula (I) se describe mediante la estructura química y el nombre químico. La estructura química prevalece en caso de incoherencia entre la estructura química y el nombre químico.

45

En algunas otras realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de Fórmula (I) de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, se proporciona la composición farmacéutica para usar en un método para prevenir o tratar la enfermedad de crecimiento celular anormal en un mamífero, en donde la enfermedad de crecimiento celular anormal es causada por la activación anormal de una proteína cinasa. El método comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las sales y formas cristalinas de Fórmula (I) de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas de dichas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

55

En algunas otras realizaciones, se proporciona un método para preparar una forma cristalina de sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I). El método comprende las etapas de: (a) añadir un disolvente orgánico a la base libre del compuesto

de Fórmula (I) para formar una mezcla; (b) añadir de 2 a 3 equivalentes de un ácido a cada equivalente de base libre de Fórmula (I) en la mezcla obtenida en la etapa a) para formar una suspensión que contenga una sal cristalina sólida de Fórmula (I); y (c) aislar la sal cristalina sólida de Fórmula (I) de la suspensión. El ácido es ácido clorhídrico.

- 5 En algunas otras realizaciones, se proporciona un método para preparar la Forma I del polimorfo cristalino de bis-clorhidrato de Fórmula (I). El método comprende: (a) mezclar la base libre de Fórmula (I) con etanol; (b) añadir de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes de ácido clorhídrico por equivalente de Fórmula (I) a la mezcla para formar una suspensión que comprenda bis-clorhidrato cristalino sólido de Fórmula (I); (c) aislar el bis-clorhidrato cristalino sólido de Fórmula (I) de la suspensión; y d) secar el bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I). El bis-clorhidrato  
10 cristalino de Fórmula (I) seco se expone a aire que comprende vapor de agua, y el polimorfo resultante es el polimorfo de Forma I.

### Breve descripción de los dibujos

- 15 La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo ("PXRD") para la sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I).  
La FIG. 2 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") para la sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I).  
20 La FIG. 3 muestra un diagrama de sorción dinámica de vapor ("DVS") para la sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I).  
La FIG. 4 muestra un patrón de PXRD para la sal cristalina de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I).  
25 La FIG. 5 muestra un diagrama de DSC para la sal cristalina de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I).  
La FIG. 6 muestra un diagrama de DVS para la sal cristalina de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I).  
30 La FIG. 7 muestra un patrón de PXRD para la sal cristalina de bis-metanosulfonato de Fórmula (I).  
La FIG. 8 muestra un patrón de PXRD para la sal cristalina de bis-bencenosulfonato de Fórmula (I).  
La FIG. 9 muestra un patrón de PXRD para la sal de bis-bromhidrato de Fórmula (I).  
35 La FIG. 10 muestra un diagrama de DVS para la Forma I del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
La FIG. 11 muestra un diagrama de DSC para la Forma I del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
40 La FIG. 12 muestra un diagrama de DSC para la Forma I del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
La FIG. 13 muestra un diagrama de DVS para la Forma I del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
45 La FIG. 14 muestra un patrón de PXRD para la Forma II del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
50 La FIG. 15 muestra un diagrama de DSC para la Forma II del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
La FIG. 16 muestra un diagrama de DVS para la Forma II del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
55 La FIG. 17 muestra un patrón de PXRD para la Forma III del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
La FIG. 18 muestra un diagrama de DSC para la Forma III del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
60 La FIG. 19 muestra un diagrama de DVS para la Forma III del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).  
65 La FIG. 20 muestra un patrón de PXRD para la Forma IV del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de

Fórmula (I).

La FIG. 21 muestra un patrón de PXRD para la Forma V del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).

La FIG. 22 muestra un patrón de PXRD para la Forma VI del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).

La FIG. 23 muestra un diagrama de DSC para la Forma VI del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).

La FIG. 24 muestra un patrón de PXRD para las Formas I y VI del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).

La FIG. 25 muestra la interconversión de la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) en y a partir de las Formas II a VI, y en bis-clorhidrato amorfo de Fórmula (I) como se demuestra en los presentes ejemplos.

La FIG. 26 muestra un patrón de PXRD para el polimorfo de la Forma A de la sal cristalina de bis-p-toluenosulfonato de Fórmula (I).

La FIG. 27 muestra un patrón de PXRD para el polimorfo de la Forma B de la sal cristalina de bis-p-toluenosulfonato de Fórmula (I).

La FIG. 28 muestra un patrón de PXRD para la sal cristalina de bis-etanosulfonato de Fórmula (I).

La FIG. 29 muestra un patrón de PXRD para la base libre cristalina de Fórmula (I).

La FIG. 30 muestra un patrón de PXRD para la base libre amorfa de Fórmula (I).

La FIG. 31 muestra un patrón de PXRD para la sal amorfa de bis-clorhidrato de Fórmula (I).

La FIG. 32 muestra superposiciones de patrones de PXRD para las Formas I a VI del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) y para la sal de bis-clorhidrato amorfa de Fórmula (I).

La FIG. 33 muestra los patrones de PXRD para la Forma I cristalina bis-clorhidrato de Fórmula (I) a los 6 meses, 12 meses y 24 meses tras la exposición a condiciones de 20 °C a 30 °C con 60 % de humedad relativa y protección de la luz.

La FIG. 34 muestra un patrón de PXRD para la sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I).

La FIG. 35 muestra un patrón de PXRD para la Forma I del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I).

#### Descripción detallada de la invención

A continuación, se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. La presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, la presente solicitud será la determinante. Aunque en la práctica o ensayo de la invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen métodos y materiales adecuados.

Como se describe en el presente documento, se ha descubierto que una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido p-toluenosulfónico, una sal de ácido etanosulfónico y una sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula (I), y las formas cristalinas de las mismas, tienen características fisicoquímicas mejoradas en comparación con las formas amorfas y las formas de base libre, entre las que se incluyen, por ejemplo, el mantenimiento estable a largo plazo sin necesidad de condiciones particulares de almacenamiento y excelente hidrosolubilidad.

La presente invención como se reivindica es una forma cristalina específica de la sal de bis-clorhidrato del compuesto de Fórmula (I). También se describen en el presente documento otras formas polimórficas cristalinas de sales del compuesto de Fórmula (I). En general, se describen en el presente documento procesos para preparar diferentes sales y formas polimórficas cristalinas del compuesto de Fórmula (I).

A menos que se definan de otra manera, todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende contextualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. No obstante, a menos que se especifique otra cosa, el término descrito a continuación tendrá el significado indicado a continuación en toda la memoria descriptiva:

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un margen del 5 % de un valor o intervalo particular, y preferentemente un margen del 1 % al 2 %. Por ejemplo, "aproximadamente el 10 %" se refiere a un valor del 9,5 % al 10,5 %, y preferentemente, del 9,8 % al 10,2 %. Para otro ejemplo, "aproximadamente 100 °C" se refiere a un valor de 95 °C a 105 °C, y preferentemente, de 98 °C a 102 °C.

Como se usa en el presente documento, la expresión "base libre" se refiere al compuesto original de Fórmula (I), distinto de cualquier sal del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente puro" significa al menos un 95 % de pureza, preferentemente con una pureza del 99 %, donde el 95 % de pureza significa no está presente más del 5 %, y 99 % de pureza significa no está presente más del 1 %, de ninguna otra forma del compuesto de Fórmula (I) (por ejemplo, otra forma cristalina o forma amorfa). Como se usa en el presente documento, el término "esencialmente" significa al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 99 %, al menos el 99,5 % o al menos el 99,9 % sobre una base referenciada.

Como se usa en el presente documento, un "polimorfo" o "polimorfismo" se refiere a la capacidad de una sustancia de existir en más de una forma cristalina, donde las diferentes formas cristalinas de una sustancia concreta se denominan "polimorfos". En general, se cree que el polimorfismo puede verse afectado por la capacidad de una molécula de una sustancia de cambiar su conformación o de formar diferentes interacciones intermoleculares o intramoleculares, especialmente los enlaces de hidrógeno, que se refleja en diferentes disposiciones de los átomos en las redes cristalinas de los distintos polimorfos. Los diferentes polimorfos de una sustancia pueden poseer diferentes energías de la red cristalina y, por tanto, en estado sólido pueden mostrar diferentes propiedades físicas como, por ejemplo, y sin limitación, forman, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución, que puede, a su vez, afectar a propiedades tales como, y sin limitación, estabilidad, velocidad de disolución y/o biodisponibilidad de un determinado polimorfo y su idoneidad para usarse como producto farmacéutico y en composiciones farmacéuticas.

Como se usa en el presente documento, en referencia a sales de Fórmula (I), los términos bis- (por ejemplo, bis-clorhidrato), 2- (p. ej., 2 HCl) y di- (p. ej., diclorhidrato) se utilizan indistintamente. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, bis-clorhidrato, bis-cloruro y diclorhidrato tienen el mismo significado.

Una forma cristalina puede caracterizarse por la presencia de picos observables en un patrón de PXRD medido en la forma cristalina. Los patrones de PXRD medidos o calculados para las sales y las formas cristalinas descritas en el presente documento representan una identificación que puede compararse con otros patrones determinados experimentalmente para encontrar una coincidencia. La identidad de las respectivas formas cristalinas se establece por superposición o coincidencia de un patrón de PXRD determinado experimentalmente con el patrón de PXRD de las formas cristalinas descritas en el presente documento. En diferentes realizaciones, las sales y las formas cristalinas se caracterizan mediante picos de PXRD. Por tanto, en diferentes realizaciones, una sal o forma cristalina se caracteriza por una coincidencia de: uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más, picos; dos o más picos; tres o más picos; cuatro o más picos; cinco o más picos, y así sucesivamente, a partir de los respectivos patrones de PXRD. En algunas realizaciones, una sal o forma cristalina puede caracterizarse por una coincidencia de picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) de aproximadamente el 5 % o mayor, o de aproximadamente el 10 % o mayor, donde I indica la intensidad de cada pico e I<sub>0</sub> indica la intensidad del pico más alto.

A menos que se especifique otra cosa, debe ser evidente para un profesional experto que los valores de los picos de los estudios de PXRD informados en esta invención están asociados con los errores experimentales que se observan normalmente en este campo. De manera específica, a menos que se especifique otra cosa, se interpreta que un pico está situado dentro de un margen de  $\pm 0,5^\circ$  del valor indicado en el presente documento o, de manera más específica, un pico se interpreta como situado dentro de un margen de  $\pm 0,2^\circ$  del valor indicado en el presente documento.

El porcentaje de cristalinidad de cualquiera de las sales o formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento puede variar con respecto a la cantidad total del compuesto de Fórmula (I). Concretamente, en ciertos casos, el porcentaje de cristalinidad de una sal o forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) es de al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos, 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 99 %. Por ejemplo, el porcentaje de cristalinidad puede ser sustancialmente del 100 %, donde sustancialmente el 100 % indica que toda la cantidad del compuesto de Fórmula (I) parece ser cristalina como mejor puede determinarse utilizando métodos conocidos en la técnica. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas y las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de Fórmula (I) pueden incluir cantidades que varían en cristalinidad. Estos incluyen casos en los que el compuesto de Fórmula (I) se utiliza como un principio farmacéutico activo (PA) en diferentes formulaciones y formas sólidas, incluso cuando una cantidad del compuesto de Fórmula (I) en forma sólida se disuelve posteriormente, se disuelve

parcialmente o se suspende o dispersa en un líquido.

Como se define en las presentes reivindicaciones, la presente invención se refiere a una sal de bis-clorhidrato del compuesto de Fórmula (I) en forma cristalina, como la Forma I del polimorfo. Otras sales y polimorfos del compuesto de Fórmula (I), que no se reivindican explícitamente, también se describen de forma general en las secciones siguientes, con fines de referencia.

Sales del compuesto de Fórmula (I)

En el presente documento, se describen sales del compuesto de Fórmula (I).

La base libre de Fórmula (I) es poco hidrosoluble, con una solubilidad inferior a 0,4 µg/ml. Las formas salinas de los compuestos de base libre pueden mejorar la hidrosolubilidad. Las formas salinas también deben poseer las propiedades fisicoquímicas generales requeridas para las aplicaciones farmacéuticas, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, reproducibilidad para la preparación de determinados polimorfos cristalinos, un alto grado de cristalinidad, estabilidad de las formas cristalinas, estabilidad química y baja higroscopicidad.

El compuesto de base libre de Fórmula (I) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2013/100632.

Para la identificación de tipos de sales adecuados para el compuesto de Fórmula (I), se prepararon sales de base libre del compuesto de Fórmula (I) utilizando diferentes ácidos y disolventes de acuerdo con diferentes condiciones y procedimientos, y se evaluaron las propiedades fisicoquímicas de las sales así obtenidas. En algunas realizaciones, las sales de Fórmula (I) incluyen una sal de ácido clorhídrico (sal de clorhidrato), una sal de ácido sulfúrico (sal de hidrogenosulfato), una sal de ácido *p*-toluenosulfónico (sal de *p*-toluenosulfonato), una sal de ácido etanosulfónico (sal de etanosulfonato) y una sal de ácido metanosulfónico (sal de metanosulfonato).

Como se describe en general en el presente documento, una sal de Fórmula (I) se selecciona entre una sal de clorhidrato, una sal de hidrogenosulfato, una sal de *p*-toluenosulfonato, una sal de etanosulfonato y una sal de metanosulfonato.

Por ejemplo, una sal de Fórmula (I) puede seleccionarse entre la sal de bis-clorhidrato, la sal de bis-hidrogenosulfato, la sal de bis-*p*-toluenosulfonato, la sal de bis-etanosulfonato y la sal de bis-metanosulfonato.

Por ejemplo, la sal de Fórmula (I) puede ser la sal de bis-clorhidrato. Como alternativa, la sal de Fórmula (I) puede ser la sal de bis-hidrogenosulfato. Como alternativa, la sal de Fórmula (I) puede ser la sal de bis-*p*-toluenosulfonato. Como alternativa, la sal de Fórmula (I) puede ser la sal de bis-etanosulfonato. Como alternativa, la sal de Fórmula (I) puede ser la sal de bis-metanosulfonato.

Como se describe en el presente documento, una sal de Fórmula (I) puede estar en forma amorfa. Como alternativa, la sal de Fórmula (I) puede estar en forma cristalina. Como alternativa, la sal de Fórmula (I) puede ser una mezcla de formas amorfa y cristalina.

Formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I) y sales del mismo

Se describen las formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I) y las sales del mismo. En función de la experimentación realizada hasta la fecha, las formas cristalinas de las sales de Fórmula (I) del mismo proporcionan propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con las formas de base libre y las formas amorfas.

Por ejemplo, la forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento puede ser una base libre. La base libre puede caracterizarse por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 29. Por ejemplo, la base libre puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $4,6^\circ$ ,  $9,2^\circ$ ,  $12,7^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $25,9^\circ$ ,  $26,5^\circ$  y  $27,0^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la base libre puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $9,2^\circ$ ,  $12,7^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $25,9^\circ$  y  $27,0^\circ$ .

Como alternativa, la forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento es una sal. Por ejemplo, la sal puede seleccionarse entre una sal de clorhidrato, una sal de hidrogenosulfato, una sal de *p*-toluenosulfonato, una sal de etanosulfonato y una sal de metanosulfonato. Por ejemplo, la sal puede seleccionarse entre la sal de bis-clorhidrato, la sal de bis-hidrogenosulfato, la sal de bis-*p*-toluenosulfonato, la sal de bis-etanosulfonato, la sal de bis-metanosulfonato y la sal de bis-bencenosulfonato.

En el presente documento se describen diferentes formas cristalinas de la sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula (I).

En algunos ejemplos, la sal de Fórmula (I) es la Forma I del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 35. Por ejemplo, la Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,89°, 7,77°, 8,31°, 11,80°, 16,68°, 23,22°, 23,69°, 26,89°, 27,51°, 28,29° y 29,53°, cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,89°, 7,77°, 8,31°, 11,80°, 16,68°, 23,69°, 26,89° y 27,51°. Por ejemplo, la Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,89°, 7,77°, 8,31°, 16,68° y 26,89°. Por ejemplo, la Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,89°, 7,77° y 8,31°. Por ejemplo, la Forma I del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,89°, 7,77°, 8,31°, 11,80°, 16,68°, 23,22°, 23,69°, 26,89°, 27,51°, 28,29° y 29,53°.

Por ejemplo, la Forma I del polimorfo cristalino de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) puede ser un trihidrato.

Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 14. Por ejemplo, la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,19°, 6,55°, 7,00°, 9,01°, 9,85°, 11,64°, 12,86°, 14,05° y 25,31°, cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,19°, 6,55°, 7,00°, 9,01° y 12,86°. Por ejemplo, la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,19°, 6,55° y 7,00°. Por ejemplo, la Forma II del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,19°, 6,55°, 7,00°, 9,01°, 9,85°, 11,64°, 12,86°, 14,05° y 25,31°.

Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 17. Por ejemplo, la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,01°, 9,00°, 11,47°, 12,05°, 14,48°, 16,33°, 16,83°, 18,13°, 19,01°, 19,26°, 22,63°, 23,10°, 24,51°  $\pm 0,2^\circ$ , 25,31°, 25,94°, 26,51°, 27,10°, 28,12°, 30,44° y 31,25°, cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,01°, 9,00°, 11,47°, 16,33°, 18,13°, 22,63°, 23,10°, 25,94°, 27,10° y 30,44°. Por ejemplo, la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,01°, 9,00°, 11,47°, 14,48°, 16,33°, 18,13°, 22,63°, 23,10°, 27,10° y 30,47°. Por ejemplo, la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,01°, 9,00°, 11,47°, 16,33° y 23,10°. Por ejemplo, la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 9,00°, 11,47° y 6,33°. Por ejemplo, la Forma III del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,01°, 9,00°, 11,47°, 12,05°, 14,48°, 16,33°, 16,83°, 18,13°, 19,01°, 19,26°, 22,63°, 23,10°, 24,51°, 25,31°, 25,94°, 26,51°, 27,10°, 28,12°, 30,47° y 31,25°.

Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 20. Por ejemplo, la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,56°, 6,64°, 7,15°, 9,07°, 11,22°, 11,76°, 12,12°, 13,30°, 14,28°, 15,57°, 17,26°, 18,25°, 22,26°, 22,95°, 23,69°, 24,77°, 25,06°, 25,88°, 28,20°, 29,92°, 31,33° y 34,17°, cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,64°, 7,15°, 9,07°, 11,22°, 11,76°, 13,30°, 22,95°, 23,69°, 24,77°, 25,06°, 28,20° y 29,92°. Por ejemplo, la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de

difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,64^\circ$ ,  $7,15^\circ$ ,  $9,07^\circ$ ,  $11,22^\circ$ ,  $11,76^\circ$ ,  $13,30^\circ$ ,  $22,95^\circ$ ,  $23,69^\circ$ ,  $24,77^\circ$  y  $25,06^\circ$ . Por ejemplo, la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,64^\circ$ ,  $9,07^\circ$ ,  $11,22^\circ$ ,  $11,76^\circ$  y  $13,30^\circ$ . Por ejemplo, la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,64^\circ$ ,  $11,22^\circ$  y  $11,76^\circ$ . Por ejemplo, la Forma IV del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,56^\circ$ ,  $6,64^\circ$ ,  $7,15^\circ$ ,  $9,07^\circ$ ,  $11,22^\circ$ ,  $11,76^\circ$ ,  $12,12^\circ$ ,  $13,30^\circ$ ,  $14,28^\circ$ ,  $15,57^\circ$ ,  $17,26^\circ$ ,  $18,2^\circ$ ,  $22,3^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $24,8^\circ$ ,  $25,1^\circ$ ,  $25,9^\circ$ ,  $28,2^\circ$ ,  $29,9^\circ$ ,  $31,3^\circ$  y  $34,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).

Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 21. Por ejemplo, la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato se caracteriza por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,44^\circ$ ,  $6,58^\circ$ ,  $7,48^\circ$ ,  $9,22^\circ$ ,  $10,84^\circ$ ,  $11,47^\circ$ ,  $12,45^\circ$ ,  $13,17^\circ$ ,  $16,61^\circ$ ,  $17,18^\circ$ ,  $17,92^\circ$ ,  $18,52^\circ$ ,  $22,21^\circ$ ,  $23,07^\circ$ ,  $23,84^\circ$ ,  $24,70^\circ$ ,  $25,37^\circ$ ,  $26,08^\circ$ ,  $27,33^\circ$ ,  $29,12^\circ$ ,  $31,02^\circ$ ,  $31,43^\circ$ ,  $34,65^\circ$  y  $37,46^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,58^\circ$ ,  $7,48^\circ$ ,  $9,22^\circ$ ,  $10,84^\circ$ ,  $11,47^\circ$ ,  $13,17^\circ$ ,  $17,18^\circ$ ,  $18,52^\circ$ ,  $22,21^\circ$ ,  $23,07^\circ$ ,  $23,84^\circ$ ,  $24,70^\circ$ ,  $25,37^\circ$ ,  $26,08^\circ$ ,  $27,33^\circ$  y  $29,12^\circ$ . Por ejemplo, la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,58^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,48^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,84^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,47^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,17^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,18^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,70^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $27,33^\circ \pm 0,2^\circ$ . Por ejemplo, la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,58^\circ$ ,  $7,48^\circ$ ,  $11,47^\circ$ ,  $13,17^\circ$  y  $23,07^\circ$ . Por ejemplo, la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $6,58^\circ$ ,  $7,48^\circ$  y  $11,47^\circ$ . Por ejemplo, la Forma II del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,44^\circ$ ,  $6,58^\circ$ ,  $7,48^\circ$ ,  $9,22^\circ$ ,  $10,84^\circ$ ,  $11,47^\circ$ ,  $12,45^\circ$ ,  $13,17^\circ$ ,  $16,61^\circ$ ,  $17,18^\circ$ ,  $17,92^\circ$ ,  $18,52^\circ$ ,  $22,21^\circ$ ,  $23,07^\circ$ ,  $23,84^\circ$ ,  $24,70^\circ$ ,  $25,37^\circ$ ,  $26,08^\circ$ ,  $27,33^\circ$ ,  $29,12^\circ$ ,  $31,02^\circ$ ,  $31,43^\circ$ ,  $34,65^\circ$  y  $37,46^\circ$ .

Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser la Forma VI del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 22. Por ejemplo, la Forma VI del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,86^\circ$ ,  $8,47^\circ$ ,  $8,90^\circ$ ,  $12,10^\circ$ ,  $14,00^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,71^\circ$  y  $23,49^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la Forma VI del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,86^\circ$ ,  $8,47^\circ$ ,  $8,90^\circ$ ,  $12,10^\circ$  y  $23,49^\circ$ . Por ejemplo, la Forma VI del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,86^\circ$ ,  $8,47^\circ$  y  $8,90^\circ$ . Por ejemplo, la Forma VI del polimorfo de sal de bis-clorhidrato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $8,5^\circ$  y  $8,9^\circ$ .

Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser una sal de bis-hidrogenosulfato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 4. Por ejemplo, la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,4^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $11,5^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $16,9^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $20,3^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $24,0^\circ$ ,  $24,4^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $25,3^\circ$ ,  $25,9^\circ$ ,  $26,5^\circ$ ,  $27,3^\circ$ ,  $28,7^\circ$  y  $33,7^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,4^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $11,5^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $20,3^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $24,0^\circ$ ,  $24,4^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $25,3^\circ$ ,  $25,9^\circ$ ,  $26,5^\circ$  y  $27,3^\circ$ . Por ejemplo, la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $7,4^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $11,5^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $24,0^\circ$ ,  $24,4^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $25,3^\circ$  y  $25,9^\circ$ . Por ejemplo, la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $7,4^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $24,0^\circ$ ,  $24,4^\circ$ ,  $25,3^\circ$  y  $25,9^\circ$ , cuando se irradia con una

fuelle de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la sal de bis-hidrogenosulfato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $7,9^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,5^\circ$  y  $25,9^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la sal de bis-hidrogenosulfato puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,4^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $11,5^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $16,9^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $18,5^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $20,3^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $24,0^\circ$ ,  $24,4^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $25,3^\circ$ ,  $25,9^\circ$ ,  $26,5^\circ$ ,  $27,3^\circ$ ,  $28,7^\circ$  y  $33,7^\circ$ .

Como tambi6n se describe en el presente documento, la sal de F6rmula (I) puede ser el polimorfo de la Forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato caracterizado por un patr6n de PXR D de acuerdo con la FIG. 26. Por ejemplo, el polimorfo de la forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $3,2^\circ$ ,  $4,5^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $8,4^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,7^\circ$ ,  $13,2^\circ$ ,  $13,6^\circ$ ,  $14,1^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $22,3^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $23,5^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $27,4^\circ$  y  $29,0^\circ$  cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $3,2^\circ$ ,  $4,5^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $8,4^\circ$ ,  $11,7^\circ$ ,  $13,2^\circ$ ,  $13,6^\circ$ ,  $14,1^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $22,3^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $23,5^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $27,4^\circ$  y  $29,0^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $4,5^\circ$ ,  $14,1^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $24,7^\circ$  y  $25,6^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $4,5^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $24,6^\circ$  y  $24,7^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $4,5^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $21,7^\circ$  y  $21,9^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $4,5^\circ$ ,  $15,3^\circ$  y  $21,7^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la Forma A de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $3,2^\circ$ ,  $4,5^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $8,4^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,7^\circ$ ,  $13,2^\circ$ ,  $13,6^\circ$ ,  $14,1^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $17,4^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $22,3^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $23,5^\circ$ ,  $24,6^\circ$ ,  $24,7^\circ$ ,  $25,6^\circ$ ,  $27,4^\circ$  y  $29,0^\circ$ .

Como tambi6n se describe en el presente documento, la sal de F6rmula (I) puede ser el polimorfo de la Forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato caracterizado por un patr6n de PXR D de acuerdo con la FIG. 27. Por ejemplo, el polimorfo de la forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $13,2^\circ$ ,  $14,0^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $17,0^\circ$ ,  $17,5^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,8^\circ$ ,  $20,5^\circ$ ,  $21,0^\circ$ ,  $21,4^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,8^\circ$ ,  $23,4^\circ$ ,  $24,2^\circ$ ,  $24,9^\circ$ ,  $26,2^\circ$ ,  $27,2^\circ$ ,  $28,1^\circ$ ,  $29,1^\circ$  y  $31,6^\circ$  cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $13,2^\circ$ ,  $14,0^\circ$ ,  $15,0^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $17,0^\circ$ ,  $17,5^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,8^\circ$ ,  $20,5^\circ$ ,  $21,4^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,8^\circ$ ,  $23,4^\circ$ ,  $24,9^\circ$ ,  $26,2^\circ$ ,  $27,2^\circ$  y  $29,1^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $13,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $16,0^\circ$ ,  $17,0^\circ$ ,  $17,5^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $22,8^\circ$ ,  $23,4^\circ$ ,  $24,9^\circ$  y  $26,2^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos, tres o m6s picos, o cinco o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $17,0^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $22,4^\circ$ ,  $23,4^\circ$  y  $26,2^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o m6s picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $17,0^\circ$  y  $22,4^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por un patr6n de PXR D que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $11,6^\circ$  y  $22,4^\circ$ . Por ejemplo, el polimorfo de la Forma B de la sal de bis-p-toluenosulfonato de F6rmula (I) puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/Io iguales o superiores al 10 % en valores de 6ngulo de difracci6n  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de  $5,7^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,

11,6°, 12,5°, 12,9°, 13,2°, 14,0°, 15,0°, 15,8°, 16,0°, 17,0°, 17,5°, 18,8°, 19,2°, 19,8°, 20,5°, 21,0°, 21,4°, 21,9°, 22,4°, 22,8°, 23,4°, 24,2°, 24,9°, 26,2°, 27,2°, 28,1°, 29,1° y 31,6°.

5 Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser una sal de bis-p-etanosulfonato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 28. Por ejemplo, la sal de bis-p-etanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,7°, 6,8°, 7,4°, 11,5°, 14,8°, 15,2°, 17,6°, 18,4°, 20,2°, 20,5°, 22,1°, 22,3°, 23,2°, 23,6°, 23,8°, 25,2°, 25,6°, 25,8°, 26,4°, 27,5°, 28,1° y 28,8°, cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la sal de bis-p-etanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,8°, 7,4°, 14,8°, 15,2°, 18,4°, 20,5°, 22,3°, 25,2°, 25,6° y 26,4°. Por ejemplo, la sal de bis-p-etanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro o cinco picos, o tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,8°, 7,4°, 14,8°, 15,2° y 20,5°. Por ejemplo, la sal de bis-p-etanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 6,8°, 7,4° y 14,8°. Por ejemplo, la sal de bis-p-etanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/I<sub>0</sub> iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,7°, 6,8°, 7,4°, 11,5°, 14,8°, 15,2°, 17,6°, 18,4°, 20,2°, 20,5°, 22,1°, 22,3°, 23,2°, 23,6°, 23,8°, 25,2°, 25,6°, 25,8°, 26,4°, 27,5°, 28,1° y 28,8°.

20 Como también se describe en el presente documento, la sal de Fórmula (I) puede ser una sal de bis-p-metanosulfonato caracterizada por un patrón de PXRD de acuerdo con la FIG. 7. Por ejemplo, la sal de bis-p-metanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,6°, 7,1°, 7,6°, 11,4°, 15,1°, 15,4°, 16,6°, 18,2°, 20,4°, 21,5°, 22,3°, 22,7°, 23,1°, 24,4°, 24,9° y 25,6°, cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ . Por ejemplo, la sal de bis-p-metanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 7,1°, 7,6°, 11,4°, 15,1°, 15,4°, 18,2°, 21,5°, 23,1°, 24,4°, 24,9° y 25,6°. Por ejemplo, la sal de bis-p-metanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos, tres o más picos, o cinco o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 7,1°, 7,6°, 15,4°, 18,2°, 21,5° y 23,1°. Por ejemplo, la sal de bis-p-metanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por un patrón de PXRD que tiene un, dos o tres, picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 7,1°, 7,6° y 15,4°. Por ejemplo, la sal de bis-p-metanosulfonato de Fórmula (I) puede caracterizarse por picos que tienen proporciones de I/I<sub>0</sub> iguales o superiores al 10 % en valores de ángulo de difracción  $2\theta \pm 0,2^\circ$  de 5,6°, 7,1°, 7,6°, 11,4°, 15,1°, 15,4°, 16,6°, 18,2°, 20,4°, 21,5°, 22,3°, 22,7°, 23,1°, 24,4°, 24,9° y 25,6°.

45 Preparación de formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I) y sales del mismo

Como se describe en el presente documento, las formas cristalinas de la sal ácida de Fórmula (I) pueden prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de: (a) combinar un disolvente orgánico y la base libre del compuesto de Fórmula (I) para formar una mezcla; (b) añadir de 2 a 3 equivalentes de un ácido por equivalente de Fórmula (I) a la mezcla obtenida en la etapa (a) para formar una suspensión que comprenda una sal sólida cristalina de Fórmula (I); y (c) aislar la sal cristalina de Fórmula (I) de la suspensión. Opcionalmente, la sal puede secarse.

Por ejemplo, el ácido puede seleccionarse entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y mezclas de los mismos.

55 En algunos métodos descritos, el disolvente orgánico es esencialmente anhidro. Algunos ejemplos de disolventes orgánicos son, por ejemplo, y sin limitación, metanol, etanol, tetrahidrofurano ("THF"), alcohol isopropílico ("IPA"), DMF, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo ("ACN"), metiletilcetona y combinaciones de los mismos. En algunos métodos descritos, el disolvente puede comprender además agua.

60 En algunos métodos descritos, la mezcla de disolvente y Fórmula (I) es una solución. En algunos métodos descritos, la mezcla de disolvente y Fórmula (I) es una suspensión de partículas gruesas o una suspensión de partículas finas. En tales métodos descritos, la cantidad mínima de disolvente es la cantidad en la que la base libre del compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, es soluble a una temperatura adecuada (tal como, por ejemplo, a reflujo) o es la cantidad en la que puede agitarse una suspensión a una temperatura deseada. La cantidad máxima de disolvente no está estrechamente limitada y es la cantidad de disolvente que da lugar a una concentración de Fórmula (I), o una sal de la misma, adecuada para producir un rendimiento práctico y una pureza aceptable del producto cristalino.

La proporción equivalente de ácido con respecto al compuesto de Fórmula (I) es de aproximadamente 2, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,7, aproximadamente 2,8, aproximadamente 2,9 o aproximadamente 3,0, e intervalos de las mismas, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3.

Una forma cristalina de una sal de bis-clorhidrato del compuesto de Fórmula (I) puede producirse mediante un proceso que comprende las siguientes etapas. La base libre de Fórmula (I) se mezcla con un disolvente para formar una mezcla. La mezcla puede ser una suspensión o una solución. En algunos aspectos, la mezcla puede calentarse. En algunos aspectos, la mezcla puede calentarse a reflujo. Se añaden de 2 a 3 equivalentes de ácido clorhídrico por equivalente de Fórmula (I) a la mezcla para formar una suspensión que comprende bis-clorhidrato cristalino sólido de Fórmula (I). En algunos aspectos, la suspensión puede enfriarse, tal como hasta menos de aproximadamente 25 °C, para facilitar la cristalización del bis-clorhidrato de Fórmula (I). El bis-clorhidrato cristalino sólido de Fórmula (I) puede aislarse de la suspensión por medios conocidos en la técnica, entre los que se incluyen, por ejemplo, filtración o centrifugación. El bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I) aislado puede lavarse opcionalmente para eliminar impurezas. A continuación, los cristales pueden secarse por medios conocidos en la técnica, entre los que se incluyen, por ejemplo, secado en estufa de vacío o secado en lecho fluidizado.

En algunos métodos descritos, el disolvente orgánico se selecciona entre metanol, etanol y una mezcla de los mismos. En dichos aspectos, la forma cristalina seca de bis-clorhidrato de Fórmula (I) se hidrata por exposición al aire que contiene vapor de agua. En algunos aspectos, la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I) es un trihidrato.

En algunos métodos particulares descritos, la base libre de Fórmula (I) puede mezclarse opcionalmente con un disolvente alcohólico para formar una solución seguida de filtración. En algunos aspectos, el disolvente es etanol o metanol, o es metanol. La concentración de la base libre de Fórmula (I) en la solución es convenientemente de aproximadamente 1 g/l a aproximadamente 25 g/l, de aproximadamente 5 g/l a aproximadamente 20 g/l, o aproximadamente 10 g/l. La temperatura se selecciona para conseguir una solución a la concentración de base libre de Fórmula (I), por ejemplo, superior a 30 °C, por ejemplo, de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 60 °C o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 50 °C. El carbón activado puede añadirse opcionalmente a la mezcla con agitación. A continuación, se filtra la mezcla, opcionalmente con un coadyuvante de filtración tal como Celite® (tierra de diatomeas). A continuación, el filtrado puede concentrarse, tal como por evaporación, para formar un residuo de base libre de Fórmula (I). A continuación, el residuo se suspende en etanol. En algunos aspectos, el etanol es etanol acuoso. En algunos aspectos, el alcohol acuoso es de aproximadamente el 70 % de etanol a aproximadamente el 90 % de etanol, tal como, de aproximadamente el 80 % de etanol. El contenido de base libre de Fórmula (I) en la suspensión es convenientemente de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 150 g/l, de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 75 g/l, o aproximadamente 50 g/l. Se añade ácido clorhídrico a la suspensión para formar una mezcla en una proporción equivalente de ácido y base libre de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3. La mezcla se calienta con agitación, tal como a reflujo, y se mantiene durante un tiempo suficiente para completar esencialmente la conversión de la base libre de Fórmula (I) en bis-clorhidrato de Fórmula (I). A continuación, se enfría la mezcla, tal como a menos de aproximadamente 35 °C, y se aísla la Forma I de bis-clorhidrato de Fórmula (I), tal como por filtración. La Forma I del bis-clorhidrato de Fórmula (I) se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse. A continuación, el sólido secado se expone al aire que contiene vapor de agua para formar la Forma I del polimorfo cristalino hidratado de bis-clorhidrato de Fórmula (I). Las condiciones de humidificación adecuadas son de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C con exposición al aire de aproximadamente el 50 % de HR a aproximadamente el 95 % de HR, de aproximadamente el 60 % de HR a aproximadamente el 90 % de HR, o de aproximadamente el 70 % de HR a aproximadamente el 80 % de HR.

En algunos métodos descritos, el disolvente orgánico es DMF y el bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I) seco es la Forma V del polimorfo. En tales realizaciones, la base libre de Fórmula (I) se combina con DMF para formar una suspensión que tenga un contenido de Fórmula (I) de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 200 g/l, de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 150 g/l o de aproximadamente 50 g/l a aproximadamente 75 g/l. La suspensión se calienta para formar una solución. En algunos aspectos, la temperatura es superior a 100 °C, tal como de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 140 °C o la temperatura de reflujo. Se añade ácido clorhídrico a la solución en una proporción equivalente del ácido con respecto a la base libre de Fórmula (I), como se describe en otra parte del presente documento, para formar una suspensión que comprenda la Forma V del bis-clorhidrato cristalino sólido de Fórmula (I). En algunos aspectos, la solución se enfría hasta menos de 100 °C, tal como de aproximadamente 80 °C, antes de añadir el ácido. A continuación, la suspensión se enfría y se envejece con agitación, tal como a menos de aproximadamente 30 °C durante al menos una hora, y se aísla la Forma V del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I), tal como por filtración. La Forma V del bis-clorhidrato de Fórmula (I) se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

Diferentes formas cristalinas de bis-clorhidrato de Fórmula (I), incluida la Forma II cristalina, la Forma III cristalina, la Forma IV cristalina y la Forma VI cristalina pueden producirse a partir de la Forma I cristalina.

La Fig. 25 ilustra y resume la interconversión entre los polimorfos de la sal de bis-clorhidrato del compuesto de Fórmula (I). La Forma II, Forma III y Forma IV cristalinas, y la forma amorfa pueden prepararse por recristalización de la Forma I cristalina. La Forma V cristalina puede prepararse a partir de la base libre del compuesto de Fórmula (I). La Forma VI cristalina puede convertirse en la Forma I cristalina por absorción de agua (p. ej., más del 60 % de humedad relativa). Todas las demás formas cristalinas de Fórmula (I) pueden convertirse en la Forma I cristalina en las mismas condiciones de reflujo en etanol a aproximadamente el 80 %.

Como se describe en el presente documento, la Forma II del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la Forma I. En algunos de estos métodos descritos, la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) de la Forma I se combina con metanol y THF seguido de calentamiento, enfriamiento y secado para generar la Forma II. La concentración de la Forma I en metanol/THF es convenientemente de aproximadamente 5 g/l a aproximadamente 100 g/l, de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 50 g/l o de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 30 g/l. La proporción en volumen entre el metanol y THF varía de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 0,25:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 0,5:1. La temperatura es adecuadamente de al menos 60 °C o de reflujo. A continuación, la mezcla se enfría y se envejece con agitación, tal como a menos de aproximadamente 30 °C durante al menos una hora, y se aísla la Forma II del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I), tal como por filtración. El polimorfo de la Forma II se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse. A continuación, el sólido seco se expone al aire que contiene vapor de agua para formar la Forma II hidratada. Las condiciones de humidificación adecuadas son de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 50 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C, con exposición al aire de aproximadamente el 40 % de HR a aproximadamente el 90 % de HR, de aproximadamente el 40 % de HR a aproximadamente el 80 % de HR, o de aproximadamente el 50 % de HR a aproximadamente el 70 % de HR. La Forma I puede regenerarse a partir de la Forma II calentándola en etanol acuoso, aislamiento, secado y humidificación como se describe en otra parte del presente documento en relación con la preparación de la Forma I.

En algunos métodos descritos, la Forma III del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la Forma I. En algunas de tales realizaciones, la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) de la Forma I se combina con metanol e IPA seguido de calentamiento, enfriamiento y secado para generar la Forma II. La concentración de la Forma I en metanol/IPA es convenientemente de aproximadamente 5 g/l a aproximadamente 100 g/l, de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 50 g/l o de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 30 g/l. La proporción en volumen entre el metanol e IPA varía de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 0,25:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 0,5:1. La temperatura es adecuadamente de al menos 60 °C o de reflujo. A continuación, la mezcla se enfría y se envejece con agitación, tal como a menos de aproximadamente 30 °C durante al menos una hora, y se aísla la Forma III del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I), tal como por filtración. El polimorfo de la Forma III se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse. A continuación, el sólido seco se expone al aire que contiene vapor de agua para formar la Forma III hidratada. Las condiciones de humidificación adecuadas son de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 50 °C o de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C, con exposición al aire de aproximadamente el 40 % de HR a aproximadamente el 90 % de HR, de aproximadamente el 40 % de HR a aproximadamente el 80 % de HR, o de aproximadamente el 50 % de HR a aproximadamente el 70 % de HR. La Forma I puede regenerarse a partir de la Forma III calentándola en etanol acuoso, aislamiento, secado y humidificación como se describe en otra parte del presente documento en relación con la preparación de la Forma I.

En algunos métodos descritos, la Forma IV del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la Forma I. En algunos de tales métodos, la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) de la Forma I se combina con DMF seguido de calentamiento para formar una solución, enfriamiento y secado para generar la Forma IV. La concentración de la Forma I en DMF es convenientemente de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 250 g/l, de aproximadamente 50 g/l a aproximadamente 150 g/l o de aproximadamente 75 g/l a aproximadamente 125 g/l. Se forma una solución a una temperatura de al menos 130 °C o a reflujo, para formar una solución. A continuación, la mezcla se enfría y se envejece con agitación, por ejemplo, a menos de aproximadamente 30 °C durante al menos una hora. Opcionalmente, pueden añadirse cristales de semillas, tal como durante o después del enfriamiento. Se aísla la Forma IV del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I), tal como por filtración. El polimorfo de la Forma IV se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse. La Forma I puede regenerarse a partir de la Forma IV calentándola en etanol acuoso, aislamiento, secado y humidificación como se describe en otra parte del presente documento en relación con la preparación de la Forma I.

En algunos métodos descritos, la Forma VI del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la Forma I. En algunos de tales métodos, la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) de la Forma I se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse. En algunos aspectos, la Forma I puede regenerarse a partir de la Forma VI

mediante hidratación con agua en condiciones de humidificación adecuadas, de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C con exposición al aire de aproximadamente el 40 % de HR a aproximadamente el 90 % de HR, de aproximadamente el 40 % de HR a aproximadamente el 80 % de HR, o de aproximadamente el 50 % de HR a aproximadamente el 70 % de HR. En algunos aspectos diferentes, la Forma I puede regenerarse a partir de la Forma VI mediante hidratación con agua en condiciones de humidificación adecuadas, de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C con exposición al aire de aproximadamente el 10 % de HR a aproximadamente el 50 % de HR, o de aproximadamente el 10 % de HR a aproximadamente el 30 % de HR durante un período de al menos un día.

En algunos métodos descritos, el bis-clorhidrato de Fórmula (I) amorfo puede prepararse como sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I) (p. ej., la Forma I). La sal de bis-clorhidrato se combina con DMSO a una concentración de aproximadamente 50 g/l a aproximadamente 400 g/l, de aproximadamente 100 g/l a aproximadamente 300 g/l o de aproximadamente 150 g/l a aproximadamente 250 g/l, seguido de calentamiento con mezcla a 100 °C como mínimo, al menos 110 °C o al menos 120 °C para formar una solución. La solución se enfría hasta menos de 35 °C y, a continuación, se añade un antidivolvente (p. ej., acetona) para formar una suspensión de sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) amorfa. La proporción en volumen de la acetona con respecto al DMSO es de al menos 0,5:1, al menos 1:1 o al menos 2:1. Se aísla la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) amorfa, tal como mediante filtración y secado al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

En algunos métodos descritos, la sal cristalina de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la base libre de Fórmula (I). En dichos métodos, la base libre de Fórmula (I) se combina con un disolvente alcohólico (p. ej., metanol) para formar una mezcla a una concentración adecuada de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 150 g/l, de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 100 g/l o de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 75 g/l. En algunos aspectos, el metanol es metanol acuoso con un contenido de metanol de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, tal como de aproximadamente el 80 %. Se añade ácido sulfúrico a la mezcla para formar una mezcla en una proporción equivalente del ácido con respecto a la base libre de Fórmula (I), como se describe en otro lugar del presente documento, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3. En algunos aspectos, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. La mezcla se agita y se mantiene durante un tiempo suficiente para completar esencialmente la conversión de la base libre de Fórmula (I) en sal sólida de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) en suspensión. Se aísla la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I), tal como por filtración y se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

En algunos métodos descritos, la Forma A de la sal cristalina de bis-p-toluenosulfonato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la base libre de Fórmula (I). En dichos métodos, la base libre de Fórmula (I) se combina con acetona para formar una mezcla a una concentración adecuada de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 150 g/l, de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 100 g/l o de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 75 g/l. El ácido p-toluenosulfónico se añade a la mezcla para formar una mezcla en una proporción equivalente del ácido con respecto a la base libre de Fórmula (I) como se describe en otro lugar del presente documento, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3. En algunos aspectos, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. La mezcla se agita y se mantiene durante un tiempo suficiente para completar esencialmente la conversión de la base libre de Fórmula (I) en la Forma A de la sal cristalina sólida de bis-p-toluenosulfonato de Fórmula (I) en suspensión, se aísla la sal, tal como por filtración y se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

En algunos métodos descritos, la Forma B de la sal cristalina de bis-p-toluenosulfonato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la base libre de Fórmula (I). En dichos métodos, la base libre de Fórmula (I) se combina con ACN para formar una mezcla a una concentración adecuada de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 150 g/l, de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 100 g/l o de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 75 g/l. El ácido p-toluenosulfónico se añade a la mezcla para formar una mezcla en una proporción equivalente del ácido con respecto a la base libre de Fórmula (I) como se describe en otro lugar del presente documento, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3. En algunos aspectos, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. La mezcla se agita y se mantiene durante un tiempo suficiente para completar esencialmente la conversión de la base libre de Fórmula (I) en la Forma B de la sal cristalina sólida de bis-p-toluenosulfonato de Fórmula (I) en suspensión, se aísla la sal, tal como por filtración y se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

En algunos métodos descritos, la sal cristalina de bis-etanosulfonato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la base libre de Fórmula (I). En dichos métodos, la base libre de Fórmula (I) se combina con un disolvente alcohólico (p. ej., etanol) para formar una mezcla a una concentración adecuada de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 150 g/l, de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 100 g/l o de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 75 g/l. Se añade ácido etanosulfónico a la mezcla para formar una mezcla en una proporción equivalente de ácido y base libre de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento, tal como de aproximadamente 2 a

aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3. En algunos aspectos, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura superior a aproximadamente 70 °C o a reflujo. La mezcla se agita y se mantiene a una temperatura inferior a aproximadamente 35 °C durante un tiempo suficiente para completar esencialmente la conversión de la base libre de Fórmula (I) en la sal sólida cristalina de etanosulfonato de Fórmula (I) en suspensión, se aísla la sal, tal como por filtración y se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

En algunos métodos descritos, la sal cristalina de bis-metanosulfonato de Fórmula (I) puede prepararse a partir de la base libre de Fórmula (I). En dichos métodos, la base libre de Fórmula (I) se combina con un disolvente alcohólico (p. ej., etanol) para formar una mezcla a una concentración adecuada de aproximadamente 10 g/l a aproximadamente 150 g/l, de aproximadamente 20 g/l a aproximadamente 100 g/l o de aproximadamente 25 g/l a aproximadamente 75 g/l. Se añade ácido metanosulfónico a la mezcla para formar una mezcla en una proporción equivalente de ácido y base libre de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, o de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3. En algunos aspectos, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura superior a aproximadamente 70 °C o a reflujo. La mezcla se agita y se mantiene a una temperatura inferior a aproximadamente 35 °C durante un tiempo suficiente para completar esencialmente la conversión de la base libre de Fórmula (I) en la sal sólida cristalina de metanosulfonato de Fórmula (I) en suspensión, se aísla la sal, tal como por filtración y se seca al vacío a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. Opcionalmente, los sólidos secos pueden molerse o triturarse.

#### Uso médico y composiciones farmacéuticas

Como se desvela en el documento WO 2013/100632, el compuesto de Fórmula (I) ha demostrado ser útil para la prevención o el tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anormal provocadas por la activación anormal de una proteína cinasa.

Se describe también en el presente documento una sal del compuesto de Fórmula I, una forma cristalina de una sal del compuesto de Fórmula (I), o una forma cristalina de una base libre del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento para usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anormal mediante la inhibición de la actividad de la proteína cinasa.

También se describe en el presente documento un compuesto para usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anormal que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del compuesto de Fórmula (I) o una forma cristalina de una sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, la proteína cinasa puede seleccionarse entre ALK, AMPK, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Axl, Btk, Bmx, BTK, CaMK, CDK2/ciclina E, CDK5/p25, CHK1, CK2, A-Raf, B-Raf, C-Raf, DDR1, DDR2, DMPK, EGFR1, Her2, Her4, EphA1, EphB1, FAK, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt-1, Flt-3, Flt-4, Fms (CSF-1), Fyn, GSK3beta, HIPK1, IKKbeta, IGFR-1R, IR, Itk, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAPK1, MAPKAP-K2, MEK1, Met, MKK6, MLCK, NEK2, p70S6K, PAK2, PDGFR alfa, PDGFR beta, PDK1, Pim-1, PKA, PKBalfa, PKCalfa, Plk1, Ret, ROCK-I, Rsk1, SAPK2a, SGK, Src, Syk, Tie-2, Tec, Trk y ZAP-70.

Por ejemplo, la enfermedad de crecimiento celular anormal que debe prevenirse o tratarse puede seleccionarse entre cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, melanoma, cáncer de mama, adenosis esclerosante, cáncer de útero, cáncer de cuello del útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer renal, sarcoma, cáncer de próstata, cáncer de uretra, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, linfoma, fibroadenoma, inflamación, diabetes, obesidad, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, enfermedad renal aguda y crónica, reestenosis coronaria, enfermedades autoinmunitarias, asma, enfermedades neurodegenerativas, infección aguda y enfermedades oculares provocadas por angiogénesis.

Como también se describe en el presente documento, la sal del compuesto de Fórmula (I) o la forma cristalina de la sal del compuesto de Fórmula (I) puede utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar las enfermedades de crecimiento celular anormal provocadas por la activación anormal de una proteína cinasa. La composición farmacéutica puede utilizarse para prevenir o tratar las mismas enfermedades que las descritas anteriormente para la sal o las formas cristalinas de la sal.

En consecuencia, en el presente documento, se describe una composición farmacéutica que contiene una sal del compuesto de Fórmula (I), preferentemente en forma cristalina o una forma cristalina de una base libre del compuesto de Fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de crecimiento celular anormal causada por la activación anormal de una proteína cinasa.

La dosis de administración de la sal del compuesto de Fórmula (I), preferentemente en forma cristalina o una composición farmacéutica que la contenga puede variar en función del sujeto que se vaya a tratar, la gravedad de la enfermedad o el estado de salud del sujeto, la velocidad de administración y la decisión del médico, pero puede administrarse convencionalmente a un sujeto humano con un peso corporal de, por ejemplo, 70 kg, por vía de administración oral o parenteral en una cantidad de 10 mg a 2000 mg como base libre basada en el compuesto de Fórmula (I), preferentemente en una cantidad de 50 mg a 1000 mg, de 1 a 4 veces al día o en un programa de administración/descanso. En algunos casos, puede ser más apropiado administrar una dosis inferior a la mencionada, puede administrarse una dosis superior a la mencionada si no causa efectos secundarios perjudiciales, y en el caso de que deba administrarse una dosis significativamente mayor, la administración puede realizarse diariamente mediante varias dosis divididas con una dosis menor por administración.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse en diferentes formulaciones para administración oral de acuerdo con los métodos convencionales, tales como, comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, jarabes, emulsiones, microemulsiones o para administración parenteral.

La composición farmacéutica puede contener cualquier excipiente convencional no tóxico y farmacéuticamente aceptable, incluidos portadores, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Cuando la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se prepara como una formulación para administración oral, el portador que se utilice puede incluir, por ejemplo, y sin limitación, celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivo, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, cuando la composición farmacéutica se prepara en forma de una formulación para administración oral, los diluyentes que se utilicen pueden incluir, por ejemplo, y sin limitación, lactosa, manitol, un sacárido, celulosa microcristalina, derivado de celulosa, almidón de maíz y combinaciones de los mismos. Las formulaciones para administración oral también pueden incluir, por ejemplo, y sin limitación, polímeros (por ejemplo, polímeros hidrófilos tales como la polivinilpirrolidona), antioxidantes, conservantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, agentes de granulación, agentes dispersantes, colorantes, agentes aromatizantes,

Los comprimidos creados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, las pastillas pueden estar recubiertas o con una línea de rasgado. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, que incluyen microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solos o con una cera, y opcionalmente formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo a partir de los mismos.

Cuando la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se prepara en forma de una formulación para inyecciones, el portador que se utilice puede incluir, por ejemplo, y sin limitación, agua, solución salina, una solución acuosa de glucosa, una solución acuosa azucarada, alcoholes, glicoles (p. ej., polietilenglicol 400), éteres, aceites, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes y combinaciones de los mismos.

Cuando la diana de unión se encuentra en el cerebro, ciertas realizaciones de la invención proporcionan formas del compuesto de Fórmula (I) capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Ciertas enfermedades neurodegenerativas se asocian a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de modo que el compuesto de Fórmula (I) pueda introducirse fácilmente en el cerebro. Cuando la barrera hematoencefálica permanece intacta, existen varios métodos conocidos para transportar moléculas a través de ella, incluidos, pero sin limitación, métodos físicos, métodos basados lípidos y métodos basados en canales y receptores.

Los métodos físicos de transporte del compuesto de Fórmula (I) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, eludir la barrera hematoencefálica enteramente o crear aperturas en la barrera hematoencefálica.

Los métodos de elusión incluyen, pero sin limitación, inyección directa en el cerebro (véase, p. ej., Papanastassiou *et al.*, *Gene Therapy* 9:398-406, 2002), infusión intersticial/administración mejorada por convección (véase, p. ej., Bobo *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 91:2076-2080, 1994), y la implantación de un dispositivo de administración en el cerebro (véase, p. ej., Gill *et al.*, *Nature Med.* 9:589-595, 2003; y Gliadel Wafers™, Guildford).

Los métodos para crear aperturas en la barrera incluyen, pero sin limitación, ecografía (véase, p. ej., la publicación de patente de EE. UU. n.º 2002/0038086), presión osmótica (p. ej., mediante la administración de manitol hipertónico (Neuwelt, E. A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, Volúmenes 1 y 2, Plenum Press, N.Y., 1989)) y permeabilización mediante, p. ej., bradiquinina o permeabilizante A-7 (véase, p. ej., patentes de los EE. UU.

n.º 5.112.596, 5.268.164, 5.506.206 y 5.686.416).

Los métodos basados en lípidos de transporte del compuesto de Fórmula (I) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, encapsular el compuesto de Fórmula (I) en liposomas acoplados a fragmentos de unión de anticuerpos que se unen a receptores del endotelio vascular de la barrera hematoencefálica (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2002/0025313), y recubrimiento del compuesto de Fórmula (I) en partículas de lipoproteínas de baja densidad (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2004/0204354) o apolipoproteína E (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2004/0131692).

Los métodos basados en canales y receptores de transporte del compuesto de Fórmula (I) a través de la barrera hematoencefálica incluyen, pero sin limitación, utilizar bloqueadores glucocorticoides para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (véanse, por ejemplo, p. ej., las publicaciones de solicitud de patente N.º 2002/0065259, 2003/0162695, y 2005/0124533); activar los canales de potasio (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0089473), inhibir los transportadores de fármacos ABC (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2003/0073713); recubrir el compuesto de Fórmula (I) con una transferrina y modular la actividad de uno o más receptores de transferrina (véase, p. ej., la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2003/0129186), cationizar los anticuerpos (véase, p. ej., la patente de EE. UU. n.º 5.004.697).

Para uso intracerebral, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse continuamente por infusión en los depósitos de líquidos del SNC, aunque la inyección en bolo puede ser aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en los ventrículos del cerebro o introducirse de otro modo en el SNC o en el líquido cefalorraquídeo. La administración puede realizarse mediante el uso de un catéter permanente y un medio de administración continua, como una bomba, o puede administrarse mediante implantación, p. ej., implantación intracerebral de un vehículo de liberación sostenida. De manera más específica, las composiciones farmacéuticas pueden inyectarse a través de cánulas implantadas crónicamente o infundirse crónicamente con la ayuda de minibombas osmóticas. Existen bombas subcutáneas que suministran proteínas a través de un pequeño tubo a los ventrículos cerebrales. Las bombas altamente sofisticadas pueden rellenarse a través de la piel y su velocidad de administración puede ajustarse sin intervención quirúrgica. Algunos ejemplos de protocolos de administración y sistemas de administración adecuados que implican un dispositivo de bomba subcutánea o una infusión intracerebroventricular continua a través de un sistema de administración de fármacos totalmente implantado son los utilizados para la administración de dopamina, agonistas dopaminérgicos y agonistas colinérgicos a pacientes con enfermedad de Alzheimer y a modelos animales de la enfermedad de Parkinson, según lo descrito por Harbaugh, J. Neural Transm. Supl. 24:271, 1987; y DeYebebenes *et al.*, Mov. Disord. 2: 143, 1987.

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. No obstante, estos ejemplos son únicamente con fines ilustrativos, y no se pretende que la invención esté limitada por estos ejemplos.

#### 40 Aparato de análisis y método de PXRD

Los análisis de PXRD de las muestras se realizaron en el intervalo de valores de  $2\theta$  de  $3^\circ$  a  $40^\circ$  utilizando un analizador D8 Advance (Bruker ASX, Alemania). Cuando la cantidad de una muestra dada era inferior a 100 mg, se comprimían suavemente entre 5 mg y 10 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio que se introducía en un portamuestras. Cuando la cantidad de una muestra dada era superior a 100 mg, se comprimían suavemente aproximadamente 100 mg de la muestra en un portamuestras de plástico, de modo que la superficie de la muestra quedaba plana y se colocaba inmediatamente encima del nivel del portamuestras.

La medición se realizó de la siguiente manera. Material del ánodo (K $\alpha$ ): Cu K $\alpha$  (1,54056 Å). Intervalo de barrido: de  $3^\circ$  a  $40^\circ$ . Ajustes del generador: 100 mA, 40,0 kV. Velocidad de barrido: 1 s/paso. Ranura de amplificación:  $0,3^\circ$ . Ranura antidispersión:  $0,3^\circ$ . Temperatura:  $20^\circ\text{C}$ . Tamaño del paso:  $2\theta$  de  $0,02^\circ$ . Rotación: uso. Radio del goniómetro: 435 mm.

#### Aparato de análisis y método de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El análisis con calorímetro diferencial de barrido (DSC) se realizó en un STA-1000 (Scinco, Corea) a una temperatura de entre  $30^\circ\text{C}$  y  $350^\circ\text{C}$ . Se pesó una muestra en una cantidad de 5 mg a 10 mg y se añadió a un ventilador de DSC de aluminio, y el ventilador se selló con una tapa de aluminio perforada de forma no hermética. A continuación, la muestra se calentó a una velocidad de barrido de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  de  $30^\circ\text{C}$  a  $350^\circ\text{C}$ , y la reacción de flujo de calor generada se monitorizó en un DSC.

#### 60 Aparato y método de análisis de la sorción dinámica de vapor (DVS)

El análisis dinámico de sorción de vapor (DVS) se realizó en un analizador DVS advantage (Surface measurement system, Reino Unido) a  $25^\circ\text{C}$  con una humedad relativa del 0 % al 90 %. Se colocó una muestra en una cantidad de 10 mg en un platillo de malla metálica de la balanza de sorción de vapor y, a continuación, se fijó a una balanza dinámica de sorción de vapor DVS advantage mediante sistemas de medición de superficie. La muestra se sometió a

un perfil de rampa del 0 % al 90 % de humedad relativa con incrementos del 10 %, manteniendo la muestra en cada paso hasta alcanzar un peso estable (99,5 % de finalización del paso). Una vez completado el ciclo de sorción, la muestra se secó siguiendo el mismo proceso y manteniendo una humedad relativa del 0 %. Se registraron los cambios en el peso de la muestra durante el ciclo de adsorción/desorción (repetido 3 veces) y se midió la higroscopicidad de la muestra. Los diagramas isotérmicos de DVS se presentan en las FIGS. 1, 3, 6, 10, 13, 16 y 19, en donde PP diana (%) se refiere a la humedad relativa, "PSOR" se refiere a la adsorción y "PDESOR" a la desorción.

Ejemplos: Preparación de formas cristalinas de sales de un compuesto de Fórmula (I)

#### 10 Ejemplo 1: Detección de sales de Fórmula (I)

Se prepararon varias formas salinas de Fórmula (I) a partir de la base libre de Fórmula (I) y se caracterizaron por su hidrosolubilidad, PXRD, DSC, DVS e higroscopicidad.

#### 15 **Ejemplo 1A:** Evaluación de los valores de pKa de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

La sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) se preparó como se describe a continuación. Los valores de pKa se midieron con el método GLpKa y resultaron ser de 3,86 (pKa1), 4,73 (pKa2) y 10,30 (pKa3). Basándose en estos valores de pKa, se cree que la Fórmula (I) es un compuesto débilmente básico.

#### 20 Ejemplo 1B: Preparación y evaluación de sales ácidas de Fórmula (I).

Para cada sal del Ejemplo 1B, se formó con agitación a temperatura ambiente una mezcla de 40 ml (20 v/p) de un disolvente adecuado y 2 g de base libre de Fórmula (I). El ácido indicado (2,2 eq.) se añadió a la mezcla y la formación de la sal se comprobó visualmente. La sal de bis-ácido sólida resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con un disolvente adecuado.

Se preparó la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) y se caracterizó por PXRD, DSC y DVS.

#### 30 Los resultados de PXRD de la sal de bis-clorhidrato se indican en la FIG. 34 y en la Tabla 1, los resultados de DSC se indican en la FIG. 2, y los resultados de DVS se indican en la FIG. 3. En la Tabla 1, los ángulos de difracción se indican en grados $2\theta$ , los valores d se expresan en ángstroms y la intensidad en cuentas por segundo.

Tabla 1

$2\theta (\pm 0,2)$	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)	$2\theta (\pm 0,2)$	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)
5,99	14,75	250	18,1	16,84	5,26	235	17
7,14	12,37	55	4	22,00	4,04	80	5,8
7,92	11,15	1380	100	23,69	3,75	205	14,9
8,47	10,43	1235	89,5	27,01	3,30	210	15,2
11,88	7,44	130	9,4	27,65	3,22	170	12,3
13,15	6,73	50	3,6	29,75	3,00	90	6,5
16,04	5,52	110	8				

20: ángulo de difracción; d: distancia entre las caras del cristal; I/I<sub>o</sub> (%): intensidad relativa (I indica la intensidad de cada pico; I<sub>o</sub> indica la intensidad del pico más alto)

#### 35 La higroscopicidad de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) se midió a 25 °C y 75 % de HR, y se determinó que el contenido de agua aumentaba del 6,2 % al 11,7 %.

Se preparó la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) y se caracterizó por DRXP, DSC y DVS.

#### 40 Los resultados de PXRD de la sal de bis-hidrogenosulfato se indican en la FIG. 4 y en la Tabla 2, los resultados de DSC se indican en la FIG. 5, y los resultados de DVS se indican en la FIG. 6.

Tabla 2

$2\theta (\pm 0,2)$	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)	$2\theta (\pm 0,2)$	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)
4,41	20,01	125	35,2	15,34	5,77	125	35,2
6,70	13,18	295	83,1	16,21	5,46	115	32,4

(continuación)

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)
8,12	10,87	355	100	16,56	5,35	155	43,7
8,73	10,12	115	32,4	18,85	4,70	95	26,8
10,11	8,74	255	71,8	20,32	4,37	155	43,7
12,84	6,89	85	23,9	21,22	4,18	125	35,2
14,89	5,95	105	29,6	22,51	3,95	115	32,4

La higroscopicidad de la sal de bis-hidrogenosulfato de Fórmula (I) se midió a 25 °C y 75 % de HR, y se determinó que el contenido de agua aumentaba del 2,6 % al 17,1 %.

5

Se preparó la sal del ácido bis-metanosulfónico de Fórmula (I) y se caracterizó por PXRD, DSC y DVS.

Los resultados de PXRD de la sal de ácido bis-metanosulfónico se indican en la FIG. 7 y en la Tabla 3.

10

Tabla 3

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)
5,91	14,95	120	50	11,68	7,57	70	29,2
7,34	12,04	90	37,5	13,72	6,45	65	27,1
7,86	11,23	240	100	15,64	5,66	125	52,1

Se preparó la sal de ácido bis-bencenosulfónico de Fórmula (I) y se caracterizó mediante PXRD, DSC y DVS.

Los resultados de PXRD de la sal de ácido bis-bencenosulfónico se indican en la FIG. 8. Se observan picos característicos en grados 2 $\theta$   $\pm$  0,2 a 7,17 y 7,58.

15

Se preparó la sal de bis-bromhidrato de Fórmula (I) y se caracterizó mediante PXRD, DSC y DVS.

Los resultados de PXRD de la sal de bis-bromhidrato se indican en la FIG. 9, que indican que la sal es amorfa.

20

El contenido de agua, la solubilidad en agua (mg/ml), el aspecto, el rendimiento de la sal (%) y los resultados de PXRD para cada una de las sales del Ejemplo 1B se resumen en la Tabla 4, donde "MsOH" se refiere al ácido metanosulfónico; "BsOH" se refiere al ácido bencenosulfónico; "BQ" se refiere a blanquecina; "B" se refiere a blanca; "Crist." se refiere a cristalina; y "Amorf." se refiere a amorfa. La solubilidad se midió por HPLC según los capítulos generales de KP, USP y EP. En resumen, las sales eran en general prácticamente insolubles en agua, muy ligeramente solubles en tampón de pH 1,6, y prácticamente insolubles en tampones de pH superior a 3.

25

Tabla 4

Ácido	HCl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	MsOH	BsOH	HBr
Aspecto	BQ	B	BQ	BQ	BQ
Rendimiento (%)	95	89	56	25	60
PXRD	Crist.	Crist.	Crist.	Crist.	Amorf.
Solubilidad en H <sub>2</sub> O (mg/ml)	0,12	0,16	0,05	0,03	0,05
Contenido de agua (%)	6,2	2,6	2,1	0,9	2,9

30 Ejemplo 2: Propiedades fisicoquímicas de la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I)

La Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) se preparó mediante el método del Ejemplo 3.

35 Se midieron las propiedades fisicoquímicas de la Forma I de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I), incluido el aspecto, la higroscopicidad, el pH de una solución acuosa, el punto de fusión/análisis térmico, la constante de disociación, el coeficiente de partición y la forma (es decir, cristalina o amorfa).

El aspecto se evaluó de acuerdo con la prueba detallada en la Farmacopea coreana, 10.<sup>a</sup> edición. Se determinó que su aspecto era el de un polvo marrón pálido o blanquecino.

- 5 La solubilidad se midió por HPLC según los capítulos generales de KP, USP y EP. La sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) era muy poco soluble en tampón de pH 1,2 y pH 2,0, y prácticamente insoluble en tampón de más de pH 3,0 y agua. La sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) era libremente soluble en dimetilsulfóxido ("DMSO"), poco soluble en metanol, muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en diclorometano, ACN, acetato de etilo, n-hexano y éter etílico. Los resultados de solubilidad fueron los mismos entre la prueba de HPLC y la prueba de observación. Los resultados de la solubilidad mediante la prueba de HPLC y la prueba de observación se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Disolvente	Solubilidad		
	ml/g	mg/ml	Observación
Agua	654940	$1,5 \times 10^{-3}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 1,2	3811	0,3	Muy ligeramente soluble
Tampón a pH 2,0	1688	0,6	Muy ligeramente soluble
Tampón a pH 3,0	42855	$0,2 \times 10^{-1}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 4,0	331069	$0,3 \times 10^{-2}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 5,0	10759731	$0,9 \times 10^{-4}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 6,0	9770999	$0,1 \times 10^{-3}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 6,8	11528283	$0,9 \times 10^{-4}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 7,0	16139597	$0,6 \times 10^{-4}$	Prácticamente insoluble
Tampón a pH 8,0	21884199	$0,5 \times 10^{-4}$	Prácticamente insoluble
Metanol	58	17,4	Moderadamente soluble
Etanol	1316	0,8	Muy ligeramente soluble
Diclorometano	366289	$2,7 \times 10^{-3}$	Prácticamente insoluble
Acetato de etilo	356535	$2,8 \times 10^{-3}$	Prácticamente insoluble
DMSO	8	130,7	Libremente soluble
ACN	113431	$0,8 \times 10^{-2}$	Prácticamente insoluble
Éter etílico	522061	$1,9 \times 10^{-3}$	Prácticamente insoluble
n-hexano	22316479	$0,4 \times 10^{-4}$	Prácticamente insoluble

- 10 La higroscopicidad se midió mediante DVS, registrándose la curva de DVS para el bis-clorhidrato de Fórmula (I) en un analizador de DVS Advantage I (SMS, Reino Unido). El DVS funcionó durante 3 ciclos para medir los efectos de adsorción del agua en la superficie, del 0 % de HR al 90 % de HR a 25 °C. La FIG. 10 muestra el comportamiento de absorción de humedad de la Forma I del bis-clorhidrato de Fórmula (I).
- 15 El resultado del DVS indica un cambio en el contenido de agua (%), por absorción y desorción de agua al 0 % de HR-90 % de HR. La absorción de agua se produjo rápidamente (aproximadamente el 9,4 % del 0 % de HR al 20 % de HR) y luego la absorción de agua aumentó al 14,1 % del 20 % de HR al 90 % de HR. La desorción de agua se produjo lentamente hasta aproximadamente el 5,2 % del 90 % de HR al 10 % de HR y, a continuación, la desorción de agua disminuyó rápidamente hasta aproximadamente el 8,9 % del 10 % de HR a ~0 % de HR. Los resultados del contenido de agua fueron reproducibles durante el proceso de absorción-desorción. Se confirmó que la absorción de agua es de aproximadamente el 14,1 % del 0 % de HR al 90 % de HR. El gráfico de DVS del bis-clorhidrato de Fórmula (I) se muestra en la FIG. 10.
- 20 El pH de la solución acuosa se midió preparando soluciones acuosas al 0,01 %, 0,1 % y 1 % de bis-clorhidrato de fórmula (I) y agitando la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de filtración. El pH de la solución acuosa filtrada se midió con un pehachímetro de bolsillo S2K713 (ISFETCOM, Japón) de acuerdo con el método de la Farmacopea coreana.
- 25 El pH para una solución acuosa de bis-clorhidrato de Fórmula (I) (conc. =1 %) era de aproximadamente 1,8 a temperatura ambiente. El pH disminuía con la concentración. El pH de una solución de 0,1 mg/ml (0,01 %) era de 3,9; el pH de una solución de 1 mg/ml (0,1 %) era de 2,6; y el pH de una solución de 10 mg/ml (1 %) era de 1,8.
- 30

El punto de fusión y el análisis térmico se midieron mediante DSC, registrándose el termograma de DSC del bis-clorhidrato de Fórmula (I) en un DSC STA S-1000 (Scinco, Corea), funcionando a una velocidad de 10 °C/min. La curva de DSC se obtuvo en un vaso de aluminio convencional, de 30 °C al 350 °C.

Los resultados del termograma de DSC indican que el punto de fusión (degradación) del bis-clorhidrato de Fórmula (I) es de 197 °C a 225 °C. La pérdida de peso y el pico endotérmico amplio causado por el material volátil se observaron entre 40 °C y 150 °C, el otro pico endotérmico causado por la fusión y la descomposición se observó entre 197 °C (inicio) y 225 °C (máximo). El bis-clorhidrato de Fórmula (I) se descompuso entre 230 °C y 233 °C según lo determinado mediante observación visual. En la FIG. 11 se muestra la gráfica de DSC.

Se cree que la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I) es un trihidrato. Tal como se indica en la FIG. 11, se observó una pérdida de peso en las pruebas de TGA/DSC de aproximadamente el 10 % entre 40 °C y 150 °C que se debe a la pérdida de agua. La cantidad inicial de agua se confirmó mediante valoración Karl-Fisher. Se cree que la cantidad de agua perdida en las pruebas de TGA/DSC corresponde en general a la cantidad teórica del 8,92 % de agua del trihidrato. Se llegó a esta conclusión a pesar de que el contenido de agua en los lotes de producción de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) era superior (tal como, de aproximadamente el 9 al 13 % de agua) al valor teórico (8,92 %). Sin quedar ligados a teoría particular alguna, se cree que el contenido de agua superior a aproximadamente el 8,92 % procede de un exceso de humedad probablemente derivado de la etapa de hidratación utilizada para obtener un trihidrato. Un ejemplo de este proceso es el siguiente: (i) filtración de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) (en forma de trihidrato) precipitada en una etapa final de cristalización; (ii) secado de la torta húmeda filtrada para eliminar los disolventes orgánicos residuales a temperatura elevada (se cree que en esta etapa se elimina una parte del agua correspondiente al trihidrato); y (iii) restablecimiento a un trihidrato mediante una etapa de hidratación. Se cree que, a pesar de un contenido de agua superior al aproximadamente 8,92 %, la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato cristalino en los lotes de producción permanece en forma de trihidrato.

Análisis de DVS, como se muestra en la FIG. 10, indicaron que el contenido de agua de la Forma I del polimorfo trihidratado de bis-clorhidrato de Fórmula (I) varió de aproximadamente el 9 % a aproximadamente el 14 % con del 20 % al 90 % de humedad relativa, y de aproximadamente el 14 % a aproximadamente el 9 % con del 90 % al 20 % de humedad relativa. Sin quedar ligados a teoría particular alguna, se considera que un contenido de agua superior a aproximadamente el 8,92 % (hasta aproximadamente el 5 % de exceso de agua, para un contenido total de agua de aproximadamente el 14 %) resultó de la adsorción de agua en el trihidrato y no de la formación de un tetrahidrato por cristalización (un tetrahidrato tendría un contenido teórico de agua de aproximadamente el 11,6 %) porque los espectros de PXRD de la muestra de trihidrato no cambiaron ni siquiera con un contenido adicional de agua de hasta aproximadamente el 5 %.

La disociación, pKa, se midió con un T3 (Sirius Analytical Instrument Ltd., RU). Se transfirió aproximadamente 1 mg de bis-clorhidrato de Fórmula (I) a un vaso de precipitados GLpKa, se disolvió con una solución de MDM a del 43 % al 53 % (ISA Agua/MeOH/ACN/p-Dioxano = 40/20/20/20, Sirius), se ajustó a pH 1,8 con HCl 0,5 N y se valoró hasta pH 12,2 con KOH 0,5 N. El pKa en forma de una solución acuosa se calculó por extrapolación.

Se determinó que las constantes de disociación (pKa) del bis-clorhidrato de Fórmula (I) eran 3,86 (pKa1), 4,73 (pKa2) y 10,30 (pKa3) en forma de una solución acuosa. Los datos de las constantes de disociación se indican en la Tabla 6.

Tabla 6

Prueba	Constante de disociación (pKa)			
	Solución de MDM al 43 %	Solución de MDM al 43 %	Solución de MDM al 43 %	Acuoso
pKa	3,85, 4,71, 10,37	3,88, 4,70, 10,36	3,84, 4,69, 10,38	3,86, 4,73, 10,3

El coeficiente de reparto, LogP, se midió con un T3 (Sirius Analytical Instrument Ltd., RU). Se añadió aproximadamente 1 mg de bis-clorhidrato de Fórmula (I) a un vaso de precipitados GLpKa de 15 ml, se disolvió con octanol/KCl 150 mM, se ajustó a pH 1,8 con HCl 0,5 N y se valoró hasta pH 12,2 con KOH 0,5 N. El coeficiente de partición del sistema octanol-agua se determinó corrigiendo la diferencia entre las curvas de valoración del blanco a partir de la curva de valoración, introduciendo el valor de la constante de disociación medida anteriormente.

Se determinó que el coeficiente de distribución (LogD) del bis-clorhidrato de Fórmula (I) era de 5,24 a pH 7,4 y que la proporción de la distribución del bis-clorhidrato de Fórmula (I) en una fase de octanol con respecto a una fase acuosa era de aproximadamente 200.000 a 1. El bis-clorhidrato de Fórmula (I) está presente en estado neutro a pH 11 o superior, LogP es de 4,33 y la proporción distribuida de bis-clorhidrato de Fórmula (I) en la fase de octanol con respecto a la fase agua es de aproximadamente 20.000 a 1. Los resultados del coeficiente de distribución del bis-clorhidrato de Fórmula (I) se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7:

LogD en octanol y agua			
pH	LogD	pH	LogD
1	0,02	7	5,24
1,2	0,05	7,4	5,24
2	0,77	8	5,24
3	2,64	9	5,23
4	4,26	10	5,11
5	5,06	11	4,71
6	5,22	12	4,40
6,5	5,24	-	-

La forma sólida (cristalina o amorfa) se determinó mediante PXRD registrado en un D8 ADVANCE fabricado por BRUKER AXS en Alemania, que funcionaba a 25 °C y a 40,0 KV y 100 mA, utilizando la línea de Cu K $\alpha$  (1,54056 Å) y la rotación.

Como se muestra en la FIG. 1, el bis-clorhidrato de Fórmula (I) tiene una forma cristalina. Los datos de los picos del patrón de difracción se indican en la Tabla 8.

Tabla 8

2 $\theta$ ( $\pm$ 0,1°)	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm$ 0,1°)	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)
5,87	15,03	26,6	15,74	5,63	7,4
7,71	11,46	93,3	16,59	5,34	19,9
8,24	10,72	100	26,75	3,33	13,1
11,74	7,53	14,8	----	----	----

Ejemplo 3: Preparación de una forma cristalina (Forma I) de una sal diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I)

Se preparó una sal diclorhidrato en bruto de un compuesto de Fórmula (I) (98,3 % de pureza) a partir de una base libre de Fórmula (I) preparada de acuerdo con el método divulgado en el documento WO 2013/100632 al que se hace referencia en el presente documento o un método similar del mismo, como se menciona en el presente documento. se cargaron 200 g del compuesto de Fórmula (I) y 10 l de metanol en un reactor de 20 l, seguido de carbón activado (20 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 40-45 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta ~30 °C, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con 1 l de metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 4,0 l de una solución acuosa de etanol al 80 % y, a continuación, se añadió una solución concentrada de HCl. La mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo y después se enfrió hasta 30 °C para formar un precipitado. El precipitado se filtró durante 4 horas y, a continuación, se lavó con 2,0 l de etanol. Los sólidos filtrados se secaron en una estufa de vacío a 50 °C durante 24 horas. Los sólidos secos se trituraron y se almacenaron en una cámara húmeda (40 °C, 75 % de HR) durante la noche. Rendimiento: 198 g (99,0 %); Humedad: 12 %; y el contenido de HCl mediante cromatografía iónica IC: 13,0 % (valor teórico del 13,0 % en forma de 2 HCl).

Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 3 se muestran en la FIG. 35, los resultados de DSC se muestran en la FIG. 12 y los resultados de DVS se muestran en la FIG. 13.

La Forma I se caracterizó por un punto de fusión con una temperatura de inicio (DSC) de aproximadamente 221 °C (FIG. 12).

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>o</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 9. Para picos que tienen proporciones de I/I<sub>o</sub> iguales o superiores al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,89°, 7,77°, 8,31°, 11,80°, 16,68°, 23,22°, 23,69°, 26,89°, 27,51°, 28,29° y 29,53° (2 $\theta$   $\pm$  0,2°).

# ES 2 971 644 T3

Tabla 9

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)
5,89	15,00	375	33,1	21,82	4,07	74	6,5
7,77	11,37	1029	90,9	22,68	3,92	61	5,4
8,31	10,63	1132	100	23,22	3,83	135	11,9
9,76	9,05	56	4,9	23,69	3,75	176	15,5
11,80	7,50	171	15,1	26,06	3,42	79	7
12,92	6,85	50	4,4	26,89	3,31	238	21
14,13	6,26	42	3,7	27,51	3,24	170	15
14,50	6,11	58	5,1	28,29	3,15	127	11,2
15,86	5,58	105	9,3	29,53	3,02	134	11,8
16,68	5,31	233	20,6	30,81	2,90	72	6,4
17,02	5,21	76	6,7	32,09	2,79	88	7,8
17,71	5,00	43	3,8	33,63	2,66	86	7,6
18,73	4,73	49	4,3	39,73	2,27	62	5,5
19,60	4,53	46	4,1	----	----	---	----

Ejemplo 4 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma II) de un diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I)

- 5 Se cargaron en un reactor 25 g de la forma cristalina (Forma I) de la sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I) preparado en el Ejemplo 3, a continuación, se añadieron 500 ml de metanol y 750 ml de THF. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C. Los precipitados generados se filtraron y, a continuación, se lavaron con 125 ml de THF. Los sólidos filtrados se secaron en una estufa de vacío a 50 °C durante 21 horas. Los sólidos resultantes se trituraron y almacenaron en una cámara húmeda (25 °C, 60 % de HR) durante 21 horas. Rendimiento: 17,8 g (71,0 %); Humedad: 13,9 %; y el contenido de HCl por IC: 13,2 % (valor teórico del 13,0 % en forma de 2 HCl).

Análisis de las características

- 15 Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 4 se muestran en la FIG. 14, los resultados de DSC se muestran en la FIG. 15 y los resultados de DVS se muestran en la FIG. 16.

20 Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>o</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 10. Para los picos con una proporción de I/I<sub>o</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 6,19°, 6,55°, 7,00°, 9,01°, 9,85°, 11,64°, 12,86°, 14,05° y 25,31° (2θ ± 0,2°).

La Forma II se caracterizó por un punto de fusión con una temperatura de inicio (DSC) de aproximadamente 213 °C (FIG. 15).

25

Tabla 10

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>o</sub> (%)
6,19	14,26	387	35,7	11,64	7,60	125	11,5
6,55	13,49	247	22,8	12,86	6,88	208	19,2
7,00	12,62	1083	100	14,05	6,30	131	12,1
9,01	9,81	140	12,9	25,31	3,52	123	11,4
9,85	8,97	139	12,8	----	----	----	----

Ejemplo 5 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma III) de un diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I)

- 30 Se cargaron en un reactor 25 g de la forma cristalina (Forma I) del diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I) preparado

## ES 2 971 644 T3

5 en el Ejemplo 3, a continuación, se añadieron 500 ml de metanol y 750 ml de IPA. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C. Los precipitados generados se filtraron y, a continuación, se lavaron con 125 ml de IPA. Los sólidos filtrados se secaron en una estufa de vacío a 50 °C durante 21 horas. Los sólidos resultantes se trituraron y almacenaron en una cámara húmeda (25 °C, 60 % de HR) durante 21 horas. Rendimiento: 18,4 g (74,0 %); Humedad: 0,4 %; ID: y el contenido de HCl en un 13,2 % (valor teórico del 13,0 % en forma de 2 HCl; y disolvente residual: 2 % de metanol.

### Análisis de las características

10 Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 5 se muestran en la FIG. 17, los resultados de DSC se muestran en la FIG. 18 y los resultados de DVS se muestran en la FIG. 19.

15 La Forma II se caracterizó por un punto de fusión con una temperatura de inicio (DSC) de aproximadamente 254 °C (FIG. 18).

20 Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 11. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 6,01°, 9,00°, 11,47°, 12,05°, 14,48°, 16,33°, 16,83°, 18,13°, 19,01°, 19,26°, 22,63°, 23,10°, 24,51°, 25,31°, 25,94°, 26,51°, 27,10°, 28,12°, 30,47° y 31,25° (2θ ± 0,2°).

Tabla 11

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)
6,01	14,69	373	28,9	25,94	3,44	271	21
8,36	10,57	99	7,7	26,51	3,36	139	10,8
9,0	9,82	1290	100	27,10	3,29	267	20,7
11,47	7,71	431	33,4	27,53	3,24	104	8,1
12,05	7,34	214	16,6	28,12	3,17	132	10,2
12,86	6,88	54	4,2	28,67	3,11	96	7,4
13,94	6,35	41	3,2	29,11	3,07	103	8
14,48	6,11	236	18,3	29,65	3,01	52	4
14,82	5,97	126	9,8	30,47	2,93	281	21,8
15,58	5,68	83	6,4	30,76	2,90	96	7,4
16,33	5,42	416	32,2	31,25	2,86	181	14
16,83	5,26	192	14,9	31,81	2,81	63	4,9
18,13	4,89	342	26,5	32,29	2,77	74	5,7
19,01	4,66	144	11,2	32,80	2,73	66	5,1
19,26	4,60	131	10,2	33,09	2,71	46	3,6
20,44	4,34	40	3,1	34,51	2,60	62	4,8
21,50	4,13	114	8,8	34,93	2,57	114	8,8
21,86	4,06	75	5,8	35,58	2,52	83	6,4
22,20	4,00	122	9,5	36,78	2,44	84	6,5
22,63	3,93	272	21,1	37,73	2,38	52	4
23,10	3,85	382	29,6	38,66	2,33	54	4,2
23,67	3,76	53	4,1	39,03	2,31	81	6,3
24,51	3,63	202	15,7	39,78	2,26	107	8,3
25,31	3,52	189	14,7	---	---	---	---

## ES 2 971 644 T3

Ejemplo 6 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma IV) de un diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I)

Se cargaron en un reactor 5 g de la forma cristalina (Forma I) del diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I) preparado en el Ejemplo 3, a continuación, se añadieron 50 ml de DMF. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C. El compuesto de siembra se añadió a 20-25 °C. Los sólidos resultantes se agitaron durante 24 horas a 20-25 °C, se filtraron y se lavaron con 50 ml de n-heptano. Los sólidos filtrados se secaron en una estufa de vacío a 50 °C durante 21 horas. Rendimiento: 0,72 g (14,4 %); Disolvente residual: DMF al 2,1 %.

Análisis de las características

El resultado del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 6 se muestra en la FIG. 20.

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 12. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,56°, 6,64°, 7,15°, 9,07°, 11,22°, 11,76°, 12,12°, 13,30°, 14,28°, 15,57°, 17,26°, 18,2°, 22,3°, 22,9°, 23,7°, 24,8°, 25,1°, 25,9°, 28,2°, 29,9°, 31,3° y 34,2° (2θ ± 0,2°).

Tabla 12

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)
5,56	15,87	111	14,8	18,25	4,86	82	10,9
6,64	13,31	749	100	22,28	3,99	94	12,6
7,15	12,35	147	19,6	22,95	3,87	131	17,5
9,07	9,74	216	28,8	23,69	3,75	119	15,9
11,22	7,88	411	54,9	24,77	3,59	154	20,6
11,76	7,52	287	38,3	25,06	3,55	136	18,2
12,12	7,30	94	12,6	25,88	3,44	104	13,9
13,30	6,65	254	33,9	28,20	3,16	135	18
14,28	6,20	78	10,4	29,92	2,98	112	15
15,57	5,69	92	12,3	31,33	2,85	85	11,3
16,36	5,41	59	7,9	34,17	2,62	76	10,1
17,26	5,13	102	13,6	---	---	---	---

Ejemplo 7 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma V) de un diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I)

se cargaron en un reactor 20 g de una base libre del compuesto de Fórmula (I) (99,7 % de pureza, < 0,1 % de H<sub>2</sub>O), a continuación, se añadieron 300 ml de DMF. La mezcla se calentó hasta 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 80 °C y, a continuación, se añadieron 8 ml de HCl conc. El sólido resultante se agitó durante 2,5 h a 20-25 °C, se filtró y se lavó con 50 ml de n-heptano. Los sólidos filtrados se secaron en estufa de vacío a 50 °C durante 21 h. Rendimiento: 26 g (110 %); disolvente residual: 12,4 % de DMF.

Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 7 se muestran en la FIG. 21.

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 13. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,44°, 6,58°, 7,48°, 9,22°, 10,84°, 11,47°, 12,45°, 13,17°, 16,61°, 17,18°, 17,92°, 18,52°, 22,21°, 23,07°, 23,84°, 24,70°, 25,37°, 26,08°, 27,33°, 29,12°, 31,02°, 31,43°, 34,65° y 37,46° (2θ ± 0,2°).

Tabla 13

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)
5,44	16,23	84	14,1	22,21	4,00	99	16,6

(continuación)

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)
6,58	13,43	597	100	23,07	3,85	254	42,5
7,48	11,82	284	47,6	23,84	3,73	140	23,5
8,29	10,65	57	9,5	24,70	3,60	225	37,7
9,22	9,58	190	31,8	25,37	3,51	140	23,5
10,84	8,15	236	39,5	26,08	3,41	118	19,8
11,47	7,71	333	55,8	27,33	3,26	175	29,3
12,45	7,10	85	14,2	29,12	3,06	111	18,6
13,17	6,72	265	44,4	31,02	2,88	69	11,6
14,95	5,92	47	7,9	31,43	2,84	80	13,4
16,61	5,33	106	17,8	32,22	2,78	69	9,9
17,18	5,16	141	23,6	34,65	2,59	66	11,1
17,92	4,95	70	11,7	37,46	2,40	65	10,9
18,52	4,79	124	20,8	---	---	---	---

Ejemplo 8 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma VI) de un diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I)

5

Se secaron 20 g de la forma cristalina (Forma I) del diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I) preparado en el Ejemplo 1 en estufa de vacío a 50 °C durante 24 horas. Rendimiento: 17,4 g (87,0 %); humedad: 0,7 %.

Análisis de las características

10

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 8 se muestran en la FIG. 22 y los resultados de DSC se muestran en la FIG. 23.

La Forma VI se caracterizó por un punto de fusión con una temperatura de inicio (DSC) de aproximadamente 220 °C (FIG. 23).

15

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 14. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción fueron de 8,5° y 8,9° (2 $\theta$   $\pm$  0,2°).

20

Tabla 14

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	Intensidad	I/I <sub>0</sub> (%)
5,86	15,06	92	9,8	14,00	6,34	77	8,2
8,47	10,43	936	100	16,30	5,43	59	6,3
8,90	9,93	397	42,4	16,71	5,30	56	6
12,10	7,31	83	8,9	23,49	3,78	78	8,3

Ejemplo 9: Preparación de la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) a partir de la Forma VI.

25

La Forma VI cristalina se convirtió en la Forma I mediante dos métodos. En un primer método, se expuso la Forma VI a una humedad relativa del 60 % a 25 °C. En un segundo método, se expuso la Forma VI a una humedad relativa del 20 % a 21 °C. Los resultados de PXRD para la conversión de la Forma VI en la Forma I se indican en la FIG. 24. Se representan: (i) la Forma I; (ii) la Forma VI, preparada secando la Forma I a 50 °C en una estufa de vacío durante 24 horas; (iii) la Forma VI tras una exposición a 21 °C y 20 % de HR durante 3 horas, con un contenido de agua del 8,0 %; (iv) la Forma VI tras una exposición a 21 °C y 20 % de HR durante 6 horas, con un contenido de agua del 10,4 %; (v) la Forma VI tras una exposición a 21 °C y 20 % de HR durante 5 días, con un contenido de agua del 10,1 %; y vi) la Forma VI tras una exposición a 25 °C y 60 % de HR, con un contenido de agua del 11,3 %.

30

Ejemplo 10: Resumen de la interconversión del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

La FIG. 25 resume la interconversión de la Forma I del polimorfo de bis-clorhidrato de Fórmula (I) en y a partir de las Formas II a VI, y en bis-clorhidrato amorfo de Fórmula (I) como se describe en los presentes ejemplos.

5 Ejemplo 11 (Referencia): Preparación de una forma cristalina de una sal de bihidrogenosulfato de un compuesto de Fórmula (I)

10 Se cargaron 500 mg de una base libre del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, a continuación, se añadieron 10 ml de metanol al 80 % (MeOH). A la mezcla de suspensión, se añadió ácido sulfúrico (2,2 eq). El sólido resultante se agitó durante 12 h a 20-25 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con 10 ml de MeOH al 80 %. Los sólidos filtrados se secaron en estufa de vacío a 50 °C durante 18 horas. Se obtuvieron 648 mg del compuesto del título (rendimiento: 92 %).

15 Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 11 se muestran en la FIG. 4.

20 Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>o</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 15. Para los picos con una proporción de I/I<sub>o</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,7°, 7,4°, 7,9°, 9,4°, 11,5°, 13,7°, 15,0°, 15,9°, 16,9°, 17,7°, 18,5°, 18,9°, 20,3°, 20,9°, 21,6°, 22,4°, 22,9°, 23,3°, 24,0°, 24,4°, 24,6°, 25,3°, 25,9°, 26,5°, 27,3°, 28,7° y 33,7° (2θ ± 0,2°).

Tabla 15

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)
5,7	15,4	23,1	21,6	4,1	23,2
7,4	11,9	35,6	22,4	4,0	41,3
7,9	11,1	100	22,9	3,9	33,6
9,4	9,4	11,8	23,3	3,8	26,3
11,5	7,7	35,3	24,0	3,7	41,1
12,6	7,0	8,9	24,4	3,6	34,7
13,7	6,5	23,7	24,6	3,6	35
15,0	5,9	58,9	25,3	3,5	34,4
15,9	5,6	93,1	25,9	3,4	71,7
16,9	5,2	19	26,5	3,4	27,7
17,7	5,0	16,8	27,3	3,3	21,7
18,5	4,8	41,3	28,7	3,1	16,7
18,9	4,7	32,4	32,6	2,7	9,5
20,3	4,4	22,8	33,7	2,7	10,1
20,9	4,3	24,9	----	----	----

25 Ejemplo 12 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma A) de un di(p-toluenosulfonato) de un compuesto de Fórmula (I)

Etapas 1: preparación de una forma amorfa del di(p-toluenosulfonato) de un compuesto de Fórmula (I)

30 Se cargaron 0,5 g de una base libre del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, a continuación, se añadieron 10 ml de acetona (AC). A la mezcla de suspensión, se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,2 eq). El sólido resultante se agitó durante 24 h a 20-25 °C, se filtró y se lavó con 2,5 ml de AC. Los sólidos filtrados se secaron en estufa a 50 °C durante 18 horas. Rendimiento: 0,3 g (35 %)

35 Etapas 2: preparación de la forma cristalina (Forma A) de un di(p-toluenosulfonato) de un compuesto de Fórmula 2

Se cargaron 15 g de la forma amorfa del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, a continuación, se añadieron 300 ml de acetato de etilo (EA). La mezcla en suspensión se agitó durante 24 h a reflujo, se filtró y se lavó con 75 ml de EA. Los sólidos filtrados se secaron en estufa de vacío a 50 °C durante 18 horas. Rendimiento: 11 g (73 %)

## ES 2 971 644 T3

### Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 12 se muestran en la FIG. 26.

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 16. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 3,2°, 4,5°, 7,7°, 8,4°, 9,0°, 11,7°, 13,2°, 13,6°, 14,1°, 15,3°, 15,8°, 16,7°, 17,4°, 18,8°, 19,9°, 21,7°, 21,9°, 22,3°, 23,0°, 23,5°, 24,6°, 24,7°, 25,6°, 27,4° y 29,0° (2θ ± 0,2°).

Tabla 16

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
3,2	27,5	20	18,8	4,7	26,2
4,5	19,5	100	19,9	4,5	16,1
7,7	11,5	27,3	21,7	4,1	54,8
8,4	10,5	23,1	21,9	4,0	42,1
9,0	9,8	13,4	22,3	4,0	31
11,7	7,6	21,5	23,0	3,9	41,9
13,2	6,7	21,7	23,5	3,8	24,4
13,6	6,5	26,2	24,6	3,6	40,5
14,1	6,3	39,9	24,7	3,6	41,9
15,3	5,8	63	25,6	3,5	39
15,8	5,6	26,6	27,4	3,3	30,2
16,7	5,3	19,2	29,0	3,1	26,2
17,4	5,1	58,5	----	----	----

Ejemplo 13 (Referencia): Preparación de una forma cristalina (Forma B) de un di(p-toluenosulfonato) de un compuesto de Fórmula (I)

Se cargaron 3 g de una base libre del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, a continuación, se añadieron 50 ml de ACN. A la mezcla de suspensión, se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,2 eq) en ACN (10 ml). El sólido resultante se agitó durante 24 h a 20-25 °C, se filtró y se lavó con 50 ml de ACN. Los sólidos filtrados se secaron en estufa a 50 °C durante 18 horas. Rendimiento: 4,92 g (95 %).

### Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 13 se muestran en la FIG. 27.

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 17. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,7°, 7,8°, 9,3°, 11,4°, 11,6°, 12,5°, 12,9°, 13,2°, 14,0°, 15,0°, 15,8°, 16,0°, 17,0°, 17,5°, 18,8°, 19,2°, 19,8°, 20,5°, 21,0°, 21,4°, 21,9°, 22,4°, 22,8°, 23,4°, 24,2°, 24,9°, 26,2°, 27,2°, 28,1°, 29,1° y 31,6° (2θ ± 0,2°).

Tabla 17

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
5,7	15,6	100	19,8	4,5	16,3
6,4	13,8	9,9	20,5	4,3	16
7,8	11,3	25,8	21,0	4,2	14,5
9,3	9,5	11,6	21,4	4,1	16

(continuación)

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)
11,4	7,8	16,2	21,9	4,0	17
11,6	7,6	61,3	22,4	4,0	67,4
12,5	7,1	14,5	22,8	3,9	21,5
12,9	6,8	18,8	23,4	3,8	42,4
13,2	6,7	27,7	24,2	3,7	11,2
14,0	6,3	18,1	24,9	3,6	23,8
14,3	6,2	7	26,2	3,4	41,5
15,0	5,9	17,3	27,2	3,3	19
15,8	5,6	47,2	28,1	3,2	11,6
16,0	5,5	24,2	29,1	3,1	15
17,0	5,2	50,8	30,3	2,9	8,6
17,5	5,1	21,6	30,8	2,9	9,4
18,8	4,7	27,5	31,6	2,8	12,3
19,2	4,6	35,4	34,6	2,6	8

Ejemplo 14 (Referencia): Preparación de una forma cristalina de un dietanosulfonato de un compuesto de Fórmula (I)

5 Etapa 1: preparación de dietanosulfonato en bruto de un compuesto de Fórmula (I)

Se cargaron 10 g de una base libre del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, a continuación, se añadieron 200 ml de etanol (EtOH). A la mezcla de suspensión, se añadió ácido etanosulfónico (2,2 eq). El sólido resultante se agitó durante 12 h a reflujo y después se agitó durante 2 h a 20-25 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con 50 ml de EtOH. Los sólidos filtrados se secaron en estufa a 50 °C durante 18 horas. Rendimiento: 12 g (80 %).

10 Etapa 2: preparación de la forma cristalina del dietanosulfonato de un compuesto de Fórmula (I)

Se cargaron 12 g del dietanosulfonato en bruto del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, después se añadieron 240 ml de EtOH. El sólido resultante se agitó durante 12 h a reflujo y después se agitó durante 2 h a 20-25 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con 60 ml de EtOH. Los sólidos filtrados se secaron en estufa a 50 °C durante 18 horas. Rendimiento: 11 g (92 %).

20 Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 14 se muestran en la FIG. 28.

25 Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>o</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 18. Para los picos con una proporción de I/I<sub>o</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,7°, 6,8°, 7,4°, 11,5°, 14,8°, 15,2°, 17,6°, 18,4°, 20,2°, 20,5°, 22,1°, 22,3°, 23,2°, 23,6°, 23,8°, 25,2°, 25,6°, 25,8°, 26,4°, 27,5°, 28,1° y 28,8° (2 $\theta$   $\pm$  0,2°).

Tabla 18

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)
5,7	15,4	14,5	24,0	3,7	8,3
6,8	13,0	59,4	24,7	3,6	6,9
7,4	12,0	100	25,2	3,5	15,8
8,9	9,9	5,8	25,6	3,5	18,9
10,9	8,1	4,3	25,8	3,4	12,5

(continuación)

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
11,5	7,7	13,7	26,4	3,4	17,2
12,8	6,9	5,1	26,9	3,3	5,2
13,4	6,6	9,1	27,3	3,3	6,7
13,8	6,4	8,6	27,5	3,2	11,3
14,8	6,0	66	28,1	3,2	10,3
15,2	5,8	25,4	28,5	3,1	9,8
16,2	5,5	9,4	28,8	3,1	12,4
16,6	5,3	5,9	29,8	3,0	4,1
16,9	5,2	4	30,5	2,9	4,5
17,6	5,0	10,5	30,8	2,9	7,2
18,4	4,8	17,1	32,0	2,8	5,5
18,7	4,7	6,8	32,6	2,7	3,9
19,1	4,6	9,3	34,3	2,6	4,1
20,2	4,4	12,5	34,6	2,6	4,3
20,5	4,3	24,3	35,0	2,6	5,1
20,9	4,2	8,3	35,4	2,5	4,8
21,3	4,2	8,1	36,8	2,4	3,5
22,1	4,0	14,8	37,5	2,4	3,3
22,3	4,0	18,1	38,2	2,4	3,7
23,2	3,8	13,5	38,6	2,3	3,9
23,6	3,8	10	38,8	2,3	5,6
23,8	3,7	10,5	39,5	2,3	3,1

Ejemplo 15 (Referencia): Preparación de una forma cristalina de un dimetanosulfonato de un compuesto de Fórmula (I)

5

Etapa 1: preparación de dimetanosulfonato en bruto de un compuesto de Fórmula (I)

Se cargaron 3 g de una base libre del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, después se añadieron 60 ml de EtOH. A la mezcla de suspensión, se añadió ácido metanosulfónico (2,2 eq). El sólido resultante se agitó durante 18 h a reflujo y después se agitó durante 2 h a 20-25 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con 15 ml de EtOH. Los sólidos filtrados se secaron en estufa a 80 °C durante 18 horas. Rendimiento: 4,25 g (101 %).

10

Etapa 2: preparación de la forma cristalina del dimetanosulfonato de un compuesto de Fórmula (I)

15

Se cargaron 3,6 g del dimetanosulfonato en bruto del compuesto de Fórmula (I) en un reactor, después se añadieron 72 ml de EtOH. A la mezcla de suspensión, se añadió ácido metanosulfónico (2,0 eq). El sólido resultante se agitó durante 18 h a reflujo y después se agitó durante 2 h a 20-25 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó con 18 ml de EtOH. Los sólidos filtrados se secaron en estufa a 80 °C durante 18 horas. Rendimiento: 3,68 g (102 %).

20

Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 15 se muestran en la FIG. 7.

25

Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 19. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 5,6°, 7,1°, 7,6°, 11,4°, 15,1°, 15,4°, 16,6°, 18,2°, 20,4°, 21,5°, 22,3°, 22,7°, 23,1°, 24,4°, 24,9° y 25,6° (2 $\theta$   $\pm$  0,2°).

Tabla 19

2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)	2 $\theta$ ( $\pm 0,2$ )	Valor d (Å)	I/I <sub>0</sub> (%)
5,6	15,7	11,7	24,1	3,7	6,7
7,1	12,4	45,5	24,4	3,6	18,5
7,6	11,6	100	24,9	3,6	17,7
9,1	9,7	5,4	25,6	3,5	17,9
11,1	8,0	5,3	26,3	3,4	8,8
11,4	7,8	17,5	26,8	3,3	3,7
13,4	6,6	8,4	27,2	3,3	4,7
13,7	6,5	4,4	28,3	3,2	4,9
14,6	6,1	7,6	28,9	3,1	5,4
15,1	5,9	18,6	29,6	3,0	9,6
15,4	5,8	50,9	30,1	3,0	3,2
16,0	5,5	3,8	30,5	2,9	4,3
16,6	5,3	12,5	31,0	2,9	4,4
17,1	5,2	4,8	32,3	2,8	3,7
17,8	5,0	7,4	32,9	2,7	4,5
18,2	4,9	22,4	33,8	2,7	4,1
18,5	4,8	3,8	34,7	2,6	4,2
19,0	4,7	8,4	34,9	2,6	3,7
19,8	4,5	3	36,2	2,5	3,6
20,4	4,4	12,4	37,0	2,4	4,3
21,5	4,1	20,5	38,2	2,4	3,3
22,3	4,0	11,3	38,6	2,3	3,9
22,7	3,9	11,4	39,1	2,3	3,4
23,1	3,9	21,5	39,4	2,3	3,6
23,6	3,8	4,1	---	---	---

Ejemplo 16 (Referencia): Preparación de una forma cristalina de una base libre de un compuesto de Fórmula (I)

5 Se cargaron 200,0 g de una forma cristalina de una sal de diclorhidrato (2HCl) del compuesto de Fórmula (I) en un reactor de 10 l, después se añadieron 1,0 l de DMSO y 4,0 l de MeOH. La suspensión resultante se calentó a 55-60 °C para disolver el compuesto de Fórmula (I) mientras se agitaba con un agitador mecánico. Mientras se mantenía la temperatura del reactor entre 55 y 60 °C y se agitaba a 200 rpm, se añadieron 347 ml de DIPEA a la mezcla de reacción a lo largo de 2 h. Mientras se mantenía la temperatura del reactor entre 55 y 60 °C y con agitación débil entre 50 y 60 rpm, la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 36 horas para formar un precipitado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C y se agitó durante 6 horas. Los precipitados generados se filtraron y se lavaron con 10,0 l de MeOH. Los sólidos filtrados se secaron en estufa de vacío a 40 °C durante 48 horas. Rendimiento: 146 g (94,6 %).

15 Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma cristalina preparada en el Ejemplo 16 se muestran en la FIG. 29.

20 Los picos que tienen una intensidad relativa (I/I<sub>0</sub>) del 3 % o superior en el espectro de PXRD de la forma cristalina anterior se muestran en la siguiente Tabla 20. Para los picos con una proporción de I/I<sub>0</sub> igual o superior al 10 %, los ángulos de difracción eran de 9,2°, 12,7°, 13,8° y 26,5° (2 $\theta$   $\pm$  0,2°).

Tabla 20

2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)	2θ (±0,2)	Valor d (Å)	I/I <sub>o</sub> (%)
4,6	19,1	7	25,9	3,4	8
9,2	9,6	20,9	26,2	3,4	4,9
12,7	7,0	12	26,5	3,4	20,3
12,9	6,9	5,9	27,0	3,3	6,9
13,4	6,6	5,4	27,9	3,2	4,6
13,8	6,4	100	30,3	3,0	4,4
14,4	6,1	3,7	30,8	2,9	3,4
23,1	3,8	4,5	39,3	2,3	4,6
23,4	3,8	5,1	----	----	----

Ejemplo comparativo 1: Preparación de una forma amorfa de la base libre del compuesto de Fórmula (I)

Se preparó una forma amorfa del compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el método divulgado en el documento WO 2013/100632 al que se hace referencia en el presente documento.

Análisis de las características

Los resultados del análisis de PXRD de la forma amorfa preparada en el Ejemplo comparativo 1 se muestran en la FIG. 30.

La forma amorfa no mostró ningún patrón de difracción particular en un espectro de PXRD.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de una forma amorfa del compuesto de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

Se cargaron en un reactor 5 g de sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) (100,2 % de ensayo, 12,0 % de H<sub>2</sub>O), a continuación, se añadieron 25 ml de DMSO. La mezcla en suspensión se calentó hasta 130 °C durante 1,5 h para formar una solución transparente de color amarillo. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25 °C. Se añadieron 50 ml de acetona gota a gota durante 15 min a 20-25 °C para formar una suspensión, el sólido resultante se agitó durante 18 h a 20-25 °C, y a continuación la suspensión se filtró y se lavó con 50 ml de acetona. Los sólidos filtrados se secaron en estufa de vacío a 50 °C durante 24 horas. Rendimiento: 4,26 g (85 %), humedad: 5,5 %, disolvente residual: DMSO al 12 %.

La FIG. 31 muestra el patrón de PXRD caracterizado por la ausencia de picos agudos y que denota la forma amorfa del bis-clorhidrato de Fórmula (I).

La FIG. 32 muestra una superposición de patrones de PXRD para las formas cristalinas I a VI del bis-clorhidrato de Fórmula (I) y para el bis-clorhidrato amorfo de Fórmula (I).

Ejemplo de prueba 1: Ensayo de estabilidad forzado

A fin de comparar la estabilidad fisicoquímica entre la forma cristalina preparada en el Ejemplo 3 (Forma I del bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I)) y 16 (base libre cristalina de Fórmula (I)), y la forma amorfa preparada en el Ejemplo comparativo 1, se realizó una prueba de estabilidad forzada almacenando las muestras a 60 °C, durante distintos períodos de tiempo de hasta 4 semanas. Los resultados se resumen en la Tabla 21 a continuación.

Tabla 21

Compuesto	Elementos de prueba (% de A según la HPLC)	Inicial	1 día	3 días	7 días	2 semanas	4 semanas
Ejemplo 3	Pureza (%)	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8
	Impurezas totales (%)	0,17	0,17	0,15	0,19	0,16	0,23

(continuación)

Compuesto	Elementos de prueba (% de A según la HPLC)	Inicial	1 día	3 días	7 días	2 semanas	4 semanas
Ejemplo 16	Pureza (%)	99,7	----	----	99,7	99,7	----
	Impurezas totales (%)	0,29	----	----	0,29	0,29	----
Ejemplo comparativo 1	Pureza (%)	99,7	99,7	99,7	99,6	99,5	99,3
	Impurezas totales (%)	0,32	0,30	0,31	0,38	0,485	0,68

5 Como se muestra en la Tabla 21 anterior, la forma cristalina de la base libre y la forma cristalina (Forma I) del diclorhidrato mostraron una estabilidad notablemente superior a la forma amorfa. La forma amorfa mostró un cambio de pureza al cabo de 7 días. Por lo tanto, puede observarse que las formas cristalinas de acuerdo con la presente invención muestran una estabilidad fisicoquímica superior a la forma amorfa.

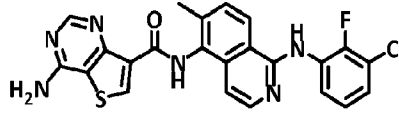
10 La estabilidad de la Forma I de bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I) se evaluó a los 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 24 en condiciones de 20 °C a 30 °C con una humedad relativa del 60 % y protegida de la luz. Los criterios de estabilidad fueron los siguientes. En cada intervalo de 3 a 24 meses, la Forma I del bis-clorhidrato cristalino de Fórmula (I) apareció en forma de un polvo de color marrón pálido a blanquecino. La identificación se realizó mediante los métodos IR, PXRD y HPLC descritos en el presente documento y los resultados se comunicaron como apta/no apta. La pureza se determinó mediante HPLC con impurezas conocidas a tiempos de retención relativos ("TRR") de 1,1, 1,7 y 2,1. Los resultados se muestran en la Tabla 22, donde "Inic." se refiere a inicial, "Iden" se refiere a la identificación, "Imp" se refiere a impureza, "C.I.N." se refiere a cualquier impureza no especificada, "I.T.N." se refiere a impureza total no especificada, "I.T." se refiere a impurezas totales y "N.D." se refiere a no detectada. Los resultados de la PXRD al inicio, 6 meses, 12 meses y 24 meses se representan en la FIG. 33.

Tabla 22

Prueba	Inic.	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Identidad							
IR	apta	----	apta	----	Apta	----	----
PXRD	apta	----	apta	----	Apta	----	----
HPLC	apta	apta	apta	apta	apta	apta	apta
Pureza							
Pureza	99,9 %	99,8 %	99,8 %	99,8 %	99,8 %	99,9 %	99,8 %
Imp 1	0,01 %	0,02 %	0,03 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %
Imp TRR de 1,1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Imp TRR de 1,7	0,08 %	0,08 %	0,08 %	0,08 %	0,02 %	0,02 %	0,02 %
Imp TRR de 2,1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C.I.N.	0,04 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,06 %	0,06 %	0,06 %
I.T.N.	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,09 %	0,09 %	0,11 %
I.T.	0,14 %	0,15 %	0,16 %	0,16 %	0,14 %	0,13 %	0,16 %

REIVINDICACIONES

1. La sal de bis-clorhidrato del compuesto de Fórmula (I) en forma cristalina:



Fórmula (I)

en donde la forma cristalina es la Forma I del polimorfo **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos seleccionados de entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta$  de  $5,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,51^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,53^\circ \pm 0,2^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ .

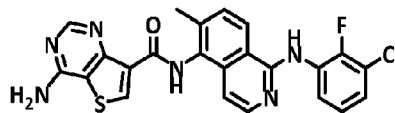
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta$  de  $5,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,68^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,89^\circ \pm 0,2^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ .

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde la sal de bis-clorhidrato es un trihidrato.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 para usar en el tratamiento de una enfermedad de crecimiento celular anormal en un mamífero, en donde la enfermedad de crecimiento celular anormal está provocada por la activación anormal de una proteína cinasa, comprendiendo el método administrar al mamífero la composición farmacéutica de la reivindicación 4.

6. Un método para preparar la Forma I del polimorfo de sal de bis-clorhidrato cristalina de un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

comprendiendo el método:

- (a) añadir un disolvente alcohólico a la base libre del compuesto de Fórmula (I) para formar una mezcla;
- (b) añadir de 2 a 3 equivalentes de ácido clorhídrico a cada equivalente de base libre de Fórmula (I) en la mezcla obtenida en la etapa (a) para formar una suspensión que contenga sal de bis-clorhidrato cristalina sólida de Fórmula (I); y
- (c) aislar la sal de bis-clorhidrato cristalina sólida de Fórmula (I) de la suspensión.

7. El método de la reivindicación 6, en donde:

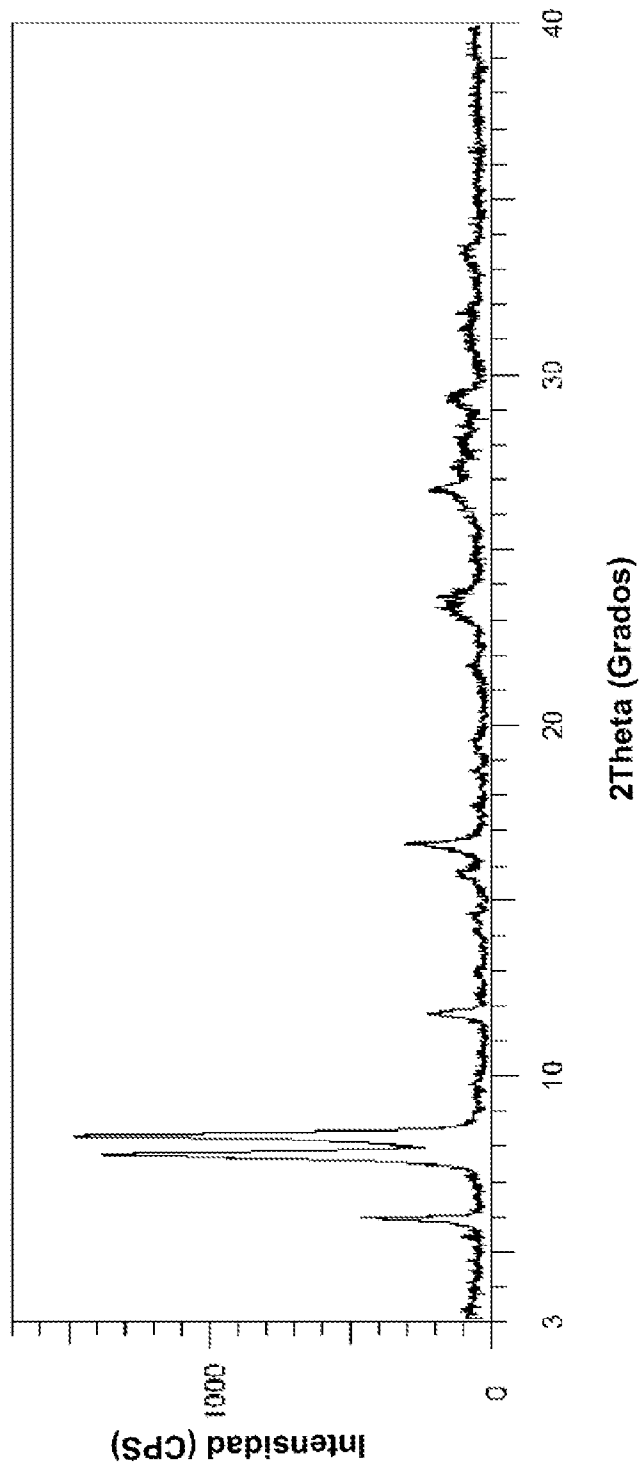
- el disolvente alcohólico es etanol, y
- el método comprende además secar la sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I) aislada,

en donde la sal de bis-clorhidrato cristalina de Fórmula (I) secada se expone a aire que contiene vapor de agua.

8. El método de la reivindicación 7, en donde la Forma I del polimorfo se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos seleccionados entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta$  de  $5,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,80^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,68^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,22^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,69^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,51^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $29,53^\circ \pm 0,2^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ .

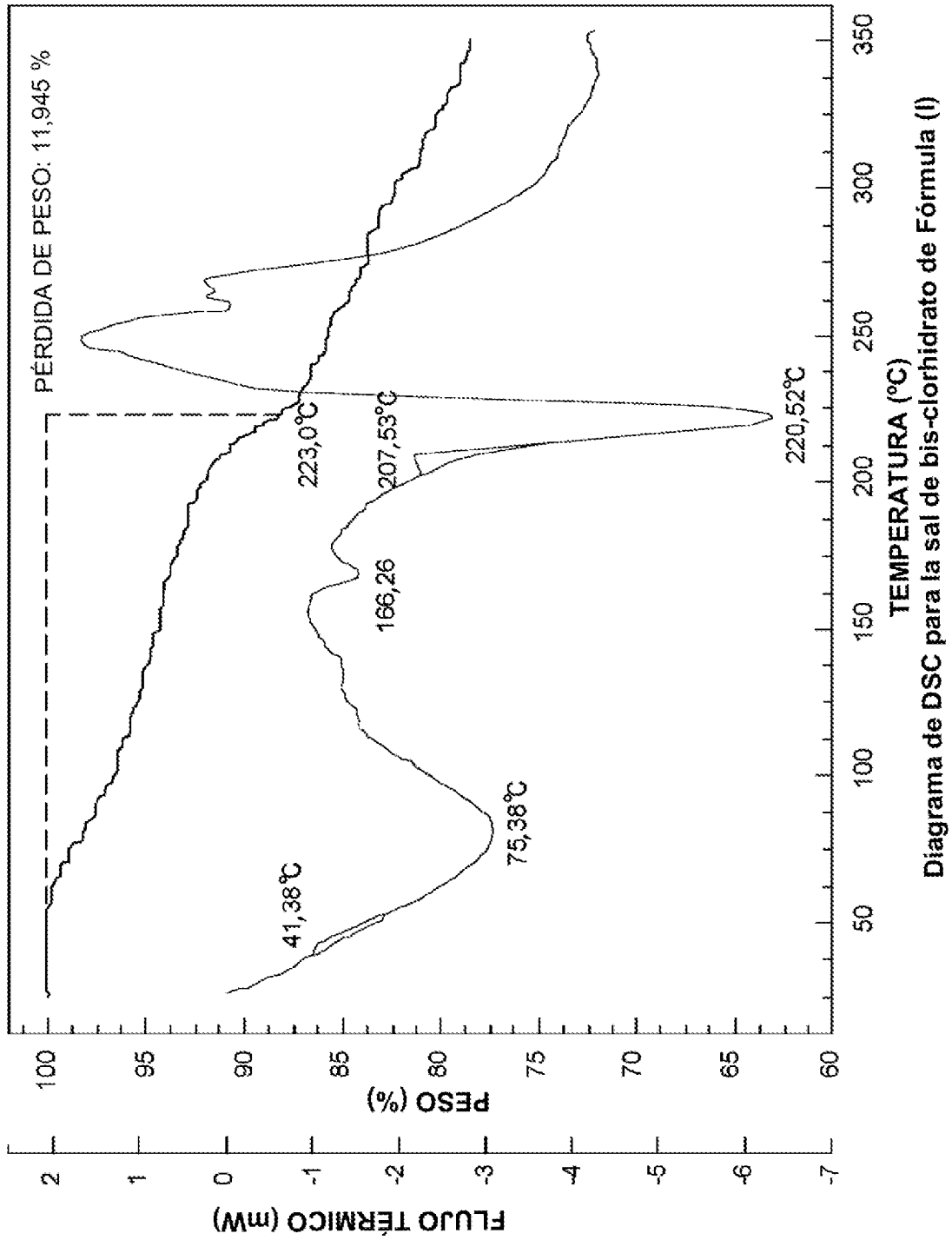
9. El método de la reivindicación 8, en donde la Forma I del polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene tres o más picos seleccionados de entre aquellos en valores de ángulo de difracción  $2\theta$  de  $5,89^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $7,77^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,31^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,68^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,89^\circ \pm 0,2^\circ$ , cuando se irradia con una fuente de luz Cu-K $\alpha$ .

[Fig. 1]



Patrón de PXRD para la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 2]



[Fig. 3]

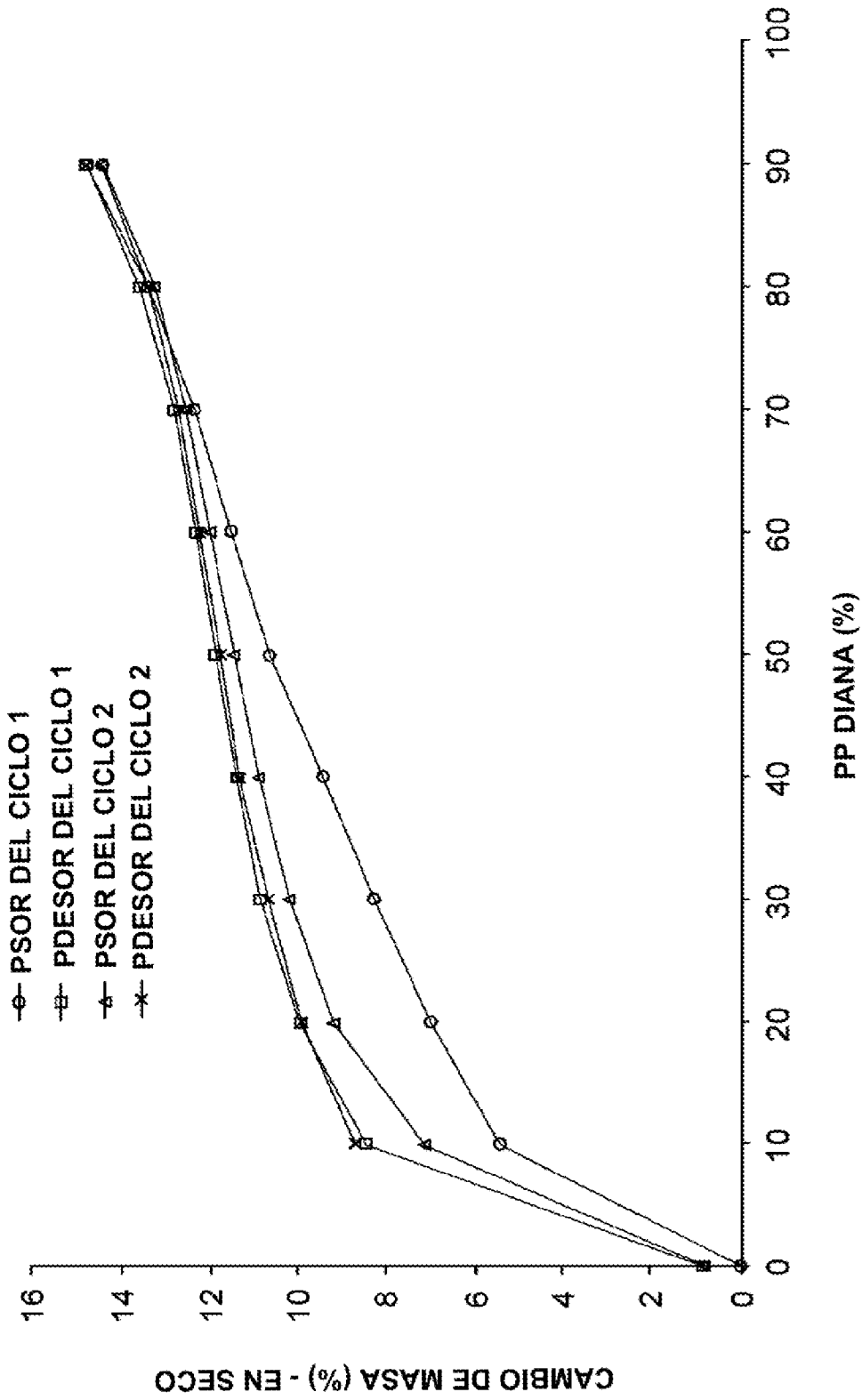
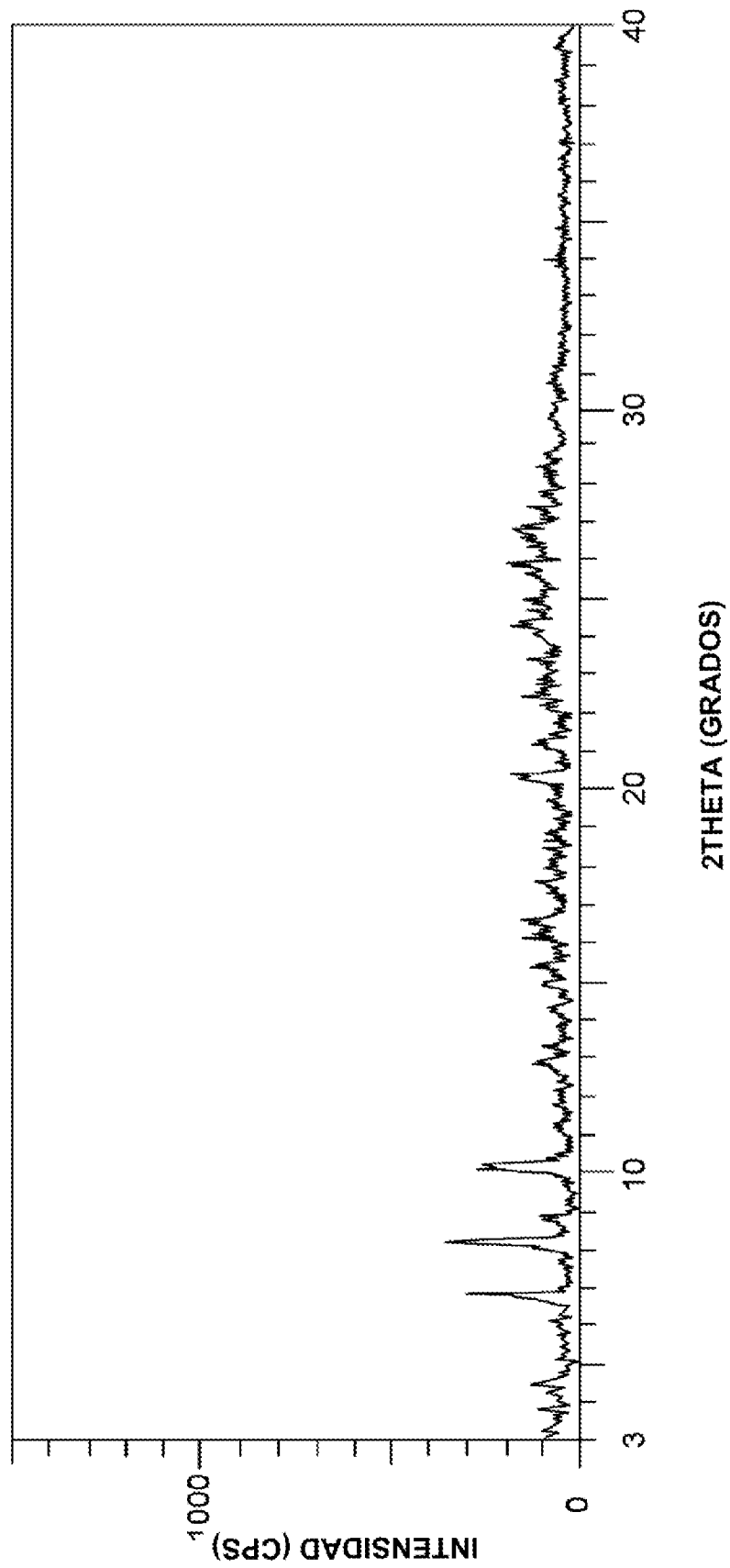
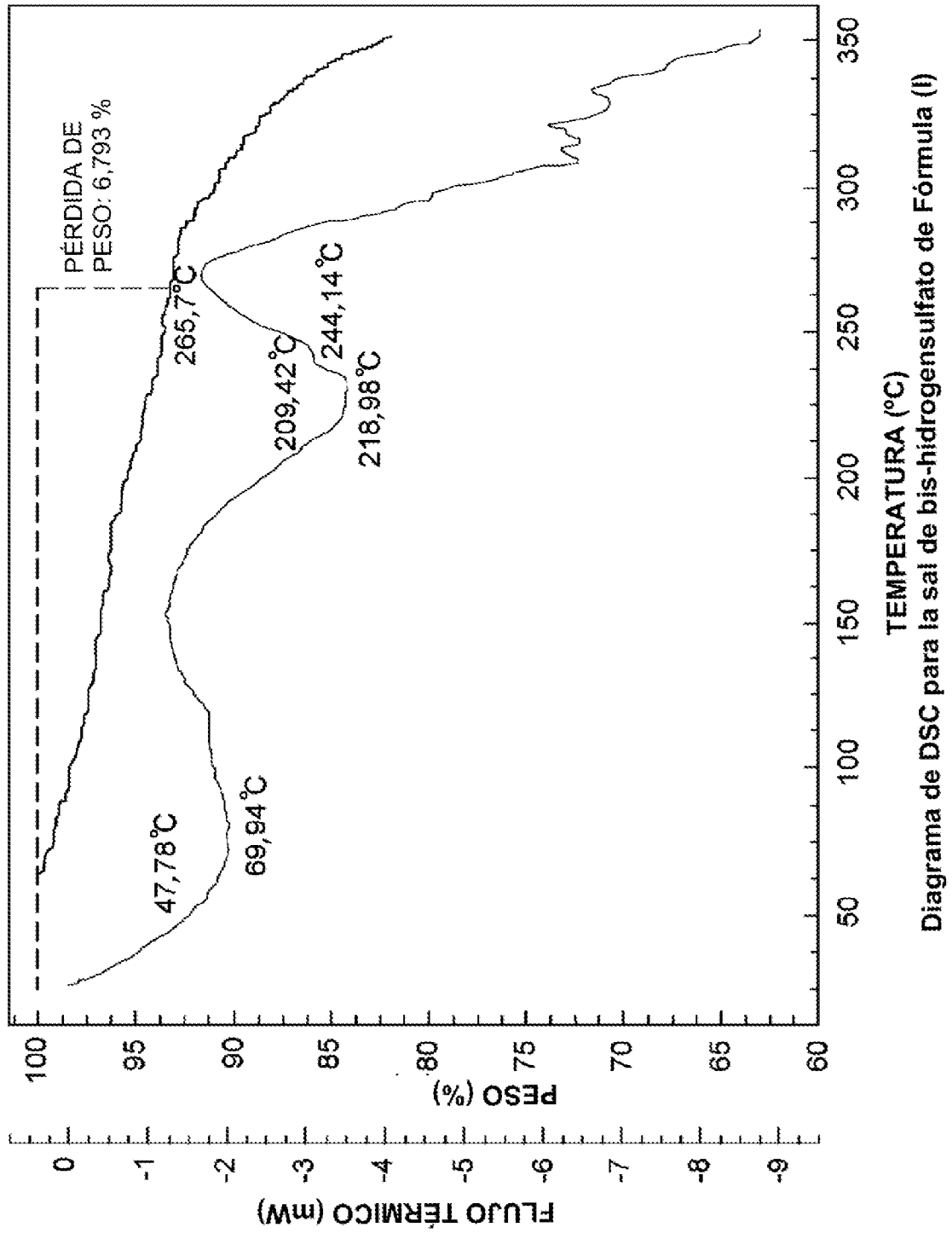


Diagrama isotérmico de DVS para la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

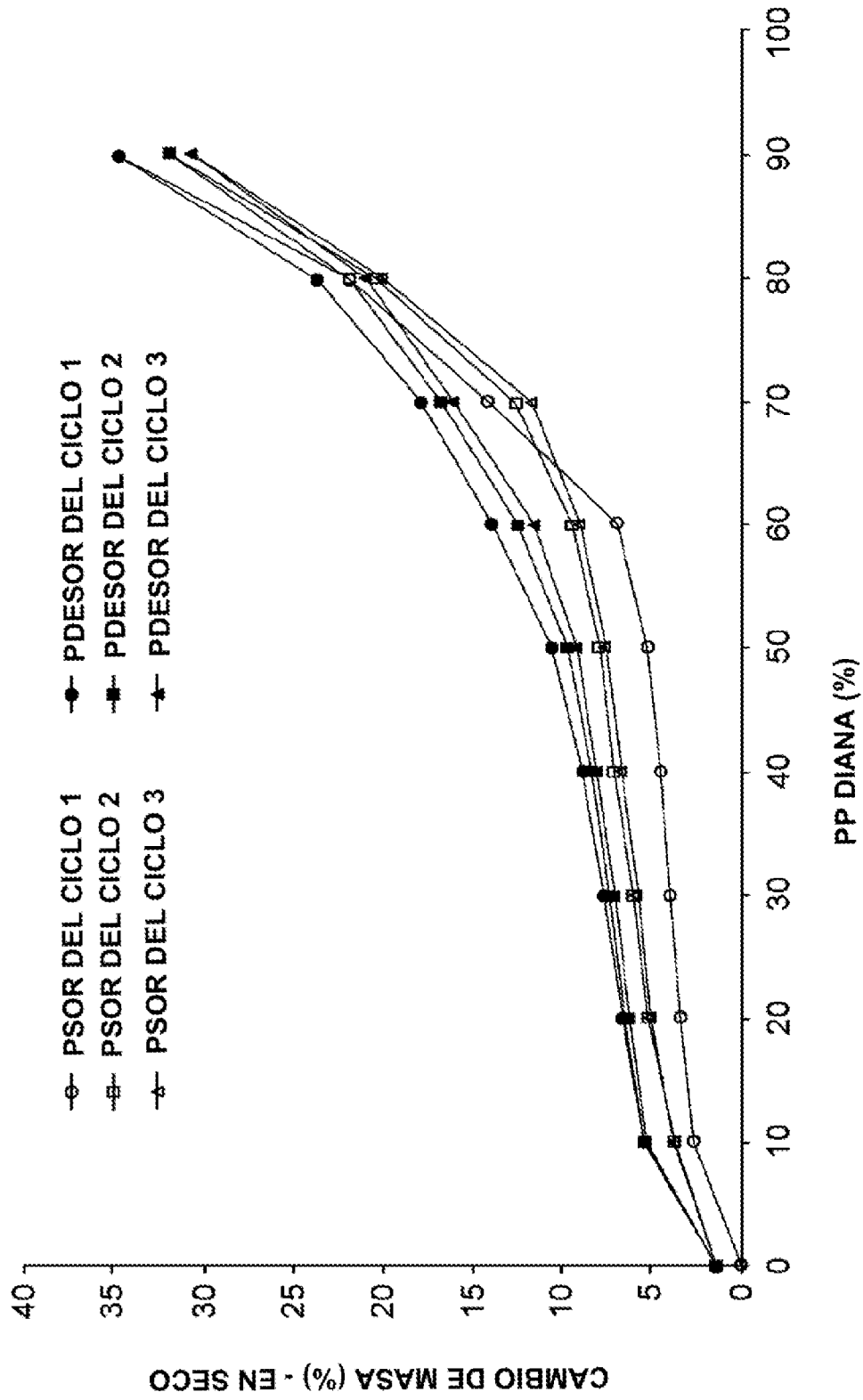
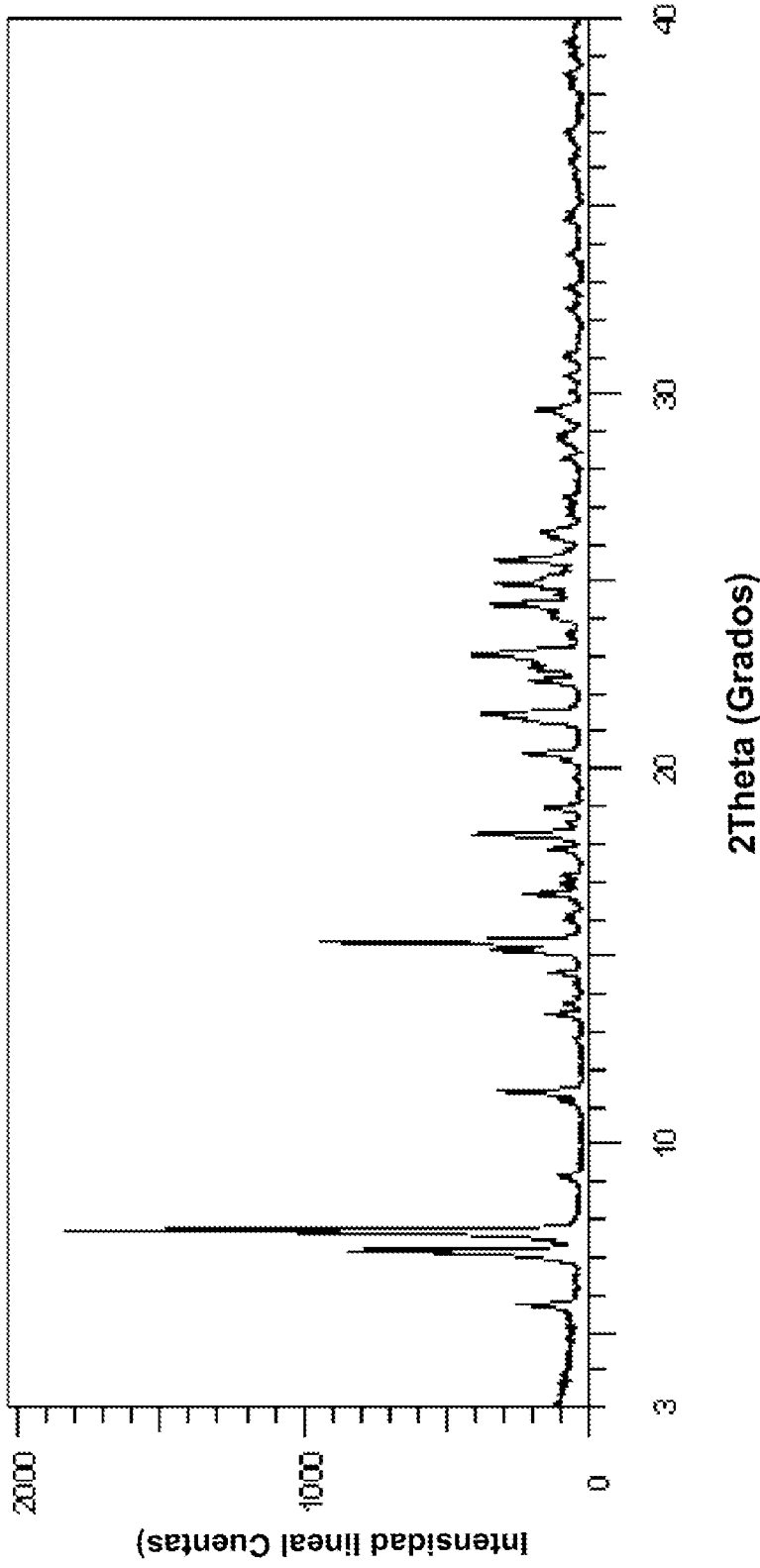


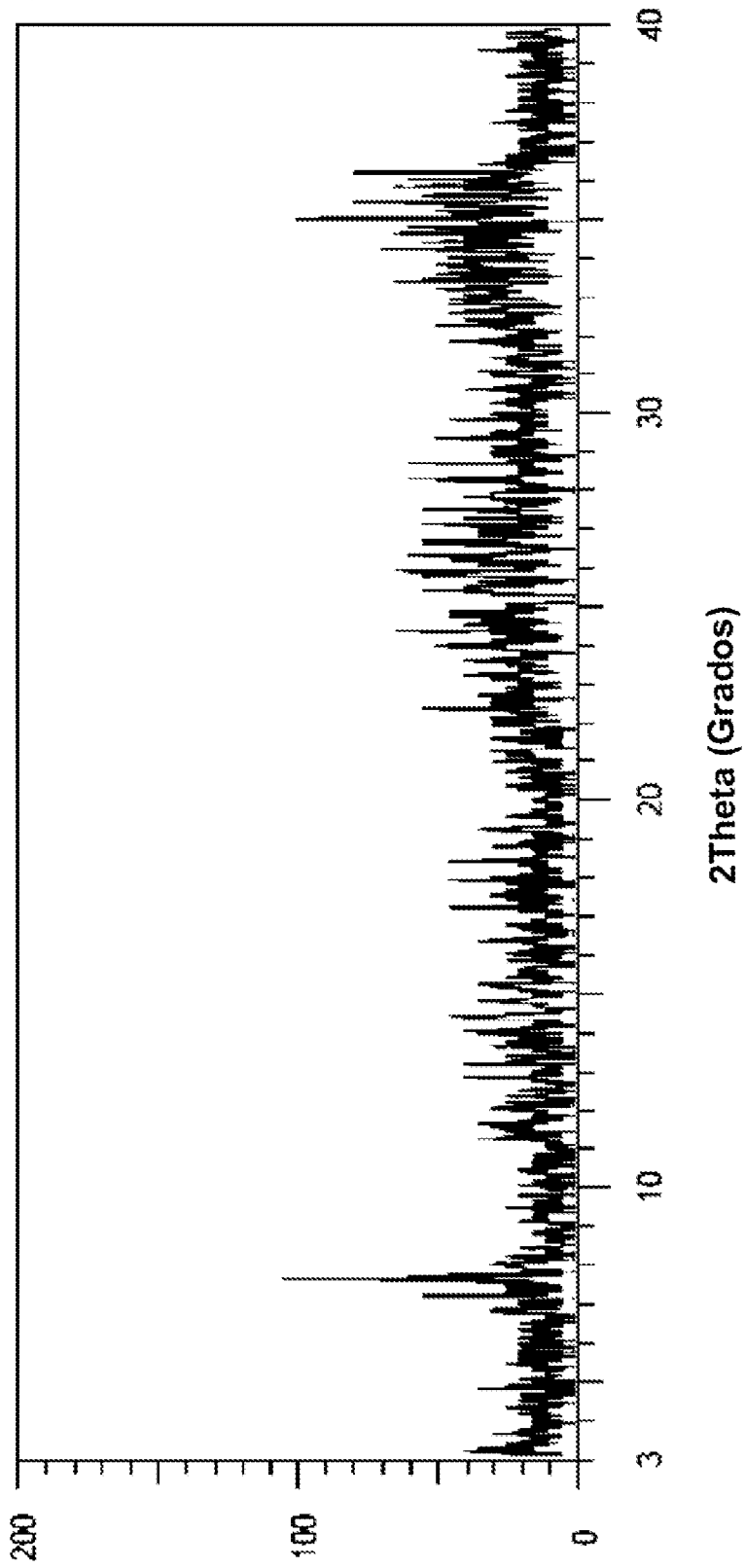
Diagrama de DVS para la sal de bis-hidrogensulfato de Fórmula (I)

[Fig. 7]



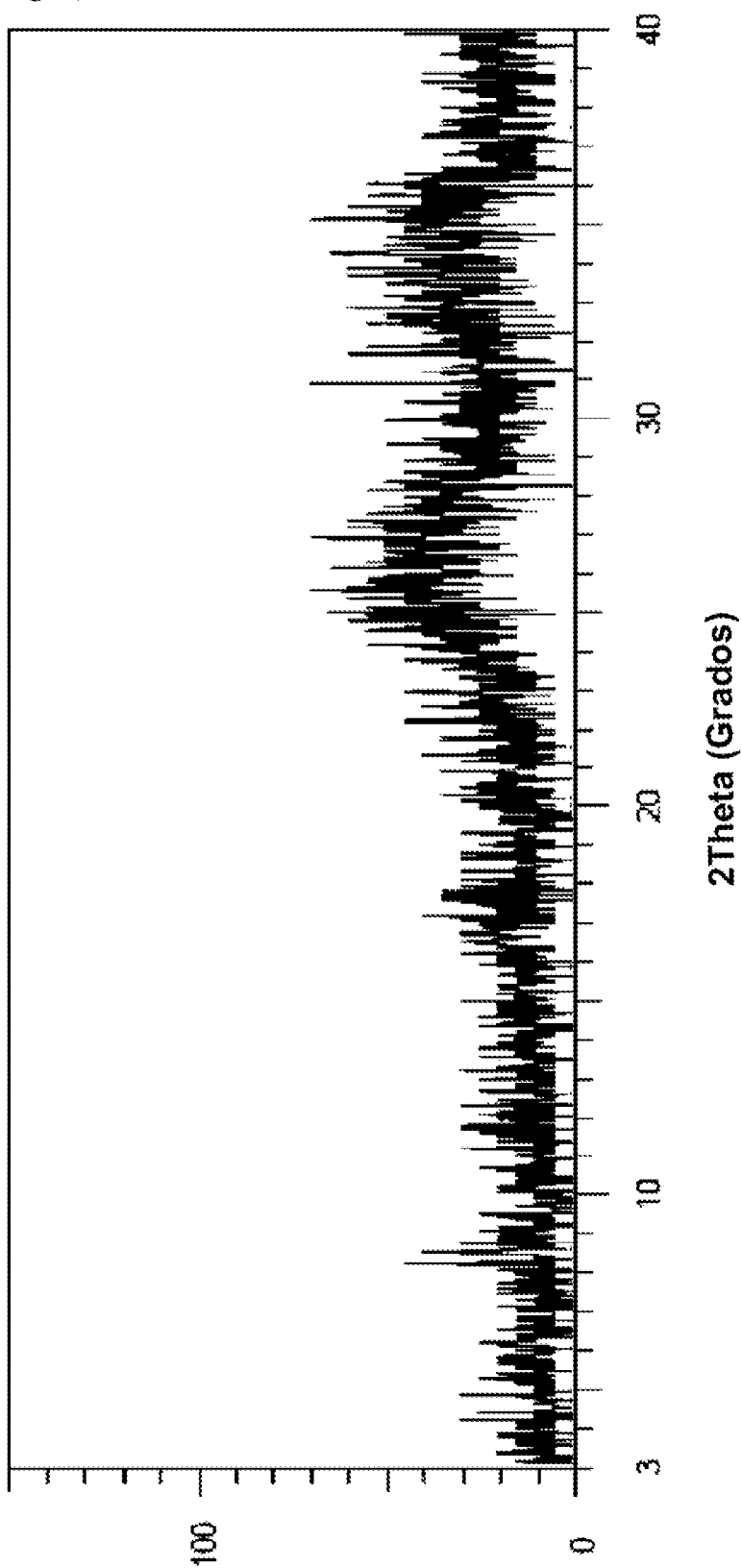
Patrón de PXRD para la sal de bis-metanosulfonato de Fórmula (I)

[Fig. 8]



Patrón de PXRD para la sal de bis-benzenosulfonato de Fórmula (I)

[Fig. 9]



Patrón de PXRD para la sal de bis-bromhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 10]

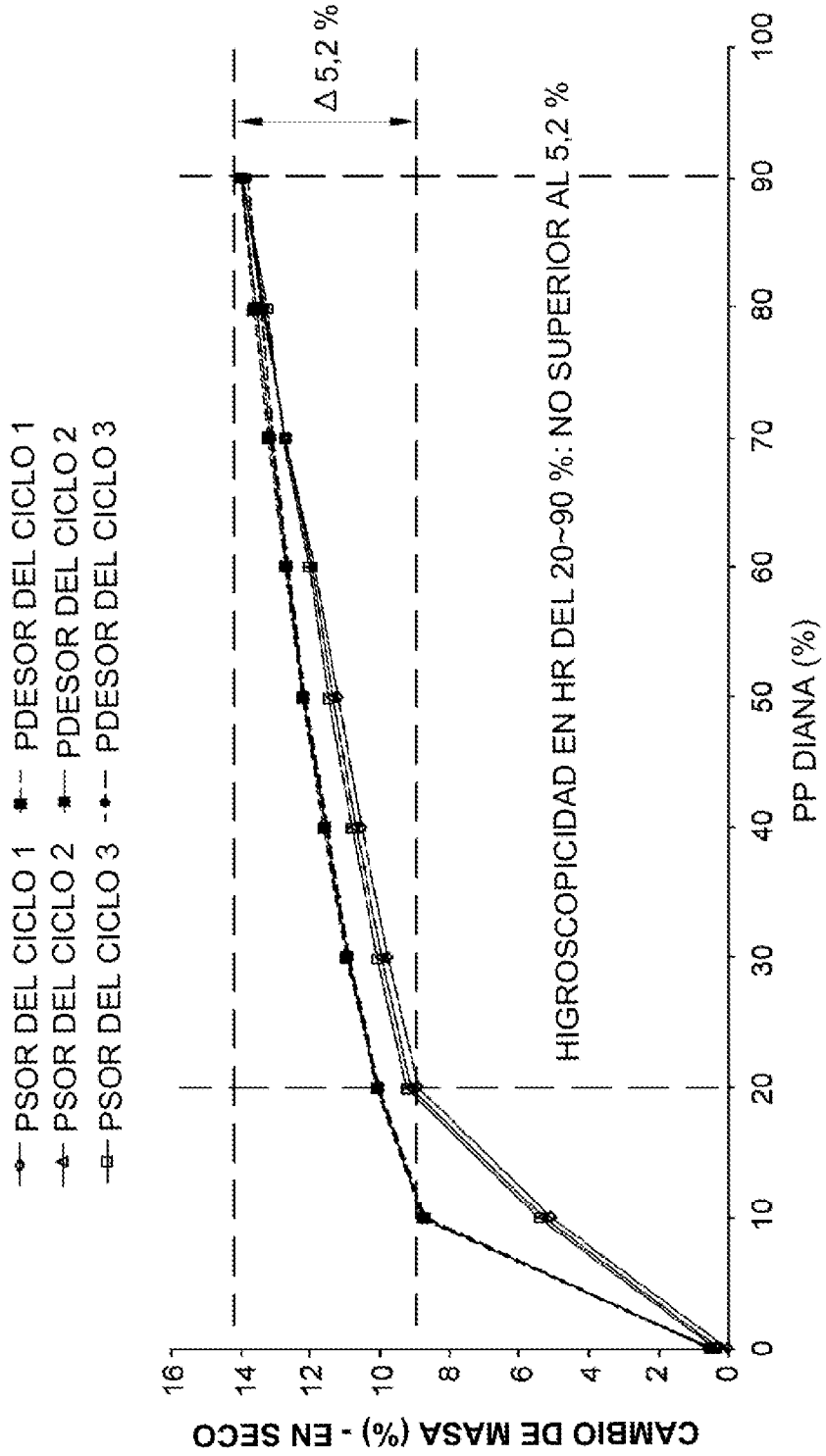


Diagrama de DVS para la Forma I del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 11]

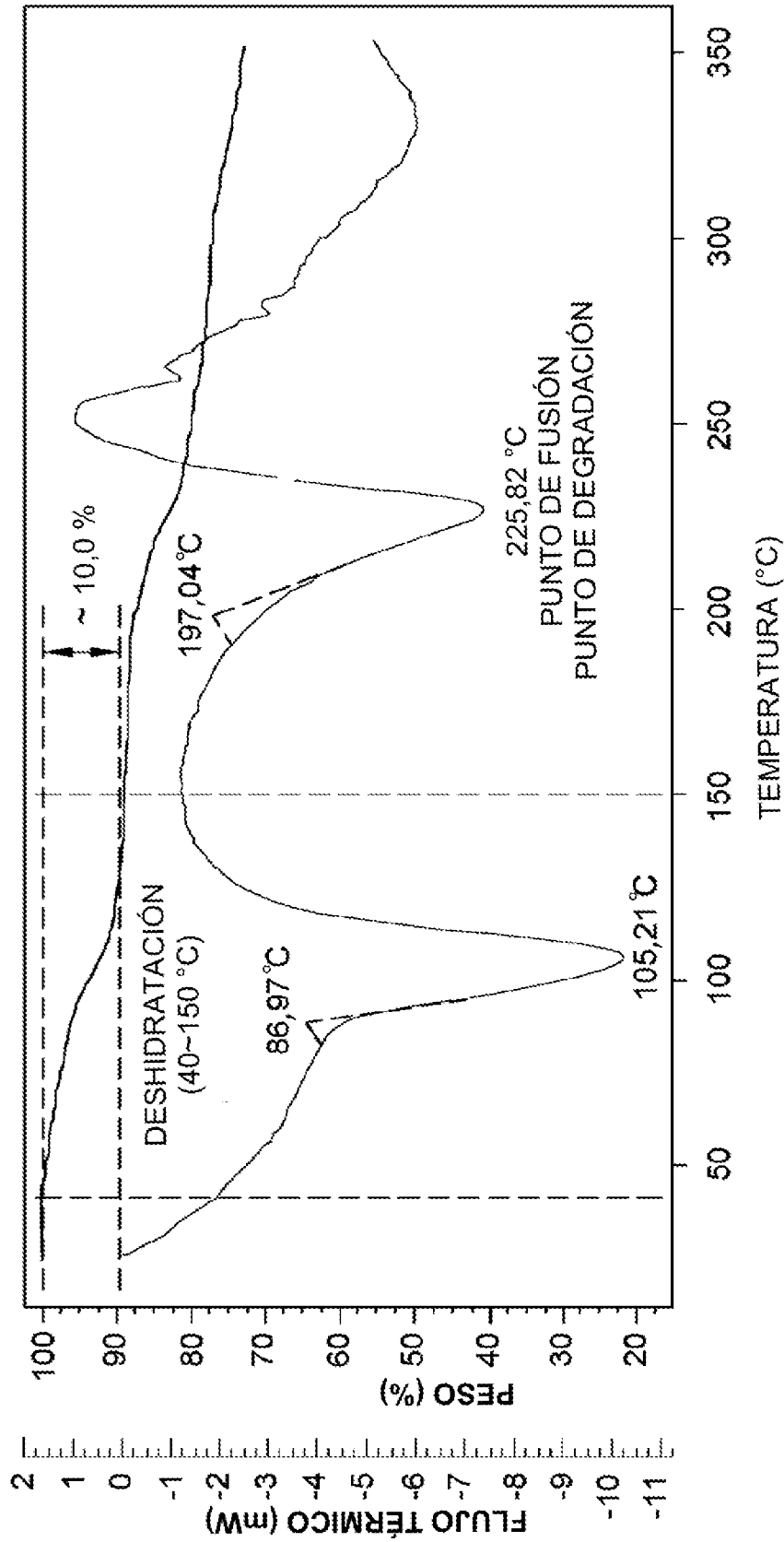


Diagrama de DSC para la Forma I del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 12]

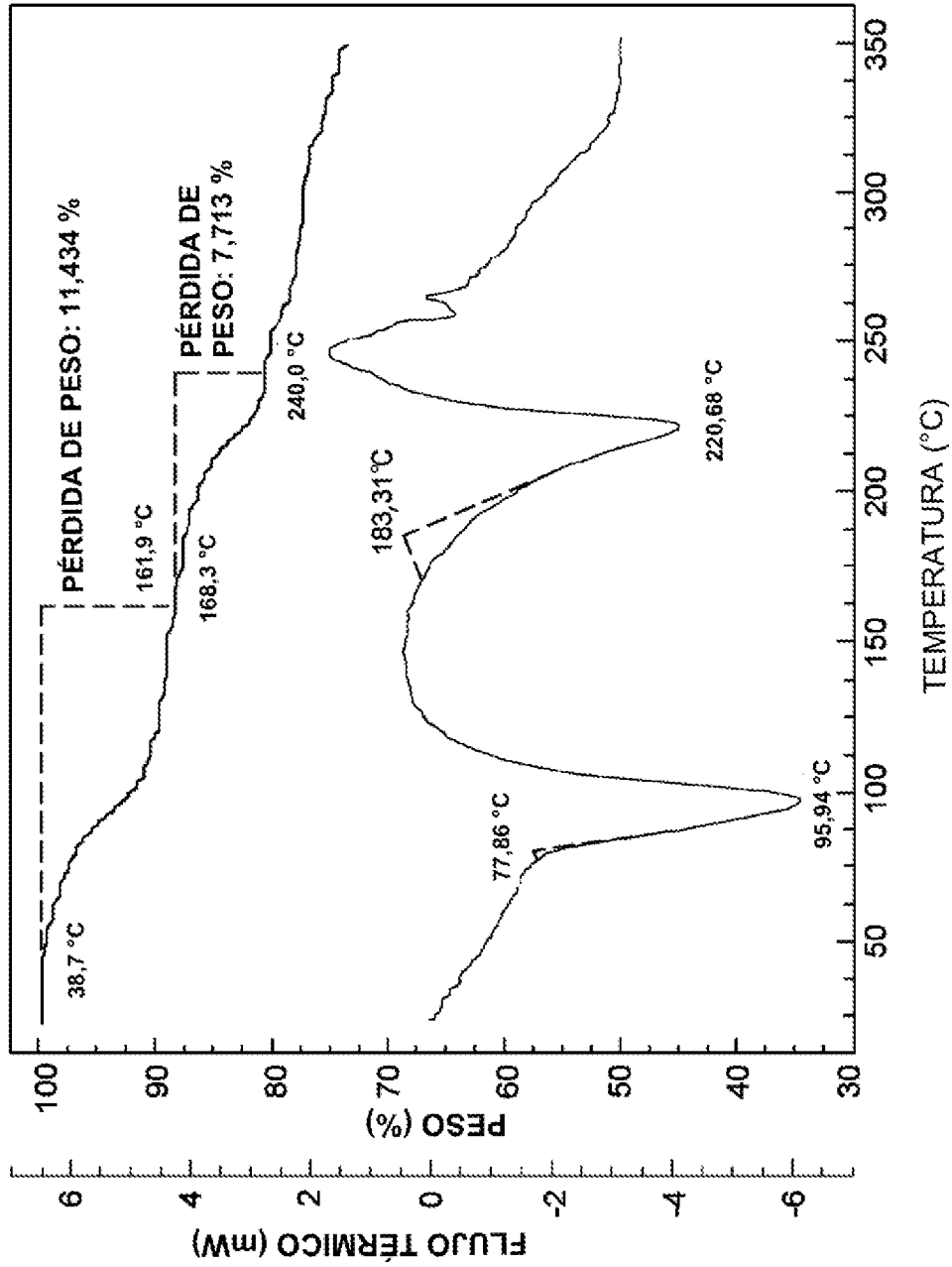


Diagrama de DSC para la Forma I del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 13]

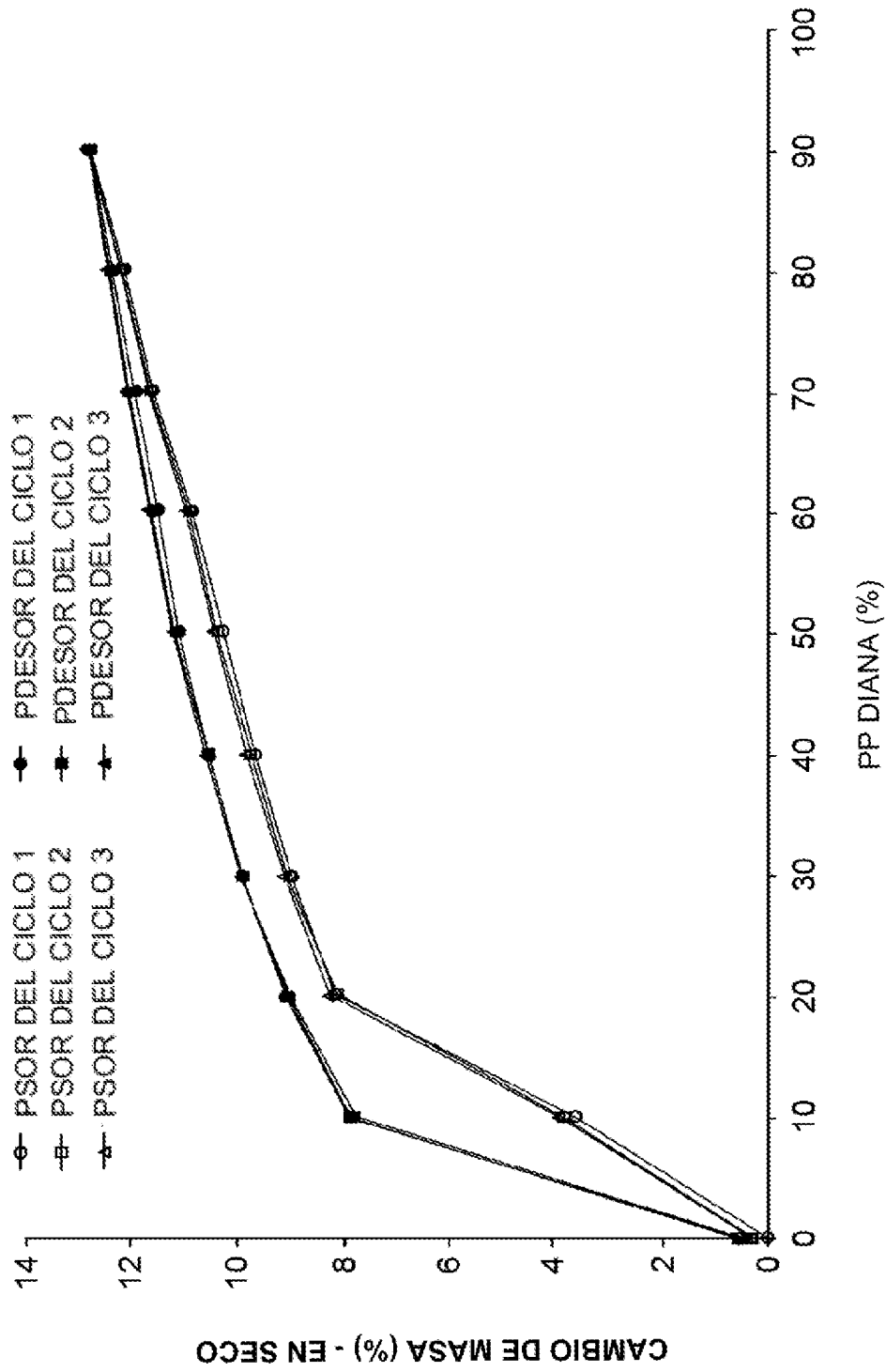
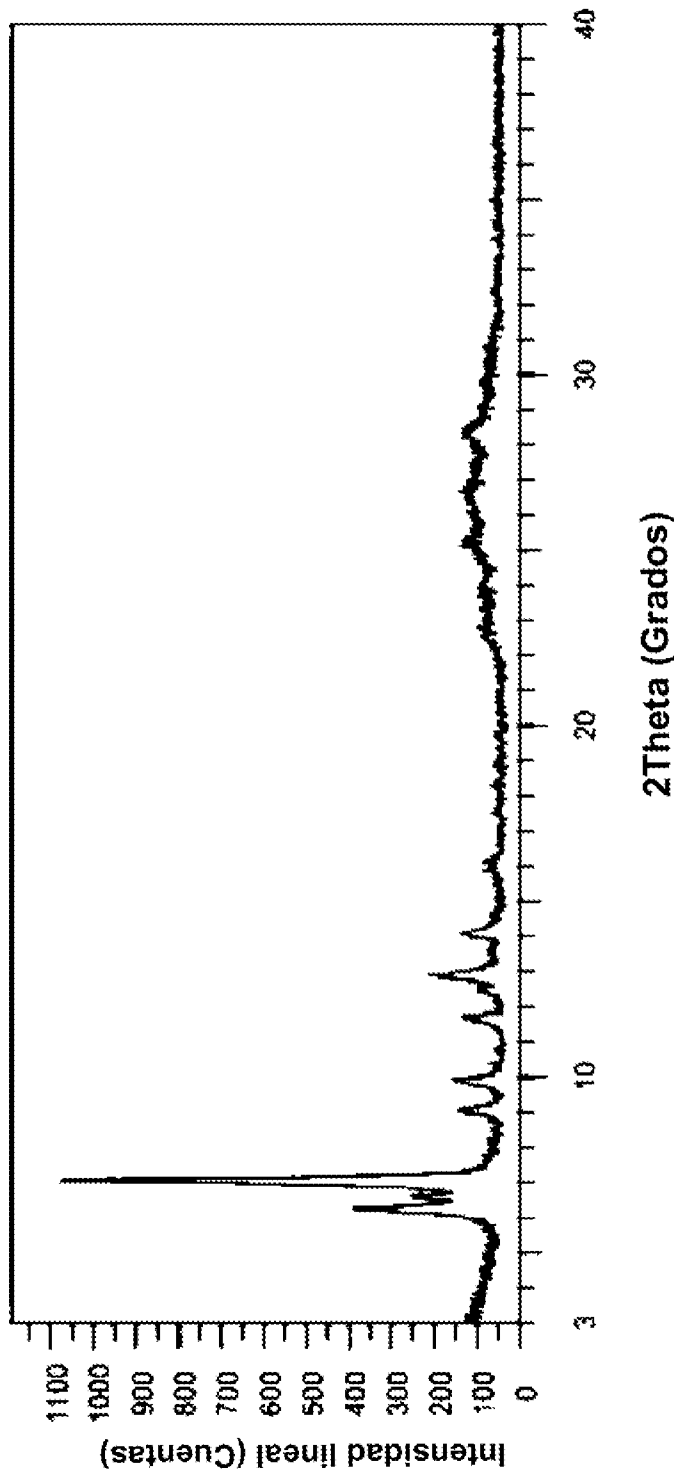


Diagrama de DVS para la Forma I del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 14]



Patrón de PXRD para la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 15]

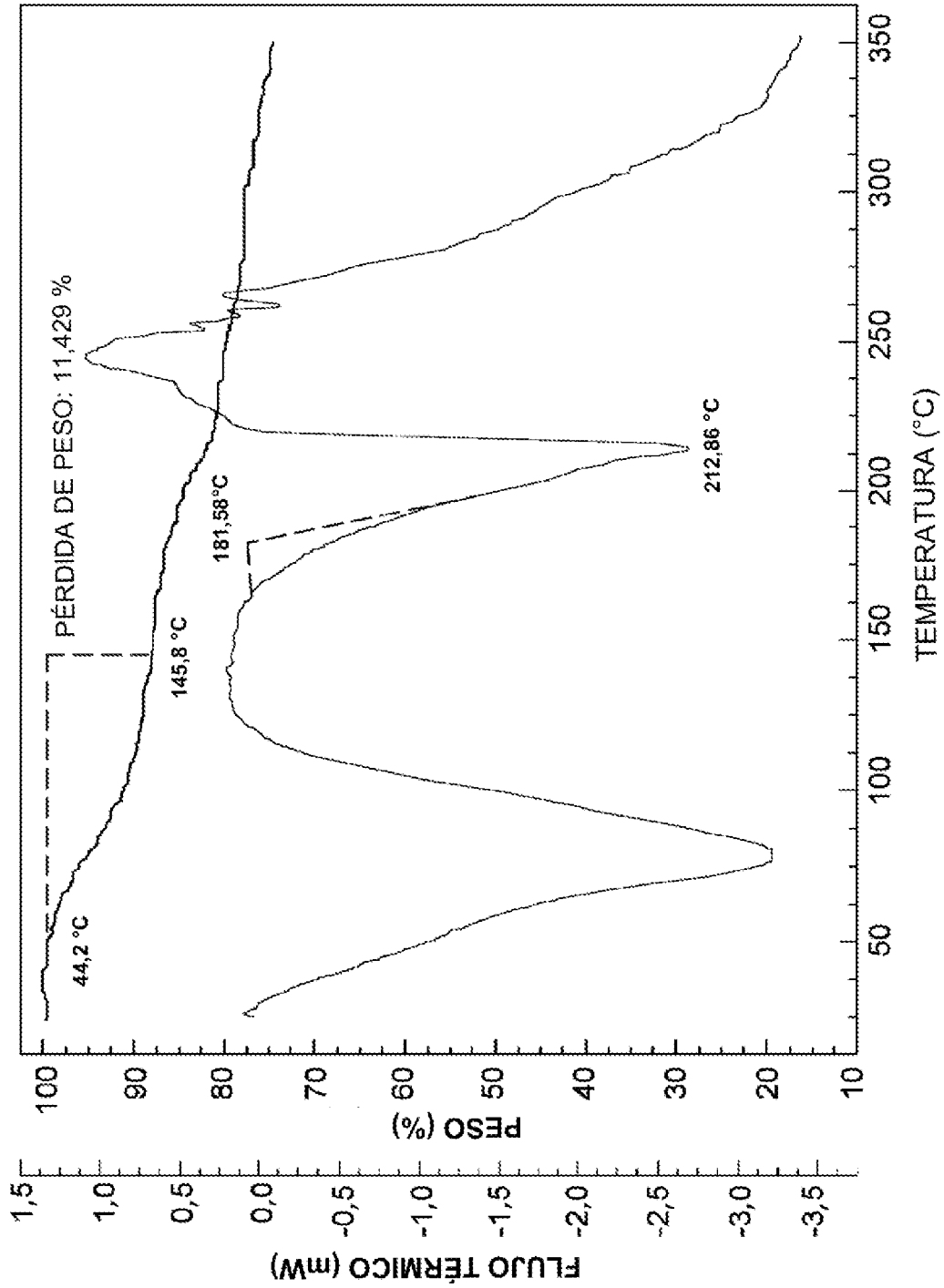


Diagrama de DSC para la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 16]

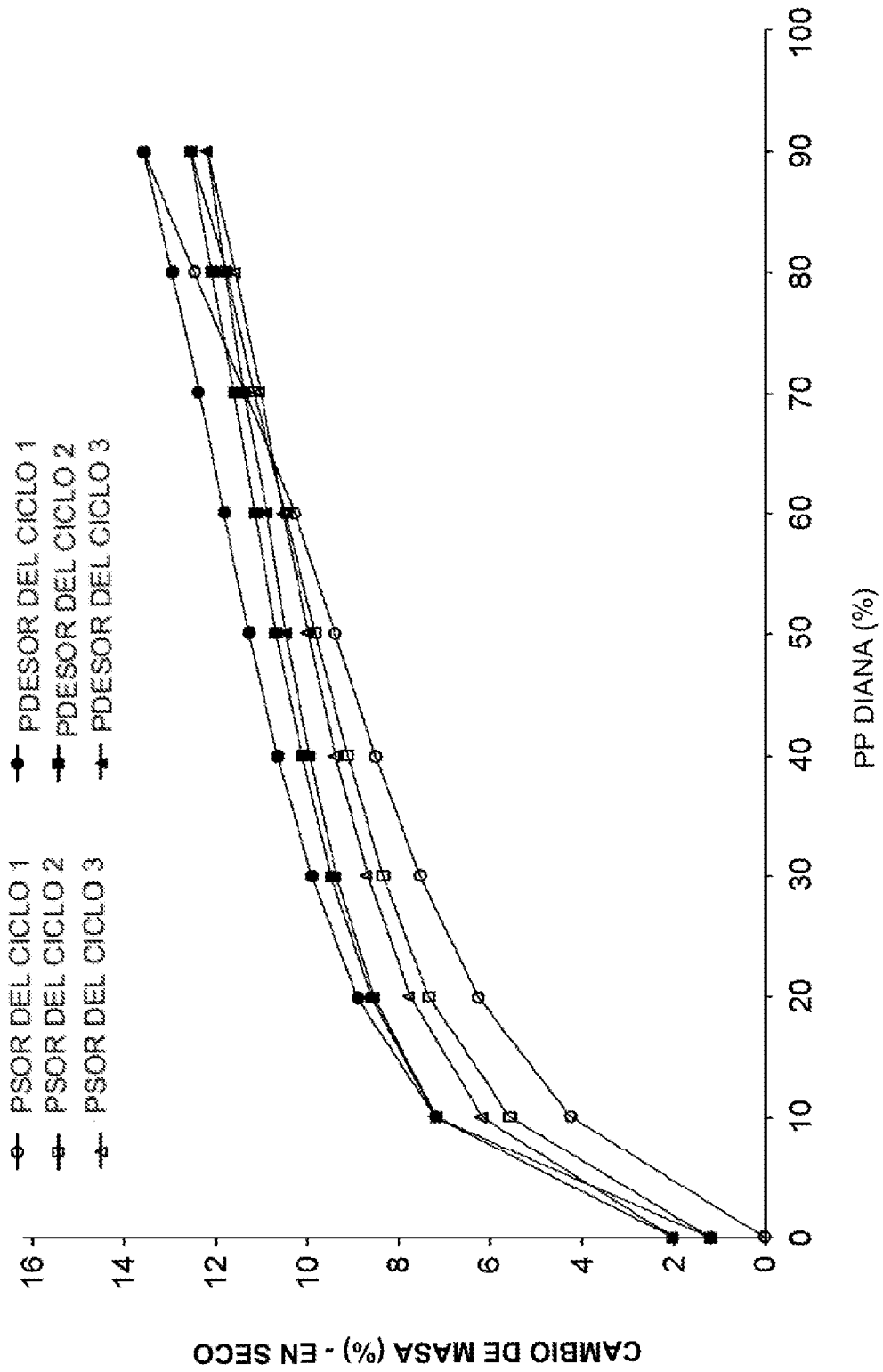
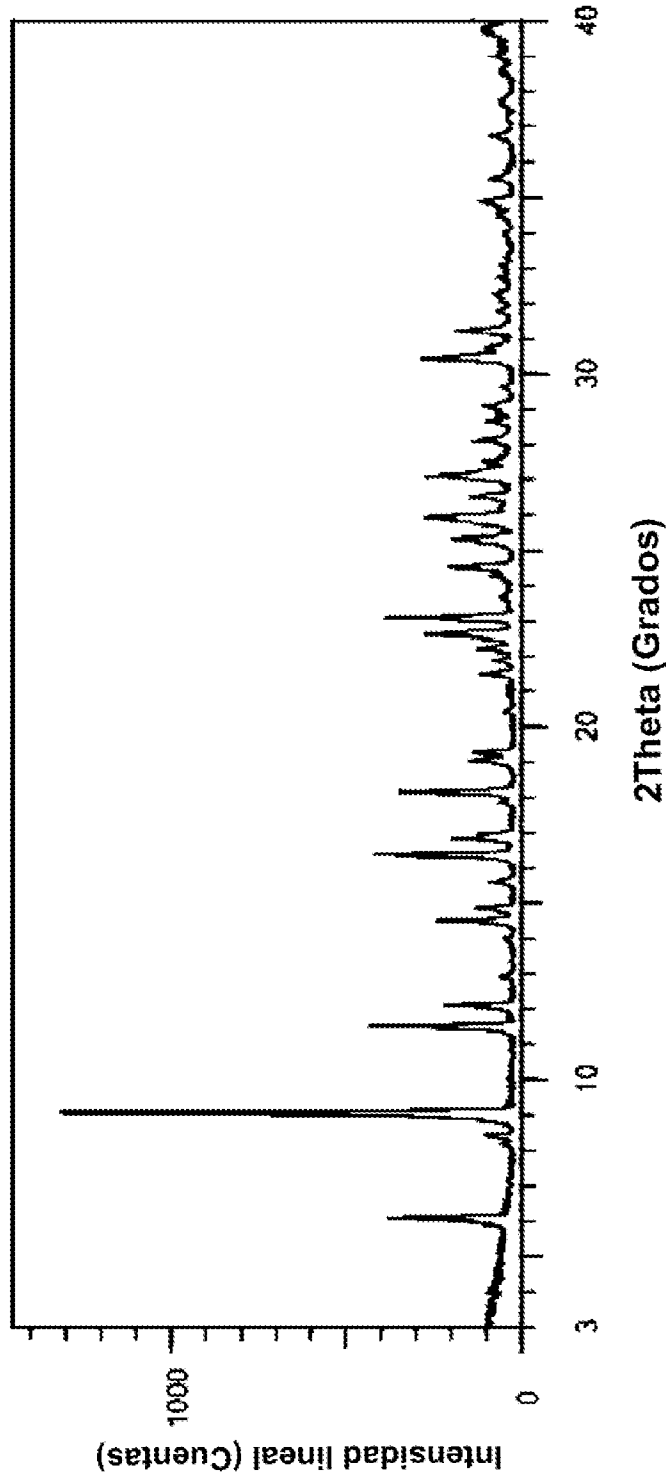


Diagrama de DVS para la Forma II del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 17]



Patrón de PXRD para la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 18]

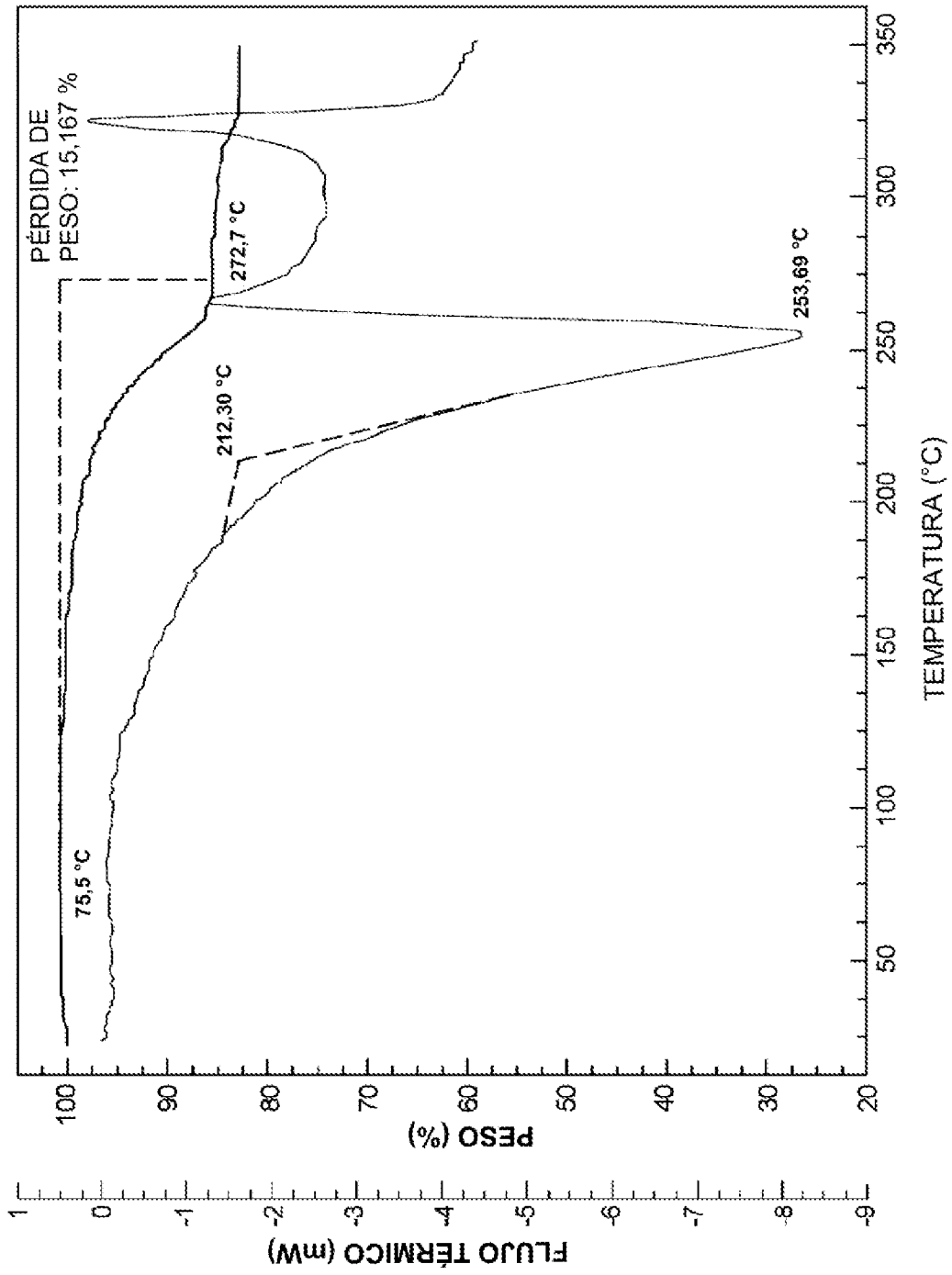


Diagrama de DSC para la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 19]

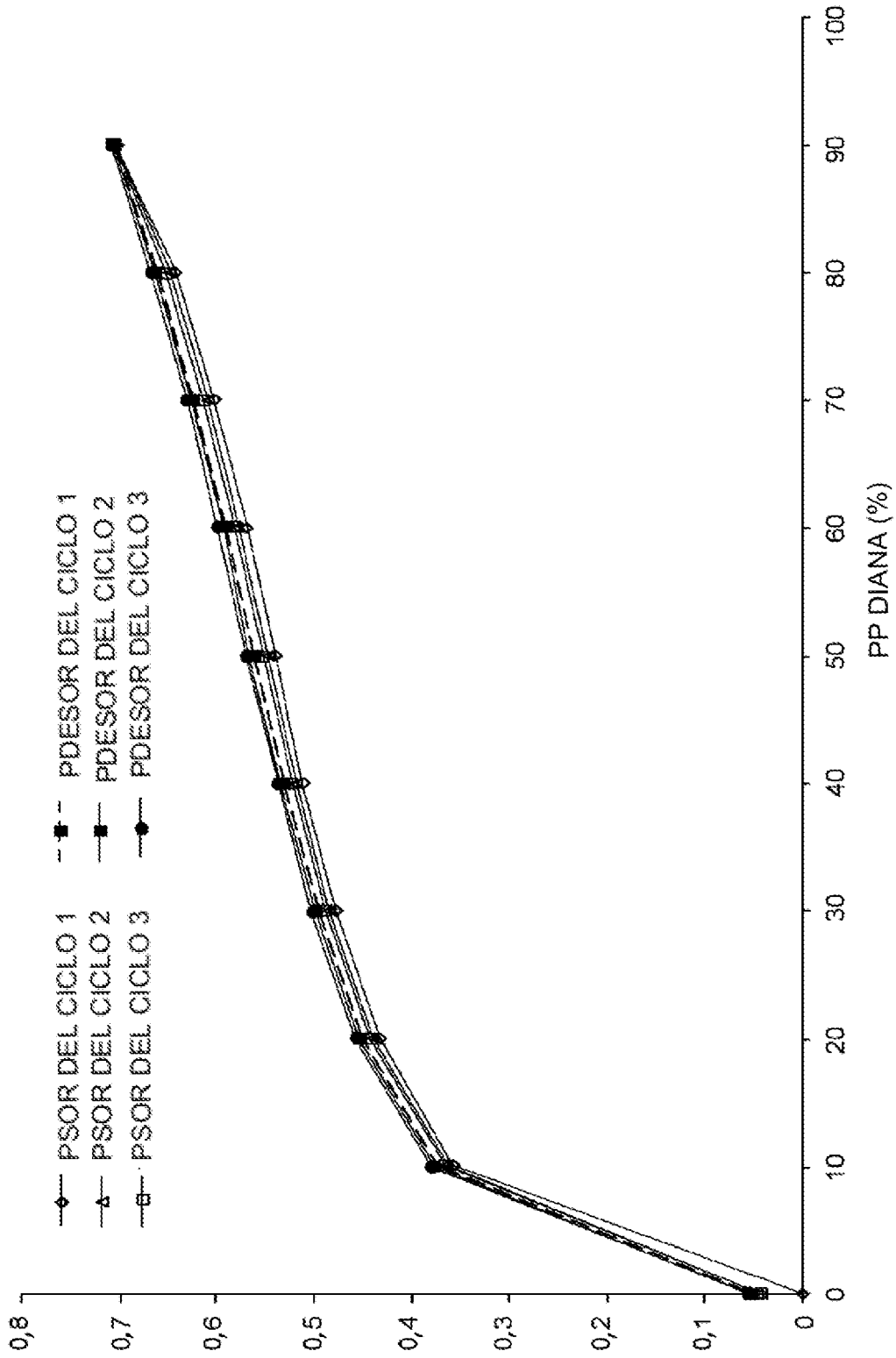
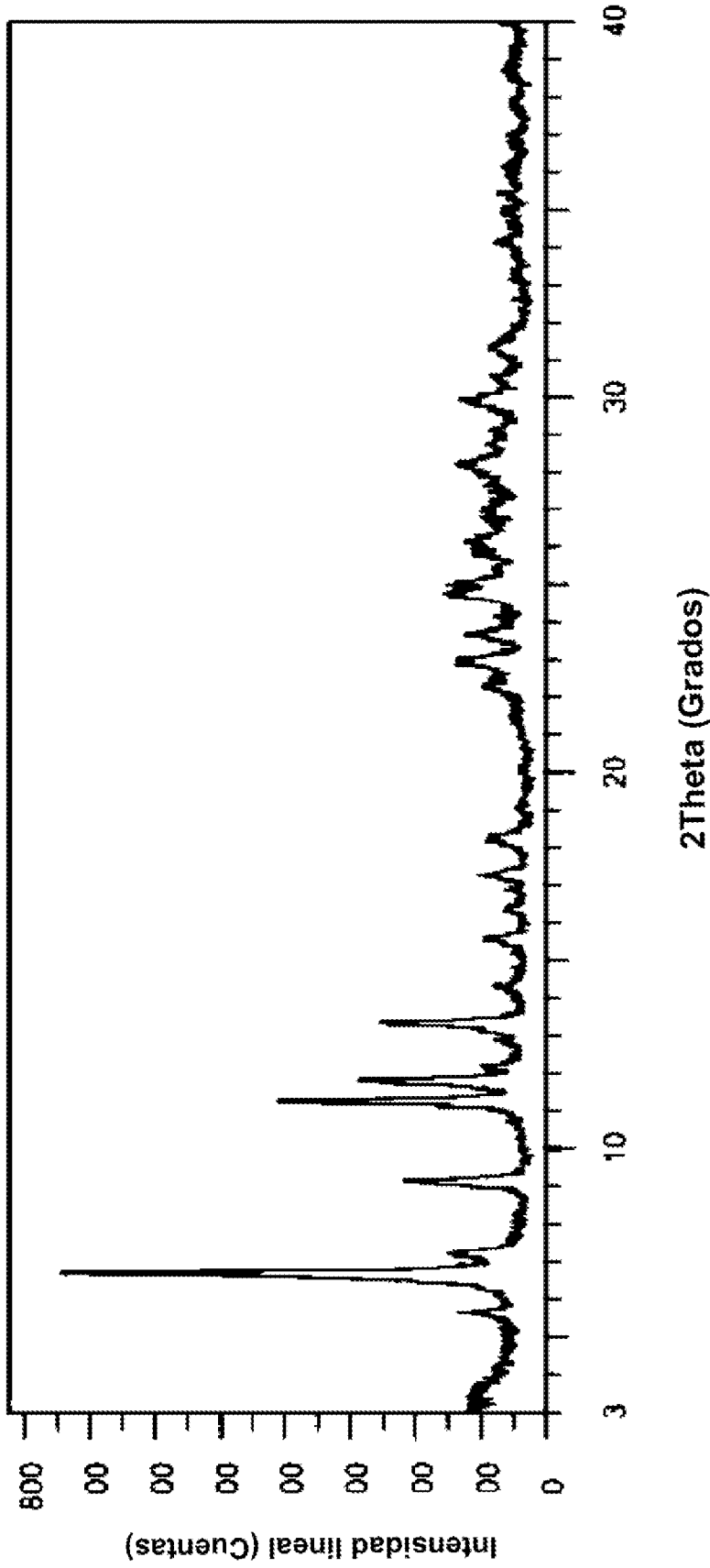


Diagrama de DVS para la Forma III del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 20]



Patrón de PXRD para la Forma IV del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 21]

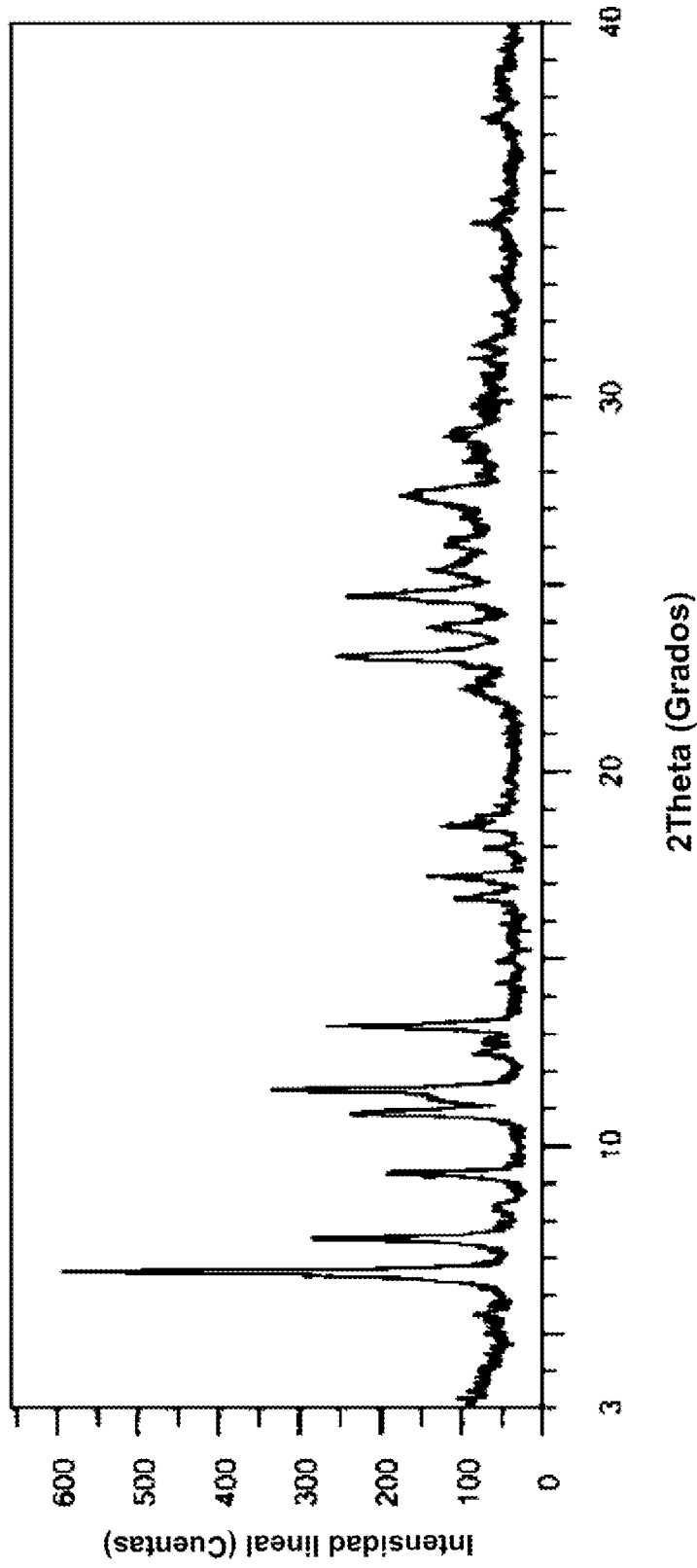
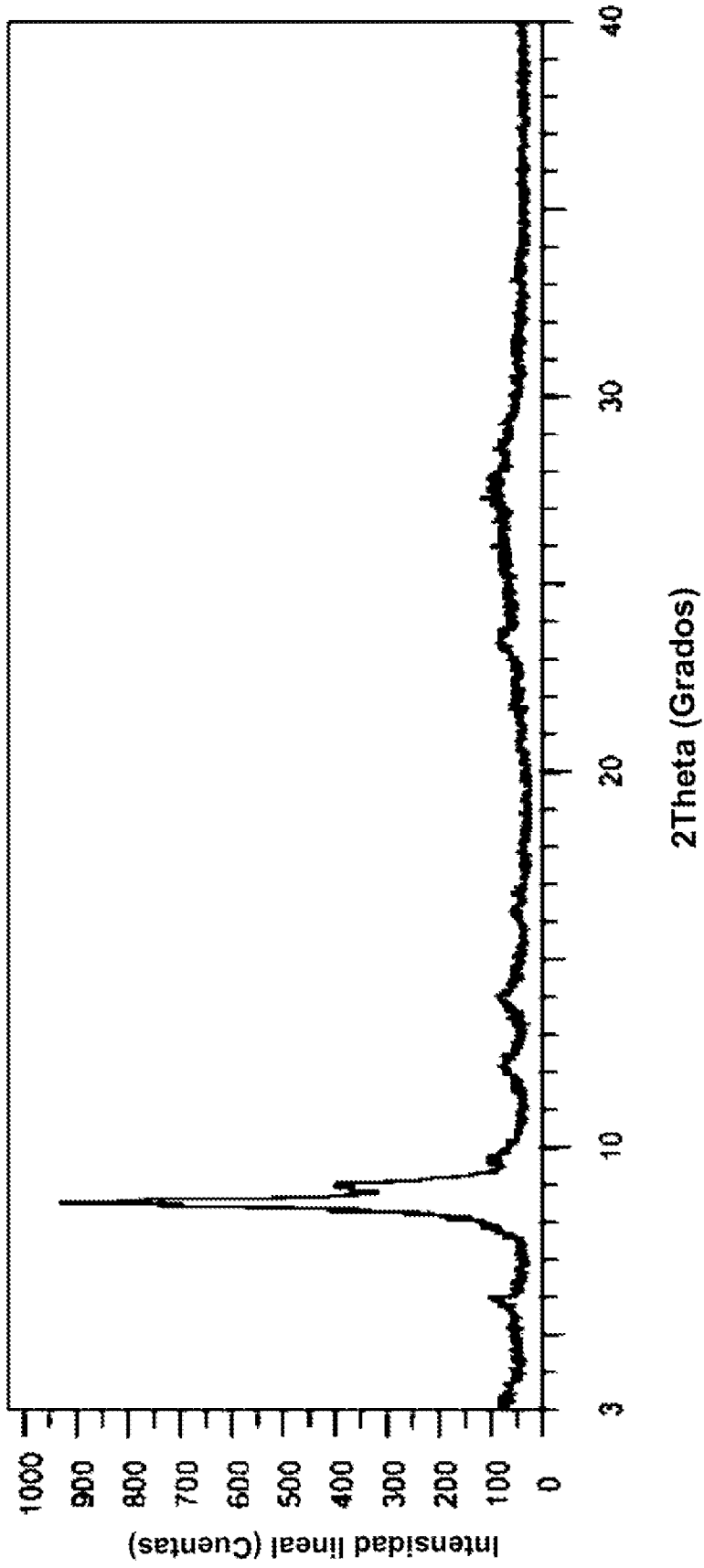


Diagrama de patrón de PXRD para la Forma V del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 22]



Patrón de PXRD para la Forma VI del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 23]

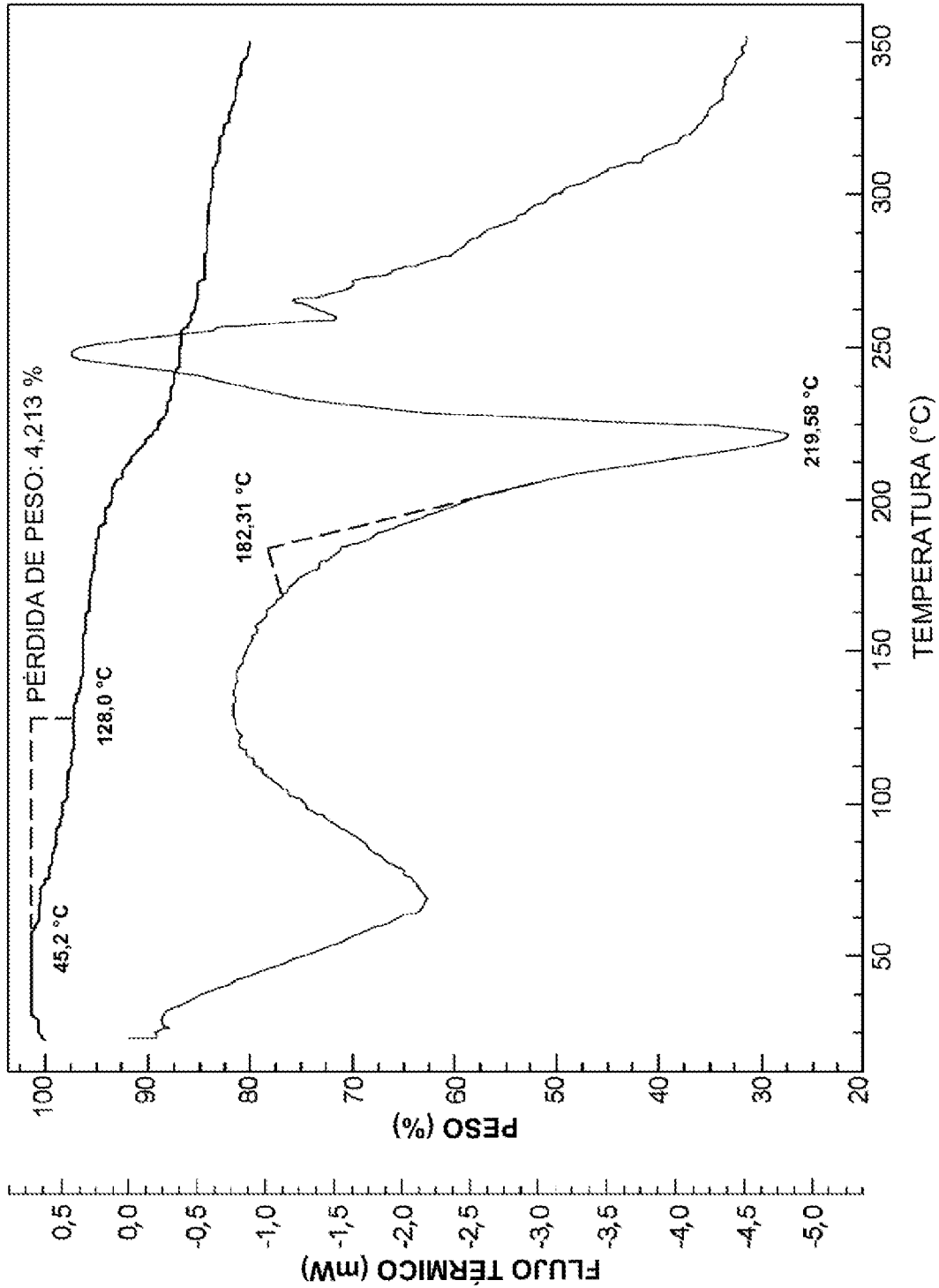
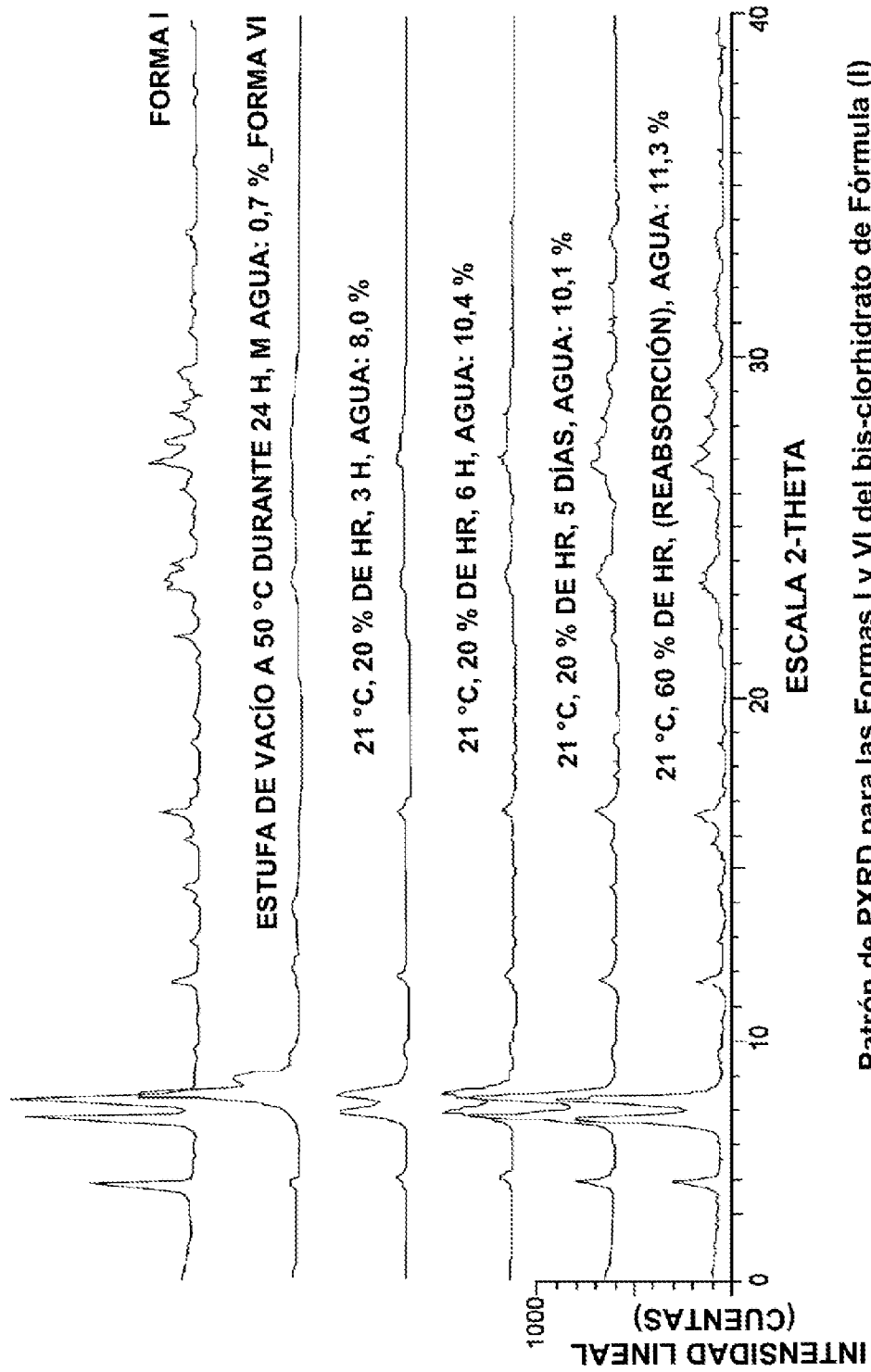


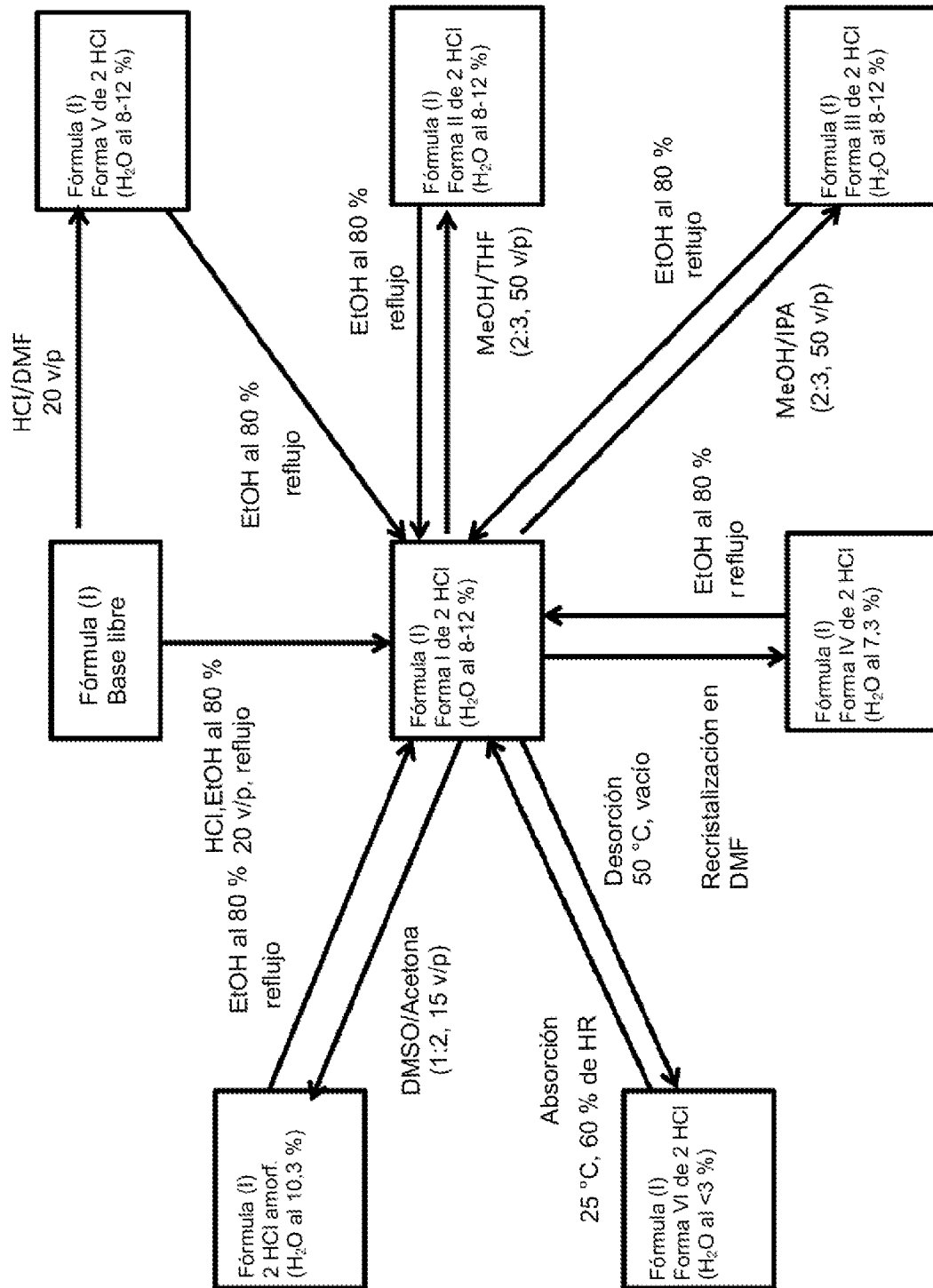
Diagrama de DSC para la Forma VI del polimorfo de la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 24]

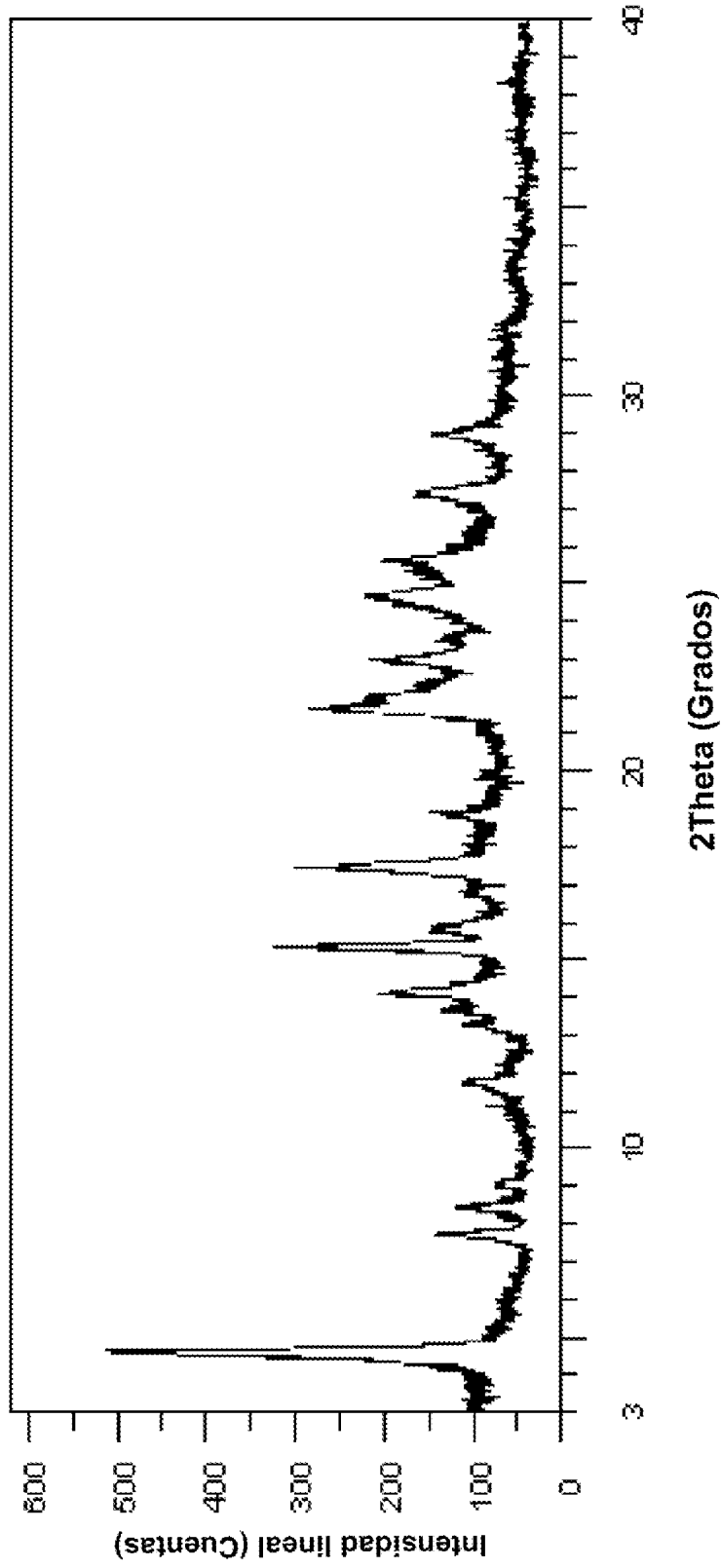


Patrón de PXRD para las Formas I y VI del bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 25]

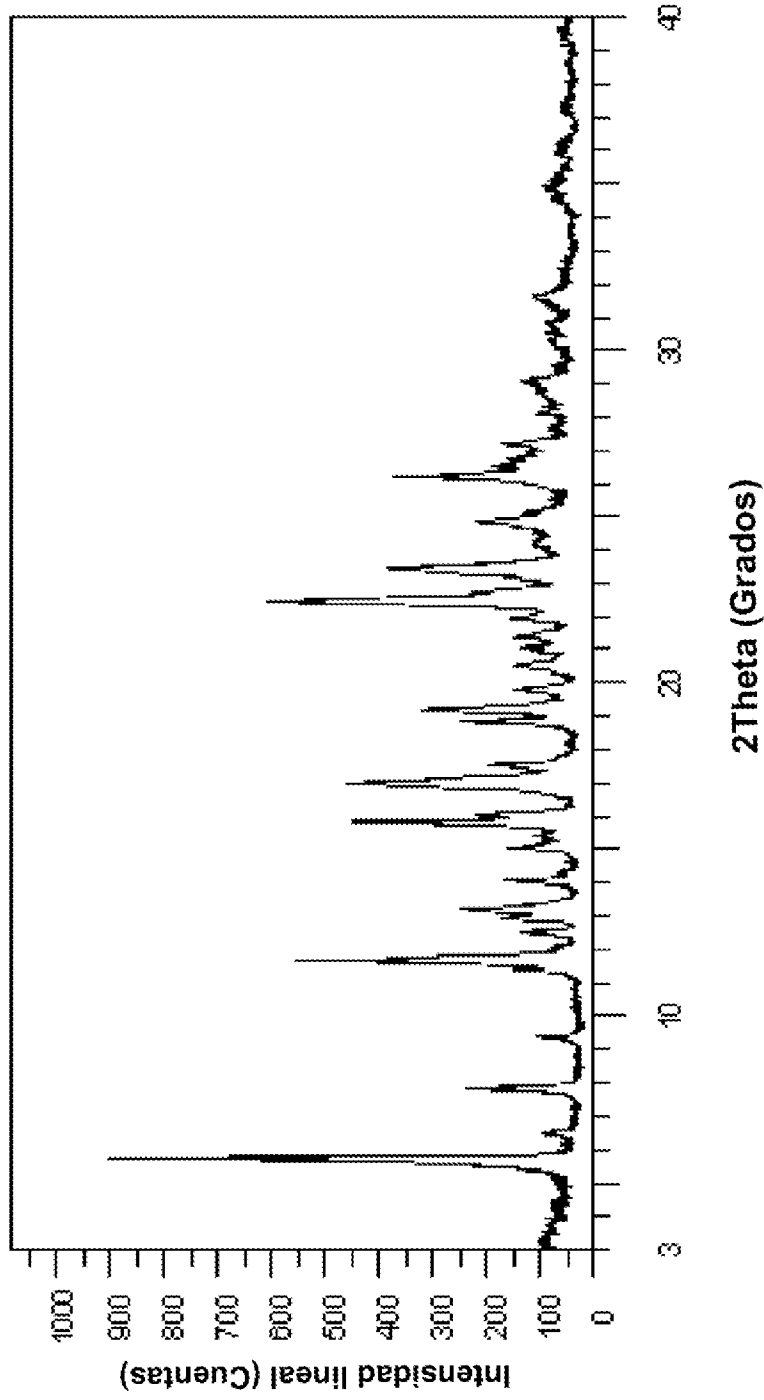


[Fig. 26]



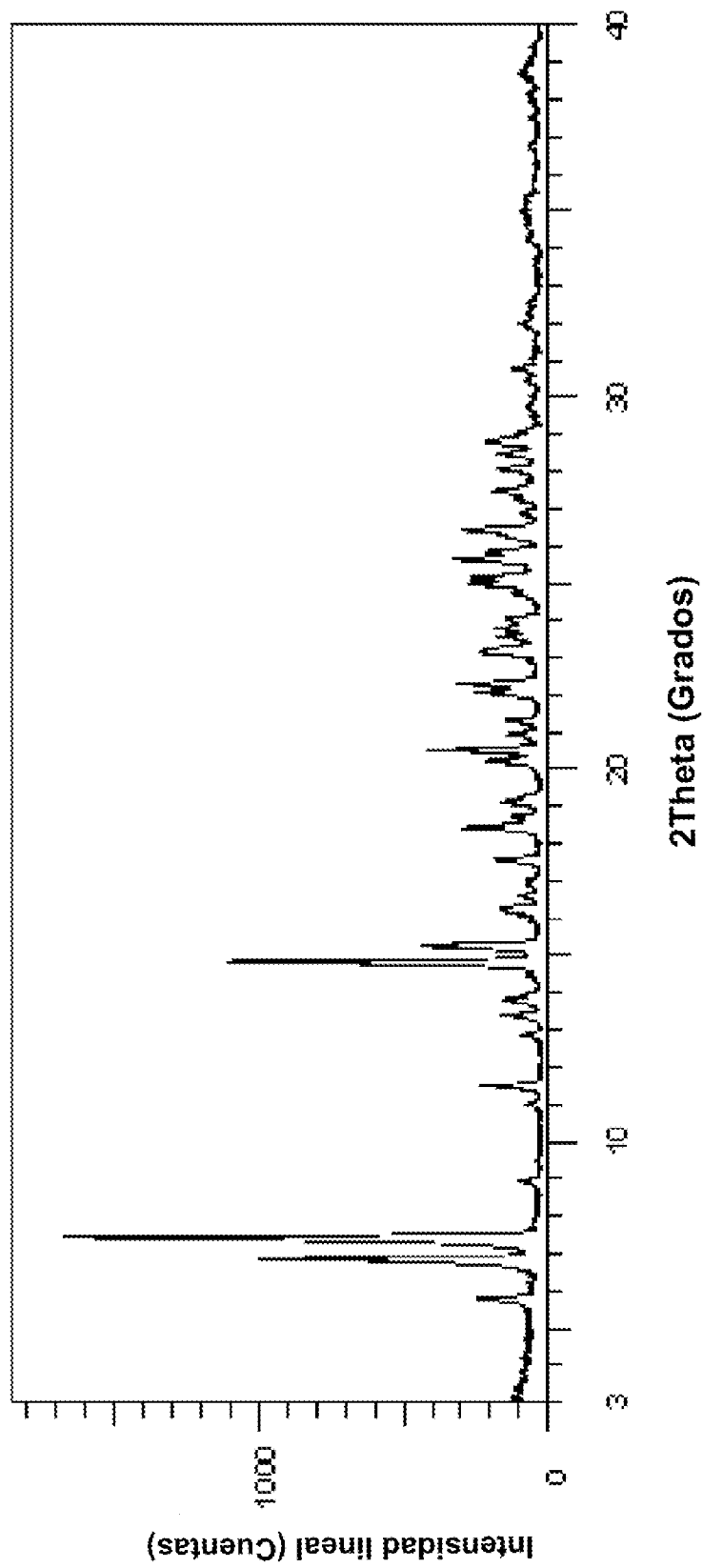
Patrón de PXRD para el polimorfo de la Forma A de la sal de bis-*p*-toluenosulfonato de Fórmula (I)

[Fig. 27]



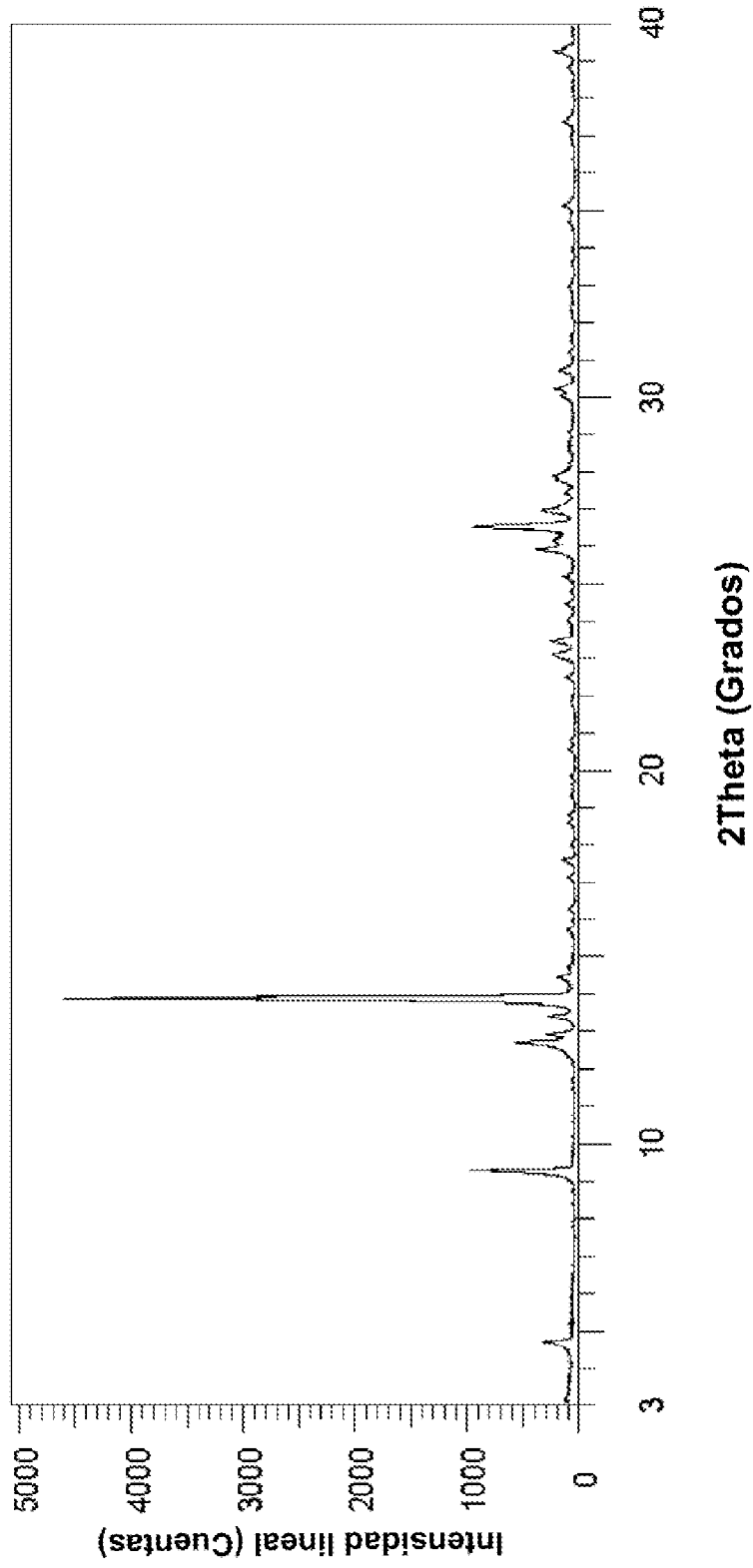
Patrón de PXRD para el polimorfo de la Forma B de la sal de bis-*p*-toluenosulfonato de Fórmula (I)

[Fig. 28]



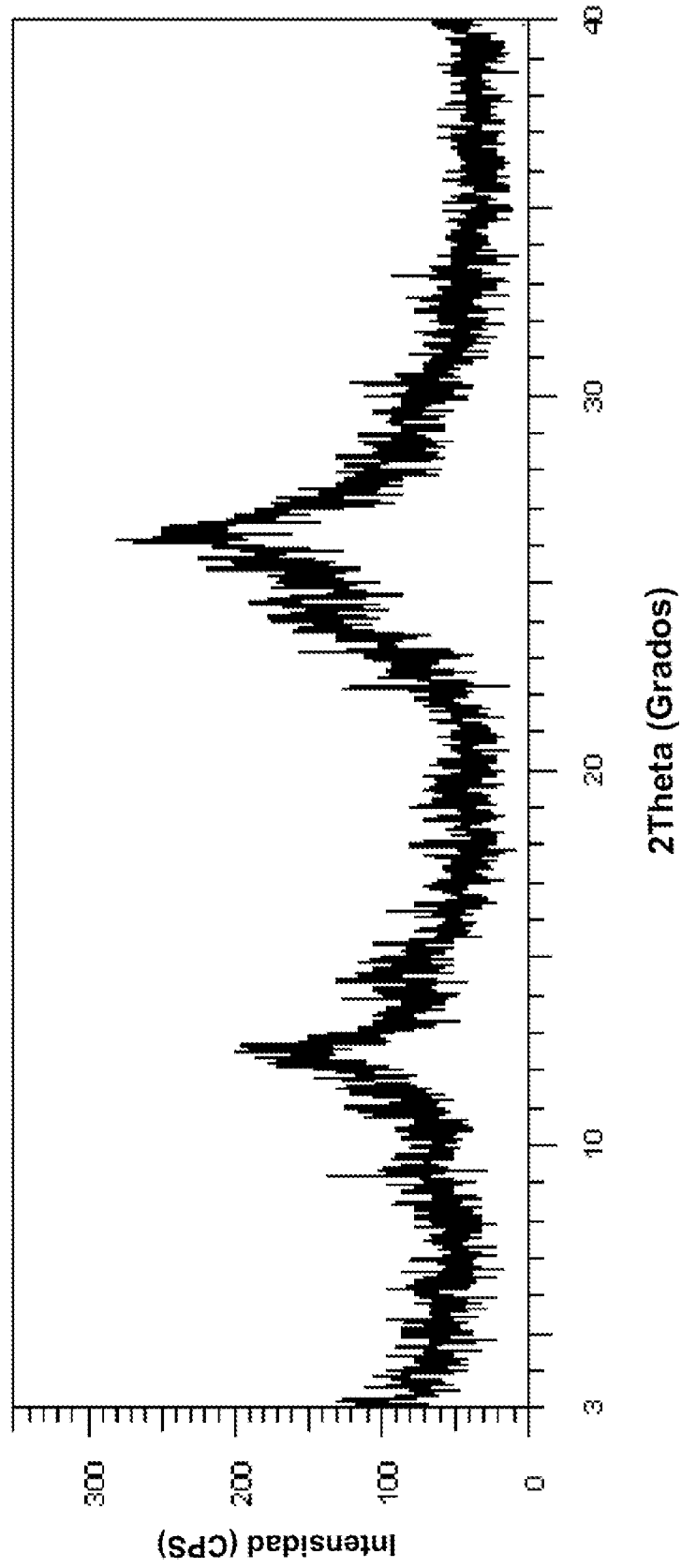
Patrón de PXRD para la sal de bis-etanosulfonato de Fórmula (I)

[Fig. 29]



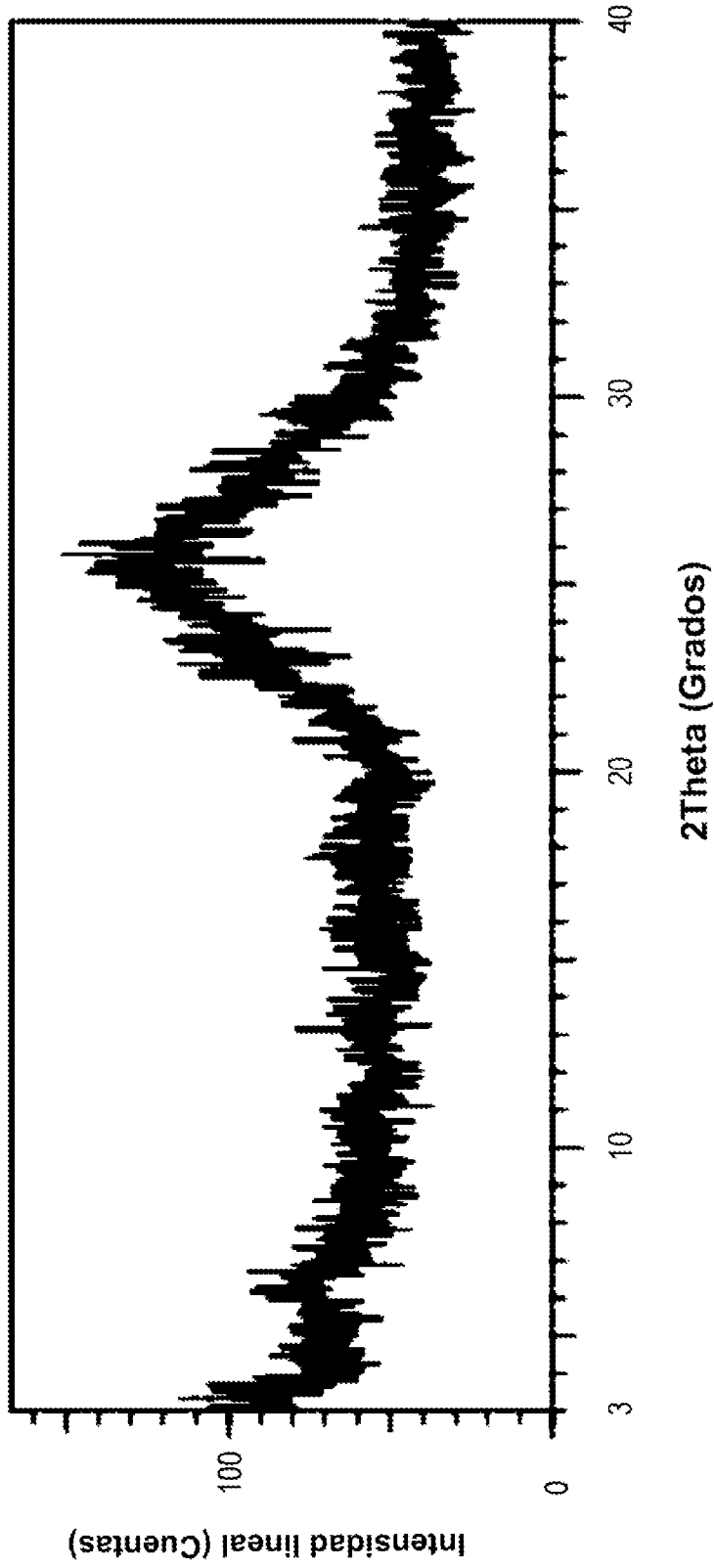
Patrón de PXRD para la base libre de Fórmula (I) cristalina

[Fig. 30]



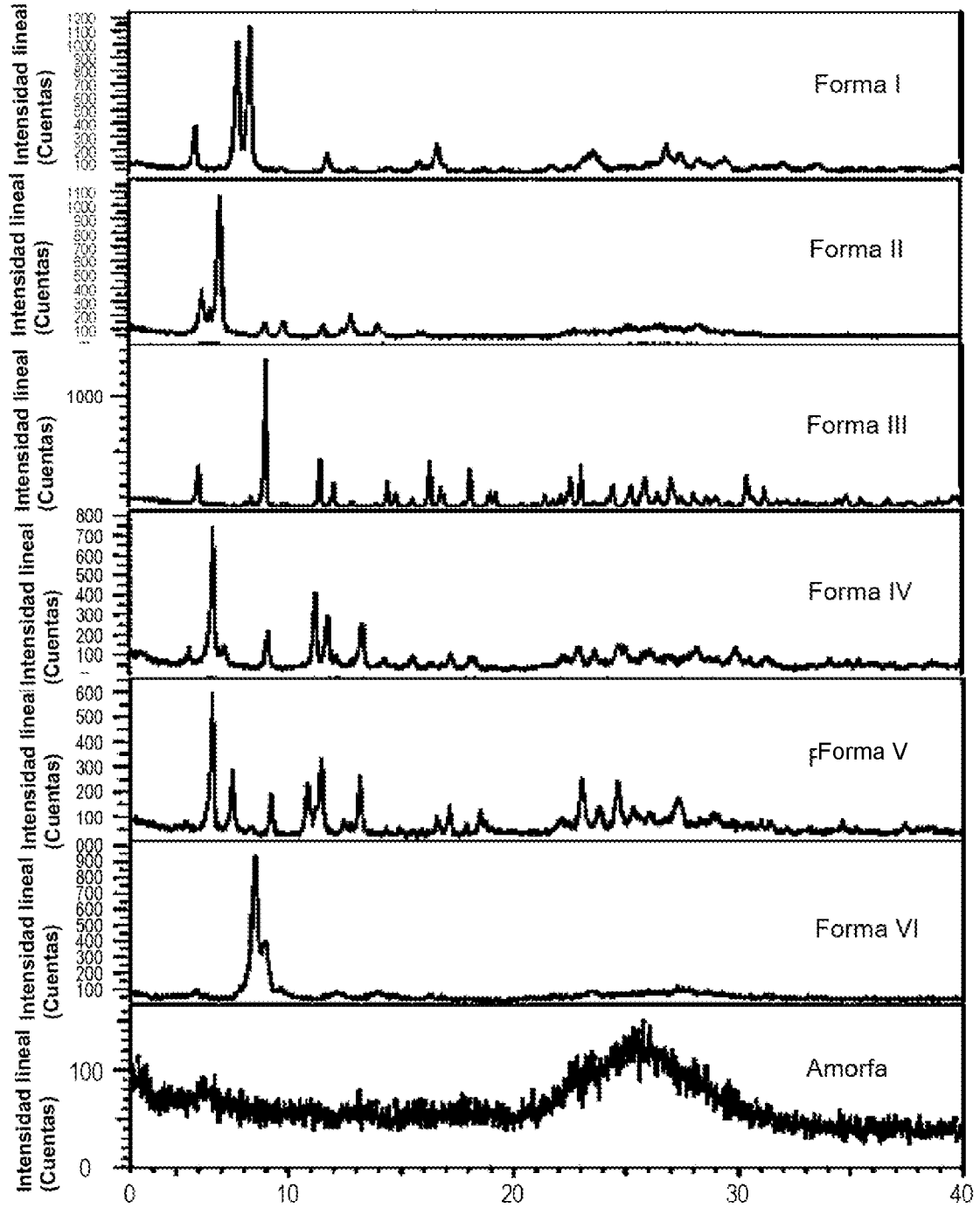
Patrón de PXRD para la base libre de Fórmula (I) amorfa

[Fig. 31]

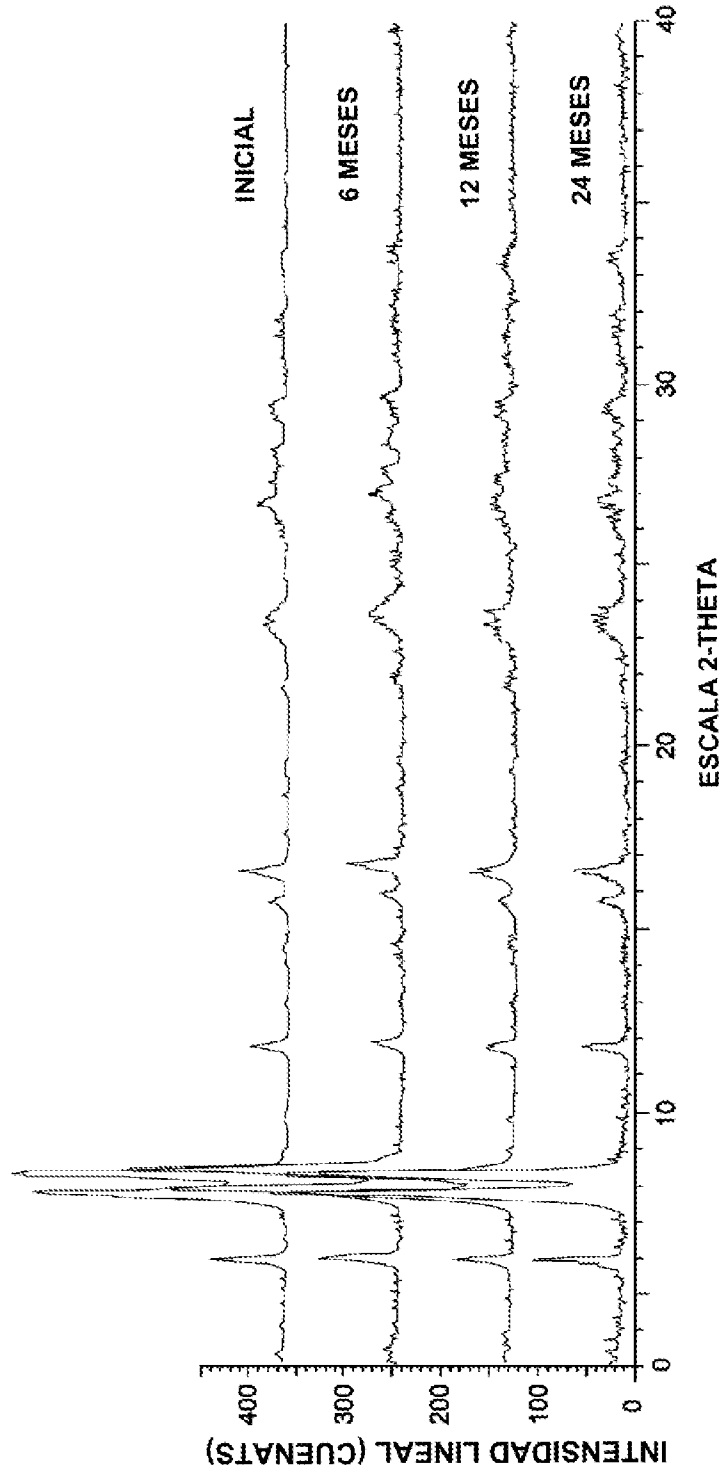


Patrón de PXRD para la sal de bis-clorhidrato de Fórmula (I) amorfa

[Fig. 32]

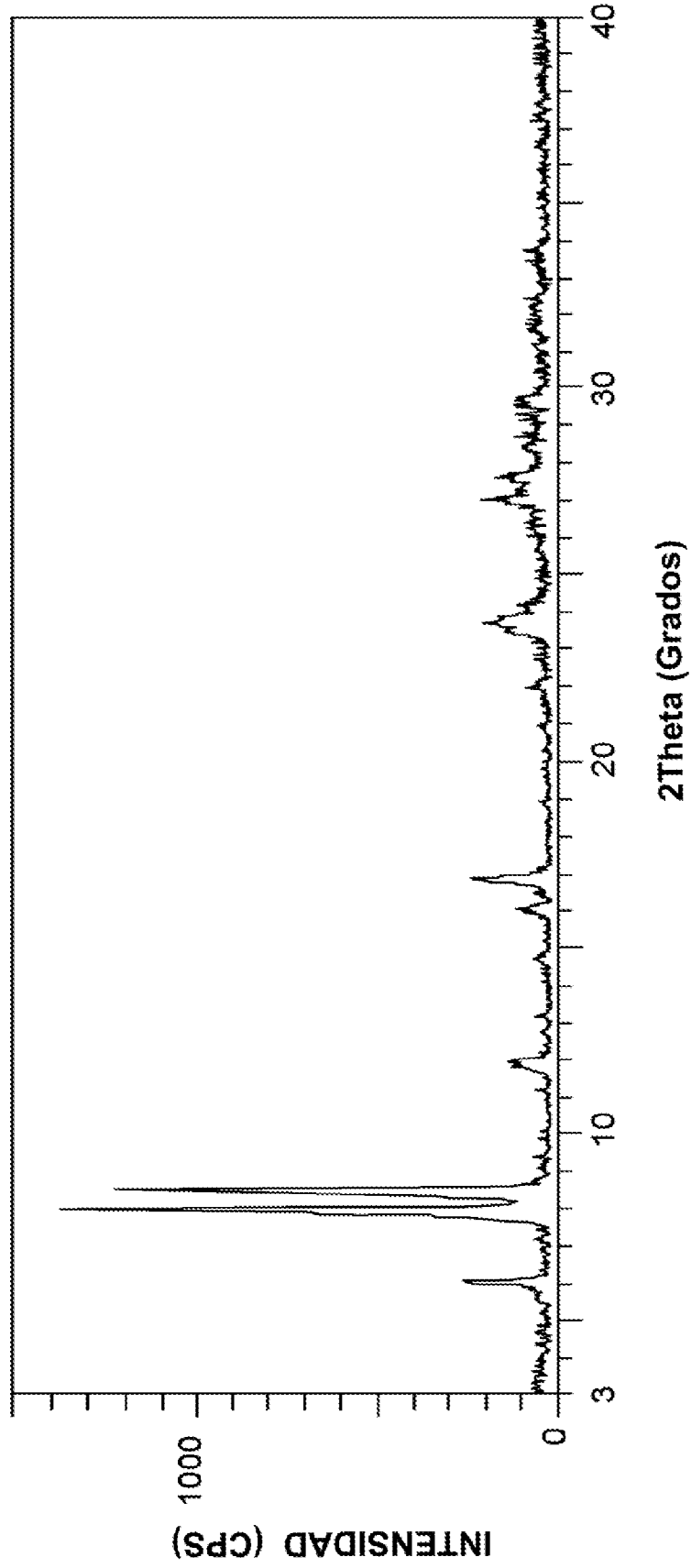


[Fig. 33]



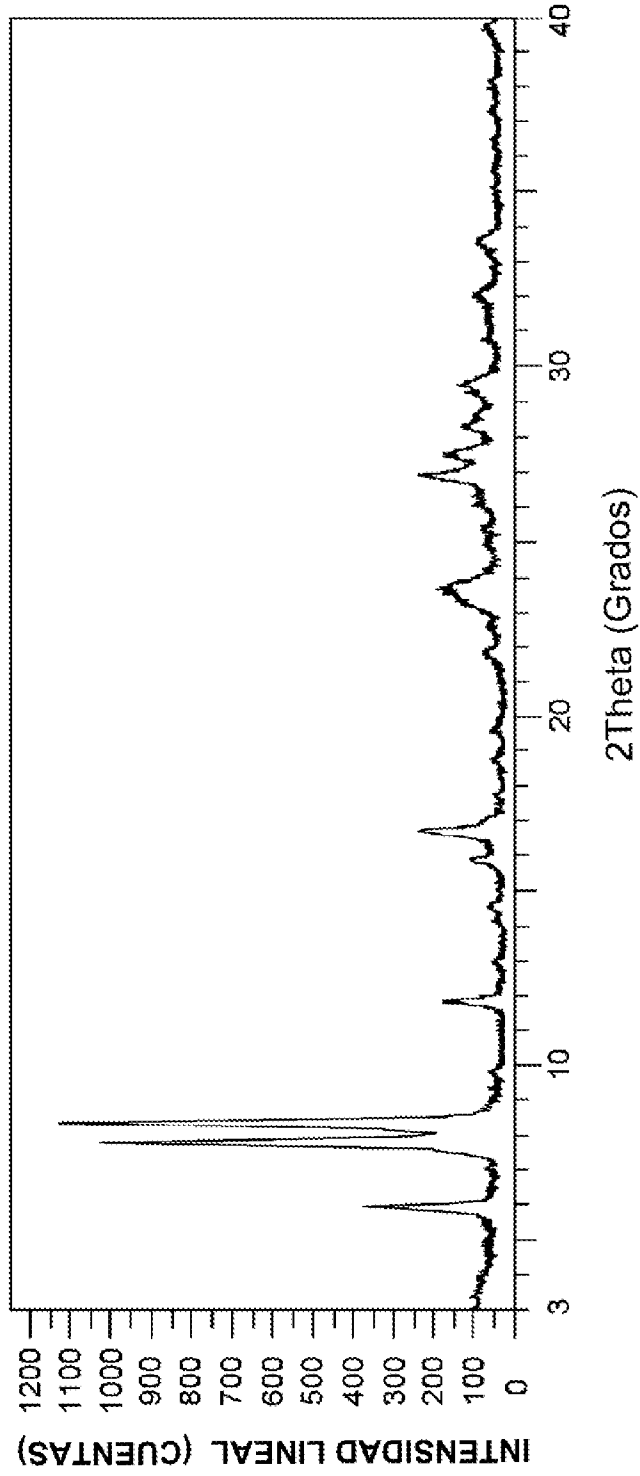
Patrón de PXRD para el análisis de estabilidad de las Formas I cristalinas de bis-clorhidrato de Fórmula (I)

[Fig. 34]



**PATRÓN DE PXRD PARA LA SAL DE BIS-CLORHIDRATO DE FÓRMULA (I)**

[Fig. 35]



PATRÓN DE PXR D PARA LA FORMA I DEL POLIMORFO DE LA SAL DE BIS-CLORHIDRATO DE FÓRMULA (I)