(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 745 156**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2015 PCT/US2015/027045**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15164479**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2015 E 15783385 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3134407**

(54) Título: **Sales y polimorfos de un compuesto imidazopiridinil-aminopiridina sustituido**

(30) Prioridad:

22.04.2014 US 201461982692 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2020

(73) Titular/es:

ARQULE, INC. (100.0%)
One Wall Street
Burlington, MA 01803, US

(72) Inventor/es:

BATES, CRAIG;
MAO, JIANMIN y
REED, DAVID P.

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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 y polimorfos de un compuesto imidazopiridinil-aminopiridina sustituido

Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad a, y el beneficio de, U.S.S.N. 61/982,692, presentada el 22 de abril de 2014.

Antecedentes

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos, superado solamente por la enfermedad cardíaca (Cancer Facts and Figures 2004, Sociedad Americana contra el Cáncer, Inc.) A pesar de los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, la cirugía y la radioterapia pueden ser curativas si un cáncer se detecta temprano, pero las terapias farmacológicas actuales para la enfermedad metastásica son en su mayoría paliativas y muy pocas veces ofrecen una cura a largo plazo. Incluso con la introducción de nuevas quimioterapias al mercado, continúa existiendo la necesidad de nuevos fármacos efectivos en la monoterapia o en combinación con agentes existentes como terapia de primera línea, y como terapias de segunda y tercera línea en el tratamiento de tumores resistentes.

Las células cancerosas son heterogéneas por definición. Por ejemplo, dentro de un tejido o tipo celular individual, múltiples 'mecanismos' mutacionales pueden conducir al desarrollo de cáncer. Como tal, frecuentemente existe heterogeneidad entre células cancerosas adquiridas de tumores del mismo tejido y el mismo tipo que se han originado en individuos diferentes. Los 'mecanismos' mutacionales observados frecuentemente asociados con algunos cánceres pueden diferir entre un tipo de tejido y otro (*por ejemplo*, los 'mecanismos' mutacionales observados frecuentemente que conducen al cáncer de colon pueden diferir de los 'mecanismos' observados frecuentemente que conducen a la leucemia). Por lo tanto a menudo es difícil predecir si un cáncer particular responderá a un agente quimioterapéutico particular (Cancer Medicine, 5ta Edición, Bast y otros eds., B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

Los componentes de las vías de transducción de señales celulares que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células normales pueden, cuando pierden su regulación, conducir al desarrollo de trastornos proliferativos celulares y cáncer. Las mutaciones en las proteínas de señalización celular pueden provocar que tales proteínas se expresen o se activen a niveles inadecuados o en momentos inadecuados durante el ciclo celular, lo que a su vez puede conducir al crecimiento celular incontrolado o a cambios en las propiedades de adhesión célula a célula. Por ejemplo, la pérdida de la regulación de receptores de tipo tirosina quinasa por mutación, reordenamiento génico, amplificación de genes, y sobreexpresión tanto del receptor como del ligando se ha asociado con el desarrollo y la progresión de cánceres humanos.

La familia de proteínas AKT, cuyos miembros también se conocen como proteínas quinasas B (PKB), desempeña un papel importante en la señalización celular de mamíferos. En humanos, existen tres genes en la familia AKT: Akt1, Akt2, y Akt3. Estos genes codifican enzimas que son miembros de la familia de proteínas quinasas específicas para serina/treonina. La Akt1 está involucrada en las vías de supervivencia celular, mediante la inhibición de los procesos apoptóticos. La Akt1 también es capaz de inducir las vías de síntesis de proteínas, y por lo tanto es una proteína de señalización fundamental en las vías celulares que conducen a la hipertrofia del músculo esquelético, y el crecimiento general de tejidos. La Akt2 es una molécula de señalización importante en la vía de señalización de la insulina y se requiere para inducir el transporte de glucosa. El papel de Akt3 es menos claro, aunque parece expresarse predominantemente en el cerebro.

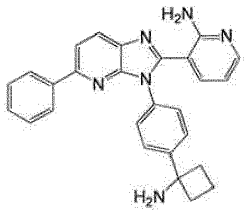
La familia AKT regula la supervivencia y el metabolismo celular mediante la unión y regulación de muchos efectores corriente abajo, *por ejemplo*, el Factor Nuclear-κB, las proteínas de la familia Bcl-2 y doble minuto murina 2 (MDM2). Se conoce que la Akt1 desempeña un papel en el ciclo celular. Por otra parte, la Akt1 activada puede permitir la proliferación y supervivencia de células que han experimentado un impacto potencialmente mutagénico y, por lo tanto, puede contribuir a la adquisición de mutaciones en otros genes. La Akt1 se ha asociado además con la angiogénesis y el desarrollo tumoral. Los estudios han demostrado que la deficiencia de Akt1 aumenta la angiogénesis patológica y el crecimiento tumoral asociados con anomalías de la matriz en piel y vasos sanguíneos. Dado que puede bloquear la apoptosis, y de este modo promover la supervivencia celular, la Akt1 es un factor importante en muchos tipos de cáncer.

En consecuencia, son necesarios nuevos compuestos y métodos para modular los genes AKT y tratar trastornos de proliferación, que incluyen el cáncer. La identificación de la base libre y las sales de estos compuestos, y formas sólidas, tales como formas amorfas, formas cristalinas y formas mesomórficas, de la base libre o las sales de estos compuestos con propiedades físicas y químicas óptimas proporcionará avances en el desarrollo de estos compuestos como productos farmacéuticos. Las más útiles de tales propiedades físicas y químicas incluyen: preparación fácil y reproducible, cristalinidad, ausencia de higroscopicidad, solubilidad acuosa, estabilidad a la luz visible y ultravioleta, baja velocidad de degradación en condiciones de estabilidad acelerada de temperatura y humedad, baja velocidad de isomerización entre formas isoméricas, y seguridad para la administración a largo plazo a humanos. La presente solicitud aborda estas necesidades.

El documento WO-A-2011/082270 describe compuestos imidazopiridinil-aminopiridina sustituidos.

Resumen

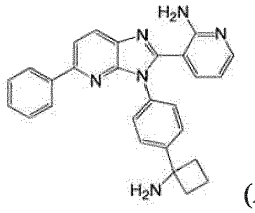
La solicitud concierne a un polimorfo de un mesilato (*es decir,* la sal de ácido metanosulfónico) del Compuesto A:



(A),

3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina. El mesilato del Compuesto A puede ser una mono-, bis-, o tris-sal. En una modalidad, el mesilato del Compuesto A es un bis-mesilato.

La solicitud concierne a un polimorfo de una sal de mesilato del Compuesto A:



(A),

seleccionado de la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, la Forma I, la Forma J, y la Forma K, en donde:
la Forma A se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4 y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, o a 9,1 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma B se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2 y 14,3 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, o a 6,0 y 14,6 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma C se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,3 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, o a 20,1 y 22,6 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma D se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,5 y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma E se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,9 y 21,9 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma F se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7 y 17,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma G se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8 y 22,1 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma H se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,9 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma I se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2 y 10,5 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma J se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,0 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, y
la Forma K se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2 y 10,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.
en donde "aproximadamente" se refiere al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,3 °2Θ.

En una modalidad, "aproximadamente" se refiere al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,2 °2Θ. En otra modalidad, "aproximadamente" se refiere al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,1 °2Θ.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma A. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4 y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4, 15,5, 18,8, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,1, 7,8, 9,4, 10,1, 12,1, 15,5, 16,2, 18,8, 19,9, 21,1, 23,0, 25,1 y 27,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma B. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2 y 14,3 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 6,6, 14,3, y 15,3 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 6,6, 11,3, 14,3, 15,3, 22,8, y 26,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma C. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,3 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,6, 18,4, 19,3, 19,7, 20,3 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 8,9, 9,8, 10,1, 13,7, 17,6, 18,4, 19,3, 19,7, 20,3, 22,8, y 26,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma D. En algunas modalidades, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,5 y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,9, 11,5, 14,5, 20,3, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,4, 5,9, 11,5, 14,5, 17,9, 20,3, 23,0, 23,6, 24,0, 26,2, 27,8, y 28,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma E. En algunas modalidades, la Forma E tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,9 y 21,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma E tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 13,7, 20,6, 20,9, 21,9, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma E tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8,9, 11,3, 13,7, 16,5, 19,3, 20,6, 20,9, 21,9, 23,0, 23,8, y 26,2 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma F. En algunas modalidades, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7 y 17,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7, 17,0, 19,5, 20,3, y 24,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,8, 7,2, 15,6, 16,7, 17,0, 19,5, 20,3, 21,7, 24,0, y 24,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma G. En algunas modalidades, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8 y 22,1 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 14,9, 16,3, 22,1, y 23,7 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 10,8, 14,9, 16,3, 17,7, 22,1, 23,1, 23,7, 24,5, y 26,5 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma H. En algunas modalidades, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,9 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,1, 10,9, 12,4, 15,9, y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,1, 10,1, 10,9, 12,4, 15,7, 15,9, 16,4, 20,4, 20,8, y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma I. En algunas modalidades, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2 y 10,5 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2, 6,2, 10,5, 20,2, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2, 6,2, 10,5, 11,1, 13,6, 20,2, 22,0, 22,3, 23,0, y 23,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma J. En algunas modalidades, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,0 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,6, 17,0, 21,9, 22,8, y 24,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,6, 17,0, 19,7, 20,4, 21,9, 22,8, 24,8, 25,3, 26,7, y 27,7 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

En otra modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma K. En algunas modalidades, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2 y 10,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2, 10,0, 15,7, 20,0, y 23,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,1, 9,2, 10,0, 15,7, 17,5, 19,3, 20,0, 21,5, 23,2, y 23,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα.

La solicitud concierne, además, al menos en parte, a composiciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo de la presente invención (como se describió anteriormente) y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. La solicitud concierne, además, al menos en parte, al polimorfo de la presente invención (como se describió anteriormente)

para su uso en un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo.

En la presente descripción se describe además una sal de HCl del Compuesto A. La sal de HCl del Compuesto A puede ser una sal de mono-, bis-, o tris-HCl.

En la presente descripción se describe además una forma en estado sólido del Compuesto A que es una forma amorfa. En la presente descripción se describe además una forma en estado sólido del Compuesto A que es una forma cristalina, y una forma en estado sólido que es una forma mesomórfica. La forma en estado sólido puede ser no solvatada, o puede ser un solvato.

En la presente descripción se describe además un sólido de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A que está en múltiples formas polimórficas.

La forma en estado sólido de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A puede ser una forma en estado sólido estable, una forma amorfa estable, una forma cristalina estable, un polimorfo estable, o un mesomorfo estable.

Los polimorfos de la base libre del Compuesto A pueden ser no solvatados, o pueden ser solvatos. Los polimorfos de una sal del Compuesto A pueden ser no solvatados, o pueden ser solvatos.

En la presente descripción se describen además polimorfos de la base libre del Compuesto A. El polimorfo de la base libre del Compuesto A puede ser la Forma 1. La Forma 1 puede tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 22,0 y 25,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; a aproximadamente 8,3, 17,1, 22,0, y 25,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; o a aproximadamente 8,3, 9,5, 12,9, 14,1, 15,2, 16,6, 17,1, 19,2, 19,4, 19,6, 21,2, 22,0, 22,4 y 25,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. La Forma 1 puede ser un solvato, por ejemplo un solvato de diclorometano (DCM) o metil etil cetona (MEK). La Forma 1 puede ser un hemisolvato de DCM o un hemisolvato de MEK.

El polimorfo de la base libre del Compuesto A puede ser la Forma 2. La Forma 2 puede tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 18,4 y 19,3 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; a aproximadamente 15,8, 18,4, 19,3, y 20,1 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; o a aproximadamente 8,3, 8,8, 11,6, 13,3, 15,8, 18,4, 19,3, 20,1, 20,9, 21,4, 23,2, 25,9 y 26,6 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. La Forma 2 puede ser no solvatada.

El polimorfo de la base libre del Compuesto A puede ser la Forma 3. La Forma 3 puede tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 15,1 y 23,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; a aproximadamente 15,1, 18,8, 21,0, y 23,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα ; o a aproximadamente 6,4, 7,6, 8,4, 11,7, 15,1, 16,7, 18,8, 21,0, y 23,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. La Forma 3 puede ser no solvatada.

El polimorfo de la base libre del Compuesto A puede ser la Forma 4. La Forma 4 puede tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17 y 23 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; a aproximadamente 15, 17, 23, y 26 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα; o a aproximadamente 8, 14, 15, 17, 22, 23, y 26 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. La Forma 4 puede ser un solvato por ejemplo un solvato de tetrahidrofurano (THF). La Forma 4 puede ser un hemisolvato de THF.

En la presente descripción se describen además composiciones farmacéuticas que comprenden una forma en estado sólido estable de la base libre del Compuesto A y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable; y composiciones farmacéuticas que comprenden una forma en estado sólido estable de una sal del Compuesto A y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. La forma en estado sólido puede ser una forma amorfa. La forma en estado sólido puede ser una forma cristalina, o una forma mesomórfica. La forma en estado sólido puede ser no solvatada, o puede ser un solvato.

En la presente descripción se describen además composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable; y composiciones farmacéuticas que comprenden un polimorfo de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. El polimorfo puede ser la Forma 1, 2, 3, o 4, o la Forma A, B, C, D, E, F, G, H, I, J o K.

En la presente descripción se describe además un método para preparar una sal del Compuesto A, un estado sólido de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A, una forma amorfa de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A, un polimorfo de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A, o un mesomorfo de la base libre del Compuesto A o de una sal del Compuesto A.

En la presente descripción se describe un método para preparar un polimorfo de la base libre del Compuesto A, que comprende: disolver la base libre del Compuesto A en un solvente para formar una solución; y aislar el Compuesto A a partir de dicha solución. En un ejemplo, el método comprende además calentar dicha solución durante la disolución del Compuesto A. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha solución durante la disolución del Compuesto A. En un ejemplo, el método comprende además enfriar dicha solución para facilitar el aislamiento del Compuesto A a

partir de dicha solución. En un ejemplo, el método comprende además evaporar dicha solución para facilitar el aislamiento del Compuesto A a partir de dicha solución. En un ejemplo, el método comprende además añadir un polimorfo semilla de Compuesto A a dicha solución antes de aislar el Compuesto A a partir de dicha solución.

En la presente descripción se describe además un método para preparar un polimorfo de una sal del Compuesto A, que comprende: disolver la base libre del Compuesto A en un primer solvente para formar una primera solución; mezclar un ácido con dicha primera solución. En un ejemplo, dicho ácido se disuelve en un segundo solvente para formar una segunda solución antes de mezclar dicho ácido con dicha primera solución. En un ejemplo, el primer y el segundo solventes son iguales; en otro ejemplo, el primer y el segundo solventes son diferentes. En un ejemplo, dicha mezcla comprende añadir dicho ácido o dicha segunda solución a dicha primera solución; en otro ejemplo, dicha mezcla comprende añadir dicha primera solución a dicho ácido o dicha segunda solución. En un ejemplo, dicha mezcla forma una tercera solución. En un ejemplo, dicha mezcla forma una primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además, calentar dicha primera solución. En un ejemplo, el método comprende además calentar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además enfriar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión después de dicho enfriamiento. En un ejemplo, el método comprende además evaporar dicha tercera solución. En un ejemplo, el método comprende además añadir un polimorfo semilla a dicha tercera solución para formar una segunda suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión. En un ejemplo, el método comprende además enfriar dicha segunda suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión después de dicho enfriamiento. En un ejemplo, el método comprende además filtrar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, o dicha segunda suspensión. En un ejemplo, el método comprende además secar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, o dicha segunda suspensión.

En la presente descripción se describe además un método para preparar un polimorfo de una sal del Compuesto A, que comprende: disolver la base libre del Compuesto A en un primer solvente para formar una suspensión del Compuesto A; añadir un ácido a dicha suspensión del Compuesto A. En un ejemplo, dicho ácido se disuelve en un segundo solvente para formar una segunda solución antes de añadir dicho ácido a dicha suspensión del Compuesto A. En un ejemplo, el primer y el segundo solventes son iguales; en otro ejemplo, el primer y el segundo solventes son diferentes. En un ejemplo, la adición de dicho ácido o dicha segunda solución a dicha suspensión del Compuesto A forma una tercera solución. En un ejemplo, la adición de dicho ácido o dicha segunda solución a dicha suspensión del Compuesto A forma una primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además, calentar dicha suspensión del Compuesto A. En un ejemplo, el método comprende además calentar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además enfriar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión después de dicho enfriamiento. En un ejemplo, el método comprende además evaporar dicha tercera solución. En un ejemplo, el método comprende además añadir un tercer solvente a dicha tercera solución para formar una segunda suspensión. En un ejemplo, el método comprende además añadir un polimorfo semilla a dicha tercera solución para formar una tercera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión o dicha tercera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además enfriar dicha segunda suspensión o dicha tercera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión o dicha tercera suspensión después de dicho enfriamiento. En un ejemplo, el método comprende además filtrar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, dicha segunda suspensión, o dicha tercera suspensión. En un ejemplo, el método comprende además secar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, dicha segunda suspensión, o dicha tercera suspensión.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta solicitud. En la descripción, las formas singulares incluyen, además, el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o prueba de la presente solicitud, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. No se admite que las referencias citadas en la presente descripción representen el estado de la técnica. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, que incluye las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos solo son ilustrativos y no están destinados a ser limitantes.

Otras características y ventajas de la solicitud resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Imágenes de cristales de la base libre del Compuesto A
Figura 2: XRPD de la Forma 1 de polimorfo de la base libre del Compuesto A
Figura 3: XRPD de las Formas 1, 2 y 3 de la base libre del Compuesto A
Figura 4: XRPD de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A. (A) Comparación de XRPD de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A antes y después de una semana de almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH; (B) Comparación de

XRPD de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A antes y después de una semana almacenamiento a 25 °C y 96 % de RH; (C) Comparación de XRPD de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A antes y después de la GVS
Figura 5: Isoterma de GVS de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A
Figura 6: HPLC de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A
Figura 7: ^{1}H NMR de la base libre del Compuesto A. (A) Solvato de DCM de la Forma 1, (B) Forma 2, y (C) solvato de MEK de la Forma 1
Figura 8: Termograma de DSC y TGA de la Forma 1 de la base libre del Compuesto A
Figura 9: Representación estructural del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A
Figura 10: Imágenes de cristales del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A
Figura 11: Dímero enlazado por hidrógeno del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A
Figura 12: Cadenas enlazadas por hidrógeno de dímeros del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A
Figura 13: Empaquetamiento del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A dentro de la celda unitaria observada descendiendo por el eje cristalográfico b
Figura 14: XRPD simulada del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A
Figura 15: Imágenes de cristales de la sal de HCl del Compuesto A
Figura 16: XRPD de la sal de HCl del Compuesto A
Figura 17: XRPD de polimorfos de la sal de mono-HCl (A) y la sal de bis-HCl (B) del Compuesto A
Figura 18: Isoterma de GVS de la sal de HCl del Compuesto A
Figura 19: HPLC de la sal de HCl del Compuesto A
Figura 20: ^{1}H NMR de la sal de HCl del Compuesto A antes (A) y después del secado (B).
Figura 21: Termograma de DSC y TGA de la sal de HCl del Compuesto A
Figura 22: XRPD de la sal de tris-HCl del Compuesto A después del almacenamiento
Figura 23: Imágenes de cristales de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 24: XRPD de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 25: XRPD de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A. (A) Antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (las tres curvas superiores muestran la XRPD después del almacenamiento; las tres curvas intermedias muestran la XRPD antes del almacenamiento; y la curva inferior muestra la XRPD de la base libre del Compuesto A), (B) Antes y después de la GVS (la curva inferior muestra la XRPD antes de la GVS), y (C) Antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 26: GVS de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A. (A) gráfico de cinética, (B) gráfico de isoterma.
Figura 27: HPLC de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 28: ^{1}H NMR de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 29: Termograma de DSC y TGA de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 30: XRPD de la sal liofilizada de bis-ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 31: ^{1}H NMR de la sal liofilizada de bis-ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 32: XRPD de la Forma A de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 33: ^{1}H NMR de la Forma A de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 34: DSC de la Forma A de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 35: TGA de la Forma A de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 36: IR de la Forma A de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 37: XRPD de la Forma B de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 38: ^{1}H NMR de la Forma B de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 39: DSC de la Forma B de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 40: TGA de la Forma B de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 41: IR de la Forma B de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 42: XRPD de la Forma C de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 43: ^{1}H NMR de la Forma C de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 44: DSC de la Forma C de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 45: TGA de la Forma C de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 46: IR de la Forma C de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 47: DSC de la Forma A (A) y la Forma B (B) de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A, y superposición de DSC de la Forma A y la Forma B (C)
Figura 48: XRPD de la Forma B de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto A antes y después del calentamiento
Figura 49: XRPD de sales de HCl del Compuesto A
Figura 50: XRPD de sales de ácido sulfúrico del Compuesto A
Figura 51: XRPD de sales de ácido metanosulfónico del Compuesto A
Figura 52: XRPD de sales de ácido maleico del Compuesto A
Figura 53: XRPD de sales de ácido fosfórico del Compuesto A
Figura 54: XRPD de sales de ácido L-glutámico del Compuesto A
Figura 55: XRPD de sales de ácido L-tartárico del Compuesto A
Figura 56: XRPD de sales de ácido múcico del Compuesto A
Figura 57: XRPD de sales de ácido cítrico del Compuesto A
Figura 58: XRPD de sales de ácido D-glucurónico del Compuesto A
Figura 59: XRPD de sales de ácido hipúrico del Compuesto A
Figura 60: XRPD de sales de ácido D-glucónico del Compuesto A
Figura 61: XRPD de sales de ácido L-láctico del Compuesto A

Figura 62: XRPD de sales de ácido L-ascórbico del Compuesto A
Figura 63: XRPD de sales de ácido succínico del Compuesto A
Figura 64: XRPD de sales de ácido acético del Compuesto A
Figura 65: XRPD de sales de HCl del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 4 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 66: XRPD de sales de ácido sulfúrico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 67: XRPD de sales de ácido metanosulfónico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 4 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 68: XRPD de sales de ácido maleico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 3 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 69: XRPD de sales de ácido fosfórico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 5 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 70: XRPD de sales de ácido L-tartárico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 71: XRPD de sales de ácido múcico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 2 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 72: XRPD de sales de ácido cítrico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 73: XRPD de sales de ácido D-glucurónico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 74: XRPD de sales de ácido hipúrico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 2 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 75: XRPD de sales de ácido D-glucónico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 76: XRPD de sales de ácido L-láctico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 3 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 77: XRPD de sales de ácido L-ascórbico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 78: XRPD de sales de ácido succínico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (la curva inferior muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 79: XRPD de sales de ácido acético del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (se muestran 3 pares de curvas, la curva inferior de cada par de curvas muestra la XRPD antes del almacenamiento)
Figura 80: ^{1}H NMR de la sal de mono-HCl del Compuesto A a partir de THF (A), acetato de etilo (B), y etanol (C), y sal de bis-HCl del Compuesto A a partir etanol (D)
Figura 81: ^{1}H NMR de la sal de bis-ácido sulfúrico del Compuesto A a partir de etanol
Figura 82: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido metanosulfónico del Compuesto A a partir de THF (A), acetato de etilo (B), y etanol (C), y sal de bis-ácido metanosulfónico del Compuesto A a partir de THF (D)
Figura 83: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido maleico del Compuesto A a partir de acetato de etilo (A) y etanol (B), y sal de bis-ácido maleico del Compuesto A a partir de THF (C)
Figura 84: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido fosfórico del Compuesto A a partir de THF (A), acetato de etilo (B), y etanol (C), y sal de bis-ácido fosfórico del Compuesto A a partir de acetato de etilo (D) y etanol (E)
Figura 85: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido tartárico del Compuesto A a partir de THF
Figura 86: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido múcico del Compuesto A a partir de acetato de etilo (A) y etanol (B)
Figura 87: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido cítrico del Compuesto A a partir de etanol
Figura 88: ^{1}H NMR de la sal de ácido D-glucurónico del Compuesto A a partir de THF
Figura 89: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido hipúrico del Compuesto A a partir de acetato de etilo (A) y etanol (B)
Figura 90: ^{1}H NMR de la sal de ácido D-glucónico del Compuesto A a partir de THF
Figura 91: ^{1}H NMR de la sal de ácido L-ascórbico del Compuesto A a partir de THF
Figura 92: ^{1}H NMR de la sal de ácido succínico del Compuesto A a partir de etanol
Figura 93: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido L-láctico del Compuesto A a partir de THF (A), acetato de etilo (B), y etanol (C)
Figura 94: ^{1}H NMR de la sal de mono-ácido acético del Compuesto A a partir de THF (A), acetato de etilo (B), y etanol (C)
Figura 95: (A) XRPD de la sal de ácido sulfúrico del Compuesto A, y (B) sal de ácido sulfúrico del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH (las tres curvas superiores muestran la XRPD después del almacenamiento; las tres curvas intermedias muestran la XRPD antes del almacenamiento; y la cuerva inferior muestra la XRPD de la base libre del Compuesto A)
Figura 96: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Tamizaje de hidratación y escalado
Figura 97: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de PLM
Figura 98: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 99: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DSC
Figura 100: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Forma A comparada con la Forma A después del calentamiento a 150 °C
Figura 101: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DVS
Figura 102: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Después del análisis de DVS

Figura 103: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Suspensión en agua desionizada
Figura 104: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de pureza por HPLC
Figura 105: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH
Figura 106: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a temperatura ambiente
Figura 107: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 80 °C
Figura 108: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Prueba de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH, temperatura ambiente, y 80 °C
Figura 109: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - Espectroscopía de ^{1}H NMR
Figura 110: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 111: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 112: Forma A del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 113: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Tamizaje de hidratación y escalado
Figura 114: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de PLM
Figura 115: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA: Después de secar al aire durante 2-3 días
Figura 116: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA: Después de secar al vacío durante 1 día
Figura 117: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA: Después de secar a 50 °C durante un día adicional
Figura 118: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DSC
Figura 119: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Forma A comparada con la Forma B comparada con la Forma B después del calentamiento a 250 °C
Figura 120: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DVS
Figura 121: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Después del análisis de DVS
Figura 122: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Suspensión en agua desionizada
Figura 123: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de pureza por HPLC
Figura 124: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH
Figura 125: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a temperatura ambiente
Figura 126: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 80 °C
Figura 127: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Prueba de estabilidad - Formas B, I, y J comparadas con la Forma B a 40 °C y 75 % de RH, temperatura ambiente, y 80 °C Figura 128: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - Espectroscopía de ^{1}H NMR
Figura 129: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 130: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 131: Forma B del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 132: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD
Figura 133: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de PLM
Figura 134: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 135: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DSC
Figura 136: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DVS
Figura 137: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Después del análisis de DVS
Figura 138: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Suspensión en agua desionizada
Figura 139: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de pureza por HPLC
Figura 140: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH
Figura 141: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a temperatura ambiente
Figura 142: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 80 °C
Figura 143: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Prueba de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH, temperatura ambiente, y 80 °C
Figura 144: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - Espectroscopía de ^{1}H NMR
Figura 145: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 146: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 147: Forma C del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 148: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A en varios solventes
Figura 149: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A en varios solventes
Figura 150: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetona:agua (90:10)
Figura 151: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetona:agua (50:50), 1,4-Dioxano:agua (80:20), y Etanol
Figura 152: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Etanol:agua (50:50), Metanol, y Metanol:agua (98:2)
Figura 153: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - 1-propanol:agua (90:10), 1-propanol:agua (50:50), y 2-propanol:agua (90:10)
Figura 154: Experimentos de enfriamiento rápido a -18 °C - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Tetrahidrofurano:agua (70:30)
Figura 155: Experimentos de enfriamiento lento (de 60 °C a 5 °C a 0,3 °C/min) - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A en varios solventes

Figura 156: Experimentos de enfriamiento lento (de 60 °C a 5 °C a 0,3 °C/min) - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A en varios solventes
Figura 157: Experimentos de enfriamiento lento (de 60 °C a 5 °C a 0,3 °C/min) - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetona:agua (90:10), 1,4-Dioxano:agua (80:20), y Etanol:agua (90:10)
Figura 158: Experimentos de enfriamiento lento (de 60 °C a 5 °C a 0,3 °C/min) - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Etanol:agua (50:50), Metanol, y Metanol:agua (98:2)
Figura 159: Experimentos de enfriamiento lento (de 60 °C a 5 °C a 0,3 °C/min) - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Metanol:agua (80:20), 1-propanol, y 1-propanol:agua (90:10)
Figura 160: Experimentos de enfriamiento lento (de 60 °C a 5 °C a 0,3 °C/min) - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - 1-propanol:agua (50:50), 2-propanol:agua (50:50), y tetrahidrofurano:agua (70:30)
Figura 161: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A
Figura 162: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A
Figura 163: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetona:agua (90:10), Acetona:agua (50:50), y Acetonitrilo:agua (90:10)
Figura 164: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetonitrilo:agua (50:50), Dimetilsulfóxido, y 1,4-Dioxano:agua (80:20)
Figura 165: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Etanol:agua (90:10), Etanol:agua (50:50), y Metanol
Figura 166: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Metanol:agua (98:2), Metanol:agua (80:20), y 1-propanol:agua (90:10)
Figura 167: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - 1-propanol:agua (50:50), 2-propanol:agua (90:10), y 2-propanol:agua (50:50)
Figura 168: Experimentos de adición de antisolvente (acetona) a temperatura ambiente en varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Tetrahidrofurano:agua (70:30) y agua
Figura 169: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A
Figura 170: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de XRPD de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A
Figura 171: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetona:agua (95:5), Acetona:agua (90:10), y Acetona:agua (50:50)
Figura 172: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Acetonitrilo:agua (90:10), Acetonitrilo:agua (50:50), 1,4-Dioxano:agua (80:20)
Figura 173: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Etanol, Etanol:agua (50:50), y Metanol
Figura 174: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Metanol:agua (98:2), Metanol:agua (80:20), y 1-propanol:agua (90:10)
Figura 175: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - 1-Propanol:agua (50:50), 2-Propanol:agua (98:2), y 2-Propanol:agua (90:10)
Figura 176: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - 2-propanol:agua (50:50), Tetrahidrofurano:agua (95:5), y Tetrahidrofurano:agua (70:30)
Figura 177: Experimentos de evaporación de varios solventes - Análisis de PLM de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A - Agua
Figura 178: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración baja de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 10 °C en Acetona y Acetonitrilo
Figura 179: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración baja de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 10 °C en 2-Propanol
Figura 180: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración alta de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 10 °C en Acetona y Acetonitrilo
Figura 181: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración alta de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 10 °C en 2-Propanol
Figura 182: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración baja de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 25 °C en Acetona y Acetonitrilo
Figura 183: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración baja de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 25 °C en 2-Propanol
Figura 184: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración alta de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 25 °C en Acetona y Acetonitrilo
Figura 185: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración alta de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 25 °C en 2-Propanol
Figura 186: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración baja de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 50 °C en Acetona y Acetonitrilo

Figura 187: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración baja de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 50 °C en 2-Propanol
Figura 188: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración alta de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 50 °C en Acetona y Acetonitrilo
Figura 189: Experimentos de tamizaje de hidratación - Análisis de XRPD de suspensión a concentración alta de estados sólidos del bis-mesilato del Compuesto A a 50 °C en 2-Propanol
Figura 190: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Tamizaje de hidratación y escalado
Figura 191: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de PLM
Figura 192: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA después de secar al aire a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días
Figura 193: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA después de secar al vacío a temperatura ambiente durante 1 día
Figura 194: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DSC
Figura 195: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Forma A, Forma D, Forma I, Forma D después del calentamiento a 150 °C, y Forma D después del calentamiento a 260 °C Figura 196: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DVS
Figura 197: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Después del análisis de DVS
Figura 198: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Suspensión en agua desionizada
Figura 199: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de pureza por HPLC
Figura 200: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH
Figura 201: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a temperatura ambiente
Figura 202: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 80 °C
Figura 203: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Prueba de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH, temperatura ambiente, y 80 °C
Figura 204: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - Espectroscopía de ^{1}H NMR
Figura 205: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Tamizaje de hidratación y escalado
Figura 206: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de PLM
Figura 207: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA después de secar al aire a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días
Figura 208: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA después de secar al vacío a temperatura ambiente durante alrededor de 1 día adicional
Figura 209: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA después del experimento de calentamiento (150 °C)
Figura 210: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DSC
Figura 211: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Forma A, Forma E, Forma E después del calentamiento a 150 °C, y Forma E después del calentamiento a 260 °C
Figura 212: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DVS
Figura 213: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Después del análisis de DVS
Figura 214: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Suspensión en agua desionizada
Figura 215: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de pureza por HPLC
Figura 216: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH
Figura 217: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a temperatura ambiente
Figura 218: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 80 °C
Figura 219: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Prueba de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH, temperatura ambiente, y 80 °C
Figura 220: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - Espectroscopía de ^{1}H NMR
Figura 221: Forma F del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 222: Forma G del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 223: Forma H del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 224: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Tamizaje de hidratación y escalado
Figura 225: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de PLM
Figura 226: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 227: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DSC
Figura 228: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de DVS
Figura 229: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Después del análisis de DVS
Figura 230: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Suspensión en agua desionizada
Figura 231: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de pureza por HPLC
Figura 232: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH
Figura 233: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a temperatura ambiente
Figura 234: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Pureza por HPLC: Estudio de estabilidad a 80 °C
Figura 235: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD: Prueba de estabilidad a 40 °C y 75 % de RH, temperatura ambiente, y 80 °C
Figura 236: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - Espectroscopía de ^{1}H NMR
Figura 237: Forma J del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de XRPD
Figura 238: Forma J del bis-mesilato del Compuesto A - Análisis de TG/DTA
Figura 239: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD

Figura 240: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 241: Forma D del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 242: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 243: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 244: Forma E del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 245: Forma F del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 246: Forma F del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 247: Forma F del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 248: Forma G del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 249: Forma G del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 250: Forma G del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 251: Forma H del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 252: Forma H del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 253: Forma H del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 254: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 255: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 256: Forma I del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 257: Forma J del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 258: Forma J del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 259: Forma J del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 260: Forma K del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD
Figura 261: Forma K del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Picos indicados
Figura 262: Forma K del bis-mesilato del Compuesto A - XRPD - Lista de picos
Figura 263: Comparación de la XRPD de todas las formas polimórficas del bis-mesilato del Compuesto A identificadas durante el tamizaje de polimorfos, el tamizaje de hidratación y la evaluación del escalado

Descripción detallada

Polimorfos de la base libre del Compuesto A (no de acuerdo con la presente invención)

El Compuesto A puede disolverse y después cristalizarse a partir de un solvente o una mezcla de estos descrita a continuación para producir las formas polimórficas de la solicitud. En algunas modalidades, un polimorfo de la base libre del Compuesto A se prepara al: disolver la base libre del Compuesto A en un solvente o una mezcla de solventes para formar una solución, y aislar la base libre del Compuesto A a partir de dicha solución. En modalidades particulares de la solicitud, el solvente o una mezcla de estos se evapora para producir polimorfos de la base libre del Compuesto A. Los solventes adecuados para preparar polimorfos de la base libre del Compuesto A incluyen, pero no se limitan a, DCM, THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, IPAc, IPA, MEK, acetona, acetonitrilo, nitrometano, agua, y una mezcla de estos. En modalidades particulares, los solventes adecuados para preparar polimorfos de la base libre del Compuesto A son DCM, IPA, MEK, acetona, THF, IPAc, acetonitrilo, dioxano, acetato de etilo, y etanol. Por ejemplo, la base libre del Compuesto A se disuelve y después se cristaliza a partir de DCM, IPA, MEK, acetona, THF, IPAc, o acetonitrilo. Los solventes pueden ser anhidros o pueden contener varias cantidades de agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, y 80-90 %).

En una modalidad, el método para preparar un polimorfo de la base libre del Compuesto A comprende además calentar dicha solución durante la disolución del Compuesto A. Por ejemplo, la solución puede calentarse a 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha solución durante la disolución del Compuesto A. Por ejemplo, la solución puede agitarse durante al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h. En una modalidad, el método comprende además enfriar dicha solución para facilitar el aislamiento del Compuesto A a partir de dicha solución. Por ejemplo, la solución puede enfriarse hasta 100-90 °C, 90-80 °C, 80-70 °C, 70-60 °C, 60-50 °C, 50-40 °C, 40-30 °C, 30-20 °C, 20-10 °C, o 10-0 °C, o por debajo de 0 °C. En una modalidad, el método comprende además evaporar dicha solución para facilitar el aislamiento de la base libre del Compuesto A a partir de dicha solución. En una modalidad, el método comprende además, añadir un polimorfo semilla de Compuesto A a dicha solución antes de aislar la base libre del Compuesto A a partir de dicha solución. En una modalidad, dicho aislamiento comprende filtrar la base libre del Compuesto A a partir de dicha solución. En una modalidad, dicho aislamiento comprende además secar la base libre del Compuesto A. Por ejemplo, dicho secado puede realizarse en cualquier condición adecuada (*por ejemplo,* temperaturas adecuadas (*por ejemplo,* por debajo de 0 °C, 0-10 °C, 10-20 °C, 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C)

En una modalidad, el polimorfo de la base libre del Compuesto A es la Forma 1. En algunas modalidades, la Forma 1 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 22,0 y 25,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 1 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8,3, 17,1, 22,0, y 25,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 1 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8,3, 9,5, 12,9, 14,1, 15,2, 16,6, 17,1, 19,2, 19,4, 19,6, 21,2, 22,0, y 25,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 2.

En una modalidad, la Forma 1 puede ser un solvato. En algunas modalidades, la Forma 1 puede ser un solvato de diclorometano (DCM) o metil etil cetona (MEK). En una modalidad adicional, la Forma 1 puede ser un hemisolvato de DCM o un hemisolvato de MEK.

En una modalidad, la Forma 1 puede aislarse a partir de IPA, MEK, o acetona.

En algunas modalidades, la Forma 1 es estable a una temperatura de o por debajo de 150 °C, 140 °C, 130 °C, 120 °C, 100 °C, 90 °C, 80 °C, 70 °C, 60 °C, 50 °C, 40 °C, o 30 °C. Por ejemplo, la Forma 1 es estable a 25 °C. En algunas modalidades, la Forma 1 es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma 1 es estable en un intervalo de 0-96 % de RH. Por ejemplo, la Forma 1 es estable a 96 % de RH.

En una modalidad, la Forma 1 puede convertirse en otras formas polimórficas. Por ejemplo, la Forma 1, cuando se calienta, puede convertirse en la Forma 2.

En otra modalidad, el polimorfo de la base libre del Compuesto A es la Forma 2. En algunas modalidades, la Forma 2 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 18,4 y 19,3 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 2 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 15,8, 18,4, 19,3, y 20,1 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 2 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8,3, 8,8, 11,6, 13,3, 15,8, 18,4, 19,3, 20,1, 20,9, 21,4, 23,2, 25,9, y 26,6 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma 2 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 3.

En algunas modalidades, la Forma 2 es no solvatada.

En una modalidad, la Forma 2 puede aislarse a partir de IPAc o acetonitrilo.

En algunas modalidades, la Forma 2 es estable a una temperatura de o por debajo de 250 °C, 240 °C, 230 °C, 220 °C, 210 °C, 200 °C, 190 °C, 180 °C, 170 °C, 160 °C, 150 °C, 140 °C, 130 °C, 120 °C, 100 °C, 90 °C, 80 °C, 70 °C, 60 °C, 50 °C, 40 °C, o 30 °C. En algunas modalidades, la Forma 2 es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma 2 es estable en un intervalo de 0-96 % de RH. Por ejemplo, la Forma 2 es estable a 96 % de RH.

En una modalidad, la Forma 2 puede convertirse en otras formas polimórficas. Por ejemplo, la Forma 2, cuando se funde y después se enfría, puede convertirse en la Forma 3.

En otra modalidad, el polimorfo de la base libre del Compuesto A es la Forma 3. En algunas modalidades, la Forma 3 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 15,1 y 23,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 3 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 15,1, 18,8, 21,0, y 23,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 3 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,4, 7,6, 8,4, 11,7, 15,1, 16,7, 18,8, 21,0, y 23,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma 3 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 3.

En algunas modalidades, la Forma 3 es no solvatada.

En algunas modalidades, la Forma 3 es estable a una temperatura de o por debajo de 250 °C, 240 °C, 230 °C, 220 °C, 210 °C, 200 °C, 190 °C, 180 °C, 170 °C, 160 °C, 150 °C, 140 °C, 130 °C, 120 °C, 100 °C, 90 °C, 80 °C, 70 °C, 60 °C, 50 °C, 40 °C, o 30 °C. En algunas modalidades, la Forma 3 es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma 3 es estable en un intervalo de 0-96 % de RH. Por ejemplo, la Forma 3 es estable a 96 % de RH.

En otra modalidad, el polimorfo de la base libre del Compuesto A es la Forma 4. En algunas modalidades, la Forma 4 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17 y 23 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 4 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 15, 17, 23, y 26 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma 4 tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8, 14, 15, 17, 22, 23, y 26 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma 4 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 14.

En una modalidad, la Forma 4 puede ser un solvato. En algunas modalidades, la Forma 4 es un solvato de tetrahidrofurano (THF). En una modalidad adicional, la Forma 4 es un hemisolvato de THF.

En una modalidad, la Forma 4 puede aislarse a partir de THF. Por ejemplo, la Forma 4 puede aislarse a partir de THF que contiene 5 % de agua.

En algunas modalidades, la Forma 4 es estable a una temperatura de o por debajo de 250 °C, 240 °C, 230 °C, 220 °C, 210 °C, 200 °C, 190 °C, 180 °C, 170 °C, 160 °C, 150 °C, 140 °C, 130 °C, 120 °C, 100 °C, 90 °C, 80 °C, 70 °C, 60 °C, 50 °C, 40 °C, o 30 °C. En algunas modalidades, la Forma 4 es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma 4 es estable en un intervalo de 0-96 % de RH. Por ejemplo, la Forma 4 es estable a 96 % de RH.

Sales del Compuesto A

La base libre del Compuesto A tiene tres valores de pKa: 7,84, 4,69, y 2,82. El Compuesto A puede formar mono-, bis-, y tris-sales. Los ácidos que forman sales con el Compuesto A incluyen, pero no se limitan a, HCl, H_2SO_4, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido L-glutámico, ácido L-tartárico, ácido galactárico, ácido cítrico, ácido D-glucurónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido L-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, y ácido acético. Estos ácidos forman mono-, bis-, y tris-sales con la base libre del Compuesto A.

Las sales del Compuesto A pueden prepararse en solventes adecuados o mezclas de estos. Los solventes incluyen, pero no se limitan a, THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, acetato de isopropilo (IPAc), isopropanol (IPA), MEK, acetona, acetonitrilo, y nitrometano. Los factores a considerar en la selección del solvente adecuado incluyen, pero no se limitan a, la solubilidad de la base libre del Compuesto A, la estabilidad de la sal en el solvente, la solubilidad de la sal, y el tipo de sal (*es decir,* mono-, bis-, o tris-sal) a formar.

Las sales del Compuesto A pueden formarse mediante la mezcla de la base libre del Compuesto A con un ácido en solventes adecuados o mezclas de estos. La mezcla puede calentarse, por ejemplo, para facilitar la disolución de la base libre del Compuesto A o la reacción entre la base libre del Compuesto A y el ácido. La mezcla también puede enfriarse, por ejemplo, para disminuir las reacciones secundarias no deseadas o atenuar la degradación de la sal. La cantidad de ácido usado para la reacción se determina de acuerdo con el tipo de sal (*es decir,* mono-, bis-, o tris-sal) a formar. El tiempo de reacción puede ajustarse para completar la reacción. Por ejemplo, el tipo de reacción puede ser 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, o 72 horas. La mezcla de reacción puede enfriarse para facilitar la precipitación y el aislamiento de la sal.

Las sales del Compuesto A pueden purificarse a través de simple filtración u otros métodos de purificación (por ejemplo, HPLC) conocidos en la técnica.

Las sales del Compuesto A pueden ser solubles en agua. Por ejemplo, la solubilidad de una sal del Compuesto A puede estar en el intervalo de 0,01-0,05 mg/ml, 0,05-0,1 mg/ml, 0,1-0,5 mg/ml, 0,5-1,0 mg/ml, 1-5 mg/ml, 5-10 mg/ml, 10-20 mg/ml, 20-30 mg/ml, 30-40 mg/ml, 40-50 mg/ml, 50-75 mg/ml, o 75-100 mg/ml, o por encima de 100 mg/ml.

Las sales del Compuesto A pueden ser amorfas o cristalinas. Las sales del Compuesto A pueden formar múltiples polimorfos. Una sal amorfa del Compuesto A puede convertirse en un polimorfo. Por ejemplo, tras el calentamiento o en condiciones húmedas (por ejemplo, > 50 % de RH), una sal amorfa del Compuesto A puede convertirse en una forma cristalina. Una sal amorfa puede perder además el contraión (por ejemplo, una tris-sal que se convierte en una bis- y/o mono-sal) y convertirse en una forma cristalina. Un polimorfo de una sal del Compuesto A puede convertirse en otro polimorfo.

Polimorfos de sales del Compuesto A

Los polimorfos de sales del Compuesto A pueden formarse mediante la mezcla de la base libre del Compuesto A con un ácido o una solución de ácido. En algunas modalidades, los polimorfos de sales del Compuesto A pueden prepararse al: disolver la base libre del Compuesto A en un primer solvente para formar una primera solución; mezclar un ácido con dicha primera solución. En una modalidad, dicho ácido se disuelve en un segundo solvente para formar una segunda solución antes de mezclar dicho ácido con dicha primera solución. Por ejemplo, dicho ácido incluye, pero no se limita a, HCl, H_2SO_4, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido L-glutámico, ácido L-tartárico, ácido galactárico, ácido cítrico, ácido D-glucurónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido L-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, y ácido acético. Por ejemplo, dicho ácido es HCl o ácido metanosulfónico.

En una modalidad, el primer y el segundo solventes son iguales; en otra modalidad, el primer y el segundo solventes son diferentes. Por ejemplo, dicho primer solvente se selecciona de THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, IPAc, IPA, MEK, acetona, acetonitrilo, nitrometano, y metanol. Los solventes pueden ser anhidros o pueden contener varias cantidades de agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, y 80-90 %). Por ejemplo, dicho primer solvente es THF, acetato de etilo, etanol, o metanol. Por ejemplo, dicho primer solvente es metanol que contiene agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %). Por ejemplo, dicho segundo solvente se selecciona de THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, IPAc, IPA, MEK, acetona, acetonitrilo, nitrometano, y metanol. Por ejemplo, dicho segundo solvente es THF, acetato de etilo, etanol, o metanol. Los solventes pueden ser anhidros o pueden contener varias cantidades de agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, y 80-90 %). Por ejemplo, dicho primer solvente y segundo solvente son iguales y son cada uno THF, acetato de etilo, etanol, o metanol.

En una modalidad, el método comprende además, calentar dicha primera solución. Por ejemplo, dicha primera solución puede calentarse a 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C.

En una modalidad, dicha mezcla comprende añadir dicho ácido o dicha segunda solución a dicha primera solución; en otra modalidad, dicha mezcla comprende añadir dicha primera solución a dicho ácido o dicha segunda solución. En una modalidad, dicha mezcla forma una tercera solución. En una modalidad, dicha mezcla forma una primera suspensión. En una modalidad, el método comprende además calentar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. Por ejemplo, dicha tercera solución o dicha primera suspensión puede calentarse a 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h. En una modalidad, el método comprende además enfriar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. Por ejemplo, dicha tercera solución o dicha primera suspensión puede enfriarse hasta 100-90 °C, 90-80 °C, 80-70 °C, 70-60 °C, 60-50 °C, 50-40 °C, 40-30 °C, 30-20 °C, 20-10 °C, o 10-0 °C, o por debajo de 0 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión después de dicho enfriamiento. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h.

En una modalidad, el método comprende además evaporar dicha tercera solución.

En una modalidad, el método comprende además añadir un polimorfo semilla a dicha tercera solución para formar una segunda suspensión. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h. En una modalidad, el método comprende además enfriar dicha segunda suspensión. Por ejemplo, dicha segunda suspensión puede enfriarse hasta 100-90 °C, 90-80 °C, 80-70 °C, 70-60 °C, 60-50 °C, 50-40 °C, 40-30 °C, 30-20 °C, 20-10 °C, o 10-0 °C, o por debajo de 0 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión después de dicho enfriamiento. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h.

En una modalidad, el método comprende además filtrar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, o dicha segunda suspensión. Dicha filtración puede realizarse en cualquier condición. Por ejemplo, dicha filtración puede realizarse a una temperatura ambiente o a otras temperaturas adecuadas (por ejemplo, por debajo de 0 °C, 0-10 °C, 10-20 °C, 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C). En una modalidad, el método comprende además secar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, o dicha segunda suspensión. Dicho secado puede realizarse en cualquier condición adecuada (por ejemplo, temperaturas adecuadas (por ejemplo, por debajo de 0 °C, 0-10 °C, 10-20 °C, 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C), duración adecuada (por ejemplo, menos de 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, y 24 h), y presión (por ejemplo, presión atmosférica y al vacío)).

En otra modalidad, los polimorfos de sales del Compuesto A pueden prepararse al: disolver la base libre del Compuesto A en un primer solvente para formar una suspensión del Compuesto A; añadir un ácido a dicha suspensión del Compuesto A. En una modalidad, dicho ácido se disuelve en un segundo solvente para formar una segunda solución antes de añadir dicho ácido a dicha suspensión del Compuesto A. Por ejemplo, dicho ácido incluye, pero no se limita a, HCl, H_2SO_4, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido L-glutámico, ácido L-tartárico, ácido galactárico, ácido cítrico, ácido D-glucurónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido L-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, y ácido acético. Por ejemplo, dicho ácido es HCl o ácido metanosulfónico.

En una modalidad, el primer y el segundo solventes son iguales; en otra modalidad, el primer y el segundo solventes son diferentes. Por ejemplo, dicho primer solvente se selecciona de THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, IPAc, IPA, MEK, acetona, acetonitrilo, nitrometano, y metanol. Los solventes pueden ser anhidros o pueden contener varias cantidades de agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, y 80-90 %). Por ejemplo, dicho primer solvente es THF, acetato de etilo, etanol, o metanol. Por ejemplo, dicho primer solvente es metanol que contiene agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %). Por ejemplo, dicho segundo solvente se selecciona de THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, IPAc, IPA, MEK, acetona, acetonitrilo, nitrometano, y metanol. Por ejemplo, dicho segundo solvente es THF, acetato de etilo, etanol, o metanol. Los solventes pueden ser anhidros o pueden contener varias cantidades de agua (por ejemplo, 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, y 80-90 %). Por ejemplo, dicho primer solvente y segundo solvente son iguales y son cada uno THF, acetato de etilo, etanol, o metanol.

En una modalidad, el método comprende además, calentar dicha suspensión del Compuesto A. Por ejemplo, dicha suspensión del Compuesto A puede calentarse a 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C. Por ejemplo, dicha suspensión del Compuesto A puede calentarse a 55 °C.

En una modalidad, la adición de dicho ácido o dicha segunda solución a dicha suspensión del Compuesto A forma una tercera solución. En una modalidad, la adición de dicho ácido o dicha segunda solución a dicha suspensión del Compuesto A forma una primera suspensión. En una modalidad, el método comprende además calentar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. Por ejemplo, dicha tercera solución o dicha primera suspensión puede calentarse a 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h. En una modalidad, el método comprende además enfriar dicha tercera solución o dicha primera suspensión. Por ejemplo, dicha tercera solución o dicha primera suspensión puede enfriarse hasta 100-90 °C, 90-80 °C, 80-70 °C, 70-60 °C, 60-50 °C, 50-40 °C, 40-30 °C, 30-20 °C, 20-10 °C, o 10-0 °C, o por debajo de 0 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha tercera solución o dicha primera suspensión después de dicho enfriamiento. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h.

En una modalidad, el método comprende además evaporar dicha tercera solución.

En una modalidad, el método comprende además añadir un tercer solvente a dicha tercera solución para formar una segunda suspensión. Por ejemplo, dicho tercer solvente puede ser cualquier solvente que induce la formación de una suspensión. Por ejemplo, dicho tercer solvente se selecciona de THF, dioxano, acetato de etilo, etanol, IPAc, IPA, MEK, acetona, acetonitrilo, nitrometano, y metanol. Dicho tercer solvente puede ser anhidro o puede contener varias cantidades de agua (*por ejemplo,* 0,1-0,5 %, 0,5-1 %, 1-5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, y 80-90 %). Por ejemplo, dicho tercer solvente es IPAc.

En una modalidad, el método comprende además añadir un polimorfo semilla a dicha tercera solución para formar una tercera suspensión. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión o dicha tercera suspensión. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h. En una modalidad, el método comprende además enfriar dicha segunda suspensión o dicha tercera suspensión. Por ejemplo, dicha segunda suspensión o tercera suspensión puede enfriarse hasta 100-90 °C, 90-80 °C, 80-70 °C, 70-60 °C, 60-50 °C, 50-40 °C, 40-30 °C, 30-20 °C, 20-10 °C, o 10-0 °C, o por debajo de 0 °C. En una modalidad, el método comprende además agitar dicha segunda suspensión o dicha tercera suspensión después de dicho enfriamiento. Por ejemplo, dicha agitación dura al menos 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, o 48 h.

En una modalidad, el método comprende además filtrar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, dicha segunda suspensión, o dicha tercera suspensión. Dicha filtración puede realizarse en cualquier condición. Por ejemplo, dicha filtración puede realizarse a una temperatura ambiente o a otras temperaturas adecuadas (*por ejemplo*, por debajo de 0 °C, 0-10 °C, 10-20 °C, 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C). En una modalidad, el método comprende además secar dicha tercera solución, dicha primera suspensión, dicha segunda suspensión, o dicha tercera suspensión. Dicho secado puede realizarse en cualquier condición adecuada (*por ejemplo,* temperaturas adecuadas (*por ejemplo,* por debajo de 0 °C, 0-10 °C, 10-20 °C, 20-30 °C, 30-40 °C, 40-50 °C, 50-60 °C, 60-70 °C, 70-80 °C, 80-90 °C, 90-100 °C, 100-150 °C, o 150-200 °C, o por encima de 200 °C), duración adecuada (*por ejemplo*, menos de 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, y 24 h), y presión (*por ejemplo*, presión atmosférica y al vacío)).

Polimorfos de mesilato del Compuesto A

La solicitud concierne, al menos en parte, a polimorfos de mesilato del Compuesto A. En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma A. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4 y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4, 15,5, 18,8, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,1, 7,8, 9,4, 10,1, 12,1, 15,5, 16,2, 18,8, 19,9, 21,1, 23,0, 25,1 y 27,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 32.

En una modalidad, la Forma A es el bis-mesilato del Compuesto A.

En algunas modalidades, la Forma A es estable a una temperatura de o por debajo de 350 °C, 325 °C, 300 °C, 275 °C, 250 °C, 200 °C, 150 °C, 100 °C, o 50 °C. En algunas modalidades, la Forma A es estable a o por debajo de 325 °C. En algunas modalidades, la Forma A es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma A es estable en un intervalo de 0-96 % de RH.

En algunas modalidades, la Forma A muestra una endoterma aguda con una temperatura de inicio del efecto térmico de 305,9 °C y una fusión a 307,6 °C (Figura 34). En algunas modalidades, la Forma A no muestra pérdida de peso significativa hasta la fusión (Figura 35).

En una modalidad, la Forma A puede producirse al: disolver la base libre del Compuesto A en THF; añadir una solución de ácido metanosulfónico en THF a la solución de base libre del Compuesto A para formar una suspensión; y filtrar y secar dicha suspensión.

En otra modalidad, la Forma A puede producirse al: añadir metanol seco a la forma amorfa del bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a alrededor de 22 °C durante alrededor de 2 días antes de filtrar la muestra y dejarla secar a temperatura ambiente.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma B. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2 y 14,3 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 6,6, 14,3, y 15,3 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 6,6, 11,3, 14,3, 15,3, 22,8, y 26,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 37.

En una modalidad, la Forma B es el bis-mesilato del Compuesto A.

En algunas modalidades, la Forma B es estable a una temperatura de o por debajo de 210 °C, 205 °C, 200 °C, 150 °C, 100 °C, o 50 °C. En algunas modalidades, la Forma B es estable a o por debajo de 205 °C. En algunas modalidades, la Forma B es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma B es estable en un intervalo de 0-96 % de RH.

En algunas modalidades, la Forma B muestra una endoterma ancha con una temperatura de inicio del efecto térmico de 182,6 °C y una fusión a 194,1 °C (Figura 39). En algunas modalidades, la Forma B muestra una exoterma con una temperatura de inicio del efecto térmico de 199,3 °C con un pico a 204,5 °C (Figura 39). En algunas modalidades, la Forma B muestra una segunda endoterma con una temperatura de inicio del efecto térmico de 299,9 °C y una segunda fusión a 302,3 °C (Figura 39). En algunas modalidades, la Forma B muestra pérdida de peso a múltiples temperaturas (Figura 40).

En una modalidad, la Forma B puede producirse al: disolver la base libre del Compuesto A en metanol acuoso para formar una primera suspensión; añadir ácido metanosulfónico a dicha primera suspensión para formar una solución; añadir IPAc a dicha solución para formar una segunda suspensión; y filtrar y secar dicha segunda suspensión. Por ejemplo, dicho ácido metanosulfónico es ácido metanosulfónico puro. Por ejemplo, el metanol acuoso puede contener 2 % de agua.

En otra modalidad, la Forma B puede producirse al: añadir 2-propanol con actividad de agua de 0,35 a la forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a alrededor de 22 °C durante alrededor de 3 días antes de filtrar la muestra y dejarla secar a temperatura ambiente antes de la caracterización.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma C. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,3 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,6, 18,4, 19,3, 19,7, 20,3, y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 8,9, 9,8, 10,1, 13,7, 17,6, 18,4, 19,3, 19,7, 20,3, 22,8, y 26,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 42.

En una modalidad, la Forma C es el bis-mesilato del Compuesto A.

En algunas modalidades, la Forma C es estable a una temperatura de o por debajo de 400 °C, 375 °C, 350 °C, 325 °C, 300 °C, 275 °C, 250 °C, 200 °C, 150 °C, 100 °C, o 50 °C. En algunas modalidades, la Forma C es estable a o por debajo de 310 °C. En algunas modalidades, la Forma C es estable a o por encima de 50 % de RH, 60 % de RH, 70 % de RH, 80 % de RH, o 90 % de RH. Por ejemplo, la Forma C es estable en un intervalo de 0-96 % de RH.

En algunas modalidades, la Forma C muestra una endoterma aguda con una temperatura de inicio del efecto térmico de 286,1 °C y una fusión a 288,5 °C (Figura 44). En algunas modalidades, la Forma C no muestra pérdida de peso significativa hasta la fusión (Figura 45).

En una modalidad, la Forma C puede producirse al: disolver la base libre del Compuesto A en metanol acuoso para formar una solución; añadir ácido metanosulfónico a dicha solución; añadir cristal semilla de mesilato del Compuesto A (*por ejemplo*, cristal semilla de la Forma C) a dicha solución para formar una suspensión; y filtrar y secar dicha suspensión. Por ejemplo, dicho ácido metanosulfónico es ácido metanosulfónico puro. Por ejemplo, el metanol acuoso puede contener 2 % de agua.

En otra modalidad, la Forma C puede producirse al: añadir metanol acuoso al 2 % a la Forma A para formar una suspensión, agitar la suspensión, y filtrar y secar la suspensión.

Como bien se conoce en la técnica, debido a fluctuaciones en el instrumento y en las condiciones experimentales, los resultados obtenidos a partir de la caracterización de los polimorfos de la presente solicitud (*por ejemplo*, por TGA, DSC, XRPD, PLM) pueden tener ligeras diferencias entre mediciones. Por ejemplo, los picos de difracción de rayos X de polvo de un polimorfo pueden desplazarse entre mediciones. Es decir, entre mediciones, los picos de difracción de rayos X de polvo pueden tener valores numéricos ligeramente diferentes. Sin embargo, los patrones de difracción de rayos X de polvo (*por ejemplo*, las posiciones, intensidades, y formas de los picos) del polimorfo son prácticamente similares (*por ejemplo*, al menos 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % de los patrones coinciden entre sí).

En una modalidad, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,1 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,1, 15,1, 16,0, 18,5, 22,8, y 22,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 3,8, 7,6, 9,1, 9,9, 15,1, 16,0, 16,1, 18,5, 22,8, 22,9, y 23,2 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 110. En una modalidad, la Forma A tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 112.

En una modalidad, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,0 y 14,6 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,0, 6,4, 11,1, 14,6, 15,1, y 23,7 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,0, 6,4, 11,1, 14,6, 15,1, 17,3, 22,5, 22,7, 23,7, y 27,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 129. En una modalidad, la Forma B tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 131.

En una modalidad, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,1 y 22,6 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,5, 18,2, 19,0, 19,6, 20,1, y 22,6 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 12,5, 16,6, 17,5, 18,2, 19,0, 19,6, 20,1, 21,7, 22,6, 23,0, 23,6, 24,0, 26,6, y 27,2 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 145. En una modalidad, la Forma C tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 147.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma D. En algunas modalidades, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,5 y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,9, 11,5, 14,5, 20,3, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,4, 5,9, 11,5, 14,5, 17,9, 20,3, 23,0, 23,6, 24,0, 26,2, 27,8, y 28,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma D tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 241. En una modalidad, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 239.

En una modalidad, la Forma D es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, la Forma D es birrefringente con una morfología similar a bastón plano/placa como se determina por análisis de PLM como se muestra en la Figura 191.

En una modalidad, la Forma D tiene una endoterma ancha inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 50,3 °C (pico a 103,2 °C). En una modalidad, la Forma D tiene un evento endotérmico/exotérmico pequeño entre alrededor de 229 °C y 235 °C. En una modalidad, la Forma D tiene una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 300,9 °C (pico a 304,1 °C) (Figura 194).

En una modalidad, la Forma D tiene un contenido de agua de alrededor de 3,8 %, como se mide por titulación de Karl-Fischer.

En una modalidad, la Forma D tiene una pureza por HPLC de 99,9 % (Figura 199).

En una modalidad, la Forma D se caracteriza por el espectro de ^{1}H NMR en la Figura 204.

En una modalidad, la Forma D puede producirse al: añadir 2-propanol con actividad de agua de 0,6 a la forma amorfa del bis-mesilato del Compuesto A para formar una suspensión, agitar la suspensión a alrededor de 22 °C, y filtrar y secar la suspensión.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma E. En algunas modalidades, la Forma E tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,9 y 21,9 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma E tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 13,7, 20,6, 20,9, 21,9, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma E tiene picos de difracción de rayos

X de polvo a aproximadamente 8,9, 11,3, 13,7, 16,5, 19,3, 20,6, 20,9, 21,9, 23,0, 23,8, y 26,2 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma E tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 244. En una modalidad, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 242.

En una modalidad, la Forma E es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, la Forma E es birrefringente con una morfología similar a bastón alargado como se determina por análisis de PLM como se muestra en la Figura 206.

En una modalidad, la Forma E tiene una endoterma ancha con inicio del efecto térmico alrededor de 45,9 °C (pico a 86,5 °C). En una modalidad, la Forma E tiene un evento endotérmico/exotérmico entre alrededor de 189 °C y 215 °C. En una modalidad, la Forma E tiene un evento endotérmico final con inicio del efecto térmico alrededor de 299,1 °C (pico a 303,7 °C) (Figura 210).

En una modalidad, la Forma E tiene un contenido de agua de alrededor de 6,2 %, como se mide por titulación de Karl-Fischer.

En una modalidad, la Forma E tiene una pureza por HPLC de 99,8 % (Figura 215).

En una modalidad, la Forma E se caracteriza por el espectro de ^{1}H NMR en la Figura 220.

En una modalidad, la Forma E puede producirse al: añadir acetona con actividad de agua de 0,89 a la forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A para formar una suspensión, agitar la suspensión a alrededor de 22 °C, y filtrar y secar la suspensión.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma F. En algunas modalidades, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7 y 17,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7, 17,0, 19,5, 20,3, y 24,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,8, 7,2, 15,6, 16,7, 17,0, 19,5, 20,3, 21,7, 24,0, y 24,4 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma F tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 247. En una modalidad, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 245.

En una modalidad, la Forma F es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma G. En algunas modalidades, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8 y 22,1 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 14,9, 16,3, 22,1, y 23,7 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 10,8, 14,9, 16,3, 17,7, 22,1, 23,1, 23,7, 24,5, y 26,5 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma G tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 250. En una modalidad, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 248.

En una modalidad, la Forma G es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma H. En algunas modalidades, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,9 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,1, 10,9, 12,4, 15,9, y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,1, 10,1, 10,9, 12,4, 15,7, 15,9, 16,4, 20,4, 20,8, y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma H tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 253. En una modalidad, la Forma H tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 251.

En una modalidad, la Forma H es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma I. En algunas modalidades, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2 y 10,5 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2, 6,2, 10,5, 20,2, y 23,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2, 6,2, 10,5, 11,1, 13,6, 20,2, 22,0, 22,3, 23,0, y 23,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma I tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 256.

En una modalidad, la Forma I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 254.

En una modalidad, la Forma I es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, la Forma I es birrefringente con una morfología similar a bastón como se determina por análisis de PLM como se muestra en la Figura 225.

En una modalidad, la Forma I tiene un evento endotérmico pequeño con inicio del efecto térmico alrededor de 231,9 °C (pico a 235,7 °C). En una modalidad, la Forma I tiene una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 303,7 °C (pico a 306,3 °C) (Figura 227).

En una modalidad, la Forma I tiene un contenido de agua de alrededor de 0,8 %, como se mide por titulación de Karl-Fischer.

En una modalidad, la Forma I tiene una pureza por HPLC de 99,6 % (Figura 231).

En una modalidad, la Forma I se caracteriza por el espectro de ^{1}H NMR en la Figura 236.

En una modalidad, la Forma I puede producirse al: disolver la Forma A de la sal de bis-mesilato del Compuesto A en metanol seco. En una modalidad, la solución se evapora a alrededor de 50 °C al vacío.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma J. En algunas modalidades, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,0 y 22,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,6, 17,0, 21,9, 22,8, y 24,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,6, 17,0, 19,7, 20,4, 21,9, 22,8, 24,8, 25,3, 26,7, y 27,7 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma J tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 259. En una modalidad, la Forma J tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 257.

En una modalidad, la Forma J es el bis-mesilato del Compuesto A.

En una modalidad, el polimorfo de mesilato del Compuesto A es la Forma K. En algunas modalidades, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2 y 10,0 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2, 10,0, 15,7, 20,0, y 23,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En algunas modalidades, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 4,1, 9,2, 10,0, 15,7, 17,5, 19,3, 20,0, 21,5, 23,2, y 23,8 °2θ mediante el uso de radiación de Cu Kα. En una modalidad, la Forma K tiene picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 262. En una modalidad, la Forma K tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 260.

En una modalidad, la Forma K es el bis-mesilato del Compuesto A.

Todas las formas de los compuestos (por ejemplo, formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, y mesomorfos de estos) de la presente solicitud se contemplan, ya sea mezclados o en forma pura o prácticamente pura, que incluye mezclas racémicas y mezclas de isómeros individuales. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, separación o cristalización de derivados diastereoméricos, o separación por cromatografía en columna quiral o por cromatografía de fluidos supercríticos. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos por métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sales con un ácido o una base ópticamente activos seguido de cristalización. Además, un polimorfismo de cristal puede estar presente pero no es limitante, y puede ser cualquier forma cristalina individual o una mezcla de formas cristalinas, o una forma cristalina anhidra o solvatada (por ejemplo, solvatada en DCM, solvatada en MEK, solvatada en THF, e hidratada).

Los términos "polimorfos cristalinos", "polimorfos de cristales", "formas cristalinas", "polimorfos", o "formas polimórficas" significan estructuras cristalinas en las que un compuesto (por ejemplo, base libre, sales, o solvatos de estas) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristales, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas generalmente tienen patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. El solvente de cristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden provocar que una forma cristalina predomine. Los polimorfos cristalinos de los compuestos pueden prepararse por cristalización en diferentes condiciones.

Además, los compuestos (por ejemplo, base libre y sales, y formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, y mesomorfos de estos) de la presente solicitud, pueden existir tanto en forma hidratada como no hidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas de solvente o en una forma no solvatada. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen

monohidratos, dihidratos, *etc.* Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de DCM, solvatos de MEK, solvatos de THF, *etc.*

Algunos de los compuestos (por ejemplo, base libre y sales, y formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, y mesomorfos de estos) de la presente solicitud pueden existir en varias formas tautoméricas, y tales formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente solicitud. "Tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido. Los tautómeros pueden existir como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, generalmente predomina un tautómero. Debe entenderse que los compuestos de la solicitud pueden representarse como diferentes tautómeros. Debe entenderse además que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas se destinan a estar dentro del alcance de la solicitud, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica. Aunque puede describirse un tautómero, la presente solicitud incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos

Como se usa en la presente descripción, el término "sal" es una sal farmacéuticamente aceptable y puede incluir sales de adición de ácido que incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrógeno sulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, tartratos, mesilato, sal de aminoácido (por ejemplo, sal de ácido L-glutámico), sal de ácido galactárico (ácido múcico), sal de ácido cítrico, sal de ácido glucurónico, sal de ácido hipúrico, sal de ácido glucónico, y sal de ácido ascórbico; cationes de metales alcalinos tales como Na^+, K^+, Li^+, sales de metales alcalinotérreos tales como Mg^{2+} o Ca^{2+}; y sales de aminas orgánicas.

Como se usa en la presente descripción, los términos, "polimorfos", "formas polimórficas", "polimorfos cristalinos", "polimorfos de cristales" y "formas cristalinas" y términos relacionados en la presente descripción se refieren a las formas cristalinas de la misma molécula, y polimorfos diferentes pueden tener propiedades físicas diferentes tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros vibracionales como resultado de la disposición o conformación de las moléculas en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por los polimorfos afectan los parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad en almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (importantes en la formulación y fabricación del producto), y las velocidades de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad también pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (*por ejemplo*, oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando está compuesta por un polimorfo que cuando está compuesta por otro polimorfo) o en una propiedad mecánica (*por ejemplo*, las tabletas se desmenuzan en el almacenamiento a medida que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o en ambas (*por ejemplo*, las tabletas de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a humedad alta). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado la falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, un polimorfo podría tener más probabilidad de formar solvatos o podría ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas (por ejemplo, la forma y distribución de tamaños de las partículas podrían ser diferentes entre polimorfos).

Los polimorfos de una molécula pueden obtenerse mediante una serie de métodos, como se conoce en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, recristalización de sólido fundido, enfriamiento de sólido fundido, recristalización por solvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, y sublimación.

Las técnicas para caracterizar polimorfos incluyen, pero no se limitan a, calorimetría diferencial de barrido (DSC), difractometría de rayos X de polvo (XRPD), difractometría de rayos X de monocristales, espectroscopía vibracional (*por ejemplo*, IR y espectroscopía de Raman), TGA, DTA, DVS, NMR en estado sólido, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis del área superficial, estudios de solubilidad, y estudios de disolución.

Como se usa en la presente descripción, el término "forma amorfa" se refiere a una forma no cristalina en estado sólido de una sustancia.

Como se usa en la presente descripción, el término "mesomorfo", "formas mesomorfas", o "formas mesomórficas" y términos relacionados en la presente descripción se refieren a sustancias que existen en estados entre un estado líquido y un estado sólido (*por ejemplo*, cristal líquido). En una forma mesomórfica, las mismas moléculas de la sustancia pueden orientarse de manera organizada (*por ejemplo*, cristalina), y la sustancia puede fluir como un líquido. Los diferentes tipos de mesomorfos exhiben propiedades distintas (*por ejemplo*, propiedades ópticas (*por ejemplo*, birrefringencia)) y pueden distinguirse por la luz polarizada. Los mesomorfos pueden o no identificarse mediante picos de XRPD distintos.

Como se usa en la presente descripción "solvato" significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, para formar así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H_2O, tal combinación puede formar uno o más hidratos. Por ejemplo, el solvato puede ser un solvato de diclorometano (DCM), uno de metil etil cetona (solvato de MEK), o un solvato de tetrahidrofurano (THF).

Como se usa en la presente descripción, los términos "no solvatado" o "desolvatado" se refieren a una forma en estado sólido (*por ejemplo*, formas cristalinas, formas amorfas, y mesomorfos) de una sustancia que no contiene solvente.

Como se usa en la presente descripción, el término "puro" significa alrededor de 90-100 %, preferentemente 95-100 %, con mayor preferencia 98-100 % (p/p), o 99-100 % (p/p) de compuesto puro; *por ejemplo*, está presente menos de alrededor de 10 %, menos de alrededor de 5 %, menos de alrededor de 2 %, o menos de alrededor de 1 % de impureza. Tales impurezas incluyen, *por ejemplo*, productos de degradación, productos oxidados, solventes, y/u otras impurezas no deseadas.

Como se usa en la presente descripción, un compuesto es "estable" cuando no se observan cantidades significativas de productos de degradación en condiciones constantes de humedad (*por ejemplo*, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, y 95 % de RH), exposición a la luz y temperaturas (por ejemplo, mayores que 0 °C, *por ejemplo,* 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C, 65 °C, y 70 °C) durante un período determinado (*por ejemplo*, una semana, dos semanas, tres semanas, y cuatro semanas). Un compuesto no se considera estable a una condición determinada cuando aparecen impurezas por degradación o comienza a crecer un porcentaje del área (*por ejemplo*, el AUC como se caracteriza por HPLC) de impurezas existentes. La cantidad de crecimiento de degradación en función del tiempo es importante en la determinación de la estabilidad del compuesto.

Como se usa en la presente descripción, el término "mezclar" significa combinar, entremezclar, agitar, batir, arremolinar, o revolver. El término "agitar" significa mezclar, batir, revolver, o arremolinar. El término "revolver" significa mezclar, batir, agitar, o arremolinar.

A menos que se indique explícitamente de otra manera, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" son sinónimos. En una modalidad, "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren a una cantidad, valor, o duración mencionados ± 20 %, ± 15 %, ± 10 %, ± 8 %, ± 6 %, ± 5 %, ± 4 %,± 2 %, ± 1 %, o ± 0,5 %. En otra modalidad, "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren a una cantidad, valor, o duración enumerados ± 10 %, ± 8 %,± 6 %, ± 5 %, ± 4 %, o ± 2 %. Aún en otra modalidad, "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren a una cantidad, valor, o duración enumerados ±5 %.

Cuando los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se usan cuando se mencionan los picos de XRPD, estos términos se refieren al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,3 °2θ, ± 0,2 °2θ, o ± 0,1 °2θ. En otra modalidad, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren al pico de difracción de rayos X de polvo enumerado ± 0,2 °2θ. En otra modalidad, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren al pico de difracción de rayos X de polvo enumerado ± 0,1 °2θ.

Cuando los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se usan cuando se menciona la temperatura o un intervalo de temperaturas, estos términos se refieren a la temperatura o al intervalo de temperaturas mencionados ± 5 °C, ± 2 °C, o ± 1 °C. En otra modalidad, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren a la temperatura o al intervalo de temperaturas mencionados ± 2 °C.

Los compuestos como se describe en la presente solicitud (y formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, y mesomorfos de estos) también pueden prepararse como profármacos, por ejemplo profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a cualquier compuesto que libere un fármaco precursor activo in vivo. Dado que se conoce que los profármacos mejoran numerosas cualidades convenientes de los productos farmacéuticos (*por ejemplo,* solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, *etc.*) los compuestos de la presente solicitud pueden suministrarse en forma de profármacos. Por lo tanto, la presente solicitud se destina además a describir los profármacos de los compuestos reivindicados en la presente descripción, los métodos de suministro de estos y composiciones que los contienen. El término "profármaco" incluye un compuesto de la presente solicitud unido covalentemente a uno o más restos de unión a fármaco, tales como un resto de aminoácido u otro resto que se solubiliza en agua. Un compuesto de la presente solicitud puede liberarse del resto de unión a fármaco por medio de mecanismos de liberación hidrolítica, oxidativa, y/o enzimática. Las composiciones de profármaco pueden exhibir el beneficio añadido de solubilidad acuosa aumentada, estabilidad mejorada, y perfiles farmacocinéticos mejorados. El resto de unión a fármaco puede seleccionarse de modo que se obtengan características de profármaco deseadas. Por ejemplo, el resto de unión a fármaco, por ejemplo, un resto de aminoácido u otro resto que se solubiliza en agua tal como fosfato puede seleccionarse en base a la solubilidad, estabilidad, biodisponibilidad, y/o la liberación o captación in vivo. El término "profármaco" también se destina a incluir cualquier portador enlazado covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente solicitud in vivo cuando tal profármaco se administre a un sujeto. Los profármacos en la presente solicitud se preparan mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o in vivo, para dar el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente solicitud en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo, o carbonilo se enlaza a cualquier grupo que puede escindirse in vivo para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (*por ejemplo*, acetato, dialquilaminoacetatos, formatos, fosfatos, sulfatos, y derivados de benzoato) y carbamatos (*por ejemplo*, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres (*por ejemplo* ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de tipo N-acilo (por ejemplo N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos

funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído en compuestos de la Fórmula I, y similares, ver Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elesevier, Nueva York-Oxford (1985).

Síntesis del Compuesto A

Los métodos y procedimientos de síntesis estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales, que incluyen el uso de grupos protectores, pueden obtenerse a partir de la bibliografía científica pertinente o a partir de libros de texto de referencia estándar en el campo. Aunque no se limita a cualquiera de una o varias fuentes, los libros de texto de referencia reconocidos de síntesis orgánica incluyen: Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ta ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999.

Los métodos para preparar el Compuesto A se describen en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 20110172203.

Métodos de Tratamiento

En la presente descripción se describen además métodos para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita mediante la administración a un sujeto que necesita tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto (*por ejemplo*, base libre y sales, y formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, y mesomorfos de este) de la presente solicitud, o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente solicitud por lo tanto proporciona un polimorfo de una sal de mesilato del Compuesto A de acuerdo con la presente invención (o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este), para su uso en un método para tratar un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo.

En la presente descripción se describen además métodos para proteger contra un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente solicitud, o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que necesita tal tratamiento. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente solicitud por lo tanto proporciona un polimorfo de una sal de mesilato del Compuesto A de acuerdo con la presente invención (o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este) para su uso en la prevención de un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo.

Como se usa en la presente descripción, un "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular, o un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar un trastorno proliferativo celular con relación a la población en general. Un sujeto que lo necesita puede tener una afección precancerosa. Preferentemente, un sujeto que lo necesita tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser *por ejemplo,* cualquier mamífero, *por ejemplo,* un humano, primate, pájaro, ratón, rata, ave, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. Preferentemente, el mamífero es un humano.

Como se usa en la presente descripción, el término "trastorno proliferativo celular" se refiere a las afecciones en las que el crecimiento no regulado o anormal de las células, o ambos, puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada, que puede ser cancerosa o no. Los trastornos proliferativos celulares de la solicitud abarcan una variedad de afecciones en donde la división celular no está regulada. Los trastornos proliferativos celulares ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas, tumores benignos, tumores malignos, afecciones precancerosas, tumores *in situ*, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas, y células que se dividen rápidamente. El término "célula que se divide rápidamente" como se usa en la presente descripción se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que supera o es mayor que la esperada u observada entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno proliferativo celular incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno proliferativo celular incluye cáncer. Preferentemente, los métodos proporcionados en la presente descripción se usan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como, tumores hematológicos y/o enfermedades malignas. Una "célula de precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un precáncer o una afección precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un cáncer. Cualquier medio de medición reproducible puede usarse para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o las células precancerosas pueden identificarse mediante tipificación o clasificación histológica de una muestra de tejido (*por ejemplo*, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o las células precancerosas pueden identificarse a través del uso de marcadores moleculares adecuados.

Las afecciones o trastornos no cancerosos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmunitaria; afecciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; sepsis; choque séptico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; síndrome de choque tóxico; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica;

enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; restenosis; malaria cerebral; ictus y lesión isquémica; trauma neurológico; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de disco intervertebral herniado, con rupturas, o prolapso; osteopetrosis; trombosis; restenosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis; reacción de injerto contra huésped; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como Herpes Zóster, Herpes Simple I o II, virus de la influenza y citomegalovirus; y diabetes mellitus.

Los cánceres ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de conducto biliar intrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer cerebral, tumor cerebral, glioma del tallo cerebral, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de vías ópticas e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, gastrointestinal, cáncer de sistema nervioso, linfoma de sistema nervioso, cáncer de sistema nervioso central, linfoma de sistema nervioso central, cáncer cervical, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, neoplasma linfoide, micosis fungoides, síndrome de Seziary, cáncer de endometrio, cáncer esofágico, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula, cáncer gástrico (de estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor ovárico de células germinales, tumor trofoblástico gestacional glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (de hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células peludas, cáncer de labios y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma primario de sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenstram, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (de ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer escamoso metastásico de cuello, cáncer bucal, cáncer de la lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer pancreático, cáncer pancreático de células de los islotes, cáncer de seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, neoplasma/mieloma múltiple de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células transicionales, de pelvis renal y uréteres, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y los uréteres y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer de endometrio uterino, sarcoma uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, y tumor de Wilm.

Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar" describe el manejo y atención de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente solicitud, o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Un compuesto de la presente solicitud, o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse además para prevenir una enfermedad, afección o trastorno. Como se usa en la presente descripción, "prevención" o "prevenir" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, el término "aliviar" pretende describir un proceso mediante el cual la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno disminuye. Lo que es más importante, un signo o síntoma puede aliviarse sin eliminarse. En una modalidad preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la solicitud conduce a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere la eliminación. Se espera que las dosis efectivas disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como el cáncer, que puede aparecer en múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad del cáncer disminuye dentro de al menos una de las múltiples ubicaciones.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción del tamaño de un tumor. Una reducción del tamaño de un tumor también puede referirse como "remisión del tumor". El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción del volumen del tumor. El tratamiento del cáncer da como resultado una disminución del número de tumores. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución del número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe el portador solo. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente solicitud, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población de que recibe el portador solo. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente solicitud, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la velocidad de crecimiento tumoral. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución del recrecimiento tumoral. El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción de la velocidad de proliferación celular. El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción de la proporción de células que proliferan. El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución del tamaño de un área o zona de proliferación celular. El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución del número o proporción de células que tienen una apariencia o morfología anormal.

Como se usa en la presente descripción, "monoterapia" se refiere a la administración de un compuesto activo o terapéutico individual a un sujeto que lo necesita. Preferentemente, la monoterapia involucrará la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo. Por ejemplo, la monoterapia del cáncer con uno de los compuestos de la presente solicitud, o un profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de estos, a un sujeto que necesita tratamiento del cáncer. La monoterapia puede contrastarse con la terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferentemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente solicitud, o un profármaco o metabolito farmacéuticamente aceptable de este, es más efectiva que la terapia de combinación en la inducción de un efecto biológico deseado.

Como se usa en la presente descripción, "terapia de combinación" (o "terapia conjunta") incluye la administración de un compuesto de la presente solicitud, o un profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, co-acción farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente durante un período de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas en dependencia de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede, pero generalmente no se destina a, abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidentalmente y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente solicitud.

La "terapia de combinación" se destina a abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera prácticamente simultánea. La administración prácticamente simultánea puede lograrse, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto de una cápsula única que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples, cápsulas únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o prácticamente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía adecuada que incluye, pero no se limitan a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y la absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por diferentes vías. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por vía intravenosa mientras otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en que se administran los agentes terapéuticos no es estrechamente crítica.

La "terapia de combinación" abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento de radiación). Donde la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no-fármaco, el tratamiento no-fármaco puede realizarse en cualquier momento adecuado hasta tanto se alcance el efecto beneficioso de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin fármaco. Por ejemplo, en casos apropiados,

el efecto beneficioso todavía se alcanza cuando el tratamiento sin fármaco se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizá por días o incluso semanas.

Un compuesto de la presente solicitud, o un profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (también referido como un agente antineoplásico o agente antiproliferativo) puede ser un agente alquilante; un antibiótico; un antimetabolito; un agente desintoxicante; un interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de histona desacetilasa; una hormona; un inhibidor de la mitosis; un inhibidor de MTOR; un inhibidor de múltiples quinasas; un inhibidor de serina/treonina quinasa; inhibidores de tirosina quinasa; un inhibidor de VEGF/VEGFR; un taxano o derivado de taxano, un inhibidor de aromatasa, una antraciclina, un fármaco dirigido a los microtúbulos, un fármaco de envenenamiento de topoisomerasa, un inhibidor de una diana molecular o enzima (*por ejemplo,* un inhibidor de quinasa), un fármaco análogo de citidina o cualquier agente quimioterapéutico, antineoplásico o antiproliferativo.

Composiciones farmacéuticas

La presente solicitud proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un polimorfo de una sal de mesilato del Compuesto A de acuerdo con la presente invención. En la presente descripción se describen además composiciones farmacéuticas que comprenden sales del Compuesto A, formas en estado sólido de la base libre del Compuesto A o de sales del Compuesto A, formas amorfas de la base libre del Compuesto A o de sales del Compuesto A, formas cristalinas de la base libre del Compuesto A o de sales del Compuesto A, polimorfos de la base libre del Compuesto A o de sales del Compuesto A, y/o mesomorfos de la base libre del Compuesto A o de sales del Compuesto A.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene la base libre, sales y/o formas en estado sólido de estas en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, una tableta, una bomba individual en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación de la base libre, sales, y formas en estado sólido de este descritas) en una dosis unitaria de composición es una cantidad efectiva y se varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario hacer variaciones de rutina a la dosificación en dependencia de la edad y el estado del paciente. La dosificación dependerá, además, de la vía de administración. Se contempla una variedad de vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y lo similar. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta solicitud incluyen polvos, atomizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En una modalidad, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

Como se usa en la presente descripción, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, portadores, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico acertado, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, u otro problema o complicación, acorde a una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es seguro, no tóxico ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable tanto para uso veterinario como también para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la descripción y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Una composición farmacéutica de la solicitud se formula de modo que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, *por ejemplo,* intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (*por ejemplo,* inhalación), transdérmica (tópica), y transmucosal. Las soluciones o suspensiones que se usan para la aplicación parenteral, intradérmica, o subcutánea pueden incluir los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Una composición farmacéutica de la solicitud puede administrarse a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos que se usan actualmente para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para el tratamiento de cánceres, un compuesto de la solicitud puede inyectarse directamente en tumores, inyectarse en el torrente sanguíneo o cavidades del cuerpo o ingerirse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida deberá ser suficiente para

constituir un tratamiento efectivo, pero no tan alta que provoque efectos secundarios inaceptables. El estado de la afección patológica (por ejemplo, cáncer, precáncer, y similares) y la salud del paciente deberán supervisarse preferentemente de manera estrecha durante y por un período razonable después del tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente descripción, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar, o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibitorio detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá de la salud, talla y peso corporal del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y el método terapéutico o la combinación de métodos terapéuticos seleccionados para la administración. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación dada pueden determinarse por experimentación de rutina que está dentro de la experiencia y criterio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección a tratar es cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección a tratar es un trastorno proliferativo celular.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente ya sea en ensayos de cultivos celulares, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, generalmente ratas, ratones, conejos, perros, o cerdos. El modelo animal se puede también usar para determinar el intervalo de concentración adecuado y la ruta de administración. Tal información se puede usar después para determinar dosis útiles y rutas de administración en humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, *por ejemplo*, ED_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en 50 % de la población) y LD_{50} (la dosis letal para 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación, LD_{50}/ED_{50}. Las composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos grandes son preferidas. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente, y la ruta de administración.

La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del ingrediente activo o para mantener el efecto deseado. Los factores que se pueden tomar en cuenta incluyen la gravedad del estado de enfermedad, salud general del sujeto, edad, peso, y género del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación(es) de fármaco(s), sensibilidad a reacciones, y tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de vida media y tasa de eliminación de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud pueden fabricarse de manera generalmente conocida, *por ejemplo,* por medio de los procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento del ingrediente activo en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir dispersiones o soluciones acuosas estériles (solubles en agua) y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida hasta el punto que sea fácilmente inyectable. Debería ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debería preservarse contra la acción de contaminación de los microorganismos tales como bacteria y hongos. El portador puede ser un medio de dispersión o solvente que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), y sus mezclas adecuadas. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por medio del uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por medio del uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse por varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse incluyendo en la composición un agente que retarda la absorción, por ejemplo, monoestearato alumínico y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del ingrediente activo en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del ingrediente activo a un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución estéril de este previamente filtrada.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el ingrediente activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trociscos, o cápsulas. Las composiciones orales pueden prepararse además usando un portador fluido para su uso como un enjuague

bucal, en donde el compuesto en el portador fluido se aplica por vía oral. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tales como almidón o lactosa, un agente desintegrante tales como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tales como estearato de magnesio o esterotes; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tales como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tales como yerbabuena, salicilato de metilo, o sabor de naranja.

Para la administración por inhalación, el ingrediente activo se suministra en forma de una atomización de aerosol desde un dispensador o contenedor presurizado, que contiene un propelente adecuado, *por ejemplo,* un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica puede ser además por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera que se penetra. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal puede lograrse a través del uso de atomizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, el ingrediente activo se formula en ungüentos, pomadas, geles, o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

El ingrediente activo puede prepararse con los portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como acetato de acetato de etilenvinilo, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales pueden obtenerse, además, comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) pueden usarse, además, como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 4,522,811.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones orales o parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosificación unitaria de la solicitud se dicta por y depende directamente de las características únicas del ingrediente activo y el efecto terapéutico particular a lograr.

En aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo con la solicitud varían en dependencia del agente, la edad, el peso, y la afección clínica del paciente receptor, y la experiencia y el criterio del médico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosis seleccionada. Generalmente, la dosis deberá ser suficiente para dar como resultado el enlentecimiento, y preferentemente la remisión, del crecimiento de los tumores y además preferentemente provocar la remisión completa del cáncer. Las dosis pueden estar en el intervalo de alrededor de 0,01 mg/kg al día a alrededor de 5.000 mg/kg al día. En aspectos preferidos, las dosis pueden estar en el intervalo de alrededor de 1 mg/kg al día a alrededor de 1.000 mg/kg al día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 50 g/día; alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 25 g/día; alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 10 g/día; alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3 g/día; o alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1 g/día, en dosis únicas, divididas, o continuas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m^2, y la edad en años). Una cantidad efectiva de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejoría objetivamente identificable percibida por el médico u otro observador calificado. Por ejemplo, la remisión de un tumor en un paciente puede medirse con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica remisión. La remisión se indica además por la no reaparición de los tumores después de detener el tratamiento. Como se usa en la presente descripción, el término "manera de dosificación efectiva" se refiere a la cantidad de un ingrediente activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un contenedor, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

Como se usa en la presente descripción, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en donde el compuesto original se modifica mediante la producción de sales de ácido o base de este. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y lo similar. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico,

glicolilarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los aminoácidos comunes, *por ejemplo,* glicina, alanina, fenilalanina, arginina, *etc.*

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido timetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico, y similares. Las sales pueden formarse además cuando un protón acídico presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, *por ejemplo,* un ion de metal alcalino, un ion alcalino térreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Los compuestos de la presente solicitud son sales de mesilato del Compuesto A.

Debe entenderse que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en la presente descripción, de la misma sal.

En la presente descripción se describen además ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo con función de ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, *por ejemplo,* un éster de metilo, etilo u otro éster.
Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, *por ejemplo*, un éster acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos de la presente solicitud pueden prepararse además como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a cualquier compuesto que libere un fármaco precursor activo in vivo. Dado que se conoce que los profármacos mejoran numerosas cualidades convenientes de los productos farmacéuticos (*por ejemplo,* solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, *etc.*), los compuestos de la presente solicitud pueden suministrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente solicitud se destina a cubrir los profármacos de los compuestos reivindicados en la presente descripción, los métodos de suministro de estos y composiciones que los contienen. Los "profármacos" se destinan a incluir cualquier portador enlazado covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente solicitud in vivo cuando tal profármaco se administre a un sujeto. Los profármacos en la presente solicitud se preparan mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o in vivo, para dar el compuesto original. Los profármacos incluyen los compuestos de la presente solicitud en donde un grupo hidroxi, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo se enlaza a cualquier grupo que puede escindirse in vivo para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (*por ejemplo*, acetato, dialquilaminoacetatos, formatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (*por ejemplo,* N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi, ésteres (*por ejemplo,* ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de tipo N-acilo (*por ejemplo*, N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído en compuestos de la solicitud, y similares, ver Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elesevier, Nueva York-Oxford (1985).

La composición farmacéutica de la presente solicitud, se administra oralmente, nasalmente, transdérmicamente, pulmonarmente, por inhalación, bucalmente, sublingualmente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, rectalmente, intrapleuralmente, intratecalmente y parenteralmente. En una modalidad, el compuesto se administra oralmente. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

El régimen de dosificación mediante el uso de los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente, la severidad de la patología a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el compuesto en particular o la sal de este empleada. Un médico o un veterinario calificado normalmente pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva necesaria del fármaco para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la solicitud pueden encontrarse en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19na edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en la presente descripción.

Todos los porcentajes y relaciones que se usan en la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, son en peso. Otras características y ventajas de la presente solicitud son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y la metodología útil en la práctica de la presente solicitud. Los ejemplos no limitan la solicitud reivindicada. En base a la presente descripción el experto puede identificar y emplear otros componentes y la metodología útil para llevar a la práctica la presente solicitud.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Difracción de Rayos X de polvo (XRPD)

1.1. Bruker AXS C2 con GADDS

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recolectaron en un difractómetro Bruker AXS C2 con GADDS mediante el uso de radiación de Cu Ka (40 kV, 40 mA), plataforma XYZ automatizada, microscopio láser de video para el posicionamiento automático de la muestra y un detector de área HiSTAR de 2 dimensiones. La óptica de rayos X consistió en un único espejo de Göbel multicapa acoplado a un colimador estenopeico de 0,3 mm. Se llevó a cabo una comprobación semanal del funcionamiento mediante el uso de un estándar de corindón certificado por NIST 1976 (placa plana).

La divergencia del haz, *es decir,* el tamaño efectivo del haz de rayos X sobre la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia entre muestra - detector de 20 cm lo que proporcionó un intervalo de 2θ efectivo de 3,2 ° - 29,7 °. Típicamente la muestra se expuso al haz de rayos X durante 120 segundos. El software que se usó para la recolección de los datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y se presentaron mediante el uso de Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2.

Condiciones ambientales

Las muestras que se analizaron en condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana mediante el uso del polvo como se recibió sin triturar. Aproximadamente 1 - 2 mg de la muestra se presionó ligeramente sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

Condición no ambiental

Las muestras que se analizaron en condiciones no ambientales se montaron sobre una oblea de silicio con compuesto conductor de calor. Después la muestra se calentó hasta la temperatura adecuada a 10 °C/min y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante 1 minuto antes de iniciar la recolección de los datos.

1.2. Bruker AXS D8 Advance

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recolectaron en un difractómetro Bruker D8 mediante el uso de radiación de Cu Ka (40 kV, 40 mA), goniómetro θ - 2θ, y divergencia de V4 y ranuras receptoras, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. El funcionamiento del instrumento se comprobó mediante el uso de un estándar de corindón certificado (NIST 1976). El software que se usó para la recolección de los datos fue el Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y los datos se analizaron y se presentaron mediante el uso de Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. Las muestras que se analizaron en condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana mediante el uso del polvo como se recibió

La muestra se empaquetó suavemente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida, con señal de fondo cero (510). La muestra se rota en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recolección de los datos son:

- Intervalo angular: 2 a 42 °2θ
- Tamaño de paso: 0,05 °2θ
- Tiempo de recolección: 0,5 s/paso

1.3. Bruker AXS D8 Advance

El análisis de XRPD a temperatura variable se llevó a cabo en un instrumento Bruker D8 ADVANCE en modo capilar, mediante el uso de un Oxford Cryosystems Cryostream a 23, 115, 150 y 200 °C. Las muestras se barrieron entre 3,0 y 50,0 °2-zeta. El material se preparó en un soporte de muestra capilar. Después la muestra se cargó en un difractómetro Bruker D8 ADVANCE y se analizó, mediante el uso de las condiciones experimentales siguientes:

Posición inicial [°2Zeta]	3,0000
Posición final [°2Zeta]	50,0000
Tamaño de paso [°2Zeta]	0,0500

Tiempo de barrido de paso [s]	4
Tipo de difractómetro	Bruker D8 ADVANCE

1.4. Siemens D5000

El análisis de XRPD se llevó a cabo en un instrumento Siemens D5000, que barre las muestras entre 3,0 y 30,0 (o 50,0 para la caracterización del material recibido) °2-zeta. El material se comprimió suavemente sobre un disco de vidrio insertado en un soporte de muestra. Después la muestra se cargó en un difractómetro Siemens D5000 con funcionamiento en modo de reflexión y se analizó, mediante el uso de las condiciones experimentales siguientes.

Origen de datos primarios	Siemens-binary V2 (.RAW)
Posición inicial [°2Zeta]	3,0000
Posición final [°2Zeta]	30,0000 o 50,0000
Tamaño de paso [°2Zeta]	0,0200
Tiempo de barrido de paso [s]	1
Tipo de barrido	Continuo
Tipos de ranuras	Fijas
Tamaño de ranura de divergencia [mm]	2,0000
Longitud del espécimen [mm]	variable
Tamaño de ranura receptora [mm]	2,0000
Tamaño de ranura de detector [mm]	0,2000
Temperatura de medición [°C]	20,00
Material del ánodo	Cu
K-Alfa1[Å]	1,54060
K-Alfa2[Å]	1,54443
K-Beta[Å]	1,39225
Relación K-A2/K-A1	0,50000 (nominal)
Configuración del generador	40 mA, 40 kV
Tipo de difractómetro	Siemens D5000
Diámetro del círculo de focalización [mm]	401,00
Monocromador del haz difractado	Grafito
Rotación	No

Ejemplo 2: ^{1}H NMR

Los espectros de NMR se recolectaron en un instrumento Bruker de 400 MHz equipado con un muestreador automático y controlado por una consola DRX400. Los experimentos automatizados se adquirieron mediante el uso de ICON- NMR v4.0.4 ejecutado con Topspin v1.3 mediante el uso de los experimentos cargados en Bruker estándar. Para la espectroscopía no rutinaria, los datos se adquirieron a través del uso de Topspin solo. Las muestras se prepararon en DMSO-d_6, a menos que se indique de otra manera. El análisis fuera de línea se llevó a cabo mediante el uso de ACD SpecManager v12.00.

Los experimentos espectroscópicos de ^{1}H-NMR se realizaron en un instrumento Bruker AV400 (frecuencia: 400 MHz). Los experimentos se realizaron en óxido de deuterio y cada muestra se preparó a una concentración de alrededor de 10 mM.

Ejemplo 3: Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

3.1. Mettler DSC 823e

Los datos de DSC se recolectaron en un instrumento Mettler DSC 823e equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento se calibró para energía y temperatura por medio del uso de indio certificado. Típicamente 0,5-3 mg de cada muestra, en un platillo de aluminio perforado, se calentó a 10 °C/min de 25 °C a 300 °C. Una purga de nitrógeno a 50 ml/min se mantuvo sobre la muestra. El software de control del instrumento y de análisis de datos fue el STARe v9.20.

3.1. Seiko DSC6200

Se pesó aproximadamente 5 mg de material en un platillo de aluminio para DSC y se selló de manera no hermética con una tapa de aluminio perforada. Después el platillo de muestra se cargó en un instrumento Seiko DSC6200 (equipado con un enfriador) y se mantuvo a 25 °C. Una vez que se obtuvo una respuesta de flujo calorífico estable, la muestra y la referencia se calentaron a alrededor de 360 °C a una velocidad de barrido de 10 °C/min, y se supervisó la respuesta de flujo calorífico resultante.

Ejemplo 4: Análisis termogravimétrico (TGA)

Los datos de TGA se recolectaron en un instrumento Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento se calibró para la temperatura mediante el uso de un estándar de indio certificado. Típicamente se cargaron 5 - 30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio previamente pesado y se calentó a 10 °C/min de temperatura ambiente a 350 °C. Una purga de nitrógeno a 50 ml/min se mantuvo sobre la muestra. El software de control del instrumento y de análisis de datos fue el STARe v9.20.

Se pesó aproximadamente 5 mg de material en un platillo de aluminio abierto y se cargó en un analizador termogravimétrico/térmico diferencial (TG/DTA) simultáneo y se mantuvo a temperatura ambiente. Después la muestra se calentó a una velocidad de 10 °C/min de 25 °C a 300 °C tiempo durante el cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con cualquier evento térmico diferencial (DTA). Se usó nitrógeno como el gas de purga, con una velocidad de flujo de 100 cm^3/min.

Ejemplo 5: Microscopía de luz polarizada (PLM)

5.1. Leica LM/DM

Las muestras se estudiaron en un microscopio Leica LM/DM de luz polarizada con una cámara de video digital para la captura de imágenes. Se colocó una cantidad pequeña de cada muestra sobre un portaobjetos de vidrio, se montó en aceite de inmersión y se cubrió con un cubreobjetos de vidrio, las partículas individuales se separaron tanto como fue posible. La muestra se observó con el aumento adecuado y luz parcialmente polarizada, acoplado a un filtro de color de λ falsa.

5.1. Olympus BX50

La presencia de birrefringencia se determinó mediante el uso de un microscopio de polarización Olympus BX50, equipado con una cámara Motic y un software de captura de imágenes (Motic Images Plus 2.0). Todas las imágenes se registraron mediante el uso de un objetivo 20×, a menos que se indique de otra manera.

Ejemplo 6: Determinación de la pureza química por HPLC

El análisis de la pureza se realizó en un sistema de la serie Agilent HP 1100 equipado con un detector de matriz de diodos y que usa el software vB.02.01-SR1 mediante el uso del método que se detalla a continuación:

Tabla 1. Parámetros del método de HPLC para la determinación de la pureza química

Preparación de la muestra	1 mg/ml en acetonitrilo:agua 1:1
Columna	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6 mm, 2,7 µm
Temperatura de la columna (°C)	25
Inyección (µl)	2
Detección (Longitud de onda, Ancho de banda) (nm)	255, 90 nm
Velocidad de flujo (ml/min)	2,0
Fase A	0,1 %de TFA en agua
Fase B	0,085 % de TFA en acetonitrilo

	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
Tabla de tiempo	8	95	5

Ejemplo 7: Sorción Gravimétrica de Vapor (GVS)

7.1. SMS DVS Intrinsic

Las isotermas de sorción se obtuvieron mediante el uso de un analizador de sorción de humedad SMS DVS Intrinsic, controlado por el software DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C por los controles del instrumento. La humedad se controló mediante corrientes de mezcla de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 200 ml/min. La humedad relativa se midió mediante una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de 1,0 - 100 % de RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso (masa de relajación) de la muestra en función del % de HR se supervisó constantemente por la microbalanza (precisión de ± 0,005 mg).

Típicamente se colocó 5 - 20 mg de muestra en una cesta de malla de acero inoxidable tarada en condiciones ambientales. La muestra se cargó y descargó a 40 % de HR y 25 °C (condiciones ambientales típicas). Se realizó una isoterma de sorción de humedad como se describe a continuación (4 barridos proporcionan 2 ciclos completos). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de HR de 10 % en un intervalo de 0 a 90 % de HR. El análisis de los datos se hizo en Microsoft Excel mediante el uso del paquete de análisis de DVS v6.0.0.7.

Tabla 2. Parámetros del método para experimentos en SMS DVS Intrinsic

Parámetros	Valores
Adsorción-Barrido 1	40-90
Desorción/Adsorción-Barrido 2	90-0, 0-40
Intervalos (% de RH)	10
Número de Barridos	4
Velocidad de flujo (ml/min)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0,2
Tiempo de sorción (horas)	6 horas de tiempo de espera

La muestra se recuperó después de completar la isoterma y se volvió a analizar por XRPD.

7.2. Sorción dinámica de vapor (DVS)

Se colocó aproximadamente 10 mg de muestra en un platillo de balanza de sorción de vapor de malla y se cargó en una balanza de sorción dinámica de vapor DVS-1 de Surface Measurement Systems. La muestra se sometió a un perfil de variación gradual de 0-90 %, 90-0 % de humedad relativa (RH) a incrementos de 10 % para muestras anhidras y 30-90 %, 90-0 %, 0-90 %, 90-0 % para muestras hidratadas, la muestra se mantiene en cada etapa hasta lograr un peso estable (99,5 % de completamiento de la etapa). Los cambios en el peso durante los ciclos de sorción/desorción se representaron gráficamente, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

Ejemplo 8: Determinación de agua por titulación de Karl Fischer (KF)

8.1. Voltámetro Mettler Toledo DL39

El contenido de agua de cada muestra se midió en un voltámetro Mettler Toledo DL39 mediante el uso del reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Las muestras sólidas pesadas se disolvieron en un solvente y se introdujo un volumen en el recipiente equivalente a aproximadamente 10 mg de muestra por titulación. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

8.2. Titulador compacto Mettler Toledo C30

Inicialmente, una muestra de referencia que contiene metanol solo se analizó por KF (Titulador compacto Mettler Toledo C30) para determinar el contenido de agua de referencia antes del análisis de las muestras. Se pesó con exactitud aproximadamente 10-15 mg de material sólido en un vial. Después el material se disolvió en metanol y se registró la cantidad añadida. Después la solución resultante se introdujo manualmente en la celda de titulación de un titulador compacto Mettler Toledo C30. El contenido de agua se calculó como un porcentaje y se imprimieron los datos.

Ejemplo 9: Solubilidad acuosa termodinámica

9.1. Solubilidad

La solubilidad acuosa se determinó mediante la suspensión de una cantidad suficiente del compuesto en agua para proporcionar una concentración final máxima de ≥ 10 mg/ml de la forma libre original del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas y entonces se midió el pH. Después la suspensión se filtró a través de un filtro C de fibra de vidrio. Después el filtrado se diluyó por un factor adecuado, *por ejemplo*, 101. La cuantificación fue por HPLC con referencia a una solución estándar de aproximadamente 0,25 mg/ml en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes del estándar y las soluciones de muestra diluidas y sin diluir. La solubilidad se calculó por medio del uso de las áreas de los picos determinadas por la integración del pico que se encontró en el mismo tiempo de retención que el pico principal de la inyección estándar.

Tabla 3. Parámetros del método HPLC para mediciones de solubilidad

Tipo de método	Fase reversa con gradiente de elución		
Columna	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µm 100 x 4,6 mm		
Temperatura de la columna (°C)	25		
Inyecciones de estándar (µl)	1,2,3,5,7,10		
Inyecciones de prueba (µl)	1,2,3,10,20,50		
Detección (Longitud de onda, Ancho de banda) (nm)	260, 80		
Velocidad de flujo (ml/min)	2		
Fase A	0,1 % de TFA en agua		
Fase B	0,085 % de TFA en acetonitrilo		
Tabla de tiempo	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

El análisis se realizó en un sistema de la serie Agilent HP1100 equipado con un detector de matriz de diodos y mediante el uso del software ChemStation vB.02.01-SR1.

9.2. Cromatografía líquida de alta resolución-Detección ultravioleta (HPLC-UV)

Los análisis de pureza y concentración se llevaron a cabo mediante el uso del siguiente método:

Parámetros del instrumento

Columna	Waters Xbridge Shield RP18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm. Número de parte 186003045
Temperatura de la columna:	25 °C
Temperatura del muestreador automático:	5 °C
Detección:	226 nm

Fase móvil A:	95:5:0,1 % Agua:Metanol:TFA
Fase móvil B:	95:5:0,1 % Metanol:Agua:TFA
Gradiente:	Ver la tabla a continuación para las condiciones
Velocidad de flujo:	1,0 ml/minuto
Volumen de inyección:	10 µl
Tiempo de análisis:	36 minutos
Tiempo de reequilibración:	4 minutos
Tiempo de recolección de los datos:	36 minutos
Lavado de la aguja	100 % Metanol

Condiciones de gradiente		
Tiempo (minutos)	% de A	% de B
0,0	100	0
2,0	100	0
28,0	0	100
32,0	0	100
32,1	100	0
36,0	100	0

Ejemplo 10: Cromatografía iónica (IC)

Los datos se recolectaron en un instrumento Metrohm 761 Compact IC (para cationes) / un Metrohm 861 Advanced Compact IC (para aniones) mediante el uso del software IC Net v2.3. Las muestras pesadas con exactitud se prepararon como soluciones de reserva en una solución de disolución adecuada y se diluyeron de manera adecuada antes de la prueba. La cuantificación se logró mediante la comparación con soluciones estándar de concentración conocida del ion analizado.

Tabla 4. Parámetros del método de IC para la cromatografía aniónica

Tipo de Método	Intercambio aniónico
Columna	Metrosep A Supp – 250 (4,0 x 250 mm)
Temperatura de la columna (°C)	Ambiente
Inyección (µl)	20
Detección	Detector de conductividad
Velocidad de flujo (ml/min)	0,7
Eluyente	3,2 mM de carbonato de sodio 1,0 mM de hidrógeno carbonato de sodio en 5 % de acetona acuosa

Ejemplo 11: Microscopía de platina caliente

Las muestras se analizaron mediante microscopio de luz polarizada (PLM) con una lente de aumento 10x mediante el uso de un aparato de platina caliente. La temperatura se elevó gradualmente a 10 °C/min de 25 °C a 325 °C.

Ejemplo 12: Polimorfos de la base libre del Compuesto A (no de acuerdo con la presente invención)

Se prepararon múltiples polimorfos de la base libre del Compuesto A.

La Forma 1 se formó por aislamiento de la base libre del Compuesto A partir de isopropanol (IPA), metil etil cetona (MEK) o acetona. La Forma 1 constituyó partículas birrefringentes con forma de bastón (Figura 1). Es 99,3 % químicamente pura (Figura 6) con 0,01 eq. de dioxano residual. La base libre cristalina del Compuesto A fue insoluble en agua.

La Forma 1 puede ser el solvato de diclorometano (DCM), que contenía 0,4~0,6 equivalente de DCM (Figura 7A), o un solvato de MEK, que contenía 0,4~0,6 equivalente de MEK (Figura 7C). La Forma 1 fue estable en una condición de almacenamiento de 25 °C y 0-96 % de RH (Figuras 4B y C), y exhibió una captación mínima de agua (< 0,8 %, p/p) 0-90 % de RH (Figura 5).

La Forma 1 exhibió una endoterma ancha con una temperatura de inicio del efecto térmico de ~118 °C, y se fundió a ~207 °C (Figura 8). La Forma 1 perdió 8,8 % (p/p) de peso en el intervalo de temperaturas de 110-150 °C, que corresponde

a 0,49 equivalente de DCM (Figura 8). Se observó una absorción mínima de agua para la Forma 1 tras el almacenamiento (Figura 5).

La Forma 1 liberó DCM a ~110 °C y se transformó en una Forma 2 no solvatada (Figura 3). La Forma 1 también se transformó en la Forma 2 cuando se almacenó a 40 °C y 75 % de RH (Figura 4A).

La Forma 2 también se formó por aislamiento de la base libre del Compuesto A a partir de acetato de isopropilo (IPAc) o acetonitrilo. La Forma 2 no contenía ninguna cantidad significativa de solvente (Figura 7B). La Forma 2 se fundió a ~210 °C, y cuando se enfrió, se convirtió en la Forma 3 (Figura 3).

La Forma 4 se cultivó por evaporación lenta de una solución de la base libre que contiene una mezcla de 5 % de H_2O en THF (Figura 10). La Forma 4 es un hemisolvato de THF, y tiene una unidad asimétrica que contiene una molécula independiente de base libre del Compuesto A que muestra un desorden minoritario y media molécula de THF. El desorden en la base libre del Compuesto A se ubica en el grupo amino sustituido en el anillo ciclobutilo y se observó como el elipsoide de nitrógeno alargado. Este tipo de desorden puede observarse cuando un grupo amino no está conjugado en un anillo aromático. El $R_1[I>2\sigma(I)]$ final = 4,74 %. Un plano de mínimos cuadrados calculado a través de los 6 átomos del anillo piridinilo (C1-C5) proporcionó una RMSD de la planaridad de 0,0267 con C5 que muestra la mayor desviación de la planaridad -0,0463 (9) Å. Un plano de mínimos cuadrados calculado a través de los anillos fusionados de 9 átomos (C6-C11, N3, N4, N5) proporcionó una RMSD de la planaridad de 0,0083 con C7 que muestra la mayor desviación de la planaridad 0,016 (1) Å. El ángulo diédrico entre este y el plano anterior es 20,27 (5)°. Un plano de mínimos cuadrados calculado a través de los 6 átomos del anillo fenilo (C12-C17) proporcionó una RMSD de la planaridad de 0,0015 con C16 que muestra la mayor desviación de la planaridad 0,0025 (9) Å. El ángulo diédrico entre este y el plano anterior es 27,53 (2) °. Un plano de mínimos cuadrados calculado a través de los 6 átomos del segundo anillo fenilo (C18-C23) proporcionó una RMSD de la planaridad de 0,0125 con C23 que muestra la mayor desviación de la planaridad -0,0187 (8). El ángulo diédrico entre este y el plano anterior es 61,64 (4) °. El anillo ciclobutilo (C24-C27) adopta una estructura fruncida (similar a mariposa) típica para minimizar la tensión del anillo.

En la Forma 4, la base libre del Compuesto A formó un dímero por medio de un enlace de hidrógeno con el nitrógeno del grupo amino del anillo piridinilo, N1, que actúa como donante y el nitrógeno, N2, del anillo piridinilo en una molécula de simetría relacionada que actúa como un aceptor, N1-H1AB--- N2 [D···A = 3,051 (2) Å] (Figura 11). Las unidades del dímero de la base libre del Compuesto A se unen entre sí por enlaces de hidrógeno entre el amino sustituyente del anillo ciclobutilo, N6, y el mismo grupo en una molécula de simetría relacionada lo que da como resultado cadenas de unidades del dímero de Compuesto A, N6-H6B--- N2 [D···A = 3,284 (4) Å] (Figura 12). Se observó además un enlace de hidrógeno interno dentro de la estructura entre el nitrógeno del grupo amino en el anillo piridinilo, N1, y el nitrógeno, N4, del sistema de anillos de nueve átomos, N1-H1AA--- N4 [D···A = 2,696 (2) Å] (Figura 11). Una imagen del empaquetamiento del hemisolvato de THF de la base libre del Compuesto A dentro de la celda unitaria se proporciona en la Figura 13. No hay otras características estructurales inusuales, y el mapa de diferencias de Fourier es monótono, mostrando densidades electrónicas máxima y mínima de 0,372 y -0,285 eÅ -3, respectivamente. Se ha generado un patrón de XRPD simulada como patrón de referencia para este material (Figura 14). Las características de la Forma 4 se proporcionan en las Tablas 5-13.

Tabla 5. Datos de los cristales

Fórmula empírica	$C_{29}H_{28}N_6O_{0,5}$	
Peso de la fórmula	468,57	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	1,5418 Å	
Tamaño del cristal	0,20 x 0,12 x 0,06 mm	
Hábito cristalino	Incoloro, placa	
Sistema cristalino	monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a=20,6321(3) Å	α=90 °
	b=12,8184(2) Å	β=92,7870(10) °
	c=17,6964(3) Å	γ=90 °
Volumen	4.674,64 $Å^3$	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,332 mg/m^3	

Coeficiente de absorción	0,653 mm^{-1}	
F(000)	1.984	

Tabla 6

Difractómetro	SuperNova, Dual, Cu a cero, Atlas
Fuente de radiación	Fuente de rayos X SuperNova (Cu), Cu Kα
Método de recolección de datos	Barridos phi y omega
Intervalo de zeta para la recolección de datos	9,06 a 74,29 º
Intervalos de índice	$-25 \leq h \leq 25$, $-15 \leq k \leq 15$, $-18 \leq l \leq 22$
Reflexiones recolectadas	16.885
Reflexiones independientes	4.679 [R(int)= 0,0375]
Cobertura de reflexiones independientes	98,3 %
Variación en reflexiones de comprobación	N/A
Corrección de la absorción	Semiempírica a partir de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	1,00000 y 0,73960
Técnica de solución de estructura	directa
Programa de solución de estructura	Bruker SHELXTL
Técnica de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en $I^{<2}$
Programa de refinamiento	Bruker SHELXTL
Función minimizada	$\sum n(Fe^2-Fc^2)^2$
Datos/restricciones/parámetros	4.679/1/335
Bondad de ajuste de F^2	1,010
$\Delta/\sigma_{máx}$	0,000
Índices R finales	
4.292 datos; I>2σ(I)	R1 = 0,0474, wR2 = 0,1307
todos los datos	R1 = 0,0505, wR2 = 0,1348
Esquema de ponderación	n calc = $1/[\sigma^2(F_0^2)+(0,0900P)^2+2,4199]$ donde $P=(F_\alpha^2+2F_c^2)/3$
Diferencia máxima entre pico y sima	0,372 y -0,285 $eÅ^{-3}$

Resumen del refinamiento:

Átomos no H ordenados, XYZ	Refinamiento libre
Átomos no H ordenados, U	Anisotrópicos
Átomos de H (en carbono), XYZ	Posiciones idealizadas sobre átomos unidos
Átomos de H (en carbono), U	Múltiplo adecuado de U(eq) para átomo enlazado
Átomos de H (en heteroátomos), XYZ	Refinamiento libre excepto H6B DFIX N6
Átomos de H (en heteroátomos), U	Isotrópicos
Átomos desordenados, OCC	Desorden en N6, no modelado
Átomos desordenados, XYZ	Desorden en N6, no modelado
Átomos desordenados, U	Desorden en N6, no modelado

Tabla 7. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico equivalente ($Å^2$)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
N1	0,27740(6)	0,79080(10)	0,40372(6)	0,0325(3)
N2	0,30169(5)	0,63762(9)	0,46458(6)	0,0273(3)
N3	0,34971(5)	0,68020(9)	0,19566(6)	0,0245(2)
N4	0,31784(5)	0,81882(9)	0,26258(6)	0,0259(2)
N5	0,34595(5)	0,75775(8)	0,07075(6)	0,0258(2)
N6	0,50896(9)	0,26635(17)	0,15831(10)	0,0731(7)
C1	0,30604(6)	0,69711(11)	0,40167(7)	0,0259(3)
C2	0,33276(6)	0,54672(11)	0,46842(7)	0,0270(3)
C3	0,37159(6)	0,50988(11)	0,41254(7)	0,0267(3)
C4	0,37461(6)	0,56811(10)	0,34684(7)	0,0260(3)
C5	0,33963(6)	0,66051(10)	0,33746(7)	0,0243(3)
C6	0,33607(6)	0,71993(10)	0,26636(7)	0,0243(3)
C7	0,33986(6)	0,76195(10)	0,14492(7)	0,0246(3)
C8	0,33218(6)	0,84830(10)	0.03471(7)	0,0259(3)
C9	0,31311(6)	0,93923(10)	0,07203(7)	0,0272(3)
C10	0,30593(6)	0,93977(10)	0,14955(7)	0,0276(3)
C11	0,32007(6)	0,84698(10)	0,18768(7)	0,0253(3)
C12	0,33507(6)	0,84614(10)	-0,04899(7)	0,0261(3)
C13	0,34686(7)	0,93633(11)	-0,09043(7)	0,0304(3)

C14	0,34803(7)	0,93237(11)	-0,16896(8)	0,0321(3)
C15	0,33758(7)	0,83853(12)	-0,20679(7)	0,0306(3)
C16	0,32606(6)	0,74873(11)	-0,16593(7)	0,0291(3)
C17	0,32458(6)	0,75269(10)	-0,08769(7)	0,0272(3)
C18	0,37356(6)	0,58038(10)	0,17300(6)	0,0244(3)
C19	0,43397(6)	0,57700(11)	0,14130(8)	0,0300(3)
C20	0,45798(6)	0,48233(11)	0,11795(8)	0,0319(3)
C21	0,42421(6)	0,38968(11)	0,12756(7)	0,0271(3)
C22	0,36384(6)	0,39489(10)	0,15924(6)	0,0262(3)
C23	0,33766(6)	0,49021(10)	0,18053(6)	0,0251(3)
C24	0,45487(7)	0,28831(11)	0,10425(7)	0,0302(3)
C25	0,41072(8)	0,19250(11)	0,08758(9)	0,0367(3)
C26	0,45043(8)	0,16767(12)	0,01798(9)	0,0398(3)
C27	0,47629(5)	0,28025(7)	0,02107(6)	0,0336(3)
O1B	0,50000(5)	0,78748(7)	0,25000(6)	0,0565(5)
C1B	0,50835(5)	0,85180(7)	0,18548(6)	0,0488(4)
C2B	0,49038(8)	0,96104(14)	0,20819(13)	0,0570(5)

Tabla 8. Longitudes de enlace seleccionadas (Å)

N1-C1	1,3398(18)	N1-H1AA	0,93(2)
N1-H1AB	0,93(2)	N2-C2	1,3301(18)
N2-C1	1,3560(16)	N3-C7	1,3885(16)
N3-C6	1,3922(16)	N3-C18	1,4351(16)
N4-C6	1,3231(17)	N4-C11	1,3767(16)
N5-C7	1,3257(16)	N5-C8	1,3481(17)
N6-C24	1,4615(19)	N6-H6A	0,84(3)
N6-H6B	0,819(17)	C1-C5	1,4381(17)
C2-C3	1,3855(18)	C3-C4	1,3856(18)
C4-C5	1,3927(18)	C5-C6	1,4695(17)
C7-C11	1,3990(18)	C8-C9	1,4053(18)
C8-C12	1,4854(17)	C9-C10	1,3869(18)
C10-C11	1,3913(19)	C12-C17	1,3916(19)
C12-C13	1,3968(18)	C13-C14	1,3919(18)
C14-C15	1,388(2)	C15-C16	1,386.1(19)
C16-C17	1,3873(18)	C18-C23	1,3827(18)
C18-C19	1,3920(18)	C19-C20	1,3815(19)
C20-C21	1,3916(19)	C21-C22	1,3922(18)
C21-C24	1,5113(18)	C22-C23	1,3952(18)
C24-C25	1,549(2)	C24-C27	1,5608(16)
C25-C26	1,5453(19)	C26-C27	1,5387(18)
C1B-C2B	1,508(2)		

Tabla 9. Ángulos de enlace seleccionados (°)

C1-N1-H1AA	119,4(12)	C1-N1-H1AB	121,4(13)
H1AA-N1-H1AB	119,2(17)	C2-N2-C1	118,92(11)
C7-N3-C6	105,99(10)	C7-N3-C18	122,25(10)
C6-N3-C18	131,63(10)	C6-N4-C11	106,09(10)

C7-N5-C8	113,92(11)	C24-N6-H6A	106(2)
C24-N6-H6B	126(2)	H6A-N6-H6B	120(3)
N1-C1-N2	115,78(11)	N1-C1-C5	122,95(12)
N2-C1-C5	121,26(12)	N2-C2-C3	123,79(12)
C2-C3-C4	117,81(12)	C3-C4-C5	120,92(11)
C4-C5-C1	116,75(11)	C4-C5-C6	123,15(11)
C1-C5-C6	120,10(11)	N4-C6-N3	111,99(11)
N4-C6-C5	122,83(11)	N3-C6-C5	125,17(11)
N5-C7-N3	126,27(12)	N5-C7-C11	127,69(12)
N3-C7-C11	106,00(11)	N5-C8-C9	123,31(11)
N5-C8-C12	115,97(11)	C9-C8-C12	120,65(11)
C10-C9-C8	120,99(12)	C9-C10-C11	116,45(12)
N4-C11-C10	132,46(12)	N4-C11-C7	109,93(11)
C10-C11-C7	117,61(11)	C17-C12-C13	118,75(12)
C17-C12-C8	119,60(11)	C13-C12-C8	121,64(12)
C14-C13-C12	120,39(13)	C15-C14-C13	120,21(12)
C16-C15-C14	119,64(12)	C15-C16-C17	120,19(12)
C16-C17-C12	120,81(12)	C23-C18-C19	120,48(12)
C23-C18-N3	121,72(11)	C19-C18-N3	117,79(11)
C20-C19-C18	119,27(12)	C19-C20-C21	121,61(12)
C20-C21-C22	118,12(12)	C20-C21-C24	118,79(11)
C22-C21-C24	123,08(12)	C21-C22-C23	121,09(12)
C18-C23-C22	119,33(11)	N6-C24-C21	107,66(12)
N6-C24-C25	113,28(15)	C21-C24-C25	118,92(11)
N6-C24-C27	111,25(12)	C21-C24-C27	117,12(10)
C25-C24-C27	87,64(9)	C26-C25-C24	89,17(11)
C27-C26-C25	88,56(10)	C26-C27-C24	88,97(9)
O1B-C1B-C2B	106,42(9)		

Tabla 10. Ángulos de torsión seleccionados (°)

C2-N2-C1-N1	-175,49(11)	C2-N2-C1-C5	4,40(18)
C1-N2-C2-C3	2,24(19)	N2-C2-C3-C4	-4,45(19)
C2-C3-C4-C5	-0,07(18)	C3-C4-C5-C1	6,09(18)
C3-C4-C5-C6	-173,93(11)	N1-C1-C5-C4	171,45(12)
N2-C1-C5-C4	-8,42(18)	N1-C1-C5-C6	-8,53(19)
N1-C1-C5-C6	171,60(11)	C11-N4-C6-N3	-0,82(14)
C11-N4-C6-C5	-179,57(11)	C7-N3-C6-N4	0,89(14)
C18-N3-C6-N4	176,72(12)	C7-N3-C6-C5	179,61(11)
C18-N3-C6-C5	-4,6(2)	C4-C5-C6-N4	-161,93(12)
C1-C5-C6-N4	18,05(18)	C4-C5-C6-N3	19,48(19)
C1-C5-C6-N3	-160,54(12)	C8-N5-C7-N3	178,72(11)

C8-N5-C7-C11	1,39(18)	C6-N3-C7-N5	-178,37(12)
C18-N3-C7-N5	5,31(19)	C6-N3-C7-C11	-0,56(13)
C18-N3-C7-C11	-176,89(11)	C7-N5-C8-C9	0,02(18)
C7-N5-C8-C12	-177,03(10)	N5-C8-C9-C10	-1,45(19)
C12-C8-C9-C10	175,47(11)	C8-C9-C10-C11	1,47(18)
C6-N4-C11-C10	179,45(13)	C6-N4-C11-C7	0,43(14)
C9-C10-C11-N4	-179,18(13)	C9-C10-C11-C7	-0,22(18)
N5-C7-C11-N4	177,87(12)	N3-C7-C11-N4	0,10(14)
N5-C7-C11-C10	-1,3(2)	N3-C7-C11-C10	-179,08(11)
N5-C8-C12-C17	26,33(17)	C9-C8-C12-C17	-150,81(12)
N5-C8-C12-C13	-154,94(12)	C9-C8-C12-C13	27,92(19)
C17-C12-C13-C14	0,0(2)	C8-C12-C13-C14	-178,72(12)
C12-C13-C14-C15	-0,1(2)	C13-C14-C15-C16	-0,1(2)
C14-C15-C16-C17	0,4(2)	C15-C16-C17-C12	-0,5(2)
C13-C12-C17-C16	0,30(19)	C8-C12-C17-C16	179,07(12)
C7-N3-C18-C23	-119,15(13)	C6-N3-C18-C23	65,58(18)
C7-N3-C18-C19	59,46(16)	C6-N3-C18-C19	-115,81(14)
C23-C18-C19-C20	-0,52(19)	N3-C18-C19-C20	-179,15(11)
C18-C19-C20-C21	-2,1(2)	C19-C20-C21-C22	2,23(19)
C19-C20-C21-C24	-176,99(12)	C20-C21-C22-C23	0,25(18)
C24-C21-C22-C23	179,43(11)	C19-C18-C23-C22	2,92(18)
N3-C18-C23-C22	-178,50(11)	C21-C22-C23-C18	-2,80(18)
C20-C21-C24-N6	70,95(18)	C22-C21-C24-N6	-108,22(17)
C20-C21-C24-C25	-158,53(12)	C22-C21-C24-C25	22,30(18)
C20-C21-C24-C27	-55,24(16)	C22-C21-C24-C27	125,59(13)
N6-C24-C25-C26	-94,39(14)	C21-C24-C25-C26	137,66(12)
C27-C24-C25-C26	17,76(10)	C24-C25-C26-C27	-18,02(10)
C25-C26-C27-C24	17,88(10)	N6-C24-C27-C26	96,26(15)
C21-C24-C27-C26	-139,35(2)	C25-C24-C27-C26	-11,84(10)

Tabla 11. Parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico ($Å^2$)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N1	0,0394(6)	0,0382(6)	0,0205(5)	0,0021(5)	0,0091(4)	0,0088(5)
N2	0,0280(5)	0,0370(6)	0,0171(5)	0,0006(4)	0,0022(4)	0,0004(4)
N3	0,0283(5)	0,0291(5)	0,0163(5)	0,0003(4)	0,0019(4)	0,0001(4)
N4	0,0287(5)	0,0320(6)	0,0171(5)	-0,0011(4)	0,0012(4)	0,0002(4)
N5	0,0282(5)	0,0313(6)	0,0180(5)	0,0006(4)	0,0017(4)	-0,0015(4)
N6	0,0696(11)	0,1018(15)	0,0449(9)	-0,0357(9)	-0,0272(8)	0,0586(11)
C1	0,0247(6)	0,0357(7)	0,0173(5)	-0,0003(5)	0,0007(4)	-0,0007(5)
C2	0,0279(6)	0,0365(7)	0,0166(5)	0,0016(5)	0,0000(4)	-0,0020(5)
C3	0,0262(6)	0,0341(7)	0,0196(6)	0,0000(5)	-0,0012(4)	0,0013(5)

C4	0,0255(6)	0,0353(7)	0,0172(5)	-0,0027(5)	0,0006(4)	-0,0009(5)
C5	0,0246(6)	0,0325(6)	0,0159(5)	-0,0016(5)	0,0009(4)	-0,0013(5)
C6	0,0240(5)	0,0320(6)	0,0168(5)	-0,0015(5)	0,0020(4)	-0,0008(5)
C7	0,0251(6)	0,0300(6)	0,0186(6)	0,0006(4)	0,0009(4)	-0,0016(5)
C8	0,0259(6)	0,0319(7)	0,0198(6)	0,0010(5)	0,0001(4)	-0,0032(5)
C9	0,0288(6)	0,0306(7)	0,0221(6)	0,0017(5)	-0,0007(5)	0,0003(5)
C10	0,0291(6)	0,0310(7)	0,0227(6)	-0,0023(5)	0,0002(5)	0,0008(5)
C11	0,0253(6)	0,0320(6)	0,0185(6)	-0,0016(5)	0,0013(4)	-0,0012(5)
C12	0,0253(6)	0,0335(7)	0,0195(6)	0,0012(5)	0,0008(4)	-0,0009(5)
C13	0,0365(7)	0,0322(7)	0,0224(6)	0,0009(5)	-0,0002(5)	-0,0033(5)
C14	0,0383(7)	0,0360(7)	0,0222(6)	0,0066(5)	0,0014(5)	-0,0022(5)
C15	0,0338(6)	0,0408(7)	0,0173(6)	0,0023(5)	0,0013(5)	0,0005(5)
C16	0,0299(6)	0,0356(7)	0,0220(6)	-0,0021(5)	0,0014(5)	-0,0021(5)
C17	0,0285(6)	0,0325(7)	0,0209(6)	0,0023(5)	0,0034(4)	-0,0024(5)
C18	0,0282(6)	0,0310(6)	0,0139(5)	-0,0003(4)	0,0004(4)	0,0017(5)
C19	0,0286(6)	0,0334(7)	0,0284(6)	0,0002(5)	0,0046(5)	-0,0031(5)
C20	0,0267(6)	0,0402(7)	0,0294(7)	-0,0014(5)	0,0063(5)	0,0019(5)
C21	0,0291(6)	0,0347(7)	0,0172(5)	-0,0008(5)	-0,0018(4)	0,0040(5)
C22	0,0309(6)	0,0310(6)	0,0165(5)	0,0002(4)	0,0006(4)	-0,0006(5)
C23	0,0265(6)	0,0339(7)	0,0151(5)	-0,0002(4)	0,0024(4)	-0,0008(5)
C24	0,0329(7)	0,0373(7)	0,0204(6)	-0,0013(5)	0,0011(5)	0,0072(5)
C25	0,0439(8)	0,0311(7)	0,0358(7)	0,0011(6)	0,0098(6)	0,0044(6)
C26	0,0483(8)	0,0396(8)	0,0319(7)	-0,0085(6)	0,0072(6)	0,0017(6)
C27	0,0387(7)	0,0378(7)	0,0247(6)	-0,0049(5)	0,0061(5)	0,0013(6)
O1B	0,0890(14)	0,0358(9)	0,0446(10)	0,000	-0,0004(9)	0,000
C1B	0,0455(9)	0,0514(10)	0,0486(10)	0,0075(7)	-0,0083(7)	-0,0058(7)
C2B	0,0347(8)	0,0440(9)	0,0914(15)	0,0218(9)	-0,0064(8)	-0,0036(7)

Tabla 12. Coordenadas de átomos de hidrógeno y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico (Å^2)

	x/a	y/b	z/c	U
H1AA	0,2796(9)	0,8352(16)	0,3626(12)	0,044(5)
H1AB	0,2555(10)	0,8123(16)	0,4455(12)	0,047(5)
H6A	0,5262(15)	0,211(2)	0,1433(17)	0,088
H6B	0,5102(14)	0,281(2)	0,2035(10)	0,088
H2A	0,3281	0,5046	0,5120	0,032
H3A	0,3954	0,4468	0,4191	0,032
H4A	0,4009	0,5447	0,3076	0,031
H9A	0,3050	1,0012	0,0437	0,033
H10A	0,2921	1,0003	0,1752	0,033
H13A	0,3541	1,0008	-0,0649	0,037
H14A	0,3560	0,9941	-0,1968	0,039
H15A	0,3383	0,8359	-0,2604	0,037
H16A	0,3192	0,6843	-0,1916	0,035
H17A	0,3163	0,6908	-0,0602	0,033
H19A	0,4584	0,6391	0,1358	0,036
H20A	0,4985	0,4804	0,0948	0,038
H22A	0,3401	0,3325	0,1665	0,031
H23A	0,2956	0,4931	0,2000	0,030

H25A	0,4139	0,1383	0,1274	0,044
H25B	0,3649	0,2107	0,0747	0,044
H26A	0,4843	0,1140	0,0275	0,048
H26B	0,4235	0,1516	-0,0284	0,048
H27A	0,4528	0,3284	-0,0144	0,040
H27B	0,5238	0,2855	0,0162	0,040
H1BA	0,4799	0,8279	0,1423	0,067(7)
H1BB	0,5540	0,8494	0,1705	0,046(5)
H2BA	0,4433	0,9740	0,1992	0,061(6)
H2BB	0,5150	1,0139	0,1806	0,074(7)

Tabla 13. Información de enlaces de hidrógeno seleccionados (Å y °)

D-H…A	d(D-H)	d(H…A)	d(D…A)	< (DHA)
N1-H1AA…N4	0,93(2)	1,98(2)	2,6956(15)	132,2(16)
N1-H1AB…N2#1	0,93(2)	2,13(2)	3,0505(15)	175,4(18)
N6-H6B…N6#2	0,819(17)	2,504(19)	3,284(4)	160(3)

Ejemplo 13: Preparación de sales y polimorfos del Compuesto A

Se pesó con exactitud aproximadamente 40 a 45 mg de base libre del Compuesto A y se añadieron 50 volúmenes del solvente adecuado. Los solventes incluían dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo (IPAc), isopropanol (IPA), tetrahidrofurano (THF), metil etil cetona (MEK), acetona, etanol, acetonitrilo, y nitrometano. Las muestras se calentaron a 50 °C durante una hora y se añadieron varias soluciones de reserva de ácido (por ejemplo, HCl, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido L-glutámico, ácido L-tartárico, ácido galactárico (ácido múcico), ácido cítrico, ácido D-glucurónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido L-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, ácido acético). Para la formación de mono-sales, se añadieron 1,1 equivalentes del ácido; y para la formación de bis-sales, se añadieron 2,1 equivalentes del ácido. Las muestras se dejaron a 50 °C durante 2 a 3 horas adicionales y se enfriaron hasta 0 °C a 0,1 °C/min y se dejaron a 0 °C durante toda la noche.

Ejemplo 14: Polimorfos de sales del Compuesto A

Varias sales del Compuesto A preparadas de acuerdo con el Ejemplo 12 formaron polimorfos con patrones de XRPD distintos (Figuras 49-64). Los polimorfos de sales del Compuesto A fueron estables en almacenamiento (Figuras 65-79).

Ejemplo 15: Preparación de sales de HCl y polimorfos del Compuesto A (no de acuerdo con la presente invención)

Se pesó con exactitud aproximadamente 10 mg de base libre del Compuesto A y se añadieron 50 volúmenes del solvente adecuado. Los solventes incluían dioxano, acetato de etilo, IPAc, IPA, THF, MEK, acetona, etanol, acetonitrilo, y nitrometano. Las muestras se calentaron a 50 °C durante una hora y se añadieron las diversas soluciones de reserva de ácido HCl (*por ejemplo*, en THF, acetato de etilo, o etanol). Para la formación de mono-sales, se añadieron 1,1 equivalentes del ácido; y para la formación de bis-sales, se añadieron 2,1 equivalentes del ácido. Las muestras se dejaron a 50 °C durante 4 horas adicionales y se enfriaron hasta 0 °C a 0,1 °C/min y se dejaron a 0 °C durante toda la noche.

Ejemplo 16: Preparación de sales de HCl y polimorfos del Compuesto A (no de acuerdo con la presente invención)

Se añadió HCl (1 M en THF) (3,4 ml, 3,4 mmol, 3,3 equiv.) a una suspensión agitada de base libre del Compuesto A (450,3 mg, 1,04 mmol, 1 equiv.) y etanol (22,5 ml, 50 volúmenes relativos) a 50 °C durante un período de 1 min. La mezcla se convirtió en una solución tras la adición de ~3 ml de ácido, y se mantuvo en solución después de la adición completa. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h después se enfrió hasta 0 °C a 0,1 °C/min y se agitó durante unas 5 h adicionales. Se tomó una alícuota, el sólido se aisló por filtración al vacío, se secó por succión y se analizó por XRPD para confirmar la formación del material deseado. La mezcla restante se agitó a 0 °C durante unas 4 h adicionales. El sólido se aisló por filtración al vacío, se secó por succión y a 30 °C / 5 mbar para producir el material deseado como un sólido amarillo. La Tabla 14 muestra el análisis de uno de los polimorfos de la sal de HCl del Compuesto A.

Tabla 14

^{1}HNMR	1,8 % de EtOH residual	(Figura 20)
DSC	Dos endotermas anchas menores	(Figura 21)
	46,7 y 131,0 °C (ΔH 16 y 8 J/g)	
TGA	2,4 % de pérdida de peso de 37 a 85 °C	(Figura 21)
	2,6 % de pérdida de peso de 116 a 165 °C	

	descomposición >190 °C (7,4 % de pérdida de peso de 192 a 262 °C)	
IC	2,2 equi. de HCl	
Solubilidad acuosa	8,3 mg/ml (pH 1,2) (conc. máx. 50 mg/ml)	
GVS	Análisis parcial:~18 % en peso de captación de agua de 40-90 % de RH	(Figura 18)
PLM	Paredes birrefringentes (5 a 50 µm) y partículas y aglomerados de forma irregular a >100 µm	
HPLC	99,7 % (% de impureza más grande: 0,3 % a 1,46 RRT)	(Figura 19)
Almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH, 7 días	IC convertida a 1,6 equi. de HCl	

Ejemplo 17: Polimorfos de sales de HCl del Compuesto A (no de acuerdo con la presente invención)

El Compuesto A formó la sal de mono-HCl en todos los solventes usados. La sal de mono-HCl del Compuesto A exhibió cuatro patrones de XRPD cristalinos distintos (Figura 17A).

El Compuesto A también formó la sal de bis-HCl en todos los solventes usados. La sal de bis-HCl del Compuesto A exhibió cuatro patrones de XRPD cristalinos distintos (Figura 17B).

El Compuesto A también formó la sal de tris-HCl. La XRPD mostró que el tris-HCl era amorfo (Figura 16). La sal de tris-HCl del Compuesto A fue altamente soluble en agua. El estudio de estabilidad mostró que en almacenamiento, la sal de tris-HCl del Compuesto A se transformó parcialmente en la sal de bis-HCl y/o la sal de mono-HCl y exhibió un patrón de XRPD distinto (Figura 22).

Ejemplo 18: Preparación de mesilato y polimorfos del Compuesto A (de acuerdo con la presente invención)

Se pesó con exactitud aproximadamente 10 mg de base libre del Compuesto A y se añadieron 50 volúmenes del solvente adecuado. Los solventes incluían dioxano, acetato de etilo, IPAc, IPA, THF, MEK, acetona, etanol, acetonitrilo, y nitrometano. Las muestras se calentaron a 50 °C durante una hora y se añadieron las diversas soluciones de reserva de ácido metanosulfónico (*por ejemplo*, en THF, acetato de etilo, o etanol). Para la formación de mono-sales, se añadieron 1,1 equivalentes del ácido; y para la formación de bis-sales, se añadieron 2,1 equivalentes del ácido. Las muestras se dejaron a 50 °C durante 4 horas adicionales y se enfriaron hasta 0 °C a 0,1 °C/min y se dejaron a 0 °C durante toda la noche.

Los polimorfos de la sal de mesilato del Compuesto A se aislaron a partir de varios solventes, que incluyen, por ejemplo, THF, acetato de etilo, y etanol. Los polimorfos de la sal de mesilato del Compuesto A son altamente solubles en agua y estables en almacenamiento. No se observó cambio en la XRPD de los polimorfos de la sal de mesilato del Compuesto A antes y después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH. Tampoco se observó pérdida alguna de ácido metanosulfónico.

Ejemplo 19: Preparación de sales de ácido metanosulfónico y polimorfos del Compuesto A (de acuerdo con la presente invención)

Se añadió ácido metanosulfónico (solución 1 M en THF) (3,4 ml, 3,4 mmol, 3,3 equiv.) a una solución agitada de base libre del Compuesto A (450,1 mg, 1,04 mmol, 1 equiv.) en THF (22,5 ml, 50 volúmenes relativos) a 50 °C durante un período de 1 min. Se formó un precipitado muy espeso y la velocidad de agitación se aumentó para obtener una suspensión móvil. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h después se enfrió hasta 0 °C a 0,1 °C/min y se agitó durante unas 6 h adicionales. Se tomó una alícuota, el sólido se aisló por filtración al vacío, se secó por succión y se analizó por XRPD para confirmar la formación del material deseado. La mezcla restante se agitó a 0 °C durante 1 h adicional. El sólido se aisló por filtración al vacío y se secó por succión para producir el material deseado como un sólido amarillo. La Tabla 15 muestra el análisis de uno de los polimorfos de la sal de mesilato del Compuesto A.

Tabla 15

^{1}HNMR	2,1 equi. de ácido metanosulfónico	(Figura 28)
	0,5 % de THF residual	
DSC	Sin eventos significativos antes de 300 °C	(Figura 29)
TGA	1,0 % de pérdida de peso de 36 a 74 °C (0,4 equi. de agua)	(Figura 29)

	0,8 % de pérdida de peso de 170 a 220 °C	
	descomposición >300 °C	
IC	1,9 equi. de ácido metanosulfónico	
Solubilidad acuosa	>50 mg/ml en 5min (pH 2,1)	
GVS	Captación reversible de ~5 % en peso de agua de 40-90 % de RH	(Figura 26)
	Pérdida reversible de ~2 % de agua de 40 a 0 % de RH Sin cambio en XRPD después de GVS	
PLM	Paredes birrefringentes (5 a 75 µm) y partículas y aglomerados de forma irregular a >100 µm	
HPLC	99,6 % (% de impureza más grande: 0,3 % a 1,46 RRT)	(Figura 27)
Almacenamiento a 40 °C y 75 % de RH, 7 días	Sin cambio en XRPD o ^{1}HNMR	

Ejemplo 20: Polimorfos de bis-mesilato del Compuesto A (de acuerdo con la presente invención)

El bis-mesilato del Compuesto A se liofilizó para generar una sal amorfa (Figura 30). La maduración del bis-mesilato del Compuesto A se realizó con varios solventes en diferentes condiciones. Se suspendió 250 mg de sal amorfa de mesilato en 5 ml del solvente adecuado. La temperatura se varió en forma cíclica entre 55 °C y 0 °C con una 4 hora de mantenimiento a cada temperatura. Entre los ciclos, la temperatura se ajustó durante una hora a la siguiente temperatura fijada. El ciclo de temperaturas se repitió 4 veces. Una vez completado el ciclo, las suspensiones se filtraron y cada sólido aislado se analizó por XRPD. Veintitrés solventes probados produjeron sólidos filtrables. Los patrones de XRPD se resumen en la Tabla 16. Se identificaron dos polimorfos distintos de bis-mesilato del Compuesto A.

Tabla 16

Solvente	Polimorfo
MeOH	Forma A + Forma B (minoritaria)
EtOH	Forma A
i-PrOH	Forma B
EtOAc	Forma B
i-PrOAc	Forma A
PrOAc	Forma A
BuOAc	Forma A
THF	Forma A
2-MeTHF	Forma A (contenido de amorfo alto)
Tolueno	Solvato
Acetonitrilo	Forma B
Benzonitrilo	Forma A
Cloroformo	Forma B
1,2-Dicloroetano	Forma B
Hexafluorobenceno	Amorfa
n-Heptano	Amorfa
Isopropil éter	Amorfa
1,2-Dimetoxietano	Forma B
Nitrometano	Forma B
Isobutanol	Forma B
Acetona	Forma B

Metil Etil Cetona	Forma B
Metil Isobutil Cetona	Forma A (minoritaria) + Forma B

Ejemplo 21: Polimorfos de bis-mesilato del Compuesto A (de acuerdo con la presente invención)

Forma A

Una solución de base libre del Compuesto A (41,06 g, 94,93 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,0 L, 50 vol.) a 50 °C se trató con una solución 1 M de ácido metanosulfónico (208 ml, 208 mmol, 2,2 equiv.) en THF en el transcurso de 3 minutos. La suspensión espesa resultante se agitó a 50 °C durante una hora adicional antes de enfriarla hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 17 horas. Después la suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con THF (2 x 300 ml) y se secaron al vacío a 50 °C durante 22 horas y 20 °C 48 horas. Esto produjo el bis-mesilato del Compuesto A como un sólido cristalino, amarillo claro (58,1 g, 98 % de rendimiento aislado). Alternativamente, la Forma A puede suspenderse además en metanol seco a alrededor de 22 °C durante alrededor de 48 horas para mejorar la cristalinidad.

Los datos de XRPD, ^{1}H NMR, DSC, TGA e IR para la Forma A del bis-mesilato del Compuesto A se proporcionan como las Figuras 32-36. El patrón de XRPD (Figura 32) de la Forma A se distingue por los picos individuales observados a 4,1, 7,8, 9,4, 10,1, 12,1, 15,5, 16,2, 18,8, 19,9, 21,1, 23,0, 25,1 y 27,4 de °2θ. ^{La} ^{1}H NMR de la sal de Forma A muestra la presencia del contraión mesilato a 2,41 ppm correspondientes a 1,87 equivalentes. La cromatografía iónica midió 30,1 % (p) de ácido metanosulfónico que corresponde a 1,94 equivalentes (base anhidra). También se observó THF residual en la ^{1}H NMR que corresponde al análisis de OVI por GC medido a 2.918 ppm de THF. La DSC (Figura 34) muestra una endoterma aguda con una temperatura de inicio del efecto térmico de 305,9 °C y una fusión a 307,6 °C. No se observaron eventos de pérdida de peso significativos en el TGA (Figura 35) hasta el evento de fusión observado en el experimento de DSC. El espectro IR que es representativo de la Forma A se proporciona como la Figura 36.

La caracterización adicional de la Forma A se describe a continuación.

- El análisis de PLM indicó que la Forma A es birrefringente con una morfología similar a agujas.
- El TGA mostró una pérdida de peso de alrededor de 1,47 % por debajo de alrededor de 60 °C, debido probablemente a solvente/agua no ligado/a. No se observaron pérdidas de peso adicionales antes de la degradación por encima de alrededor de 300 °C. El DTA indicó una endoterma pequeña con inicio del efecto térmico alrededor de 92,2 °C (pico a 96,1 °C), y una endoterma aguda final con inicio del efecto térmico alrededor de 302,6 °C (pico a 312,8 °C).
- El análisis de DSC mostró un evento endotérmico pequeño con inicio del efecto térmico alrededor de 107,1 °C (pico a 115,4 °C), y una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 305,1 °C (pico a 308,2 °C).
- Una muestra de la Forma A se calentó a alrededor de 150 °C y se llevó a cabo el análisis de XRPD después del calentamiento, que proporcionó un difractograma consistente con la Forma A. El análisis de TG/DTA adicional se llevó a cabo después del calentamiento a alrededor de 150 °C y después la muestra se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El análisis fue consistente con el TG/DTA inicial, volviendo a mostrar la endoterma a alrededor de 92,2 °C. Estos experimentos de calentamiento indicaron que el evento endotérmico a alrededor de 92,2 °C corresponde probablemente a una transición de sólido a sólido, donde la Forma A se convierte en una forma de fusión más alta por encima de esta temperatura *es decir* una relación enantiotrópica entre la Forma A y una forma de alta temperatura.
- La confirmación adicional de esta transición se buscó a través del análisis de XRPD a temperatura variable (VT-XRPD), donde una muestra de la Forma A se colocó en un capilar y el análisis de XRPD se llevó a cabo a 23, 115, 150 y 200 °C. A 23 °C, el difractograma fue consistente con la Forma A. A 150 y 200 °C, se observaron patrones de difracción diferentes a la Forma A lo que indica la conversión en una forma polimórfica diferente. Esta forma diferente se denominó Forma K. A 115 °C (temperatura de transición), se observó una mezcla de la Forma A y la Forma K. El análisis de VT-XRPD confirmó la transición de sólido a sólido a alrededor de 107,1 °C (pico a 115,4 °C) y una probable relación enantiotrópica entre las dos formas.
- Un contenido de agua de alrededor de 1,1 % se midió por titulación de Karl-Fischer.
- Se observó una pureza por HPLC de 99,8 %.
- El análisis de concentración por HPLC indicó una solubilidad acuosa de alrededor de 383,4 mg/ml. El análisis de XRPD después de suspender la Forma A en agua desionizada durante alrededor de 24 horas indicó que la Forma A se convirtió en la Forma E.
- El análisis de DVS mostró una captación de agua de alrededor de 2,4 % hasta 70 % de RH, lo que indica una higroscopicidad moderada. No se observó histéresis significativa. El análisis de XRPD que se llevó a cabo después del análisis de DVS proporcionó un difractograma consistente con la Forma A, aunque se observó cierta pérdida de la cristalinidad.
- No se observó cambio en la forma polimórfica después de las pruebas de estabilidad a 40 °C/75 % de RH, 80 °C y a temperatura ambiente. El análisis de HPLC indicó una pureza de alrededor de 99,8 % para 40 °C/75 % de RH, alrededor de 99,8 % para 80 °C y alrededor de 99,7 % a temperatura ambiente.

Forma B

Una suspensión de base libre del Compuesto A (5,0 g, 11,56 mmol, 1,0 equiv.) en 2 % de H_2O/MeOH (50 ml, 10 vol.) a 55 °C se trató con ácido metanosulfónico puro (1,51 ml, 23,35 mmol, 2,02 equiv.). La solución resultante se agitó a 55 °C durante 5 minutos. La adición de *i*-PrOAc (95 ml) durante un período de 80 minutos dio como resultado la formación de una suspensión espesa que se enfrió hasta 20 °C y se agitó durante 18 horas. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con *i*-PrOAc (50 ml) antes de secar la torta de filtro al vacío a 55 °C durante 22 horas. Los sólidos resultantes eran un sólido blanco (7,07 g, 98 % de rendimiento). La Forma B puede escalarse mediante la formación de una suspensión de la sal amorfa de bis-mesilato del Compuesto A en 2-propanol con A_w = 0,35 a alrededor de 22 °C durante alrededor de 72 horas.

Los datos de XRPD, ^{1}H NMR, DSC, TGA e IR para la Forma B del bis-mesilato del Compuesto A se proporcionan como las Figuras 37-41. El patrón de XRPD (Figura 37) de la Forma B se distingue por el pico doble observado a 6,2 y 6,6 ° de 2θ. La ^{1}H NMR de la sal de la Forma B (Figura 38) muestra la presencia del contraión mesilato a 2,39 ppm correspondientes a 1,91 equivalentes. La cromatografía iónica midió 29,9 % de ácido metanosulfónico que corresponde a 1,92 equivalentes de mesilato (base anhidra). Se observa *i*-PrOAc residual por ^{1}H NMR que corresponde al análisis de OVI por GC que midió 32.783 ppm de *i*-PrOAc. La DSC (Figura 39) muestra una endoterma ancha con una temperatura de inicio del efecto térmico de 182,6 °C y una fusión a 194,1 °C. La endoterma va seguida inmediatamente de una exoterma con una temperatura de inicio del efecto térmico de 199,3 °C con un pico a 204,5 °C. Se observó una segunda endoterma con una temperatura de inicio del efecto térmico de 299,9 °C y una segunda fusión a 302,3 °C. Se observaron 3 eventos de pérdida de peso separados en el TGA (Figura 40). Un evento precede al evento de fusión/recristalización observado en la DSC (<150 °C), uno corresponde al evento de fusión/recristalización (~250 °C) y el tercero se produce durante el segundo evento endotérmico (~300 °C). El espectro IR representativo de la Forma B se proporciona como la Figura 41.

La caracterización adicional de la Forma B se describe a continuación.

- El análisis de PLM indicó que la Forma B es birrefringente con cristales similares a bastones pequeños/agujas.
- Después de secar al aire a temperatura ambiente durante 2-3 días, el TGA mostró una pérdida de peso de 1,90 % por debajo de alrededor de 50 °C, seguido de una pérdida de peso de 4,26 % entre alrededor de 50 y 130 °C, con una pérdida de peso adicional de 2,35 % entre alrededor de 130 y 190 °C. El gráfico de DTA mostró un evento endotérmico inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 189,8 °C (pico a 195,6 °C), seguido de un evento exotérmico con pico a 205,7 °C. Después se observó una endoterma aguda con inicio del efecto térmico alrededor de 303,6 °C (pico a 306,8 °C). Después de secar al vacío a temperatura ambiente durante 1 día adicional, el TGA mostró una pérdida de peso de 2,37 % por debajo de alrededor de 60 °C, seguido de una pérdida de peso de 2,61 % entre alrededor de 60 °C y 140 °C, con una pérdida de peso adicional de 2,43 % entre alrededor de 140 °C y 200 °C. El gráfico de DTA mostró un evento endotérmico inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 187,3 °C (pico a 193,6 °C), seguido de un evento exotérmico con pico a 205,7 °C. Después se observó una endoterma aguda con inicio del efecto térmico alrededor de 300,0 °C (pico a 304,9 °C). Después de secar a 50 °C durante un día adicional, el TGA mostró una pérdida de peso de 0,81 % por debajo de alrededor de 60 °C, seguido de una pérdida de peso de 1,54 % entre alrededor de 60 °C y 140 °C, con una pérdida de peso adicional de 2,39 % entre alrededor de 140 °C y 200 °C. El gráfico de DTA mostró un evento endotérmico inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 189,3 °C (pico a 195,0 °C), seguido de un evento exotérmico con pico a 205,8 °C. Después se observó una endoterma aguda con inicio del efecto térmico alrededor de 302,1 °C (pico a 305,9 °C).
- Para evaluar la transición térmica que se produce entre alrededor de 190 °C y 210 °C (después de la deshidratación/desolvatación), una muestra de la Forma B se calentó a alrededor de 250 °C y se llevó a cabo el análisis de XRPD después del calentamiento en el sólido resultante. El difractograma obtenido fue consistente con la Forma A.
- El análisis de DSC mostró una endoterma ancha con pico alrededor de 108,6 °C. Se observó una endoterma adicional con inicio del efecto térmico alrededor de 172,6 °C (pico a 186,4 °C), seguido de una exoterma con pico a 201,4 °C. Se observó una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 298,1 °C (pico a 302,2 °C).
- Un contenido de agua de alrededor de 2,3 % se midió por titulación de Karl-Fischer.
- Se observó una pureza por HPLC de 99,7 %.
- El análisis de concentración por HPLC indicó una solubilidad acuosa de alrededor de 359 mg/ml. El análisis de XRPD después de suspender la Forma B en agua desionizada durante alrededor de 24 horas indicó que la Forma B se convirtió en la Forma E.
- El análisis de DVS indicó que parte del solvente presente en la Forma B pudo haberse obligado a abandonar la muestra durante el ciclo de sorción inicial. Los ciclos de desorción indicaron una pérdida gradual desde 90 % hasta 0 % de RH. El análisis de XRPD que se llevó a cabo después del análisis de DVS proporcionó un difractograma diferente a la Forma B y al resto de las formas identificadas anteriormente. Esta forma se denominó Forma J.
- Durante los estudios de estabilidad, la Forma B se mantuvo sin cambios en cuanto a forma polimórfica a temperatura ambiente pero se convirtió en la Forma J a 40 °C/75 % de RH y en la Forma I a 80 °C. El análisis de HPLC indicó una pureza de alrededor de 99,8 % a 40 °C/75 % de RH, alrededor de 99,8 % a 80 °C y alrededor de 99,7 % a temperatura ambiente.

Forma C

Una suspensión de base libre del Compuesto A (40,0 g, 92,48 mmol, 1,0 equiv.) en 2 % de H_2O/MeOH (480 ml, 12 vol.) a 55 °C se trató con ácido metanosulfónico puro (12,1 ml, 185,9 mmol, 2,01 equiv.) y la solución resultante se sembró con la Forma C del bis-mesilato del Compuesto A. La suspensión diluida resultante se enfrió hasta 50 °C durante un período

de 30 minutos y se mantuvo durante 1 hora antes de enfriar la mezcla hasta 40 °C durante un período de 45 minutos. La suspensión se agitó a 40 °C durante 1 hora y la fuente de calor se retiró para enfriar lentamente la suspensión hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a 20 °C durante 19 horas, la suspensión se filtró. Los sólidos se secaron al vacío a 60 °C durante 24 horas para proporcionar un sólido blancuzco (41,52 g, 72 % de rendimiento). La Forma C puede escalarse mediante la formación de una suspensión de la sal de bis-mesilato del Compuesto A en metanol acuoso (2 % de agua) a 60 °C

Los datos de XRPD, ^{1}H NMR, DSC, TGA para la Forma C del bis-mesilato del Compuesto A se proporcionan como las Figuras 42-46. El patrón de XRPD (Figura 42) de la Forma C se distingue por un pico individual, de poca pendiente observado a 6,2° de 2θ seguido de picos adicionales que comienzan a 8,9 °, 9,8 ° y 10,1 ° de 2θ. El análisis de ^{1}H NMR de la Forma C (Figura 43) muestra la presencia del contraión mesilato a 2,41 ppm correspondientes a 1,92 equivalentes. La cromatografía iónica midió un 30,7 % de ácido metanosulfónico que corresponde a 1,99 equivalentes de mesilato (base anhidra). Se observa una cantidad minoritaria de MeOH residual en el espectro de ^{1}H NMR que corresponde al análisis de OVI por GC que midió 552 ppm de MeOH. La DSC (Figura 44) muestra una endoterma aguda con una temperatura de inicio del efecto térmico de 286,1 °C y una fusión a 288,5 °C. No se observaron eventos de pérdida de peso significativos en el TGA (Figura 45) hasta el evento de fusión observado en el experimento de DSC, consistente con la descomposición de la muestra. El espectro IR de la Forma C se proporciona como la Figura 46.

Las DSC de la Forma A (Figura 47A) y la Forma B (Figura 47B) se midieron y se muestran superpuestas (Figura 47C). Se observó una endoterma ancha en la Forma B que se produce alrededor de 190 °C seguido de una exoterma aguda a 195 °C indicativa de un cambio potencial en la forma. Una segunda endoterma se produce a 297 °C y esta es similar a la endoterma observada en la Forma A.

Una muestra de la Forma B se calentó a 235 °C y se mantuvo durante 15 minutos antes de volverla a enfriar hasta la temperatura ambiente. El análisis por XRPD del sólido después del calentamiento mostró que la Forma B ya no estaba presente (Figura 48) y el patrón resultante fue consistente con la XRPD de la Forma A.

La caracterización adicional de la Forma C se describe a continuación.

- El análisis de PLM indicó que la Forma C es birrefringente con una morfología similar a cubos pequeños.
- El TG/DTA mostró una endoterma aguda con inicio del efecto térmico alrededor de 292,5 °C (pico a 294,1 °C), correspondiente con una pérdida de peso de 0,9 % en el gráfico de TGA.
- El análisis de DSC mostró un solo evento endotérmico con inicio del efecto térmico alrededor de 291,8 °C (pico a 294,6 °C).
- Un contenido de agua de alrededor de 0,3 % se midió por titulación de Karl-Fischer.
- Se observó una pureza por HPLC de 99,7 %.
- El análisis de concentración por HPLC indicó una solubilidad acuosa de alrededor de 367 mg/ml. El análisis de XRPD del material después de suspenderlo en agua desionizada durante alrededor de 24 horas indicó que la Forma C se convirtió en la Forma E.
- El análisis de DVS indicó una captación de agua total de alrededor de 0,54 % hasta 90 % de RH, lo que muestra que el material no es higroscópico. El análisis de XRPD que se llevó a cabo después del análisis de DVS indicó un difractograma consistente con la Forma C.
- No se observó cambio en la forma polimórfica después de las pruebas de estabilidad a 40 °C/75 % de RH, 80 °C y al ambiente. El análisis de HPLC indicó una pureza de alrededor de 99,9 % para 40 °C/75 % de RH, alrededor de 99,9 % para 80 °C y alrededor de 99,9 % a temperatura ambiente. Se observó que el espectro de ^{1}H NMR es consistente con el material recibido.

Ejemplo 22: Solubilidad en solvente

La forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A se usó como el material inicial para el tamizaje de la solubilidad. Los valores de solubilidad se estimaron por una técnica de adición de solvente para proporcionar valores aproximados para generar suspensiones durante experimentos posteriores. Se pesó aproximadamente 15 mg de material amorfo en 24 viales. Cada solvente se añadió al vial adecuado en 10 alícuotas de 10 µl, 5 alícuotas de 20 µl, 3 alícuotas de 100 µl y 1 alícuota de 500 µl o hasta que el material se disolvió. Entre adiciones, la muestra se calentó a 40 °C. A los viales que ya contenían 1.000 µl de solvente pero aún tenían material sólido observable, se añadió una alícuota adicional de 1.000 µl de solvente. Si se añadió 2.000 µl de solvente sin disolución del sólido, se calculó una solubilidad por debajo de este punto.

Los sistemas de solventes seleccionados para el tamizaje de la solubilidad se muestran en la Tabla 177-1.

Tabla 17-1. Sistemas de solventes seleccionados para el tamizaje de la solubilidad

	Sistema de solventes	Clase de ICH
1	Acetona	3
2	Acetonitrilo	2

3	1-Butanol	3
4	Ciclohexano	2
5	Diclorometano	2
6	Dimetilsulfóxido	3
7	Diisopropil éter	Desconocida
8	1,4-Dioxano	2
9	Etanol	3
10	2-Etoxietanol	2
11	Acetato de etilo	3
12	n-Heptano	3
13	Acetato de isopropilo	3
14	2-Metil THF	Desconocida
15	Metanol	2
16	Metil etil cetona	3
17	Metil isobutil cetona	3
18	2-Propanol	3
19	*terc*-Butil metil éter	3
20	Tetrahidrofurano	2
21	Tolueno	2
22	Agua	N/A
23	Acetona:Agua (90:10)	3
24	2-Propanol:Agua(50:50)	3

La solubilidad de la sal de bis-mesilato del Compuesto A se muestra en la Tabla 17-2 a continuación.

Tabla 17-2

Sistema de solventes	Solubilidad (mg/ml) a 40 °C	
Acetona	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida
Acetonitrilo	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida
1-Butanol	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida
Ciclohexano	<8	Solución incolora
Diclorometano	<8	Solución incolora
Dimetilsulfóxido	alrededor de 126	Buena solubilidad
Diisopropil éter	<8	Solución incolora
1,4-Dioxano	<8	Solución incolora
Etanol	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida
2-Etoxietanol	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida
Acetato de etilo	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida

Heptano	<8	Solución incolora
Acetato de isopropilo	<8	Solución incolora
2-Metil THF	<8	Solución incolora
Metanol	alrededor de 40	Buena solubilidad
Metiletilo	<8	Solución incolora
Metilisobutilo	<8	Solución incolora
2-Propanol	alrededor de 25	Buena solubilidad
terc-Butilmetilo	<8	Solución incolora
Tetrahidrofurano	<8	Se observa cierta solubilidad en base a una solución amarilla muy pálida
Tolueno	<8	Solución incolora
Agua	alrededor de 769	Buena solubilidad
Acetona:agua	alrededor de 16	Buena solubilidad
2-Propanol:agua	alrededor de 400	Buena solubilidad

Ejemplo 23: Tamizaje primario de polimorfos - Sistemas de solventes seleccionados para el tamizaje de polimorfos

Los sistemas de solventes que se enumeran en la Tabla 18-1 se seleccionaron para el tamizaje de polimorfos.

Tabla 18-1. Sistemas de solventes seleccionados para el tamizaje de polimorfos

	Sistema de solventes
1	Acetona
2	Acetona:Agua (95:5)
3	Acetona:Agua (90:10)
4	Acetona:Agua (50:50)
5	Acetonitrilo
6	Acetonitrilo:Agua (90:10)
7	Acetonitrilo:Agua (50:50)
8	1-Butanol
9	Dimetilsulfóxido
10	1,4-Dioxano:Agua (80:20)
11	Etanol
12	Etanol:Agua (90:10)
13	Etanol:Agua (50:50)
14	2-Etoxietanol
15	Acetato de etilo
16	Metanol
17	Metanol:Agua (98:2)
18	Metanol:Agua (80:20)
19	1-Propanol
20	1-Propanol:Agua (90:10)
21	1-Propanol:Agua (50:50)
22	2-Propanol

23	2-Propanol:Agua (98:2)
24	2-Propanol:Agua (90:10)
25	2-Propanol:Agua (50:50)
26	Tetrahidrofurano
27	Tetrahidrofurano:Agua (95:5)
28	Tetrahidrofurano:Agua (70:30)
29	Agua

Experimentos de enfriamiento lento

Se pesó aproximadamente 150 mg de Compuesto A amorfo en cada uno de los 29 viales y se añadió el volumen adecuado de solvente para preparar suspensiones que se agitaron a 60 °C durante alrededor de 48 horas para obtener sistemas termodinámicamente equilibrados. Después las suspensiones se filtraron y las soluciones se dividieron en 3 porciones. Una porción se sometió a enfriamiento lento de alrededor de 60 °C a 5 °C a una velocidad de 0,3 °C/min con agitación. Después se recuperó cualquier material sólido y se analizó por PLM y XRPD. Figuras 155-160.

Experimentos de enfriamiento rápido

Mediante el uso de soluciones saturadas, preparadas como se describió en los experimentos de enfriamiento lento, se realizaron los experimentos de enfriamiento rápido, en cada uno de los 29 sistemas de solventes seleccionados, mediante la colocación de las soluciones en ambientes de alrededor de 2 °C y alrededor de -18 °C durante un mínimo de 72 horas. Después se recuperó cualquier material sólido y se analizó por PLM y XRPD. Figura 148-154.

Experimentos de adición de antisolventes

Los experimentos de adición de antisolventes se realizaron a temperatura ambiente (alrededor de 22 °C) mediante la adición de antisolvente (acetona) a soluciones saturadas, filtradas de sal amorfa de bis-mesilato del Compuesto A, en cada uno de los 29 sistemas de solventes seleccionados. La adición de antisolvente continuó hasta que no hubo más precipitación o no se pudiera añadir más antisolvente al vial. Se recuperó cualquier material sólido y se analizó por PLM y XRPD. Figuras 161-168.

Experimentos de evaporación

Mediante el uso de las soluciones saturadas, preparadas como se describió en los experimentos de enfriamiento lento, los experimentos de evaporación se realizaron mediante la evaporación de las soluciones, en cada uno de los 29 sistemas de solventes, en condiciones ambientales (alrededor de 22 °C). Después se recuperó cualquier material sólido y se analizó por PLM y XRPD después de evaporar el solvente hasta la sequedad. Figuras 169-177.

Los resultados del tamizaje de polimorfos se muestran en la Tabla 18-2.

Tabla 18-2

Solventes	Enfriamiento rápido (-18 °C)	Enfriamiento lento 5 °C	Adición de antisolvente	Evaporación
Acetona				
Acetona:Agua (95:5)				Sólido amorfo
Acetona:Agua (90:10)	Forma D	Forma D	Forma D	Sólido amorfo
Acetona:Agua (50:50)	Forma D		Forma D	Sólido amorfo
Acetonitrilo				
Acetonitrilo:Agua (90:10)			Forma D	Forma B/Forma D
Acetonitrilo:Agua (50:50)			Forma D	Sólido amorfo
1-butanol				

Dimetilsulfóxido			Forma G	
1,4-dioxano:Agua (80:20)	Forma D	Forma D	Forma D	Forma D
Etanol	Forma B			Forma B
Etanol:Agua (90:10)		Forma B	Forma B	
Etanol:Agua (50:50)	Forma D	Forma D	Forma B/Forma D	Sólido amorfo
2-etoxietanol				
Acetato de etilo				
Metanol	Forma A	Forma A	Forma B	Forma A
Metanol:Agua (98:2)	Forma B	Forma A	Forma B	Forma A/Forma B
Metanol:Agua (80:20)		Forma D	Forma B	Sólido amorfo
1-propanol	Forma B	Forma D		
1-propanol:Agua (90:10)	Forma D	Forma D	Forma D	Forma B/Forma D
1-propanol:Agua (50:50)	Forma D	Forma D	Forma D	Sólido amorfo
2-propanol				
2-propanol:Agua (98:2)				Forma B/Forma D
2-propanol:Agua (90:10)	Forma D	Forma D	Forma B	Forma D
2-propanol:Agua (50:50)		Forma D	Forma D	Forma D
Tetrahidrofurano				
Tetrahidrofurano:Agua (95:5)				Forma D
Tetrahidrofurano:Agua (70:30)	Forma D	Forma D	Forma D	Forma D
Agua			Forma D	

Como se indica en la Tabla 18-2:

La Forma A se observó en los sistemas de solventes de metanol y metanol/agua de los experimentos de enfriamiento y evaporación.

La Forma B se observó en los sistemas de solventes de etanol, etanol/agua, metanol, metanol/agua, 1-propanol, 1-propanol/agua, 2-propanol/agua y acetonitrilo/agua de varios experimentos.

La Forma D se observó en acetona/agua, acetonitrilo/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/agua, metanol/agua, 1-propanol, 1-propanol/agua, 2-propanol/agua, tetrahidrofurano/agua y agua, de varios experimentos.

La Forma G se observó en DMSO de la adición de antisolvente, con el empleo de acetona como el antisolvente.

El material amorfo se observó en una serie de experimentos de evaporación.

Ejemplo 24: Tamizaje de hidratación

Los solventes que se enumeran en la Tabla 19 se seleccionaron para el tamizaje de hidratación en base a su diversidad química.

Tabla 19. Solventes seleccionados para el tamizaje de hidratación

Solvente	Clase de solvente
Acetona	3
Acetonitrilo	2
2-Propanol	3

Las actividades de agua que se muestran en la Tabla 20 se calcularon para el tamizaje de hidratación a 10 °C, 25 °C y 50 °C en cada solvente. Las temperaturas se seleccionaron para cubrir el intervalo de temperaturas de cristalización esperado. Se llevaron a cabo experimentos separados a concentración de suspensión alta (con diana a 150 mg/ml) y baja (con diana a 75 mg/ml).

Tabla 20. Actividades de agua calculadas para cada solvente a 10 °C, 25 °C y 50 °C

Temperatura °C	Actividad de agua (A_w)		
	Acetona	Acetonitrilo	2-Propanol
10	0,15	0,11	0,20
	0,30	0,24	0,40
	0,46	0,40	0,52
	0,60	0,59	0,60
	0,75	0,75	0,74
	0,89	0,90	0,91
25	0,14	0,11	0,15
	0,28	0,23	0,35
	0,43	0,39	0,48
	0,57	0,57	0,60
	0,75	0,76	0,75
	0,89	0,90	0,91
50	0,12	0,10	0,15
	0,25	0,21	0,29
	0,39	0,36	0,47
	0,59	0,63	0,60
	0,75	0,75	0,77
	0,88	0,90	0,91

Procedimiento para el tamizaje de hidratación

Se pesó aproximadamente 75-150 mg (en dependencia de la solubilidad) de material de sal amorfa de bis-mesilato del Compuesto A en cada uno de los 108 viales y se suspendió en cada sistema de solvente:agua, con 6 actividades de agua diferentes a 10 °C, 25 °C y 50 °C. Figuras 178-189.

Los experimentos a concentración de suspensión baja se llevaron a cabo primero, con adición de hasta 1 ml de solvente con actividad de agua de 0,1 a 0,6 a 75 mg. Para la actividad de agua de 0,7 a 0,9, se añadió hasta 100 µl de solvente a 75 mg. Los experimentos a concentración de suspensión alta se llevaron a cabo en segundo lugar, con adición de aproximadamente el mismo volumen de solvente a 150 mg.

Las suspensiones se agitaron a sus temperaturas asignadas durante alrededor de 48 h, después se aislaron y se dejaron secar en condiciones ambientales antes del análisis por XRPD para identificar la forma del material sólido obtenido. El material fue más soluble en sistemas de solventes con mayor actividad de agua; por lo tanto, se añadió sólido adicional para formar una suspensión, si se requirió.

Ejemplo 25: Preparación alternativa de la Forma A

Se añadió aproximadamente 13,3 ml de metanol seco a 1 g de la forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a alrededor de 22 °C durante alrededor de 2 días antes de filtrar la muestra y dejarla secar a temperatura ambiente antes de la caracterización

Ejemplo 26: Preparación alternativa de la Forma B

Se añadió aproximadamente 13,3 ml de 2-propanol con actividad de agua de 0,35 a 1 g de la forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a alrededor de 22 °C durante alrededor de 3 días antes de filtrar la muestra y dejarla secar a temperatura ambiente antes de la caracterización.

Ejemplo 27: Preparación alternativa de la Forma C

Se añadió aproximadamente 5 ml de metanol acuoso al 2 % a 1 g de la Forma A del bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión, que se agitó a alrededor de 60 °C durante alrededor de 3 días. Después la muestra se filtró y se dejó secar a temperatura ambiente antes de la caracterización.

Ejemplo 28: Preparación de la Forma D

Se añadió aproximadamente 13,3 ml de 2-propanol con actividad de agua de 0,6 a 1 g de la forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a alrededor de 22 °C durante alrededor de 3 días. Después la muestra se filtró y se dejó secar al ambiente antes de la caracterización.

Ejemplo 29: Preparación de la Forma E

Se añadió aproximadamente 1,2 ml de 2-propanol con actividad de agua de 0,89 a 1 g de la forma amorfa de la sal de bis-mesilato del Compuesto A para preparar una suspensión. La suspensión se agitó a alrededor de 22 °C durante alrededor de 3 días antes de filtrar la muestra y dejarla secar a temperatura ambiente antes de la caracterización.

Ejemplo 30: Preparación de la Forma I

Se disolvió aproximadamente 5 g del material recibido de la Forma A de la sal de bis-mesilato del Compuesto A en 50 ml de metanol seco. Después la solución se evaporó a alrededor de 50 °C en un horno al vacío, para producir un sólido.

Ejemplo 31: Prueba de estabilidad

La Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E y la Forma I se expusieron a ambientes de 40 °C/75 % de RH, luz ambiental (alrededor de 22 °C) y temperatura elevada (80 °C) durante 1 semana para determinar la estabilidad. Los sólidos resultantes se analizaron por XRPD para establecer si se había producido algún cambio de forma y por HPLC para determinar la pureza.

Ejemplo 32: Estudios de solubilidad acuosa

Se crearon suspensiones de la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E y la Forma I en agua desionizada y se batieron durante alrededor de 24 horas a temperatura ambiente (alrededor de 22 °C). Después las soluciones resultantes se analizaron por HPLC y se determinó la solubilidad acuosa. Los sólidos restantes se analizaron por XRPD para determinar si se había producido algún cambio de forma durante la formación de la suspensión.

Ejemplo 33: Caracterización de la Forma D

La Forma D se escaló mediante la formación de una suspensión de material de la sal amorfa de bis-mesilato del Compuesto A en 2-propanol con A_w = 0,60 a alrededor de 22 °C durante alrededor de 72 horas (Figura 190).

El análisis de PLM indicó que el material es birrefringente con una morfología similar a bastón plano/placa (Figura 191).

Después de secar al aire a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días, el TG/DTA mostró una endoterma inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 50,3 °C (pico a 71,3 °C) correspondiente a una pérdida de peso de 7,10 % en el gráfico de TG. Se observó una pérdida de peso gradual adicional de 1,24 % entre alrededor de 75 °C y 220 °C. El gráfico de DTA mostró además un evento endotérmico/exotérmico pequeño entre alrededor de 222 °C y 235 °C, una endoterma pequeña a alrededor de 281,4 °C y una endoterma aguda final con inicio del efecto térmico alrededor de 307,3 °C (pico a 310,7 °C) (Figura 192). Después de secar al vacío a temperatura ambiente durante 1 día adicional, el TG/DTA mostró una endoterma inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 45,1 °C (pico a 63,7 °C) correspondiente a una pérdida de peso de 4,09 % en el gráfico de TG. Se observó una pérdida de peso gradual adicional de 0,81 % entre alrededor de 75 °C y 180 °C. El gráfico de DTA mostró además un evento endotérmico/exotérmico pequeño entre alrededor de 221 °C y 235 °C y una endoterma aguda final con inicio del efecto térmico alrededor de 306,0 °C (pico a 309,8 °C) (Figura 193).

Para evaluar la forma obtenida después de la deshidratación, así como después de la transición térmica que se produce entre alrededor de 229 °C y 235 °C, una muestra de la Forma D se calentó a alrededor de 150 °C en un experimento y a 260 °C en un segundo experimento. Los análisis de XRPD después del calentamiento que se llevaron a cabo en los sólidos resultantes proporcionaron difractogramas que fueron consistentes con la Forma I y la Forma A para los experimentos a 150 °C y 260 °C, respectivamente (Figura 195).

El análisis de DSC mostró una endoterma ancha inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 71,9 °C (pico a 103,2 °C). Se observó un evento endotérmico/exotérmico pequeño entre alrededor de 229 °C y 235 °C. Se observó una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 300,9 °C (pico a 304,1 °C) (Figura 194).

Un contenido de agua de alrededor de 3,8 % se midió por titulación de Karl-Fischer.

Se observó una pureza por HPLC de 99,9 % (Figura 199).

El análisis de concentración por HPLC indicó una solubilidad acuosa de alrededor de 352 mg/ml. El análisis de XRPD del material después de suspenderlo en agua desionizada durante alrededor de 24 horas indicó que la Forma D se había convertido en la Forma E (Figura 198).

Mediante el análisis de DVS, después de la deshidratación a 0 % de RH, el segundo ciclo de sorción pareció indicar rehidratación entre 30 % y 50 % de RH con alrededor de 12 % de captación de agua. Las isotermas de desorción indicaron que cuando el material se hidrató se observó una pérdida gradual de agua y por tanto deshidratación a medida que la humedad relativa disminuyó por debajo de 40 % de RH (Figura 196). El análisis de XRPD que se llevó a cabo después del análisis de DVS proporcionó un difractograma consistente con la Forma I (Figura 197).

Durante los estudios de estabilidad, la Forma D se mantuvo sin cambios en cuanto a forma polimórfica a temperatura ambiente, pero se convirtió en la Forma J a 40 °C/75 % de RH y en la Forma I a 80 °C (Figura 203). El análisis de HPLC indicó una pureza de alrededor de 99,9 % a 40 °C/75 % de RH (Figura 200), alrededor de 99,9 % a 80 °C (Figura 202) y alrededor de 99,9 % al ambiente (Figura 201).

Se observó que el espectro de ^{1}H NMR es consistente con el material recibido, con una pequeña cantidad de 2-propanol presente. Relación de API: El 2-propanol es alrededor de 1:0,25 (Figura 204).

A partir de la caracterización, se observó por lo tanto que la Forma D es una mezcla potencial de hidrato y solvato.

Ejemplo 34: Caracterización de la Forma E

La Forma E se escaló mediante la formación de una suspensión de material de la sal amorfa de bis-mesilato del Compuesto A en acetona con A_w = 0,89 a alrededor de 22 °C durante alrededor de 72 horas (Figura 205).

El análisis de PLM indicó que el material es birrefringente con una morfología alargada, similar a bastón (Figura 206).

Después de secar al aire a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días, el TG/DTA mostró una endoterma inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 45,9 °C (pico a 71,9 °C) correspondiente a una pérdida de peso de 7,7 % en el gráfico de TG. El gráfico de DTA mostró además un evento endotérmico/exotérmico entre alrededor de 192 °C y 220 °C y una endoterma aguda final con inicio del efecto térmico alrededor de 299,5 °C (pico a 305,4 °C) (Figura 207). Después de secar al vacío a temperatura ambiente durante 1 día adicional, el TG/DTA mostró una endoterma inicial con inicio del efecto térmico alrededor de 39,8 °C (pico a 59,8 °C) correspondiente a una pérdida de peso de 4,8 % en el gráfico de TG. El gráfico de DTA mostró además un evento endotérmico/exotérmico entre alrededor de 192 °C y 220 °C y una endoterma aguda final con inicio del efecto térmico alrededor de 301,4 °C (pico a 305,0 °C) (Figura 208).

Para evaluar la forma obtenida después de la deshidratación de la Forma E, una muestra se calentó a 150 °C en un experimento y a 260 °C en un segundo experimento. El análisis de XRPD después del calentamiento mostró que la Forma E se mantuvo sin cambios durante el experimento de calentamiento a 150 °C pero se convirtió en la Forma A a 260 °C (Figura 211). Como resultado, el TG/DTA se volvió a llevar a cabo en la muestra que se había calentado a 150 °C y se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente (Figura 209). El análisis de TG/DTA mostró eventos térmicos consistentes con la muestra de Forma E inicial antes del secado al vacío. Esto indicó que después de la deshidratación el material volvió a captar agua/ se rehidrató tras la exposición a condiciones ambientales.

El análisis de DSC mostró una endoterma ancha con inicio del efecto térmico alrededor de 58,1 °C (pico a 86,5 °C). Se observó un evento endotérmico/exotérmico entre alrededor de 189 °C y 215 °C. Un evento endotérmico final estuvo presente con inicio del efecto térmico alrededor de 299,1 °C (pico a 303,7 °C) (Figura 210).

El análisis de KF indicó un contenido de agua de alrededor de 6,2 %.

Se observó una pureza por HPLC de 99,8 % (Figura 215).

El análisis de concentración por HPLC indicó una solubilidad acuosa de alrededor de 347 mg/ml.

El análisis de XRPD del material después de suspenderlo en agua desionizada durante alrededor de 24 horas indicó que la Forma E se mantuvo sin cambios (Figura 214).

Durante el análisis de DVS, un primer ciclo de sorción indicó que el hidrato de la Forma E no es higroscópico. Durante el ciclo de desorción, se produjo deshidratación por debajo de 10 % de RH. Durante el segundo ciclo de sorción, se observó una captación de agua de alrededor de 2,78 % por debajo de 20 % de RH (correspondiente a 1 mol equivalente de agua) (Figuras 212 y 213). Después se captó rápidamente un 5,5 % de agua adicional entre 20 % y 40 % de RH, lo que indica probablemente una hidratación adicional.

Durante los estudios de estabilidad la Forma E se mantuvo sin cambios en cuanto a forma polimórfica a 40 °C/75 % de RH y al ambiente. Después del almacenamiento a 80 °C, se observaron algunas diferencias por análisis de XRPD en comparación con la Forma E, debido probablemente a la deshidratación durante el almacenamiento (Figura 219). Los análisis de HPLC indicaron una pureza de alrededor de 99,8 % a 40 °C/75 % de RH (Figura 216), alrededor de 99,8 % a 80 °C (Figura 218) y alrededor de 99,7 % a temperatura ambiente (Figura 217).

Se observó que el espectro de ^{1}H NMR es consistente con el material recibido (Figura 220).

A partir de la caracterización, se observó por lo tanto que la Forma E es un hidrato.

Ejemplo 35: Caracterización de la Forma F

La Forma F se observó durante el tamizaje de hidratación en acetonitrilo con una actividad de agua de 0,76 a 25 °C. La muestra de Forma F del tamizaje de hidratación se analizó por TG/DTA: el TG/DTA de la Forma F del tamizaje de hidratación mostró una pérdida de peso inicial de 6,53 % entre alrededor de 25 y 120 °C. Se observan múltiples eventos endotérmicos y exotérmicos en el DTA (Figura 221).

A partir de la caracterización limitada, la Forma F es probablemente un solvato/hidrato potencial.

Ejemplo 36: Caracterización de la Forma G

La Forma G se observó en DMSO de la adición de antisolvente (acetona) durante el tamizaje de polimorfos. La muestra de Forma G del tamizaje de polimorfos se analizó por TG/DTA: el TG/DTA de la Forma G del tamizaje de polimorfos mostró una pérdida de peso de 10,66 % entre alrededor de 25 y 200 °C. Se observaron eventos endotérmicos muy pequeños en el DTA entre 150-180 °C (Figura 222).

A partir de los datos, la Forma G es probablemente un solvato de DMSO.

Ejemplo 37: Caracterización de la Forma H

La Forma H se observó durante el tamizaje de hidratación en acetonitrilo con una actividad de agua de 0,21 a 50 °C. La muestra de Forma H del tamizaje de hidratación se analizó por TG/DTA: el TG/DTA de la Forma H del tamizaje de hidratación mostró una pérdida de peso inicial de alrededor de 3,58 % entre alrededor de 25 y 60 °C. Se observó una pérdida de peso adicional de alrededor de 0,95 % entre 60 y 240 °C. El gráfico de DTA mostró una endoterma inicial a alrededor de 45,8 °C, una exoterma a alrededor de 202 °C y una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 306,6 °C (pico a 309,8 °C) (Figura 223).

A partir de la caracterización limitada, la Forma H es probablemente un solvato/hidrato.

Ejemplo 38: Caracterización de la Forma I

La Forma I se escaló mediante la evaporación de una solución de metanol de la Forma A de la sal de bis-mesilato del Compuesto A a alrededor de 50 °C al vacío (Figura 224).

El análisis de PLM indicó que el material es birrefringente con una morfología similar a bastón (Figura 225).

El TG/DTA mostró dos eventos endotérmicos muy pequeños, a alrededor de 96,3 °C y alrededor de 239,4 °C. Después se observó una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 307,1 °C (pico a 310,1 °C). Se observó una pérdida de peso pequeña de 0,4 % por debajo de alrededor de 60 °C, debido probablemente al solvente/agua no ligado/a (Figura 226).

El análisis de DSC mostró un evento endotérmico pequeño con inicio del efecto térmico alrededor de 231,9 °C (pico a 235,7 °C), seguido de una endoterma final con inicio del efecto térmico alrededor de 303,7 °C (pico a 306,3 °C) (Figura 227).

Un contenido de agua de alrededor de 0,8 % se midió por titulación de Karl-Fischer.

Se observó una pureza por HPLC de 99,6 % (Figura 231).

El análisis de concentración por HPLC indicó una solubilidad acuosa de alrededor de 368 mg/ml. El análisis de XRPD del material después de suspenderlo en agua desionizada durante alrededor de 24 horas indicó que la Forma I se había convertido en la Forma E (Figura 230).

Mediante el análisis de DVS, el ciclo de sorción pareció indicar una hidratación por encima de 40 % de RH con alrededor de 10 % de captación de agua entre 40 % y 50 % de RH. El ciclo de desorción indicó una pérdida gradual de agua/ deshidratación por debajo de 50 % de RH (Figuras 228-229).

Durante los estudios de estabilidad, la Forma I se mantuvo sin cambios en cuanto a forma polimórfica en almacenamiento al ambiente y a 80 °C, pero se observó conversión en la Forma J para el almacenamiento a 40 °C/75 % de RH (Figura 235). El análisis de HPLC indicó una pureza de alrededor de 99,8 % a 40 °C/75 % de RH (Figura 232), alrededor de 99,9 % a 80 °C (Figura 234) y alrededor de 99,6 % a temperatura ambiente (Figura 233).

Se observó que el espectro de ^{1}H NMR es consistente con el material recibido (Figura 236).

A partir de la caracterización, se observó por lo tanto que la Forma I es anhidra.

Ejemplo 39: Caracterización de la Forma J

Se observó una forma polimórfica adicional después del análisis de DVS de la Forma B. Esta forma se denominó Forma J (Figura 237).

El TGA mostró una pérdida de peso de alrededor de 2,76 % por debajo de alrededor de 90 °C. El gráfico de DTA mostró un evento endotérmico inicial con pico alrededor de 76,3 °C y un evento endotérmico pequeño con pico alrededor de 227,3 °C seguido de un evento exotérmico con pico alrededor de 233,3 °C. Después se observó una endoterma aguda con inicio del efecto térmico alrededor de 306,5 °C (pico a 309,6 °C) (Figura 238).

A partir de la caracterización limitada, la Forma J es probablemente un hidrato.

Ejemplo 40: Resumen de cada forma caracterizada

Un resumen de la caracterización de las formas preparadas con éxito se presenta en la Tabla 21 a continuación.

Tabla 21. Un resumen de la caracterización de los polimorfos

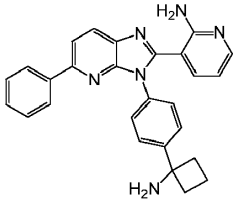
Análisis	Forma A	Forma B	Forma C	Forma D	Forma E	Forma I
XRPD (Cristalidad)	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Parcialmente Cristalina
PLM (Morfología)	Similar a aguja	Similar a bastón pequeño/aguja	Similar a cubos pequeños	Similar a bastón plano/placa	Alargada, similar a bastón	Similar a bastón
Naturaleza de la forma sólida	Anhidra	Mezcla potencial de solvato/hidrato	Anhidra	Mezcla potencial de solvato/hidrato	Hidrato	Anhidra
KF (Contenido de agua)	1,1 %	2,4 %	0,3 %	3,8 %	6,2 %	0,8 %
Solubilidad acuosa	383 mg/ml convertida a la Forma E	360 mg/ml convertida a la Forma E	367 mg/ml convertida a la Forma E	352 mg/ml convertida a la Forma E	347 mg/ml de Forma E	368 mg/ml convertida a la Forma E
HPLC (Pureza)	99,8 %	99,7 %	99,7 %	99,9 %	99,8 %	99,6 %
^{1}HNMR	Consistente con los materiales recibidos	Consistente con los materiales recibidos con 2-propanol presente	Consistente con el material recibido	Consistente con los materiales recibidos con 2-propanol presente	Consistente con el material recibido	Consistente con el material recibido
Microscopía de platina caliente	•Se observó fusión a 315 °C	•Se observó fusión a 305 °C	•Se observó fusión a 305 °C	•Se observó fusión a 320 °C	•Se observó fusión a 211 °C	•Se observó fusión a 300 °C
	•No se observaron otros eventos térmicos.	•No se observaron otros eventos térmicos.	•No se observaron otros eventos térmicos.	•No se observaron otros eventos térmicos.	•Recristalizó a 250 °C	•No se observaron otros eventos térmicos.

DVS y XRPD después de DVS	•Moderadamente higroscópica	•Captación gradual entre 0 y 90 % de RH.	•No higroscópica	•Se produce hidratación entre 30 y 50 % de RH	•Dos etapas de hidratación por debajo de 30 % de RH	•Se produce hidratación entre 40 y 50 % de RH
	•Forma A después del análisis	•Se convierte en la Forma J después del análisis	•Forma C después del análisis	•Se convierte en la Forma I después del análisis	•Forma E después del análisis	•Forma I después del análisis

La caracterización de las diversas formas dio como resultado la identificación de una forma adicional después del análisis de DVS de la Forma B, que se denominó Forma J. El análisis de XRPD a temperatura variable de la Forma A también indicó una forma diferente a temperaturas por encima de alrededor de 107 °C, que se denominó Forma K.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de una sal de mesilato del Compuesto A:



(A),

seleccionado de la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, la Forma I, la Forma J, y la Forma K, en donde:
la Forma A se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4 y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, o a 9,1 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma B se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2 y 14,3 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, o a 6,0 y 14,6 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma C se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,3 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, o a 20,1 y 22,6 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma D se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,5 y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma E se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 20,9 y 21,9 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma F se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7 y 17,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma G se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8 y 22,1 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma H se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 10,9 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma I se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2 y 10,5 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
la Forma J se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,0 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, y
la Forma K se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2 y 10,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα;
en donde "aproximadamente" se refiere al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,3 °2Θ.

2. El polimorfo de conformidad con la reivindicación 1, en donde "aproximadamente" se refiere al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,2 °2Θ.

3. El polimorfo de conformidad con la reivindicación 2, en donde "aproximadamente" se refiere al pico de difracción de rayos X de polvo mencionado ± 0,1 °2Θ.

4. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma A se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,4, 15,5, 18,8, y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 4,1, 7,8, 9,4, 10,1, 12,1, 15,5, 16,2, 18,8, 19,9, 21,1, 23,0, 25,1, y 27,4 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
en donde la Forma A se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,1, 15,1, 16,0, 18,5, 22,8, y 22,9 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 3,8, 7,6, 9,1, 9,9, 15,1, 16,0, 16,1, 18,5, 22,8, 22,9, y 23,2 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma A se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 112.

5. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma A se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 32, o en la Figura 110.

6. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma B se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,2, 6,6, 14,3, y 15,3 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 6,2, 6,6, 11,3, 14,3, 15,3, 22,8, y 26,9 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
en donde la Forma B se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,0, 6,4, 11,1, 14,6, 15,1, y 23,7 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 6,0, 6,4, 11,1, 14,6, 15,1, 17,3, 22,5, 22,7, 23,7, y 27,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente

además la Forma B se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 131.

7. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma B se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 37 o en la Figura 129.

8. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma C se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,6, 18,4, 19,3, 19,7, 20,3 y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 6,2, 8,9, 9,8, 10,1, 13,7, 17,6, 18,4, 19,3, 19,7, 20,3, 22,8, y 26,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα,
o en donde la Forma C se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,5, 18,2, 19,0, 19,6, 20,1, y 22,6 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 12,5, 16,6, 17,5, 18,2, 19,0, 19,6, 20,1, 21,7, 22,6, 23,0, 23,6, 24,0, 26,6, y 27,2 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma C se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 147.

9. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma C se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 42 o en la Figura 145.

10. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma D se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,9, 11,5, 14,5, 20,3, y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 5,4, 5,9, 11,5, 14,5, 17,9, 20,3, 23,0, 23,6, 24,0, 26,2, 27,8, y 28,9 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma D se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 241,
o en donde la Forma D se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 239.

11. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma E se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 13,7, 20,6, 20,9, 21,9, y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 8,9, 11,3, 13,7, 16,5, 19,3, 20,6, 20,9, 21,9, 23,0, 23,8, y 26,2 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma E se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 244,
o en donde la Forma E se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 242.

12. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma F se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 16,7, 17,0, 19,5, 20,3, y 24,4 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 4,8, 7,2, 15,6, 16,7, 17,0, 19,5, 20,3, 21,7, 24,0, y 24,4 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma F se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 247,
o en donde la Forma F se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 245.

13. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma G se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,8, 14,9, 16,3, 22,1, y 23,7 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 5,8, 10,8, 14,9, 16,3, 17,7, 22,1, 23,1, 23,7, 24,5, y 26,5 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma G se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 250,
o en donde la Forma G se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 248.

14. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma H se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 6,1, 10,9, 12,4, 15,9, y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 6,1, 10,1, 10,9, 12,4, 15,7, 15,9, 16,4, 20,4, 20,8, y 22,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma H se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 253,
o en donde la Forma H se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 251.

15. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma I se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 5,2, 6,2, 10,5, 20,2, y 23,0 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 5,2, 6,2, 10,5, 11,1, 13,6, 20,2, 22,0, 22,3, 23,0, y 23,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma I se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 256,

o en donde la Forma I se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 254.

16. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma J se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,6, 17,0, 21,9, 22,8, y 24,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 14,6, 17,0, 19,7, 20,4, 21,9, 22,8, 24,8, 25,3, 26,7, y 27,7 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma J se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 259,
o en donde la Forma J se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 257.

17. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la Forma K se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 9,2, 10,0, 15,7, 20,0, y 23,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, opcionalmente a aproximadamente 4,1, 9,2, 10,0, 15,7, 17,5, 19,3, 20,0, 21,5, 23,2, y 23,8 °2Θ mediante el uso de radiación de Cu Kα, en donde opcionalmente además la Forma K se caracteriza por tener picos de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 262,
o en donde la Forma K se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo prácticamente similar al que se muestra en la Figura 260.

18. Una composición que comprende el polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

19. El polimorfo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo.

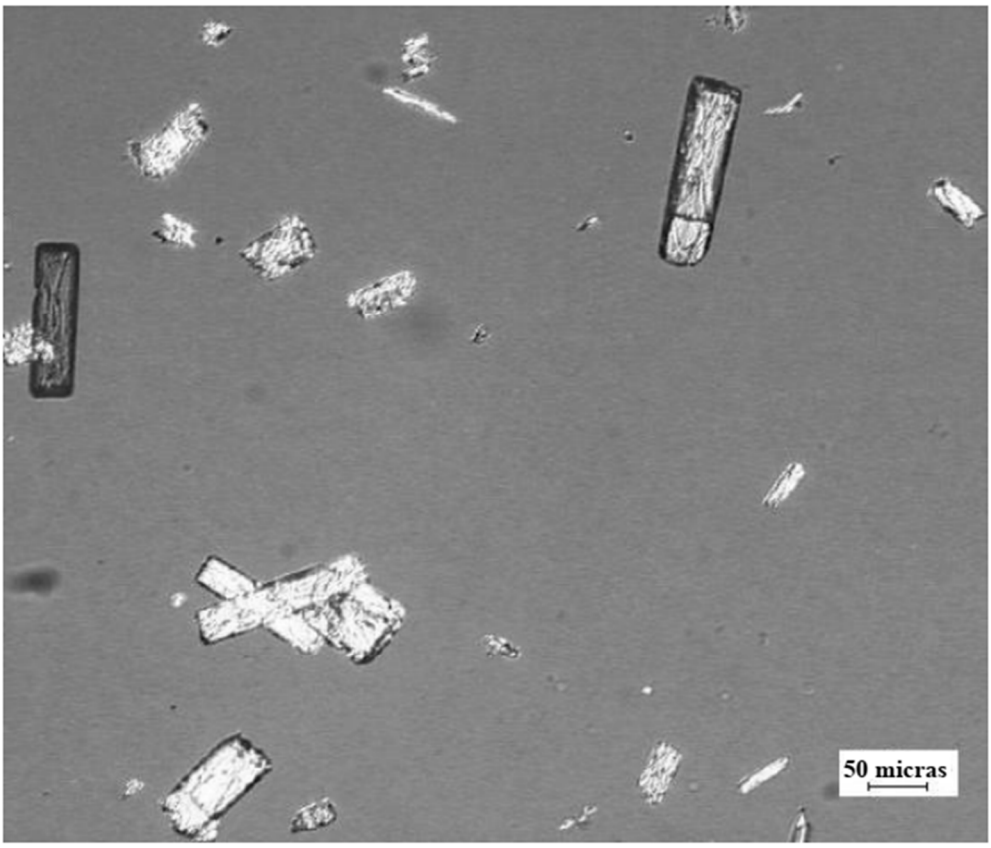


Figura 1

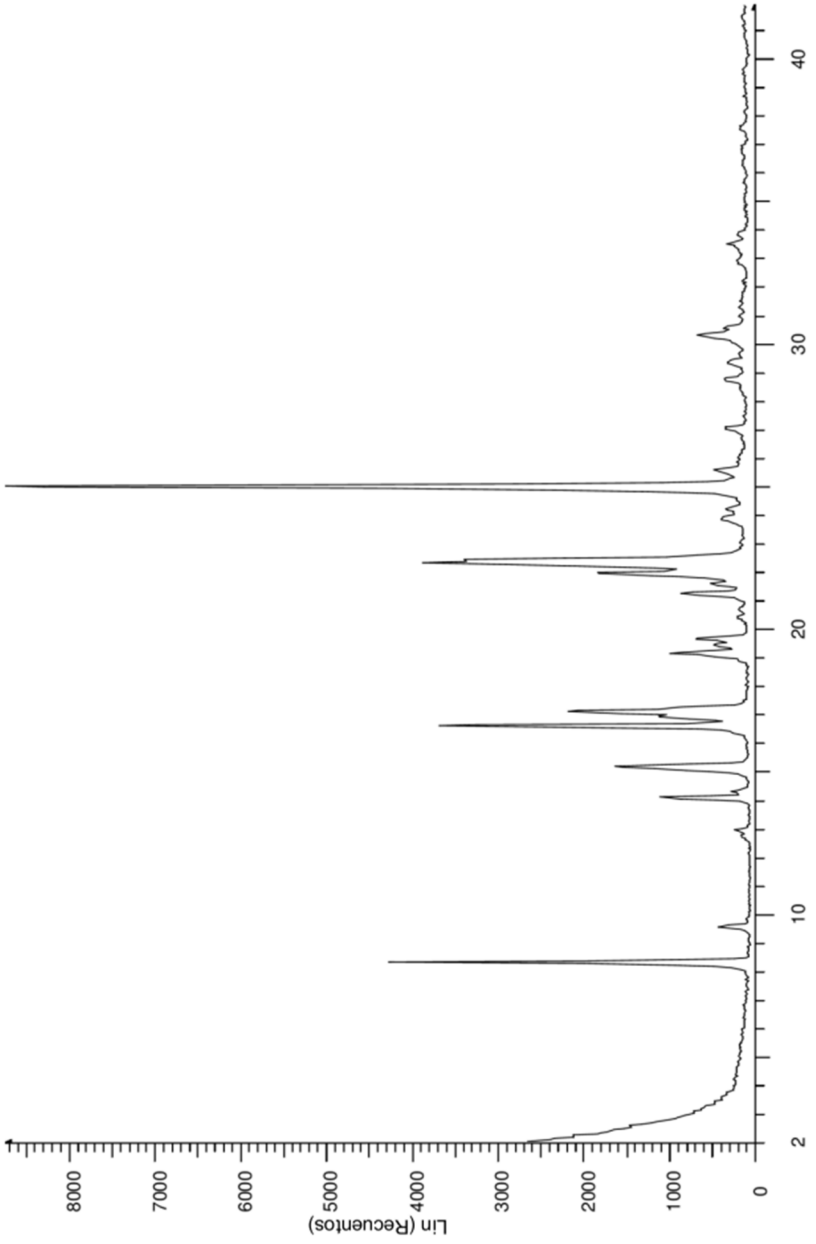

Lin (Recuentos)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Zeta

Figura 2

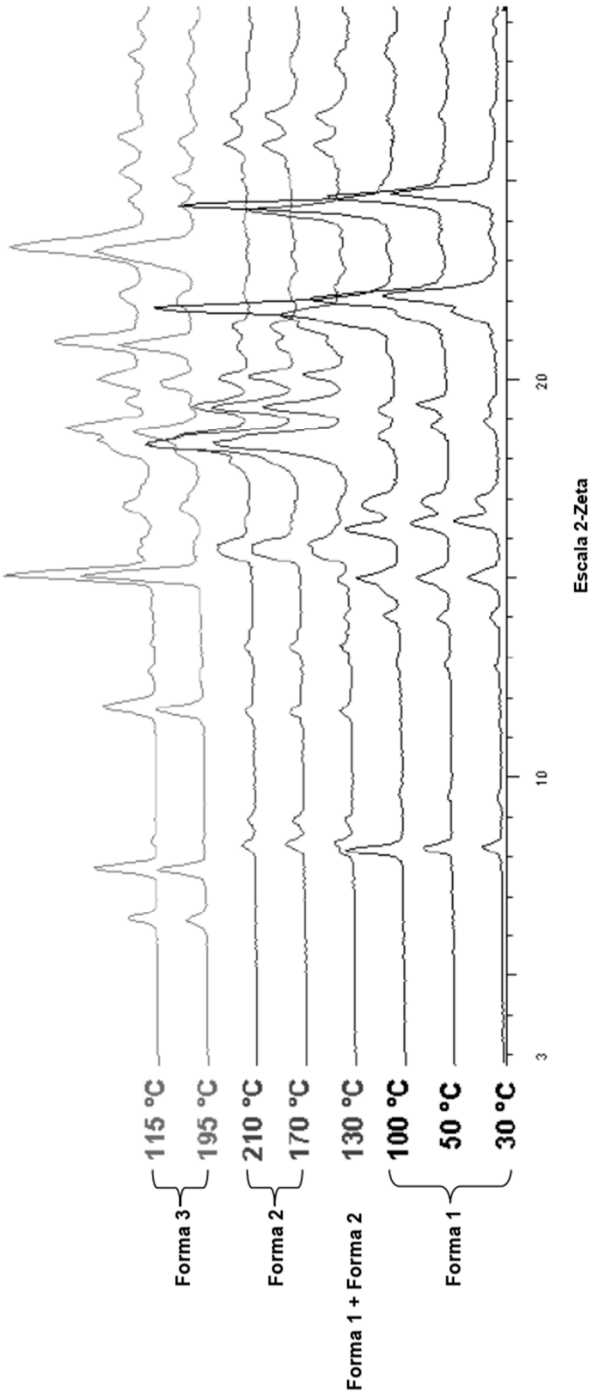

115 °C
195 °C
210 °C
170 °C
130 °C
100 °C
50 °C
30 °C
Forma 3
Forma 2
Forma 1 + Forma 2
Forma 1
3
10
20
Escala 2-Zeta

Figura 3

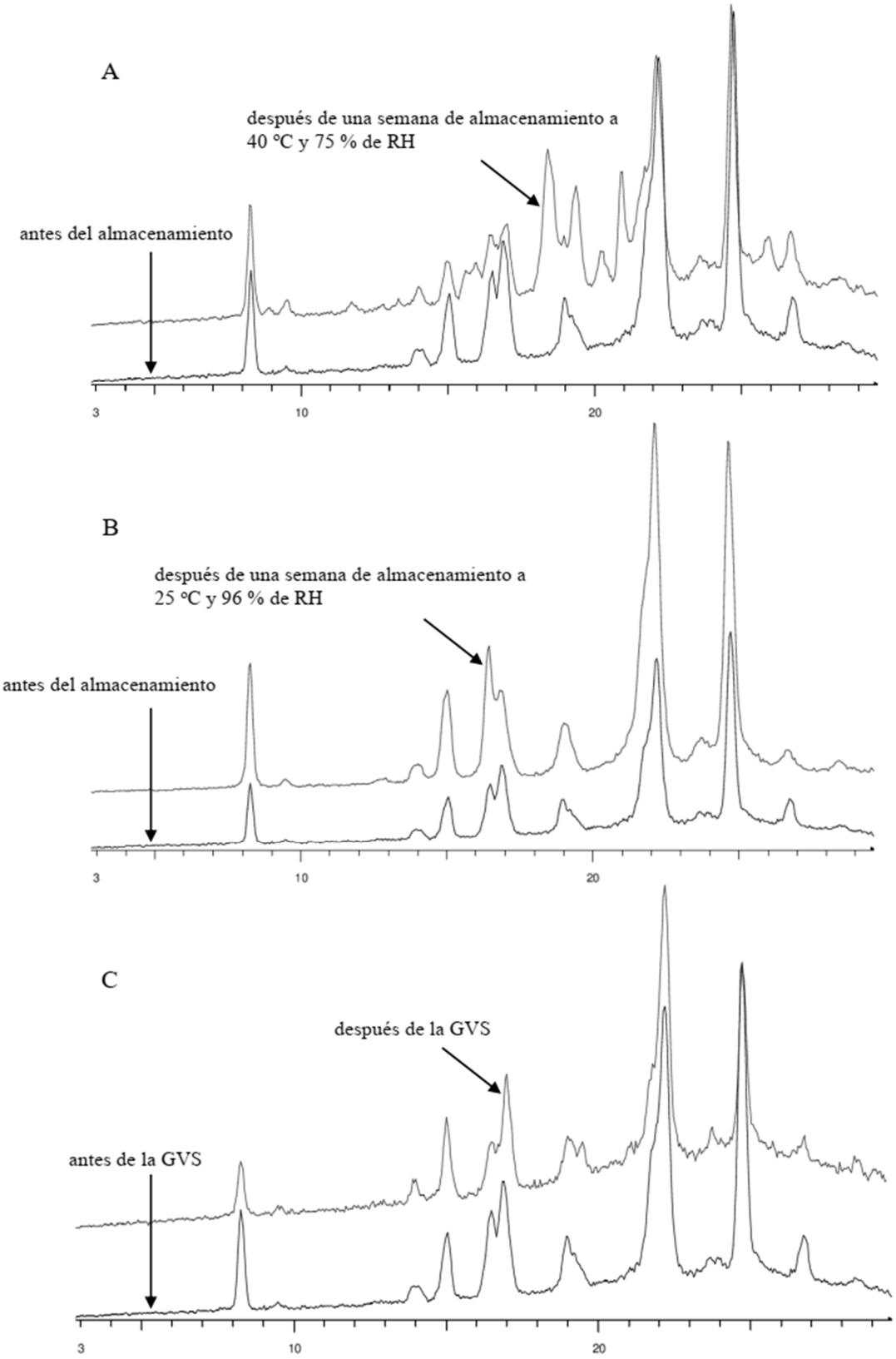

A
después de una semana de almacenamiento a
40 °C y 75 % de RH
antes del almacenamiento
3
10
20
B
después de una semana de almacenamiento a
25 °C y 96 % de RH
antes del almacenamiento
3
10
20
C
después de la GVS
antes de la GVS
3
10
20

Figura 4

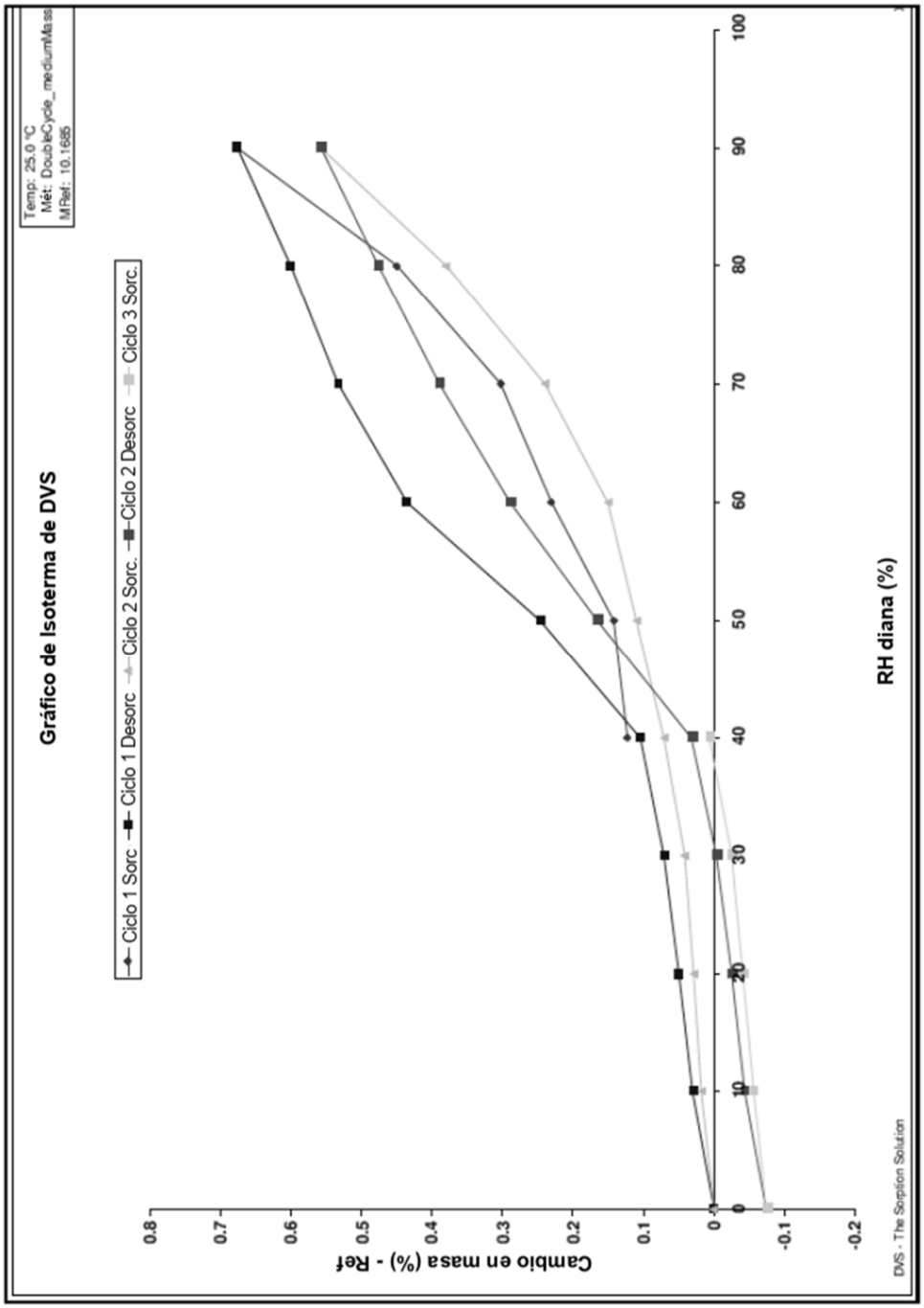


Gráfico de Isoterma de DVS
Temp: 25.0 °C
Mét: DoubleCycle_mediumMass
MRef: 10.1685
Ciclo 1 Sorc
Ciclo 1 Desorc
Ciclo 2 Sorc.
Ciclo 2 Desorc
Ciclo 3 Sorc.
Cambio en masa (%) - Ref
RH diana (%)
DVS - The Sorption Solution

Figura 5

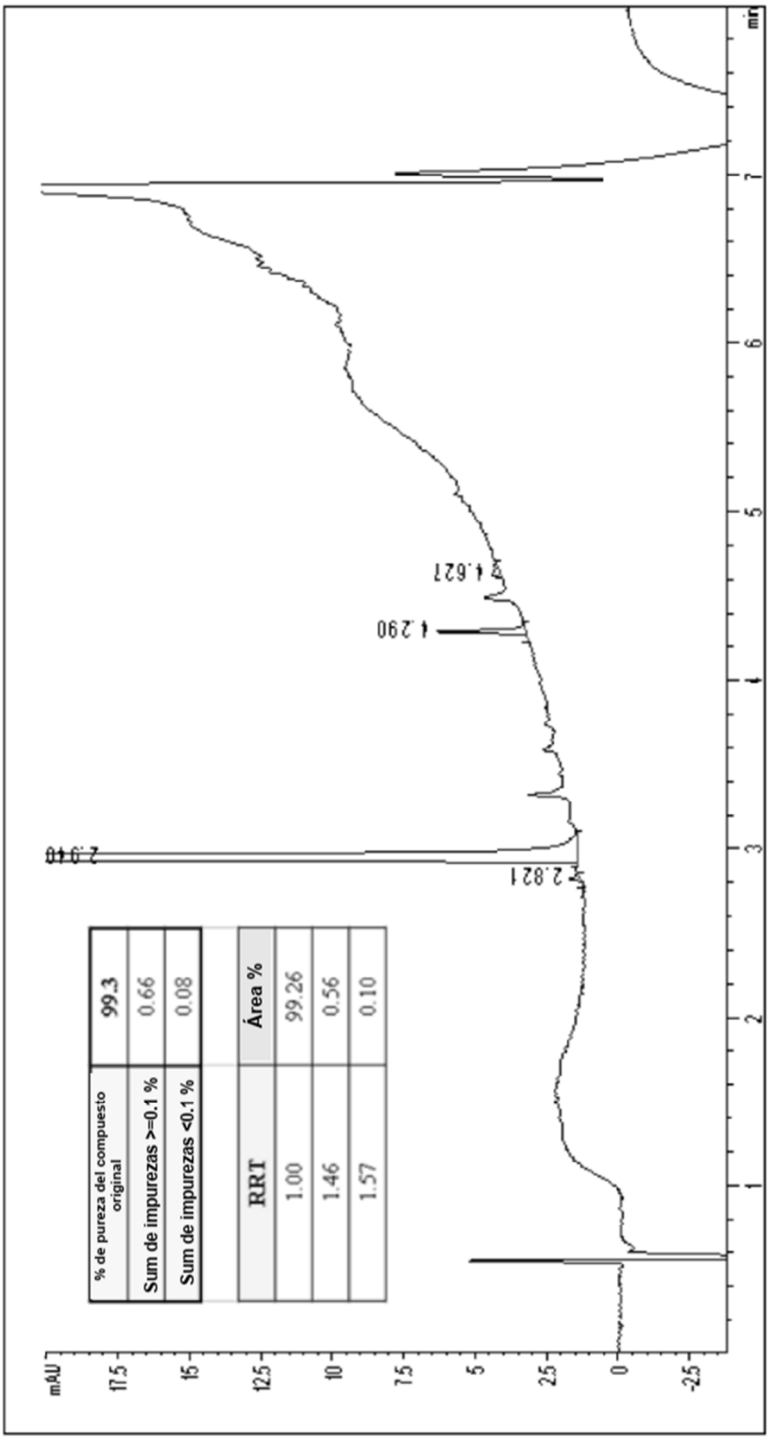
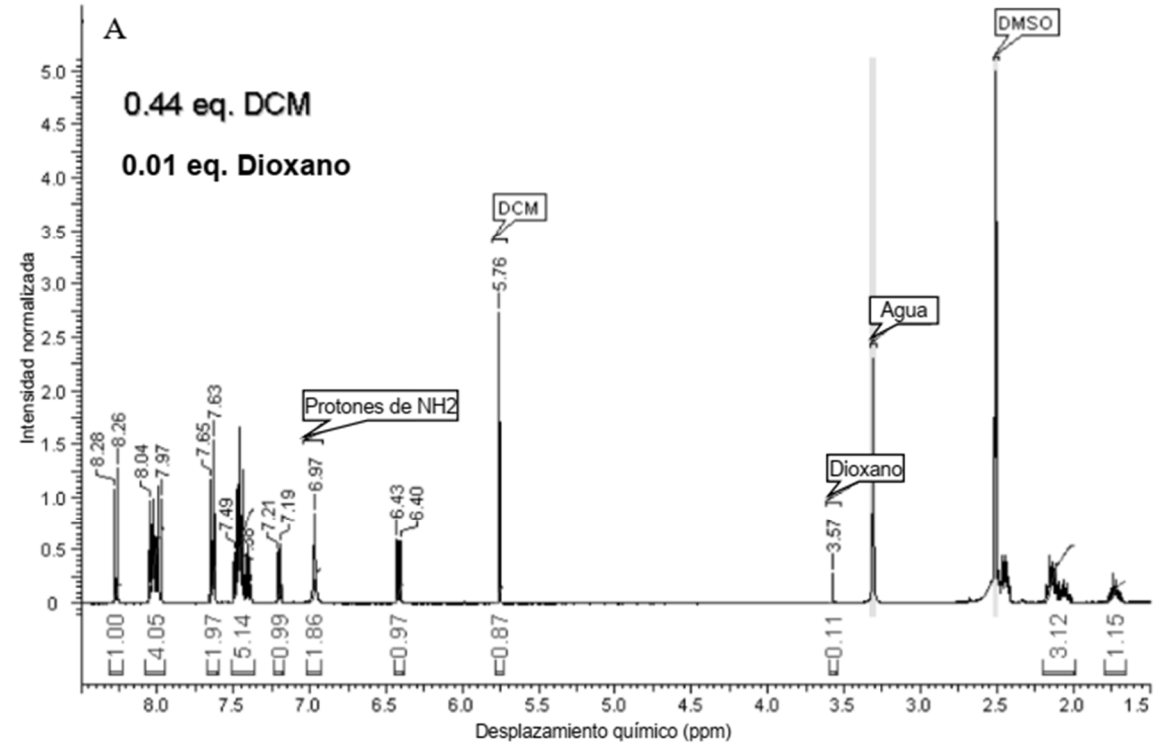
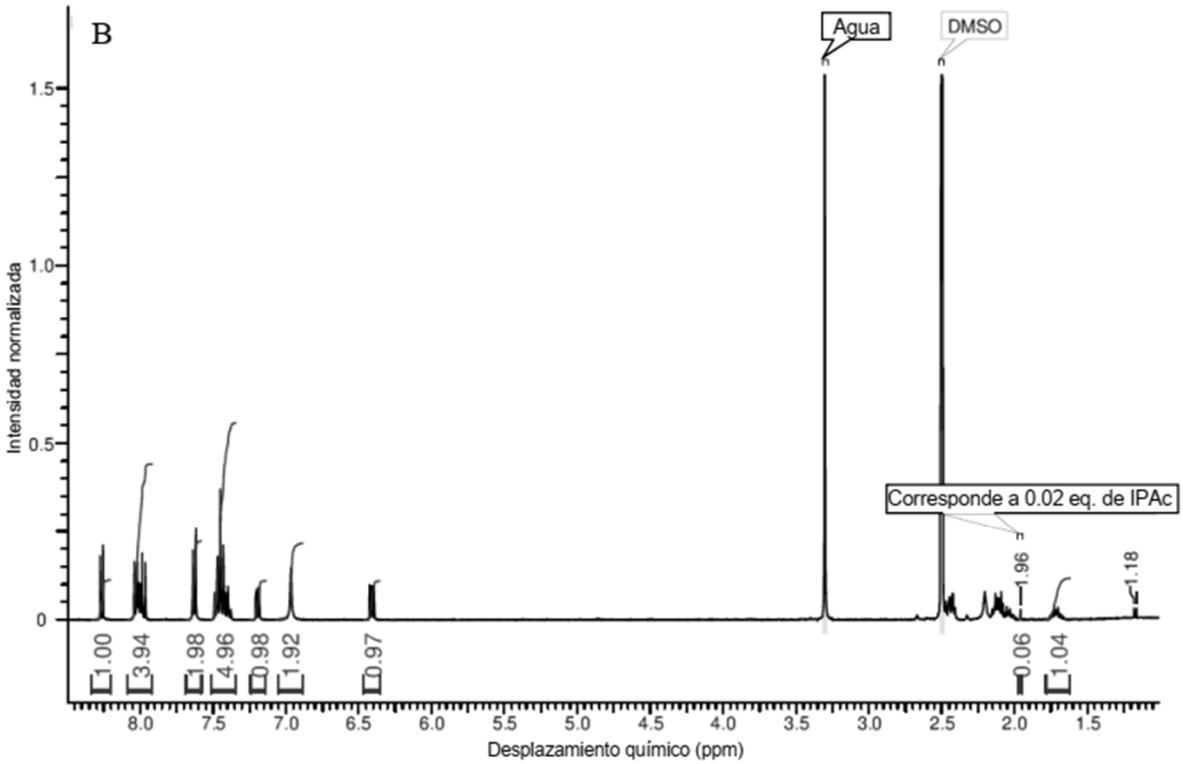

mAU
17.5
15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
-2.5
1
2
3
4
5
6
7
min
2.821
4.290
4.627
% de pureza del compuesto original 99.3
Sum de impurezas >=0.1 % 0.66
Sum de impurezas <0.1 % 0.08
RRT Área %
1.00 99.26
1.46 0.56
1.57 0.10

Figura 6


A
0.44 eq. DCM
0.01 eq. Dioxano
DMSO
DCM
Agua
Protones de NH2
Dioxano
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)


B
Agua
DMSO
Corresponde a 0.02 eq. de IPAc
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

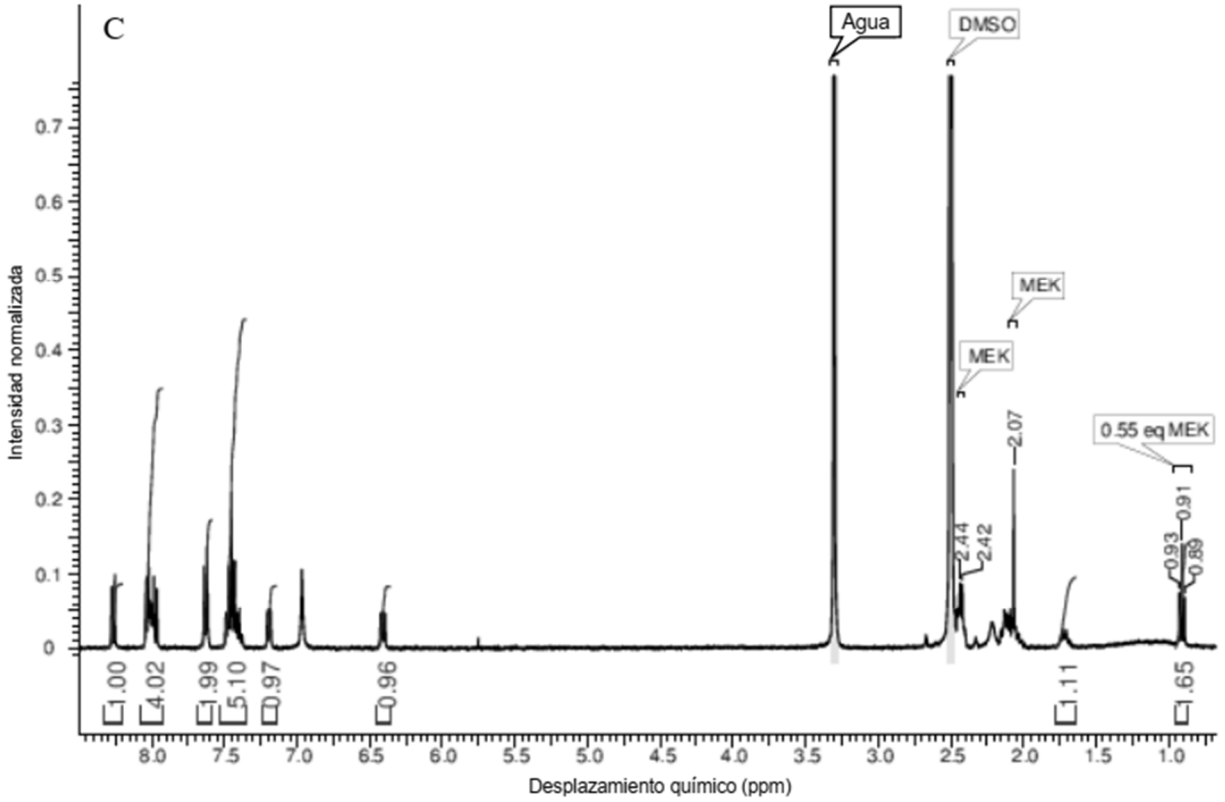

C
Agua
DMSO
MEK
MEK
0.55 eq MEK
2.07
2.44
2.42
0.93
0.91
0.89
Intensidad normalizada
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
1.00
4.02
1.99
5.10
0.97
0.96
1.11
1.65
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 7

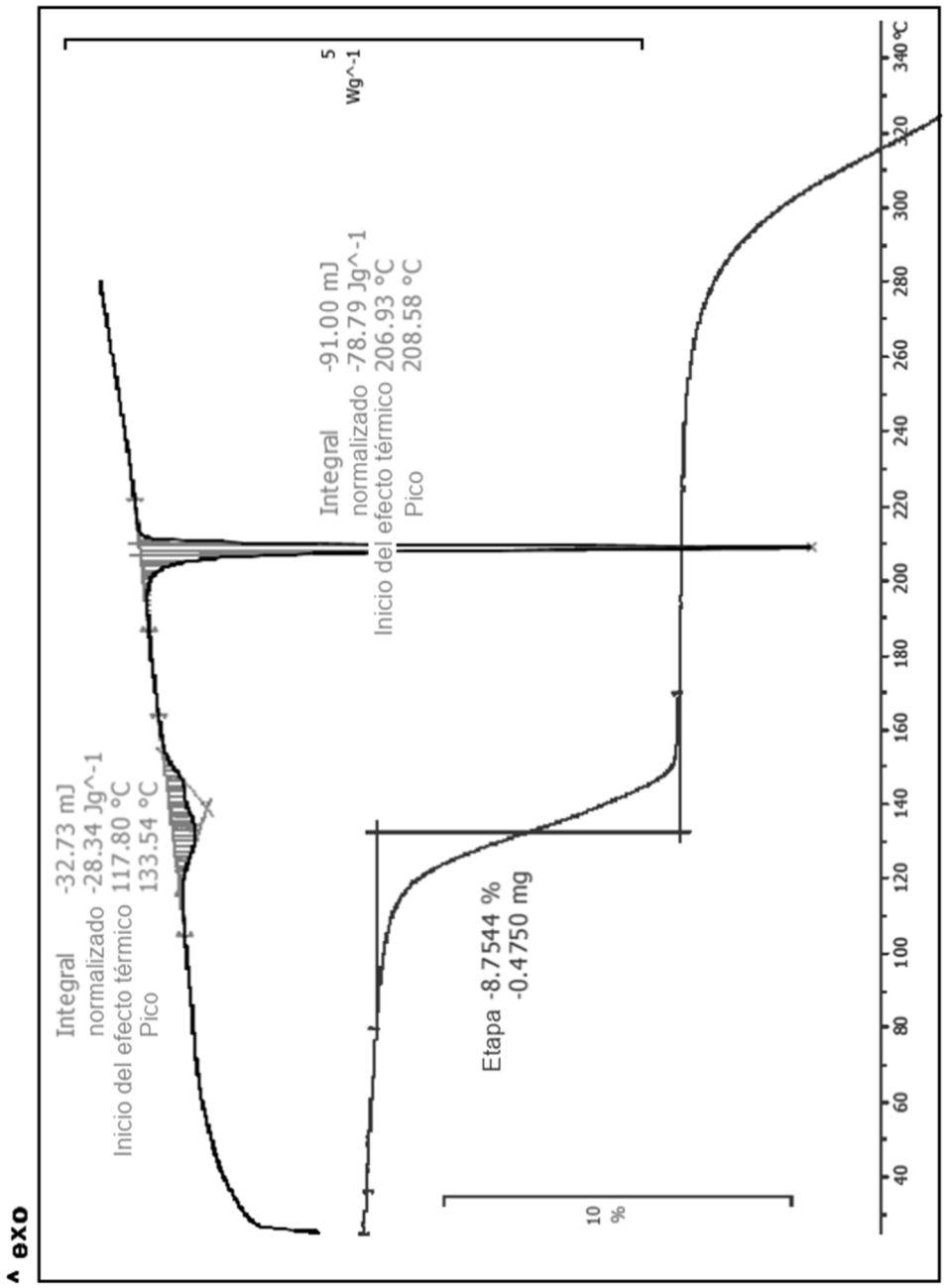
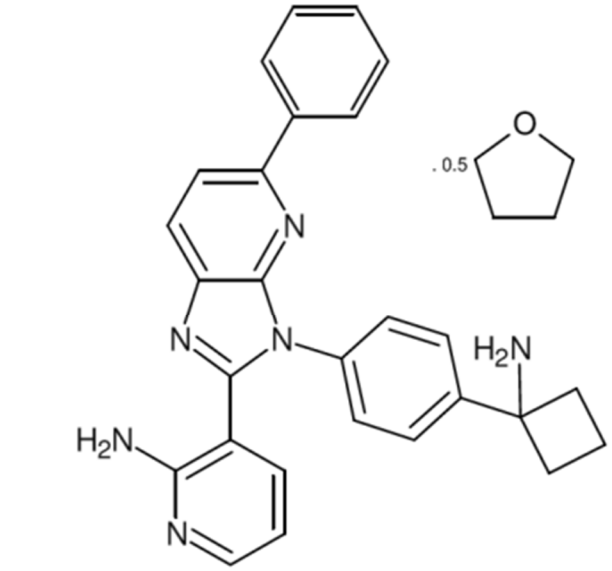

^ exo
Integral -32.73 mJ
normalizado -28.34 Jg^-1
Inicio del efecto térmico 117.80 °C
Pico 133.54 °C
Integral -91.00 mJ
normalizado -78.79 Jg^-1
Inicio del efecto térmico 206.93 °C
Pico 208.58 °C
Etapa -8.7544 %
-0.4750 mg
5
Wg^-1
10
%
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

Figura 8

Dibujo ISIS 2-D y representaciones en bolas y palos 3-D



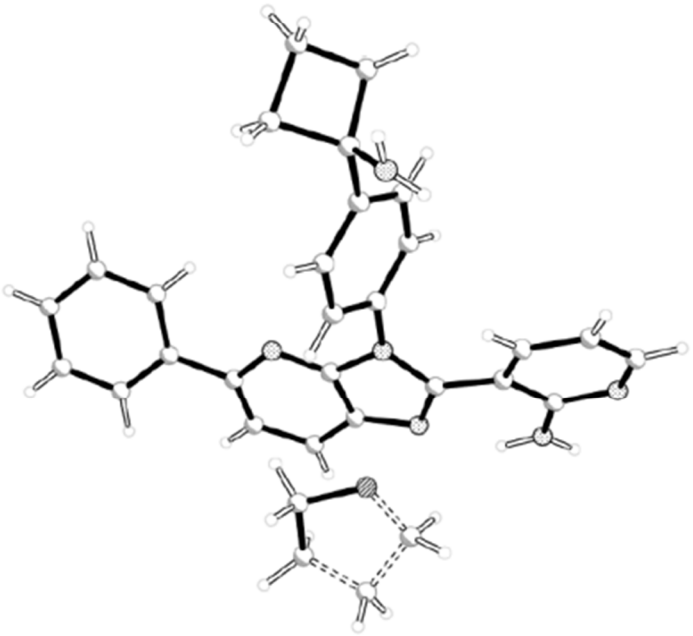


Figura 9

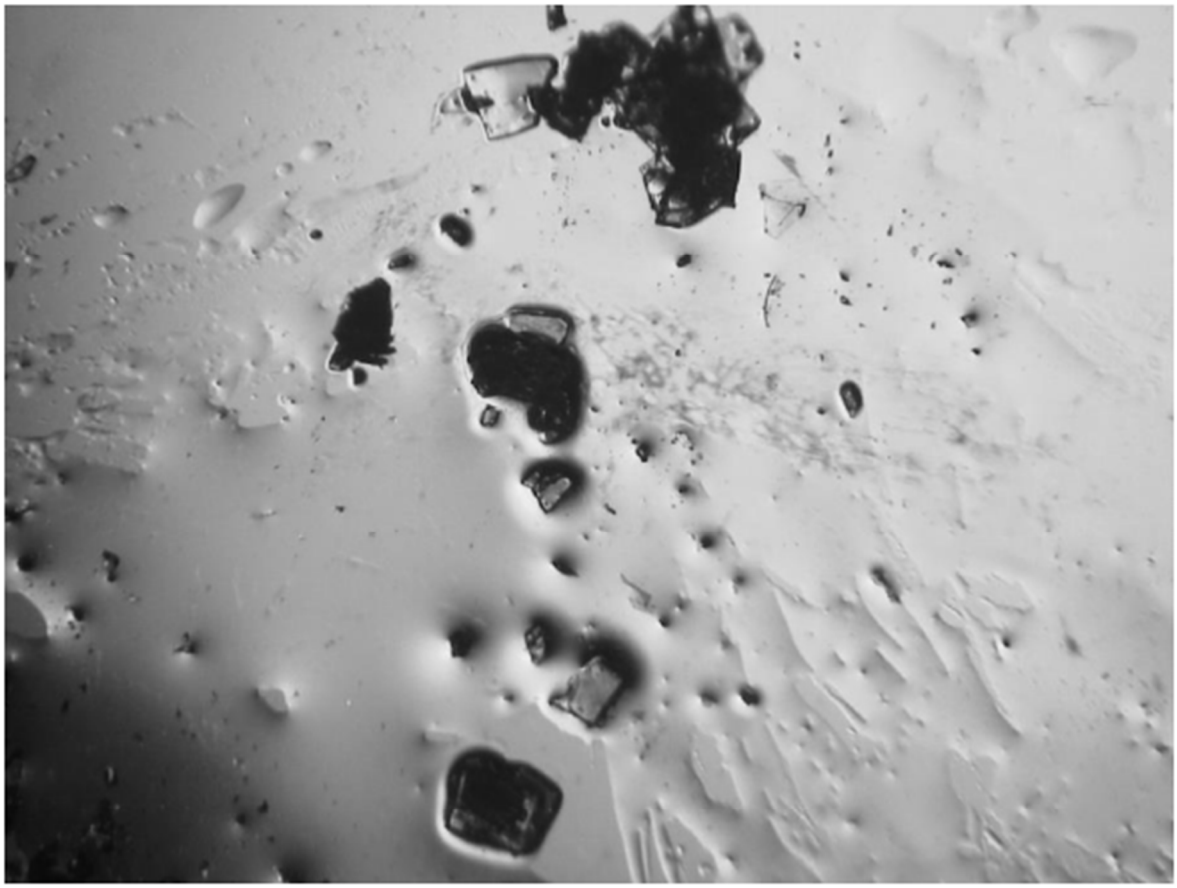


Figura 10

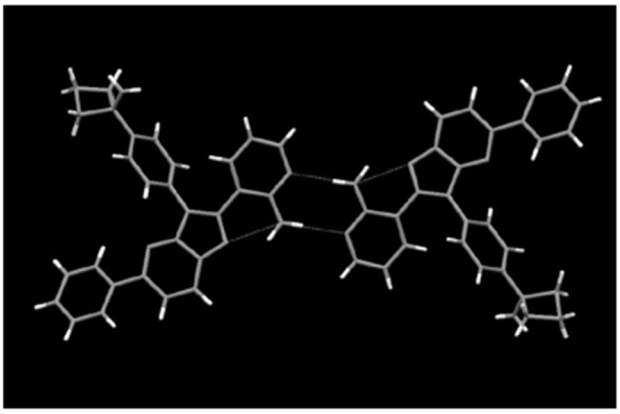


Figura 11

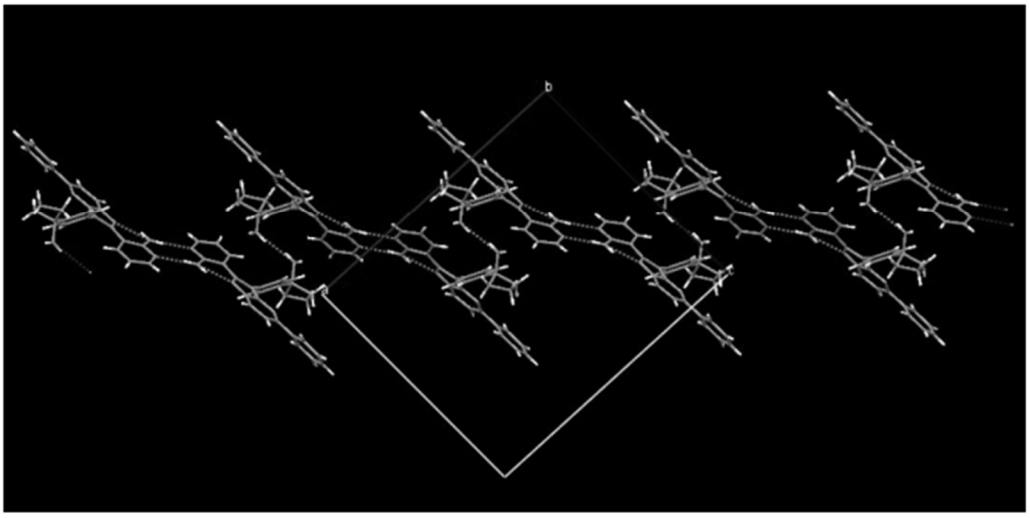


Figura 12

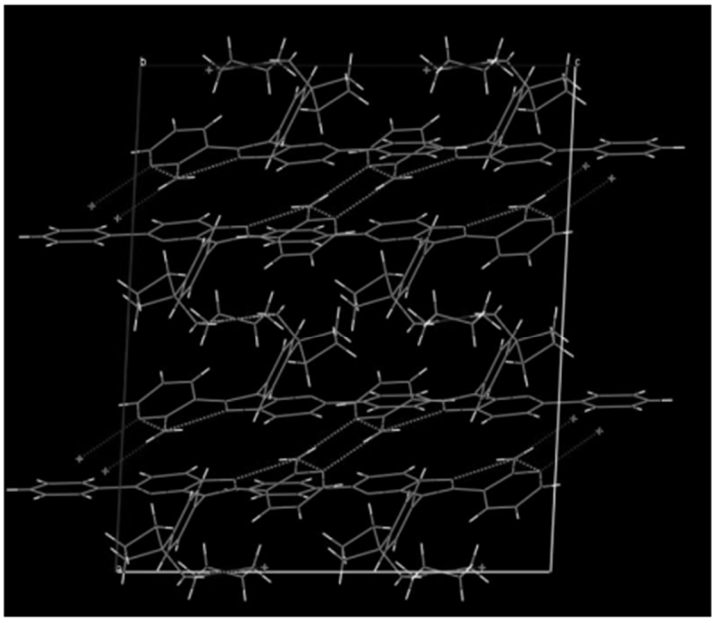


Figura 13

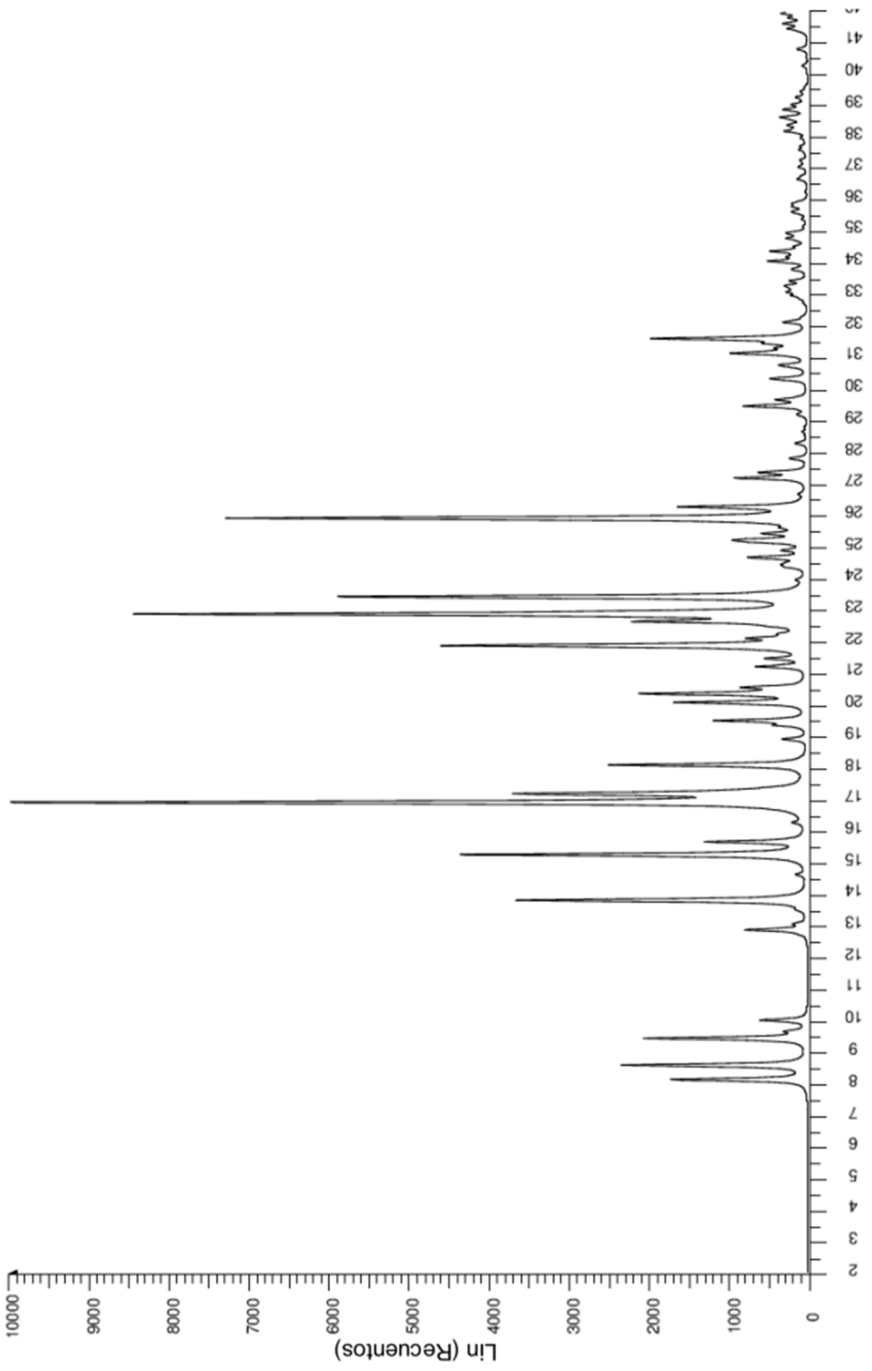

Lin (Recuentos)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Escala 2-Zeta
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

Figura 14

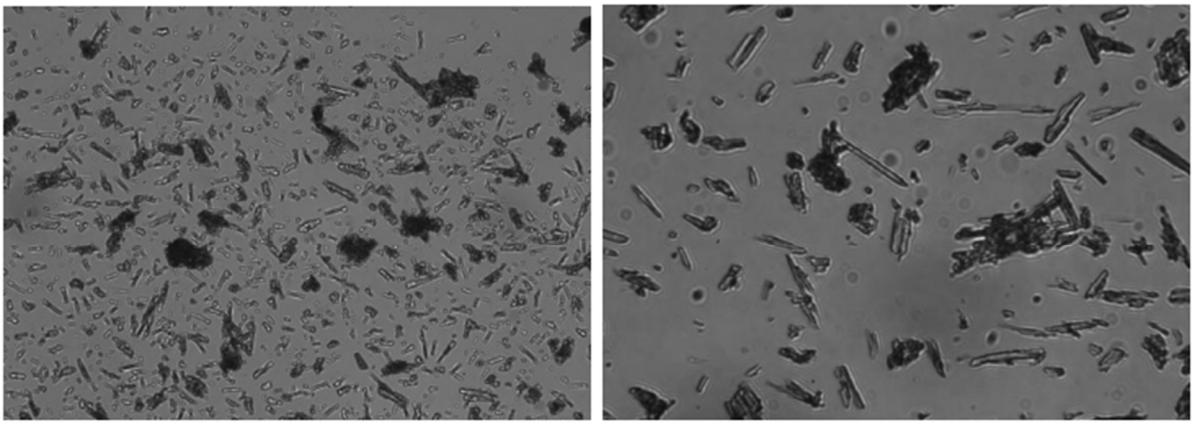


Figura 15

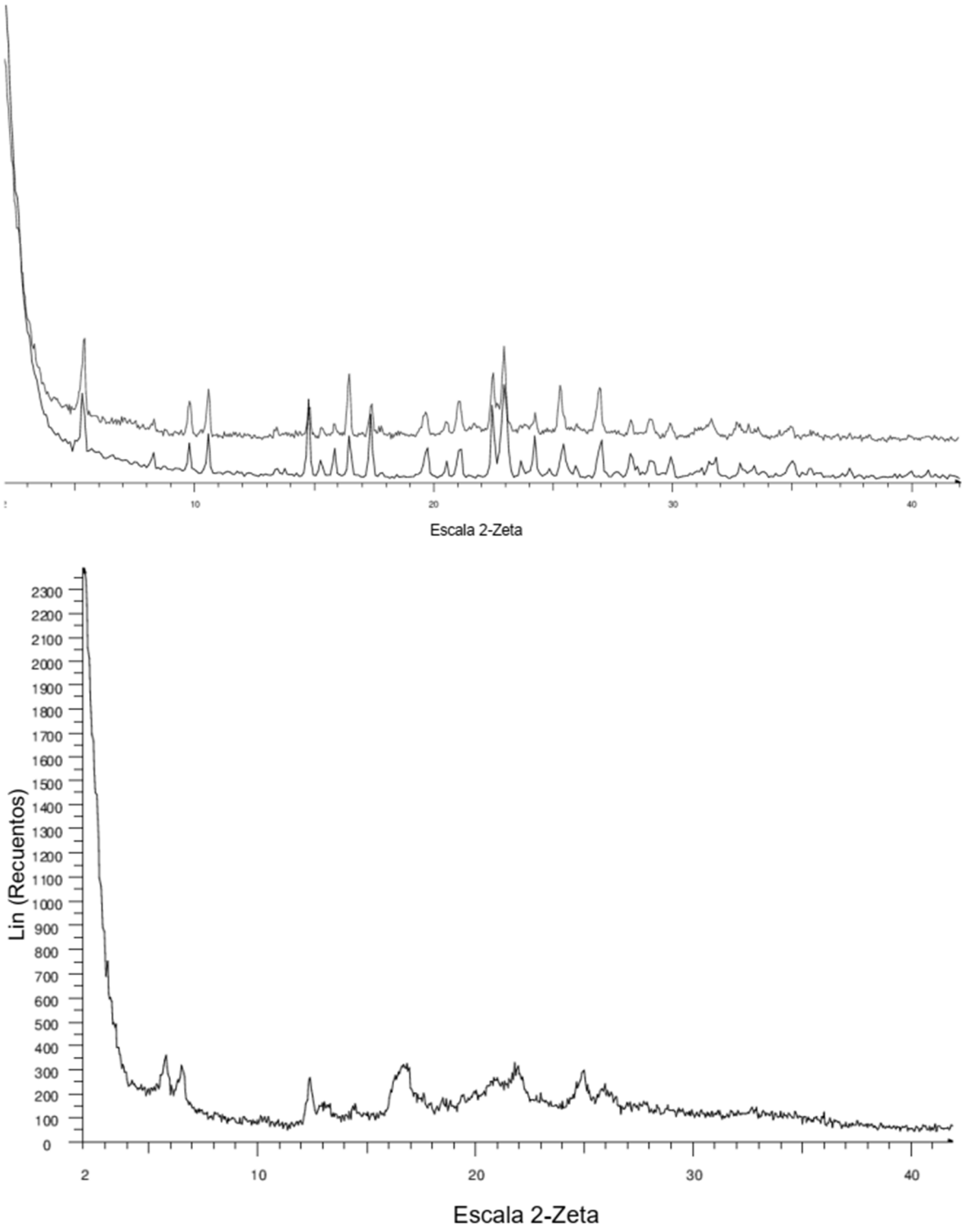

10
20
30
40
Escala 2-Zeta
Lin (Recuentos)
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
2
10
20
30
40
Escala 2-Zeta

Figura 16

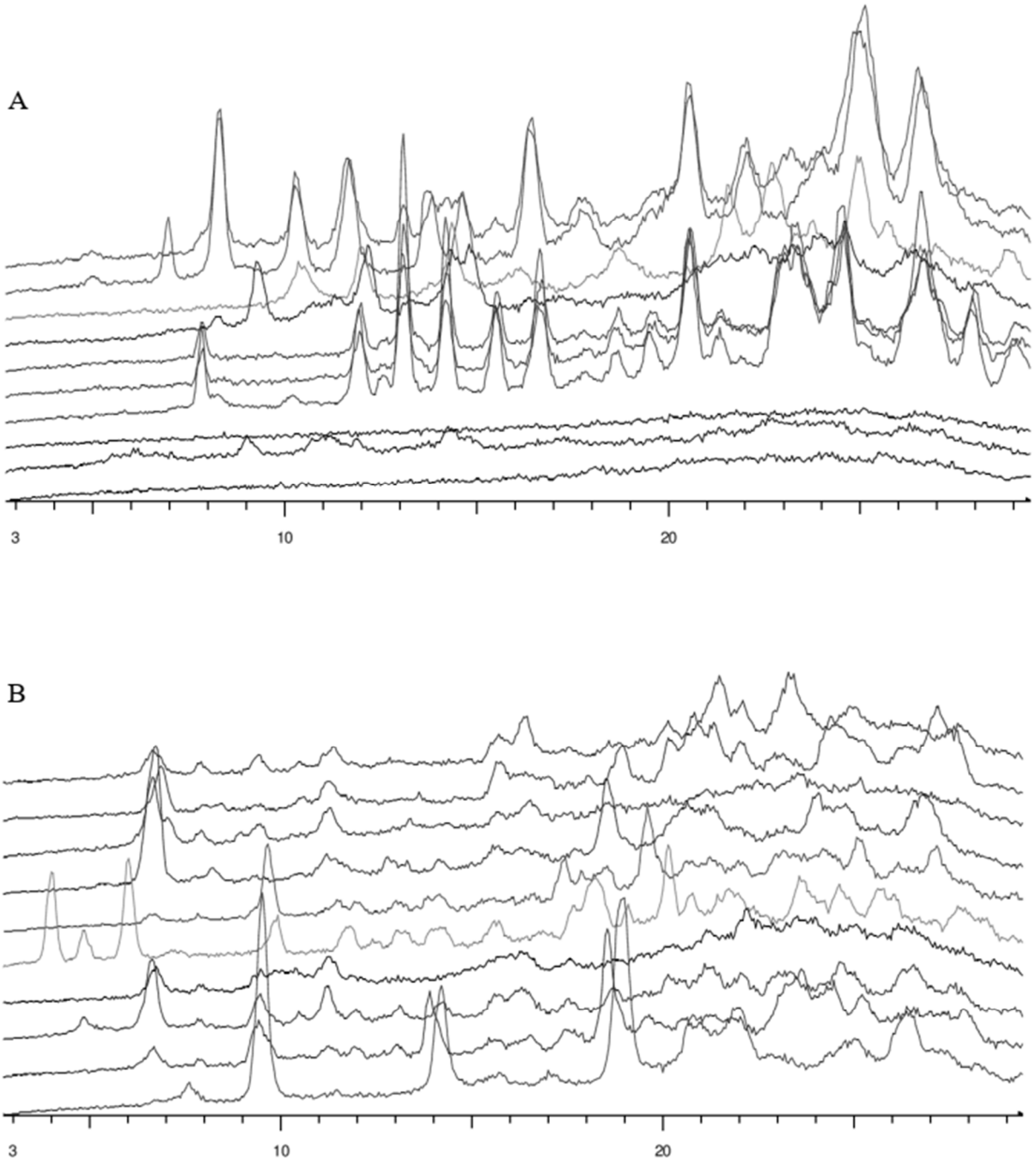


Figura 17

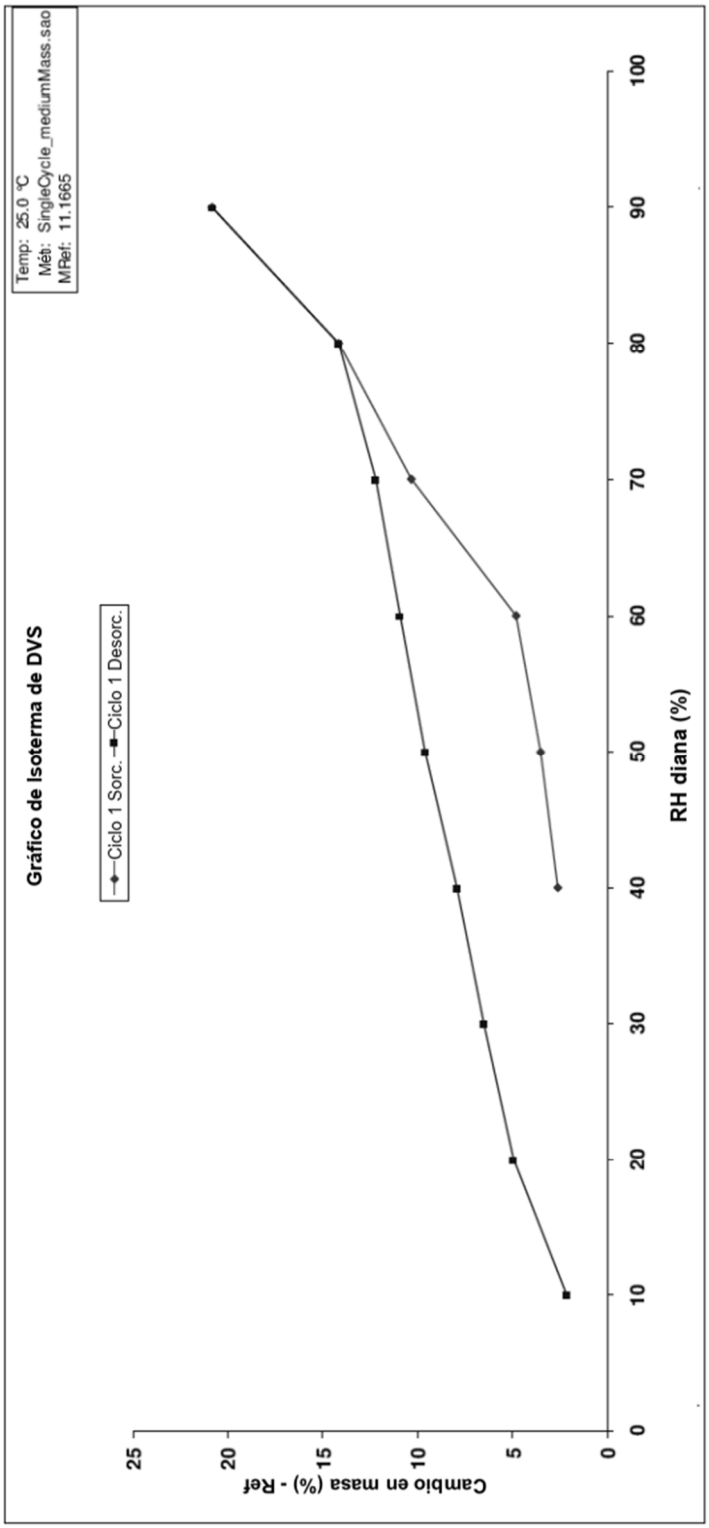


Gráfico de Isoterma de DVS
Temp: 25,0 °C
Mét: SingleCycle_mediumMass.sao
MRef: 11.1665
Ciclo 1 Sorc.
Ciclo 1 Desorc.
Cambio en masa (%) - Ref
RH diana (%)
0
5
10
15
20
25
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Figura 18

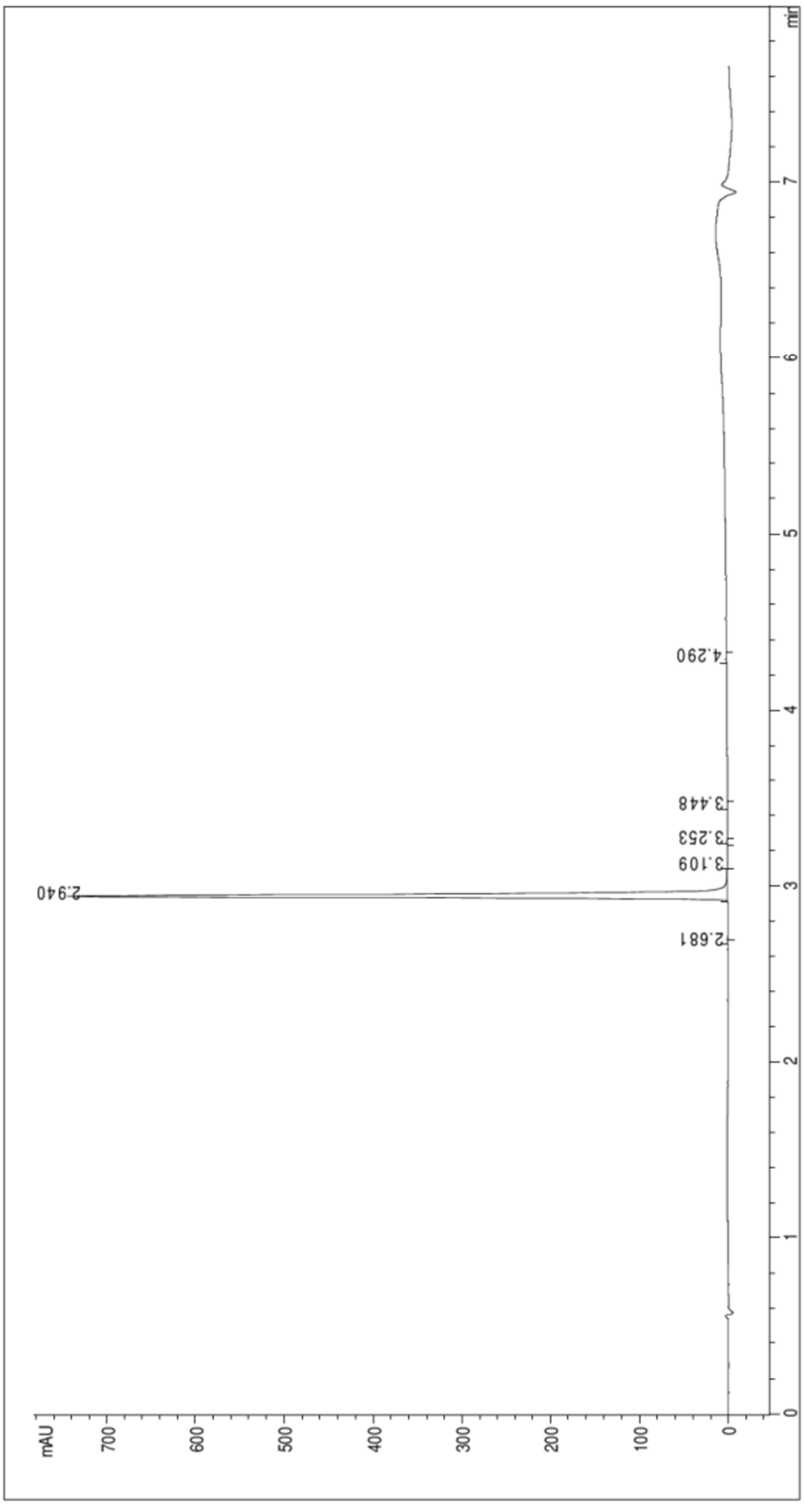

mAU
700
600
500
400
300
200
100
0
min
0
1
2
3
4
5
6
7
2.940
2.681
3.109
3.253
3.448
4.290

Figura 19

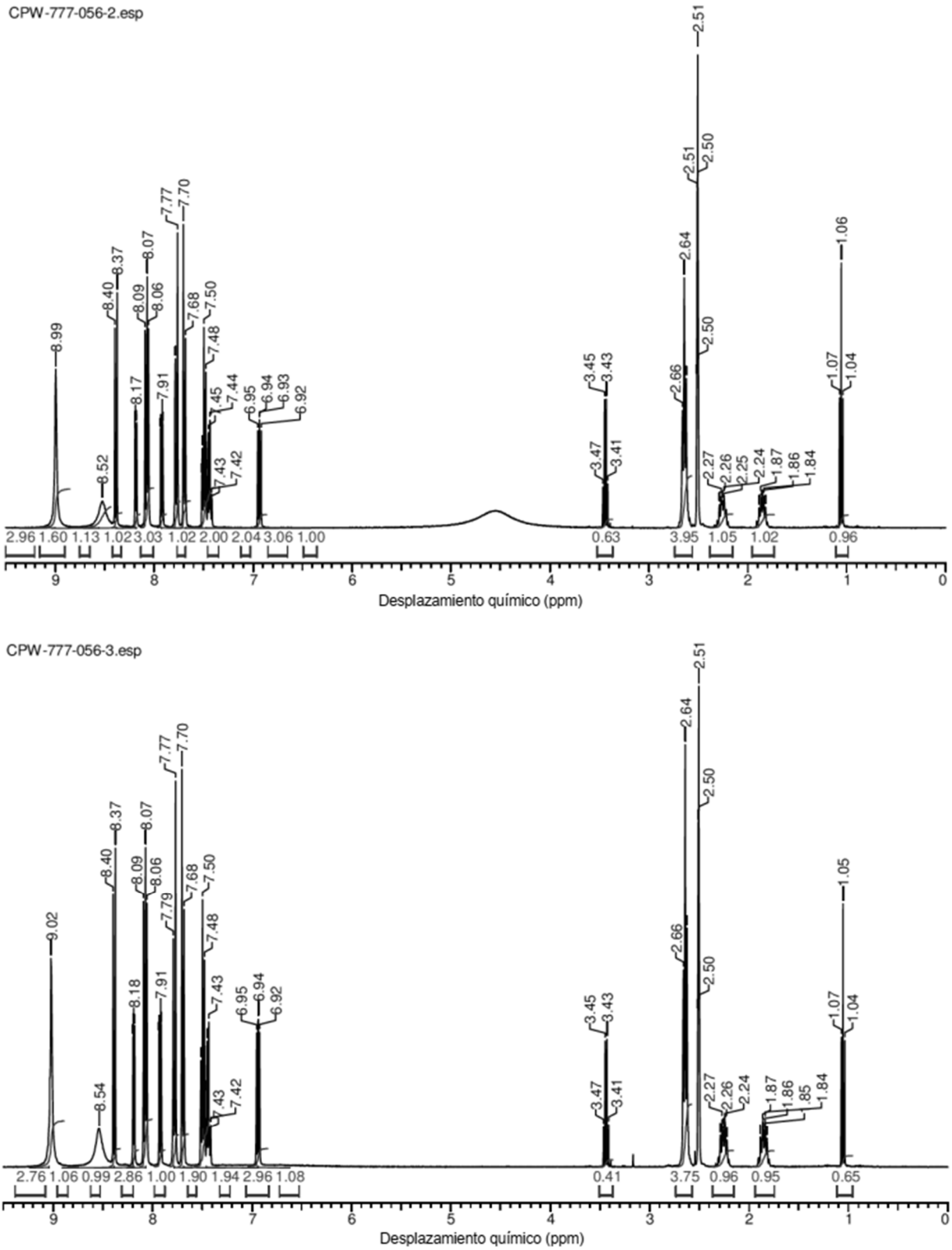

CPW-777-056-2.esp
8.99
8.52
8.40
8.37
8.09
8.07
8.06
8.17
7.91
7.77
7.70
7.68
7.50
7.48
7.45
7.44
7.43
7.42
6.95
6.94
6.93
6.92
3.45
3.43
3.47
3.41
2.66
2.64
2.51
2.50
2.27
2.26
2.25
2.24
1.87
1.86
1.84
1.07
1.06
1.04
2.96 1.60 1.13 1.02 3.03 1.02 2.00 2.04 3.06 1.00
0.63
3.95
1.05
1.02
0.96
Desplazamiento químico (ppm)
CPW-777-056-3.esp
9.02
8.54
8.40
8.37
8.09
8.07
8.06
8.18
7.91
7.79
7.77
7.70
7.68
7.50
7.48
7.43
7.42
6.95
6.94
6.92
3.45
3.43
3.47
3.41
2.66
2.64
2.51
2.50
2.27
2.26
2.24
1.87
1.86
1.85
1.84
1.07
1.05
1.04
2.76 1.06 0.99 2.86 1.00 1.90 1.94 2.96 1.08
0.41
3.75
0.96
0.95
0.65
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 20

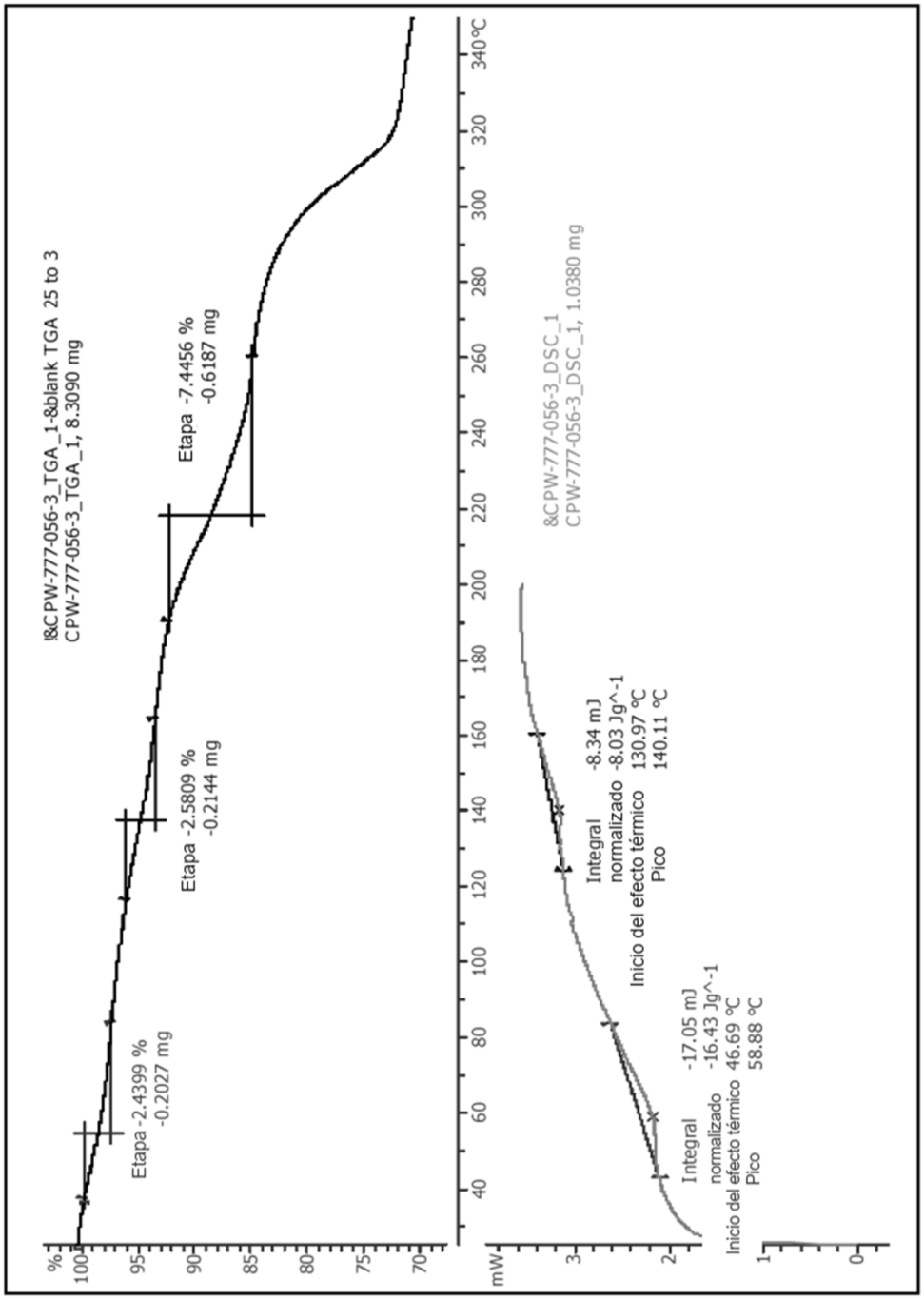

&CPW-777-056-3_TGA_1-&blank TGA 25 to 3
CPW-777-056-3_TGA_1, 8.3090 mg
Etapa -2.4399 %
-0.2027 mg
Etapa -2.5809 %
-0.2144 mg
Etapa -7.4456 %
-0.6187 mg
%
mW
°C
&CPW-777-056-3_DSC_1
CPW-777-056-3_DSC_1, 1.0380 mg
Integral -8.34 mJ
normalizado -8.03 Jg^-1
Inicio del efecto térmico 130.97 °C
Pico 140.11 °C
Integral -17.05 mJ
normalizado -16.43 Jg^-1
Inicio del efecto térmico 46.69 °C
Pico 58.88 °C

Figura 21

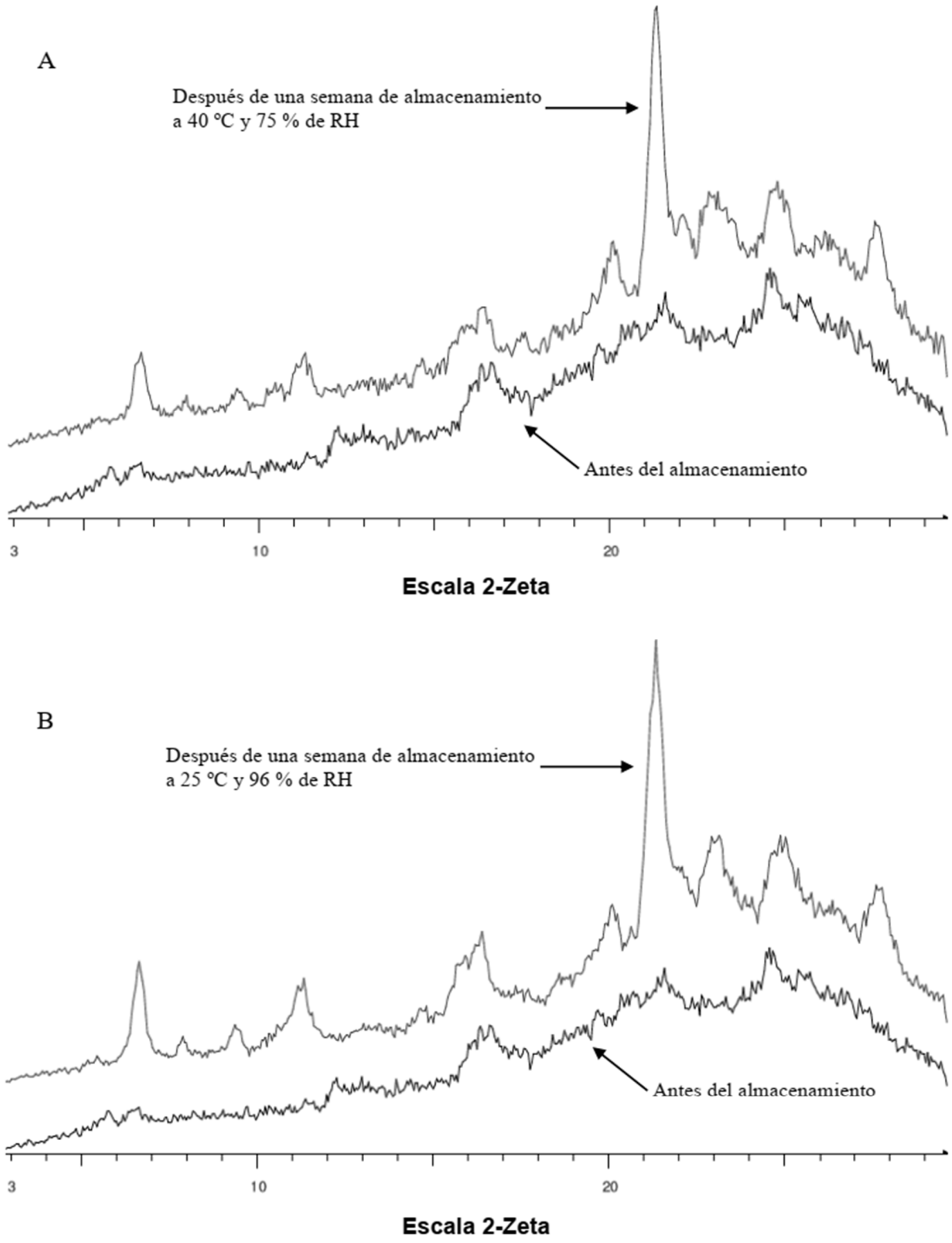

A
Después de una semana de almacenamiento
a 40 °C y 75 % de RH
Antes del almacenamiento
3
10
20
Escala 2-Zeta
B
Después de una semana de almacenamiento
a 25 °C y 96 % de RH
Antes del almacenamiento
3
10
20
Escala 2-Zeta

Figura 22

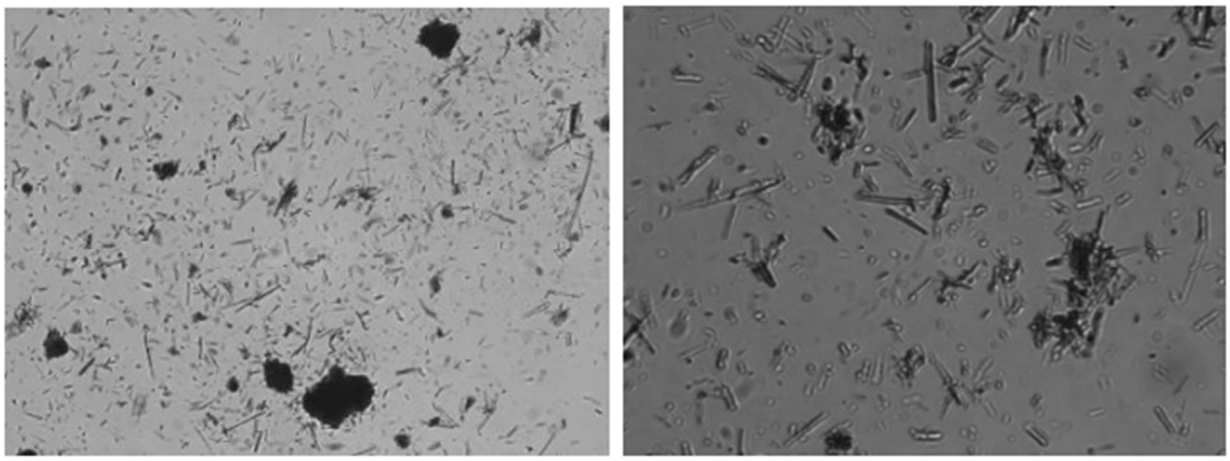


Figura 23

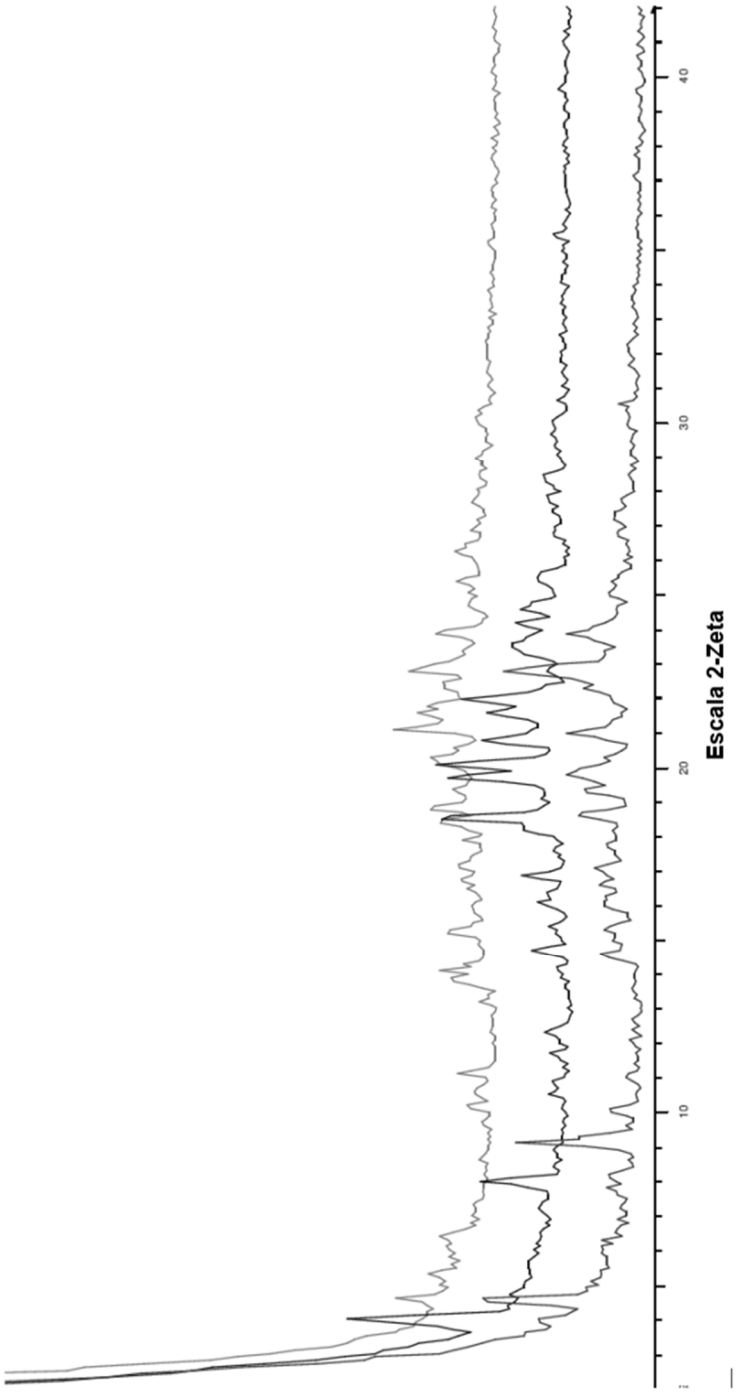
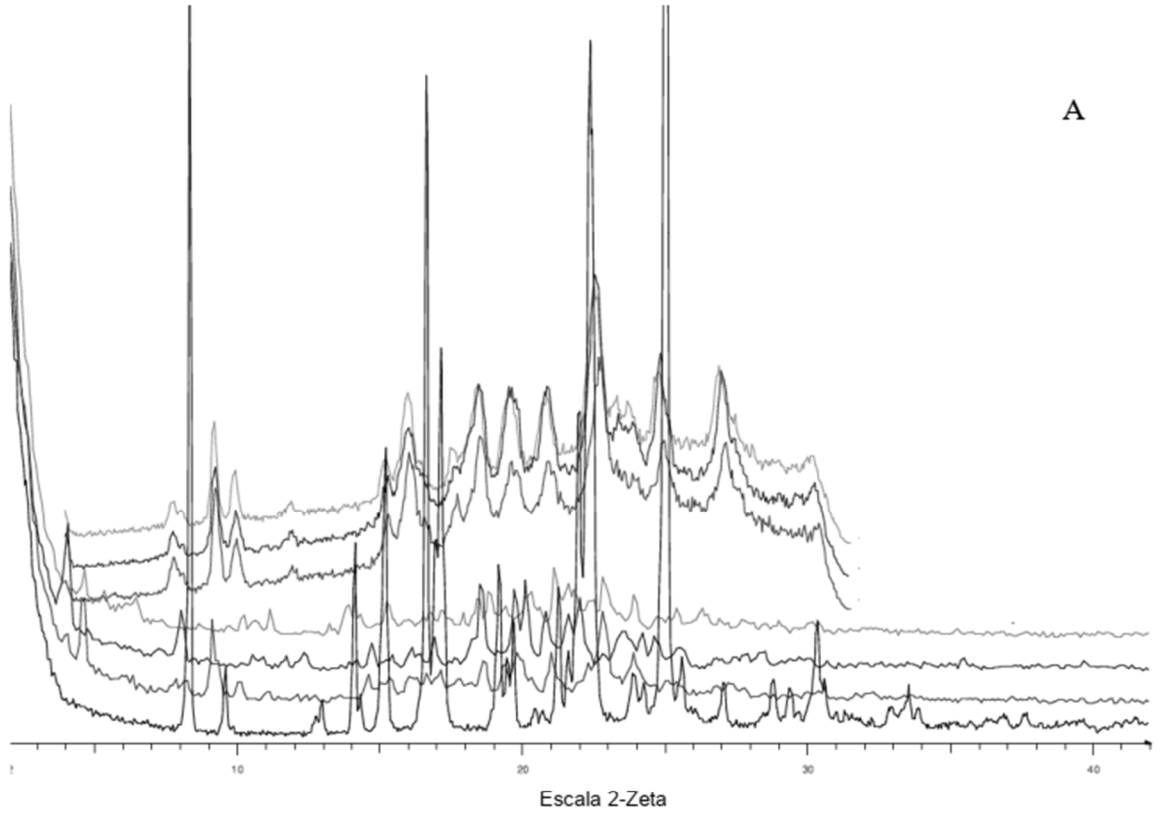
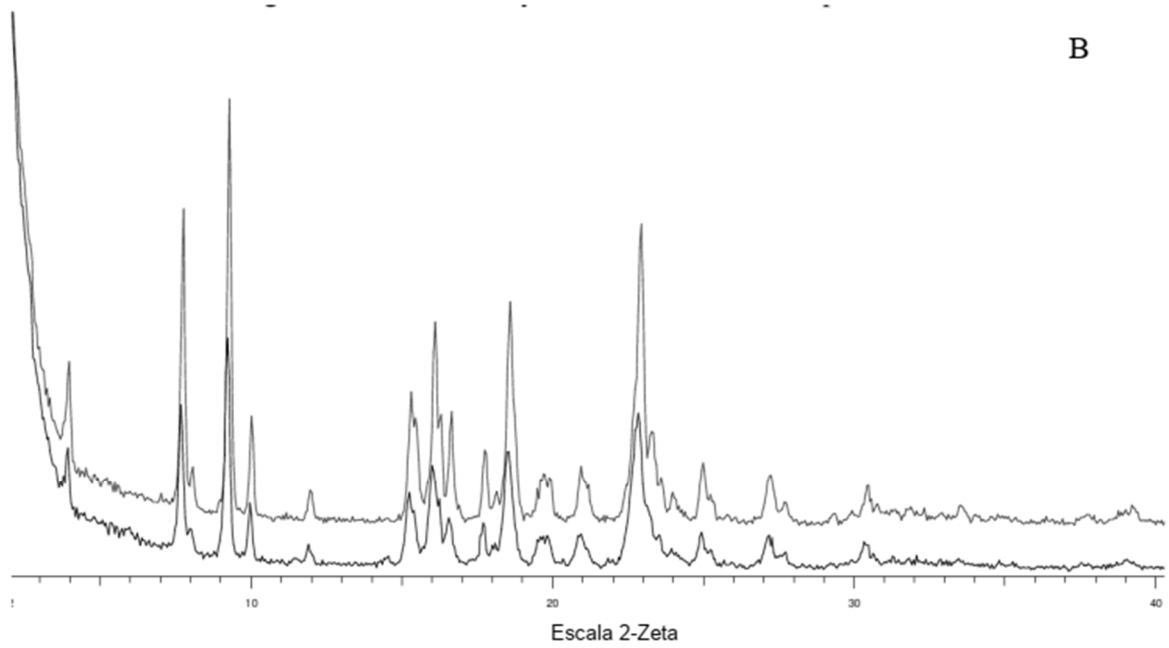


Figura 24


A
10
20
30
40
Escala 2-Zeta


B
10
20
30
40
Escala 2-Zeta

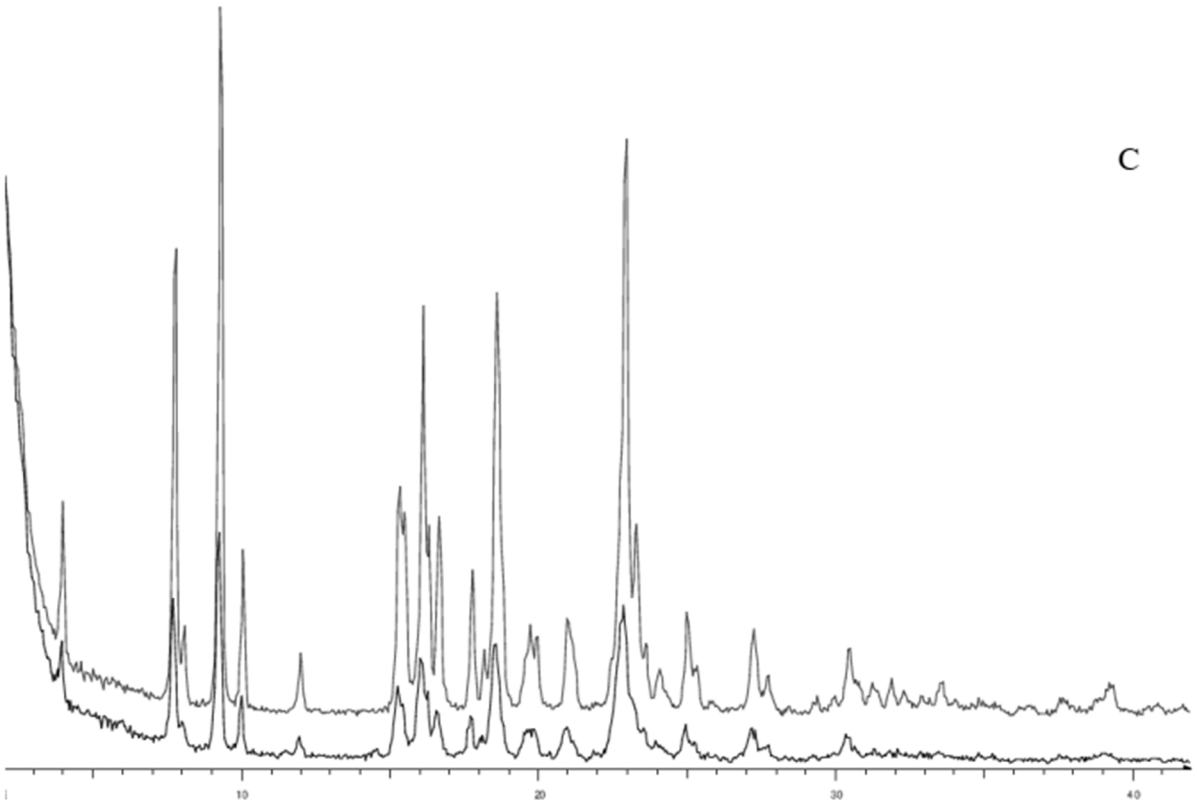
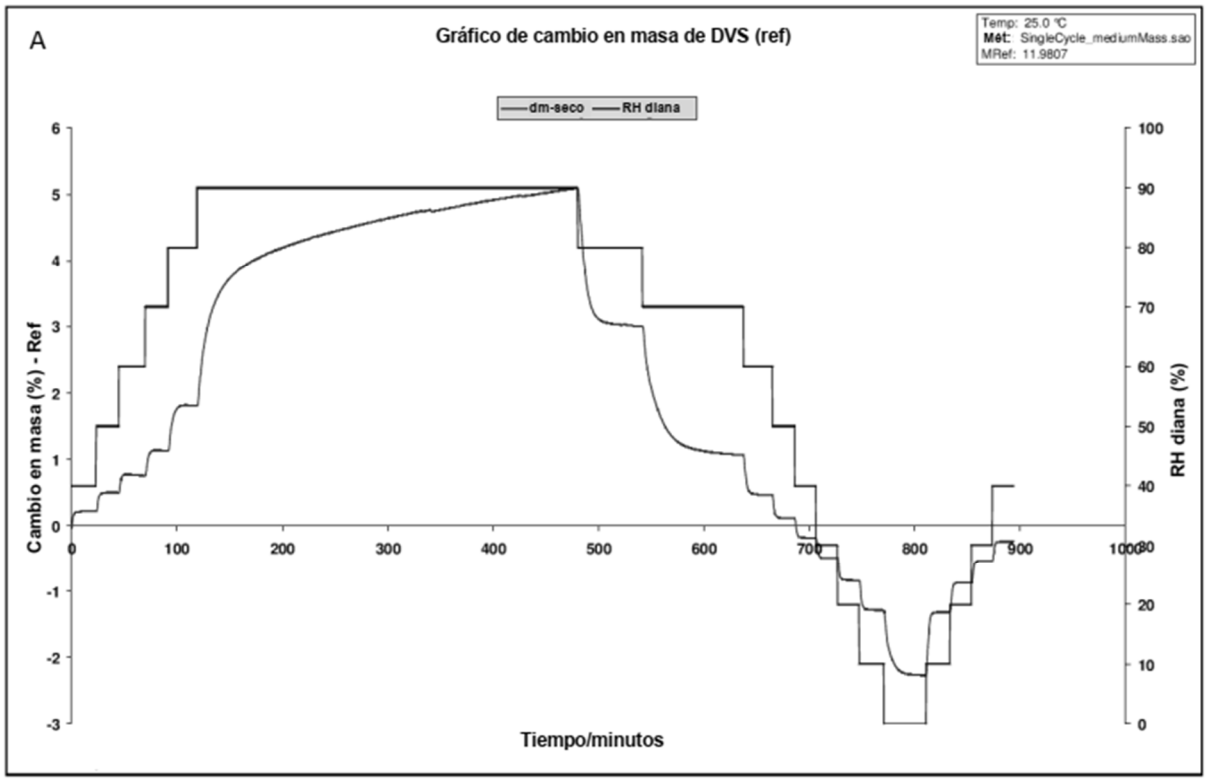


Figura 25


A
Gráfico de cambio en masa de DVS (ref)
Temp: 25.0 °C
Mét: SingleCycle_mediumMass.sao
MRef: 11.9807
dm-seco
RH diana
Cambio en masa (%) - Ref
RH diana (%)
Tiempo/minutos

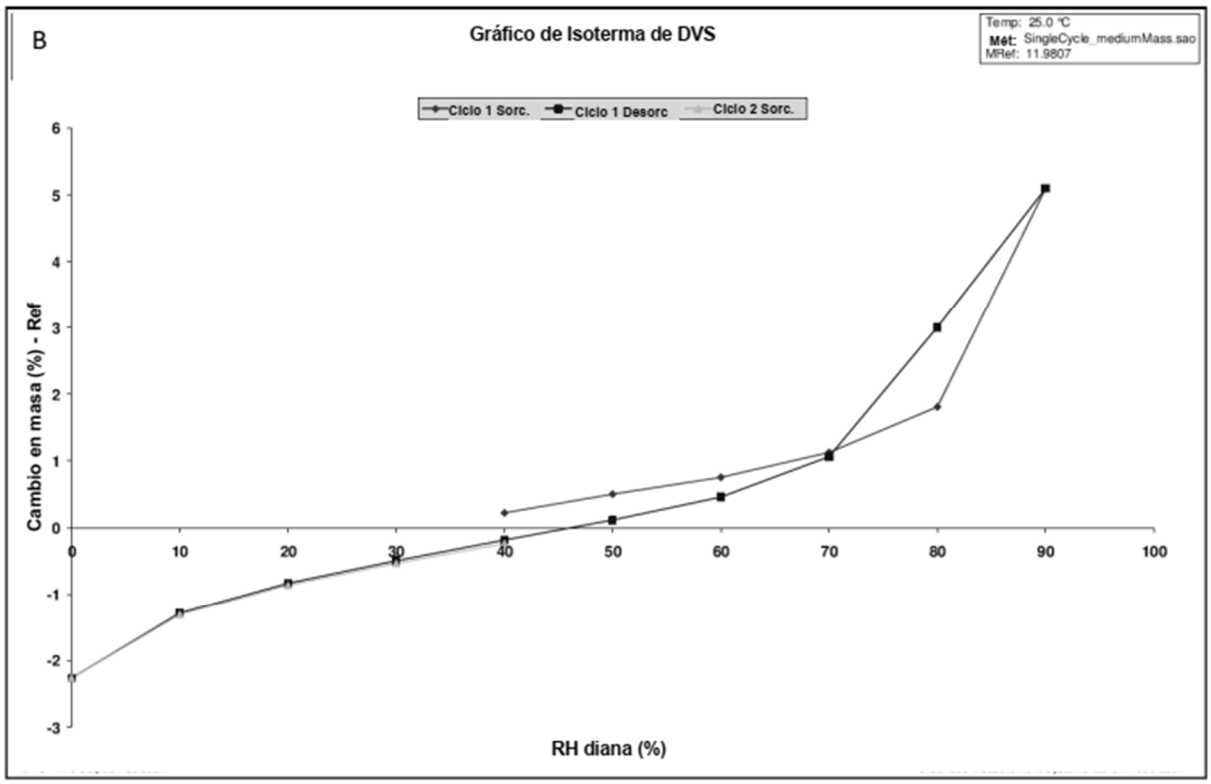

B
Gráfico de Isoterma de DVS
Temp: 25.0 °C
Mét: SingleCycle_mediumMass.sao
MRef: 11.9807
Ciclo 1 Sorc.
Ciclo 1 Desorc
Ciclo 2 Sorc.
Cambio en masa (%) - Ref
RH diana (%)

Figura 26

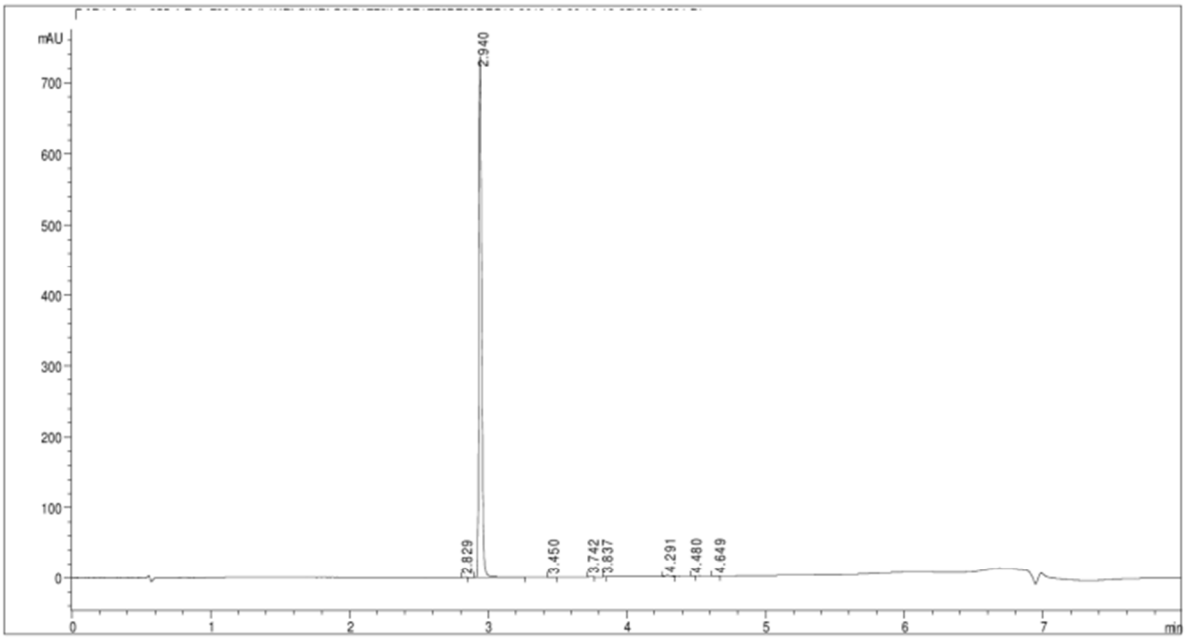


Figura 27

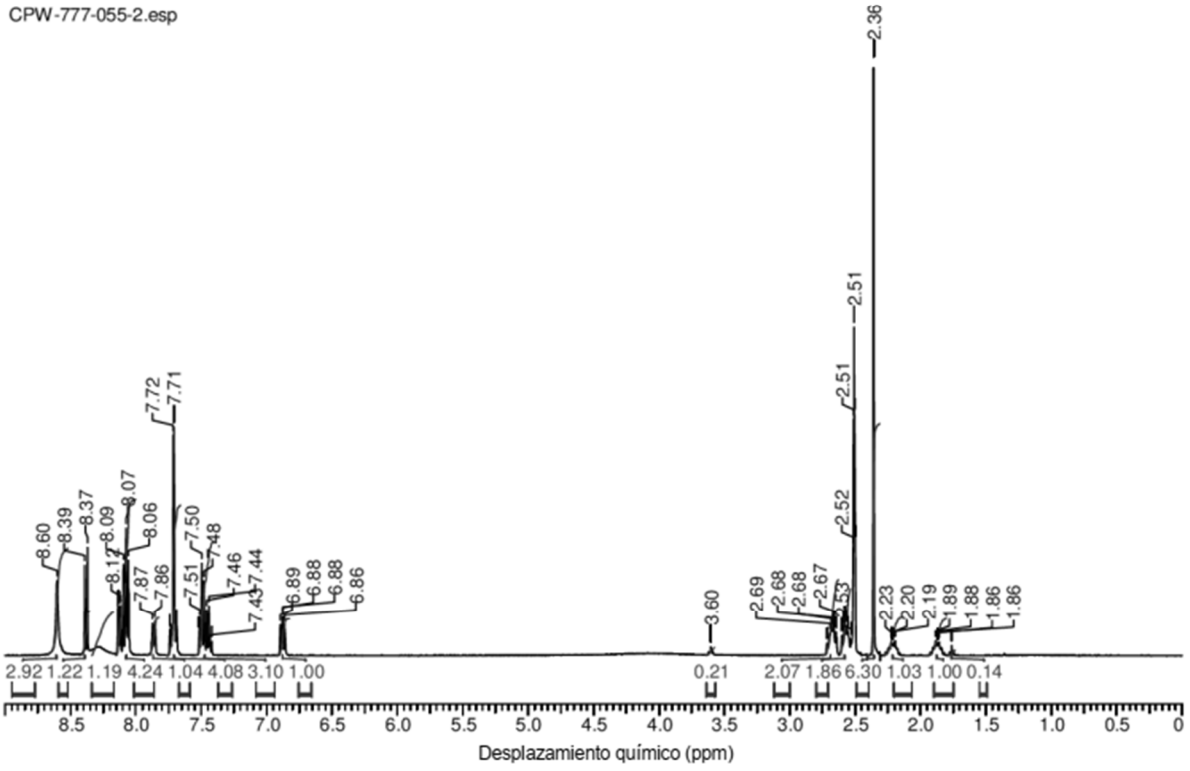


Figura 28

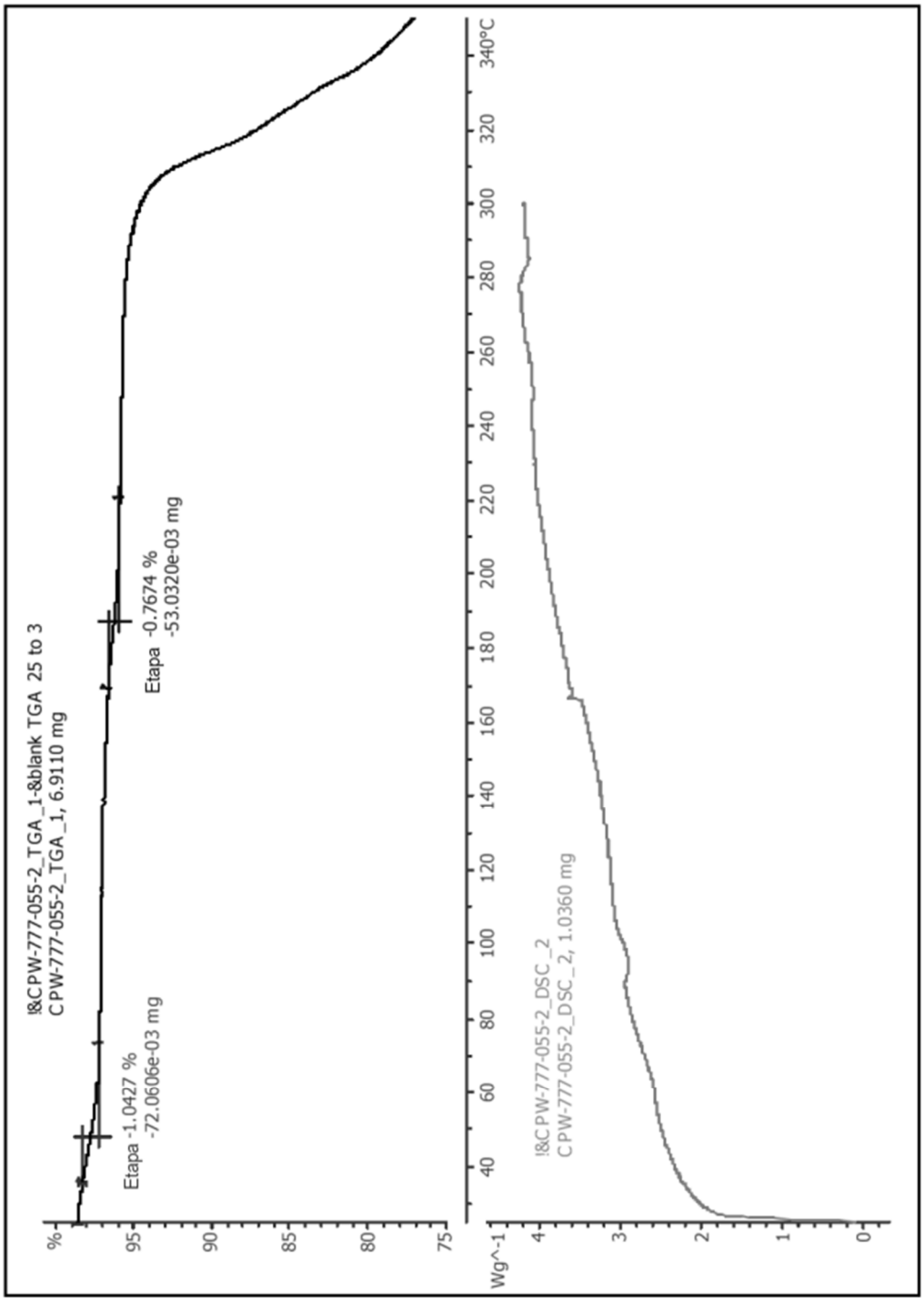

!&CPW-777-055-2_TGA_1-8blank TGA 25 to 3
CPW-777-055-2_TGA_1, 6.9110 mg
Etapa -1.0427 %
-72.0606e-03 mg
Etapa -0.7674 %
-53.0320e-03 mg
%
95
90
85
80
75
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340°C
!&CPW-777-055-2_DSC_2
CPW-777-055-2_DSC_2, 1.0360 mg
Wg^-1
4
3
2
1
0

Figura 29

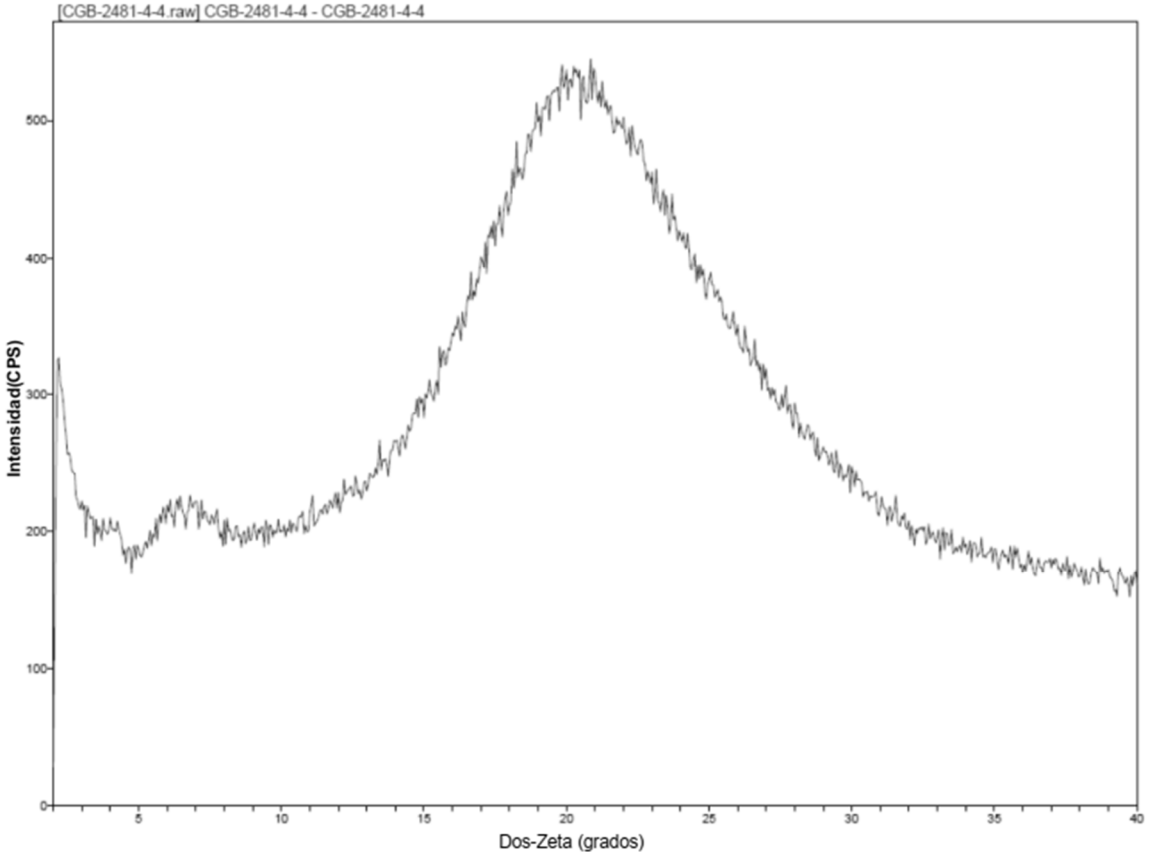


Figura 30

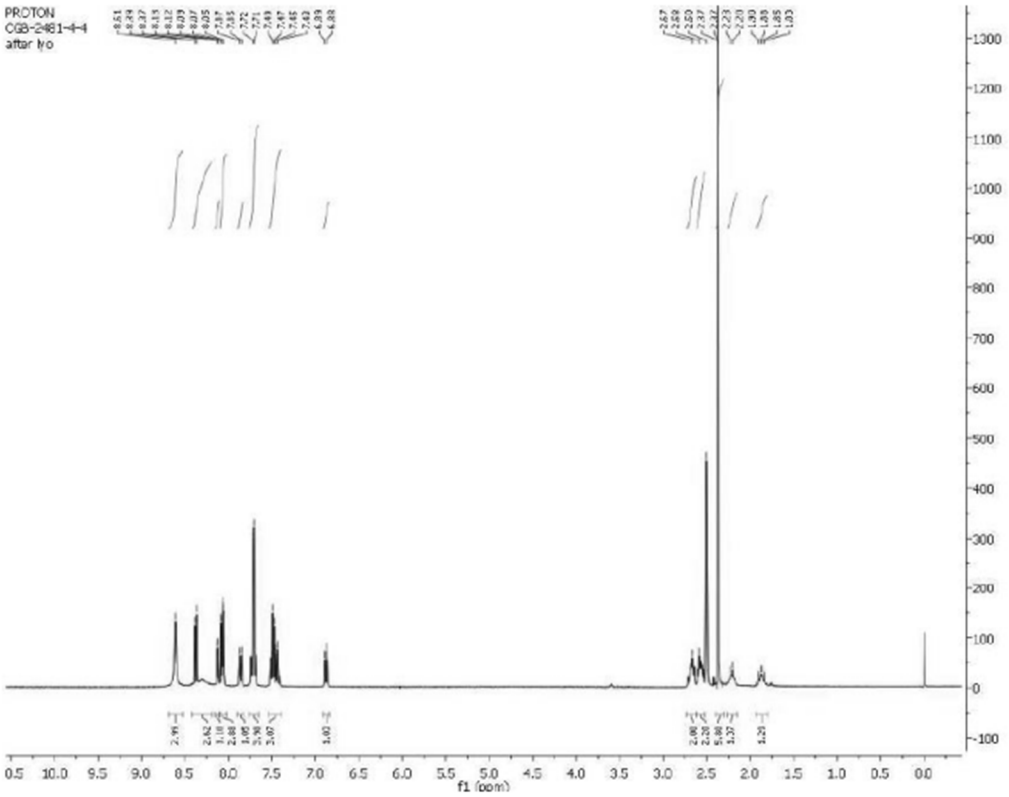


Figura 31

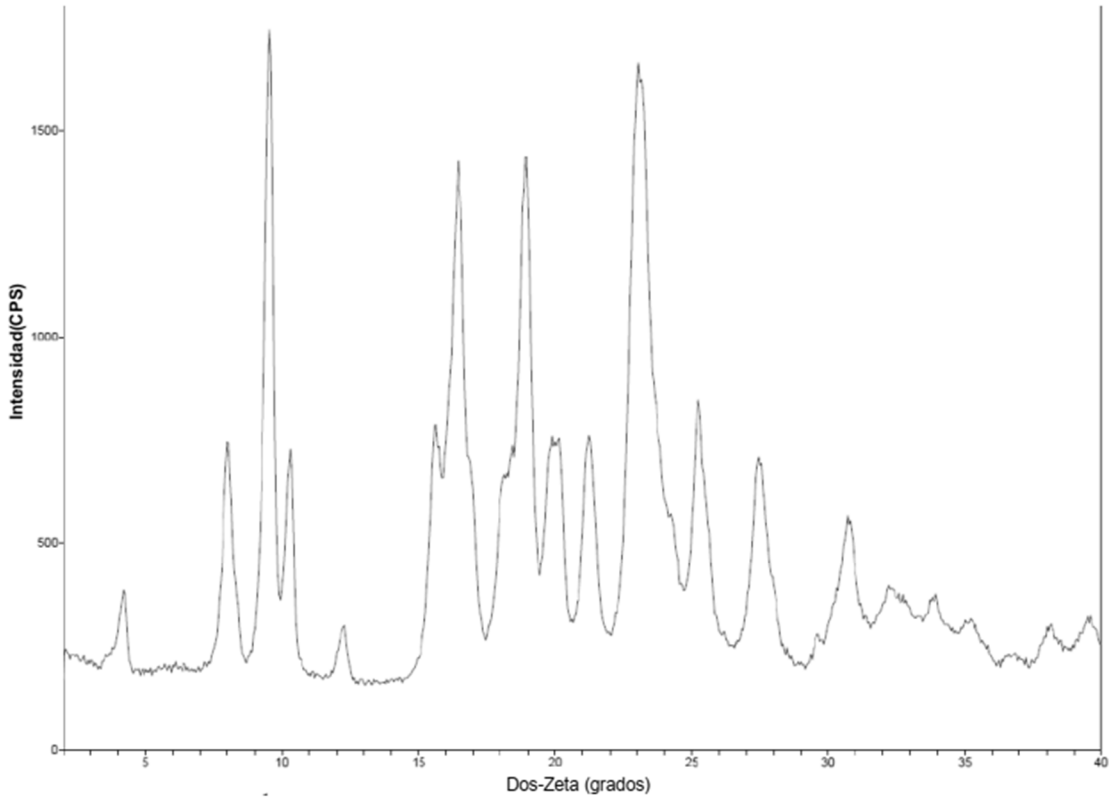


Figura 32

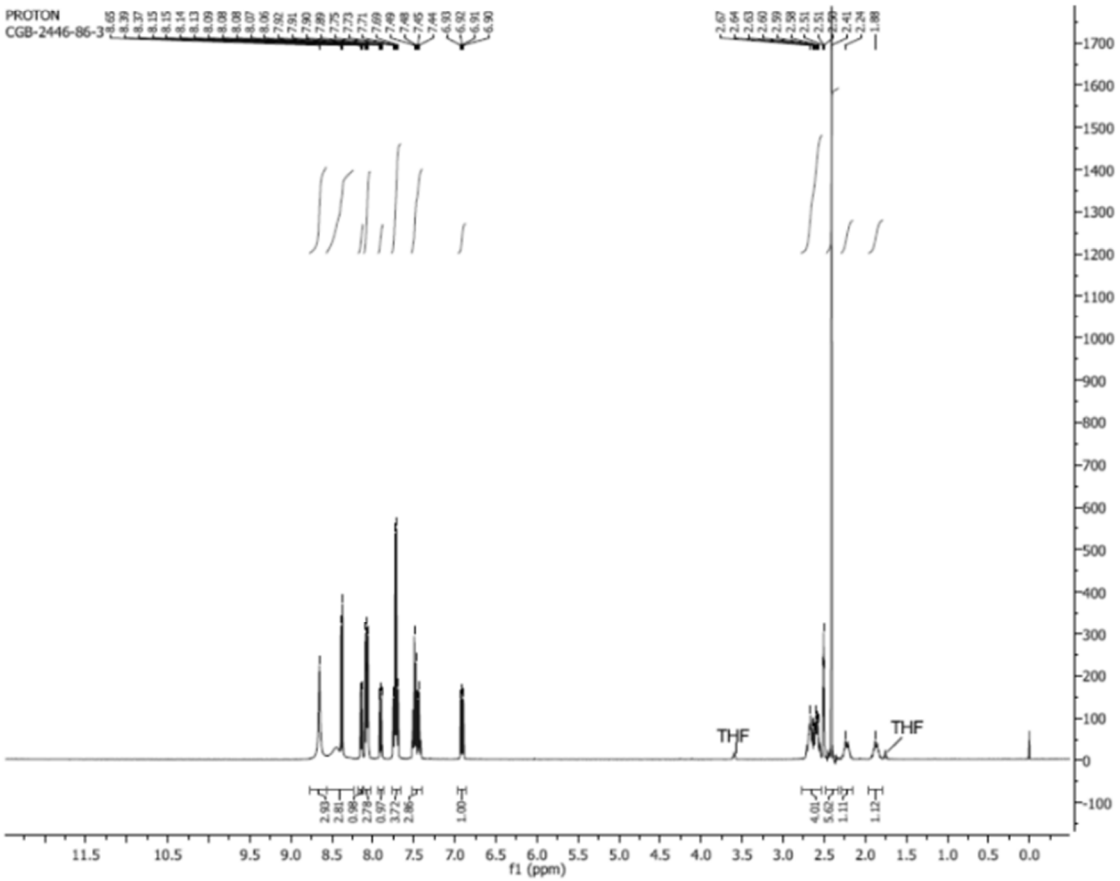


Figura 33

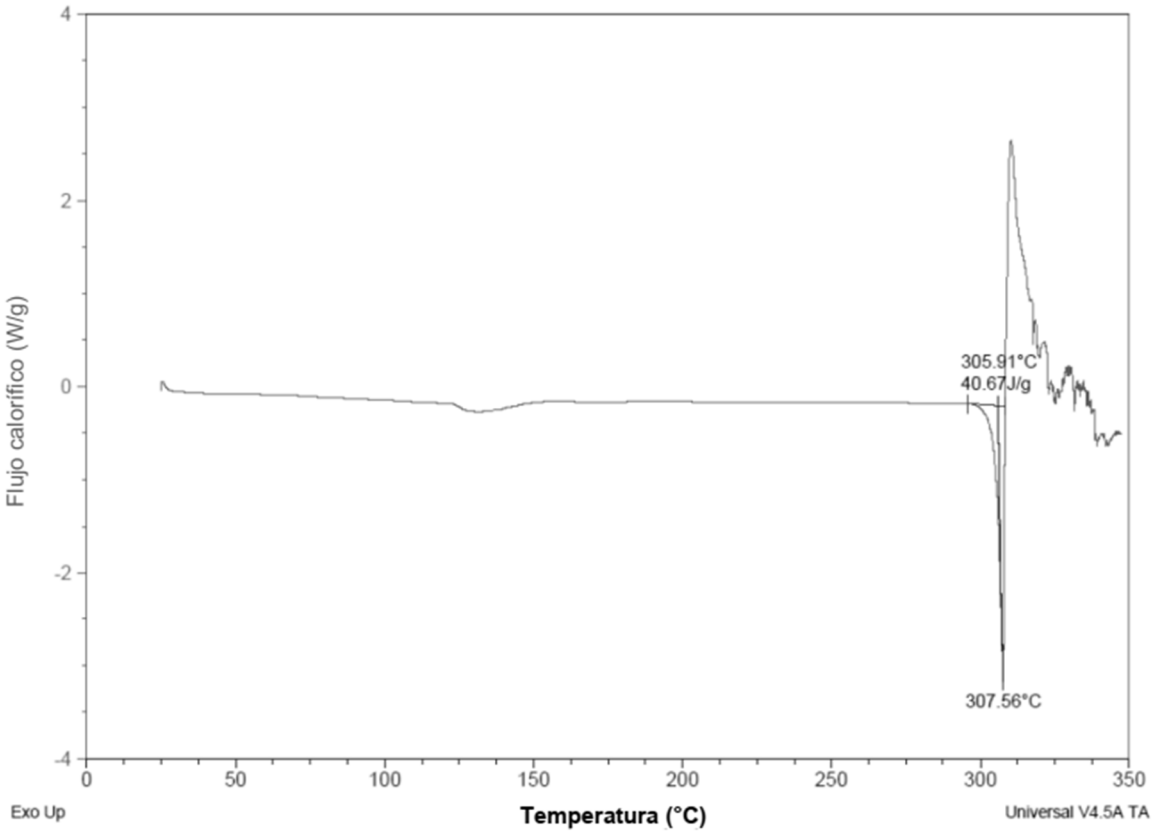


Figura 34

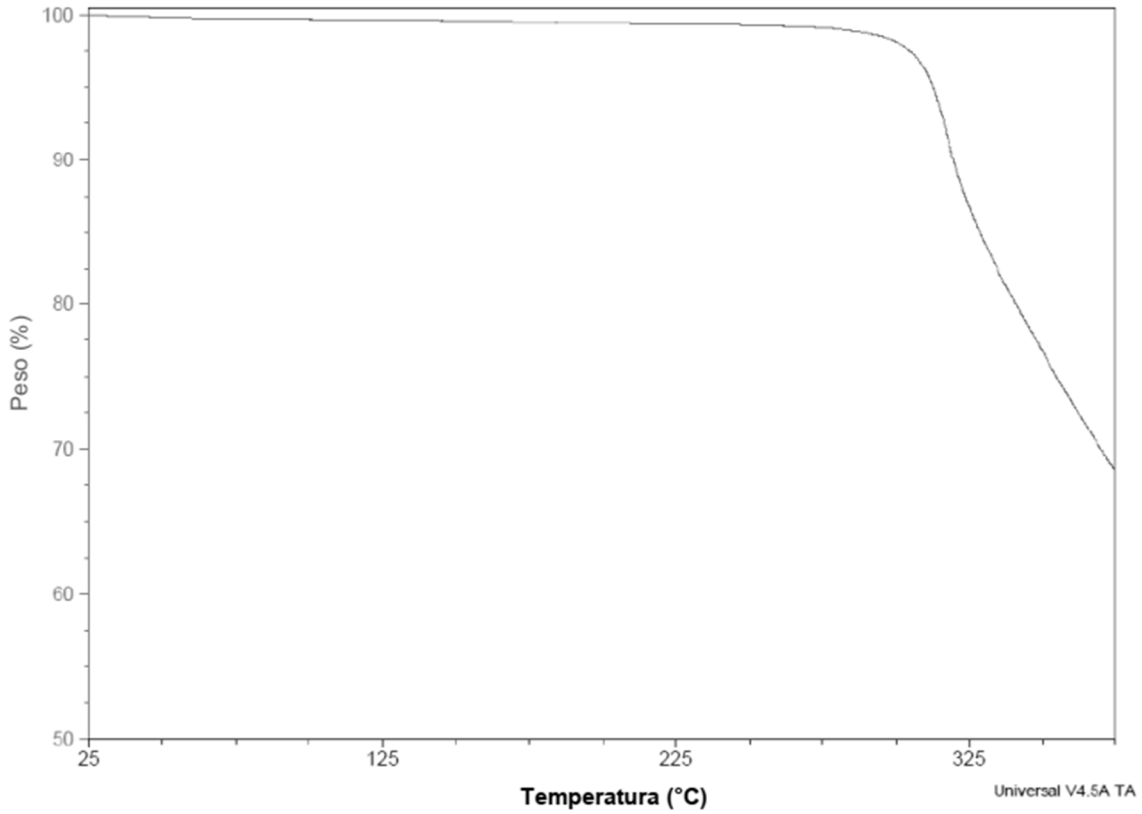


Figura 35

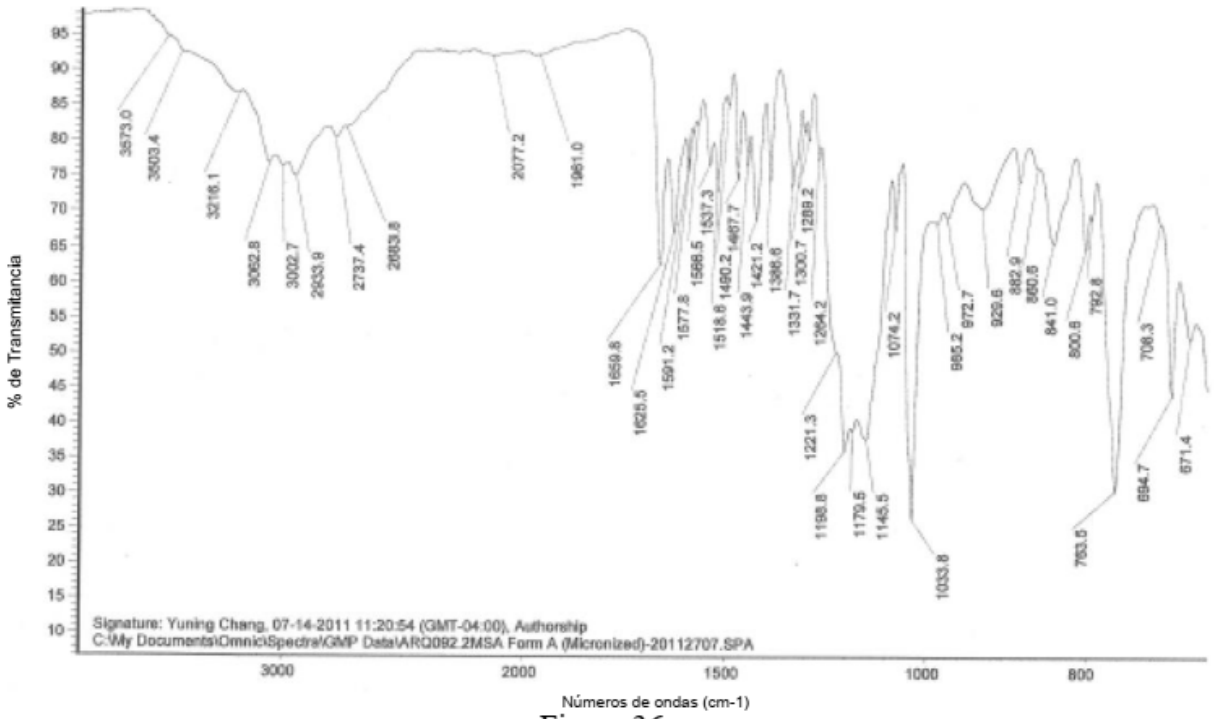

% de Transmitancia
Números de ondas (cm-1)
3573.0
3503.4
3216.1
3062.8
3002.7
2933.9
2737.4
2653.8
2077.2
1961.0
1659.8
1625.5
1591.2
1577.8
1568.5
1537.3
1518.8
1490.2
1467.7
1443.9
1421.2
1386.6
1331.7
1300.7
1288.2
1264.2
1221.3
1198.8
1179.5
1145.5
1074.2
1033.8
985.2
972.7
929.6
882.9
860.8
841.0
800.8
792.8
753.5
708.3
694.7
671.4
Signature: Yuning Chang, 07-14-2011 11:20:54 (GMT-04:00), Authorship
C:\My Documents\Omnic\Spectra\GMP Data\ARQ092.2MSA Form A (Micronized)-20112707.SPA

Figura 36

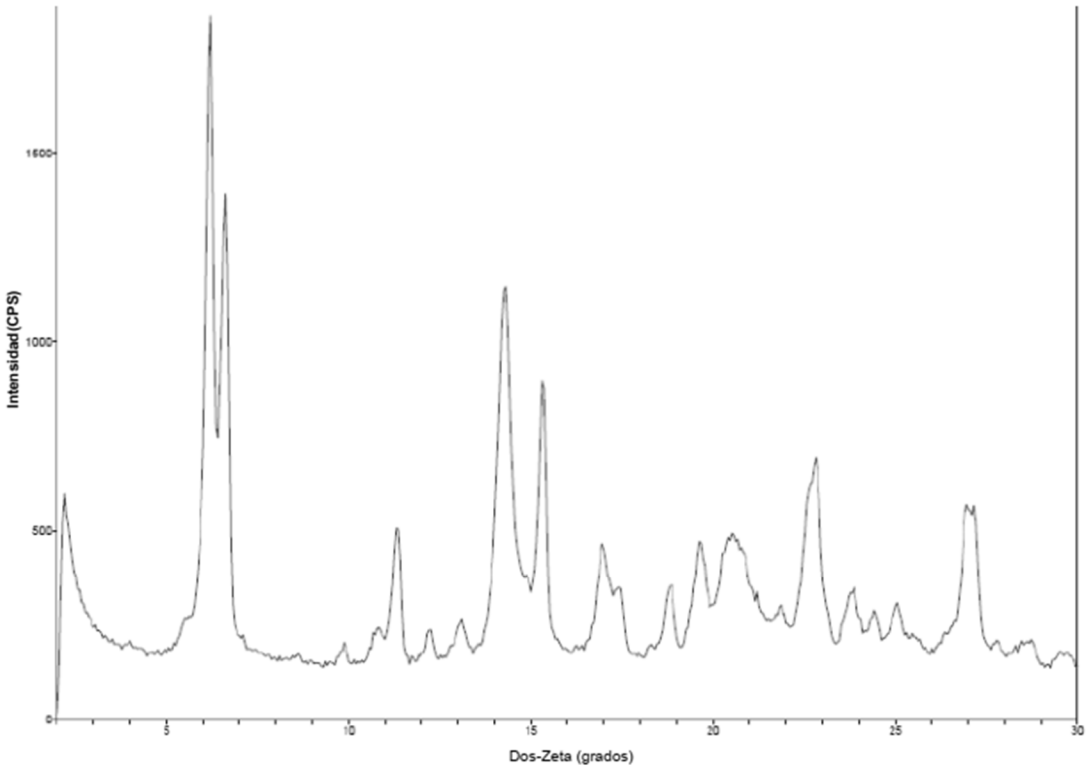


Figura 37

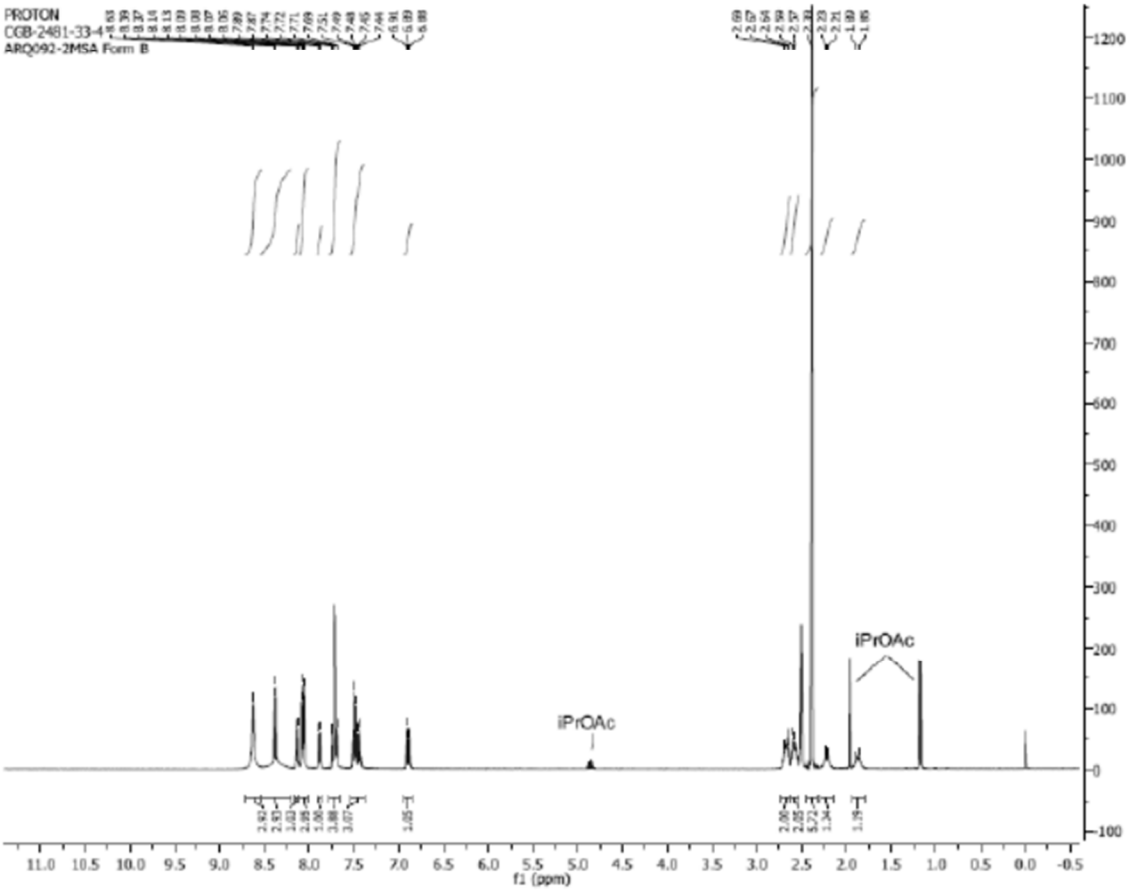


Figura 38

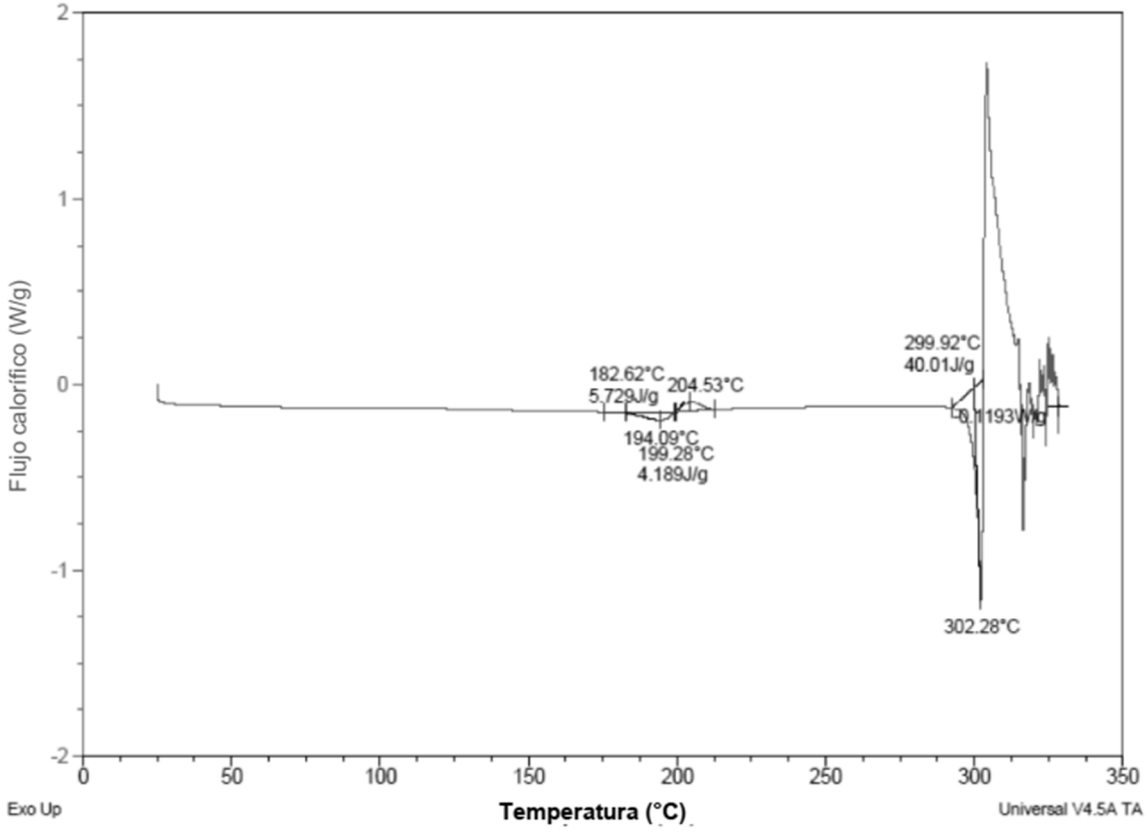


Figura 39

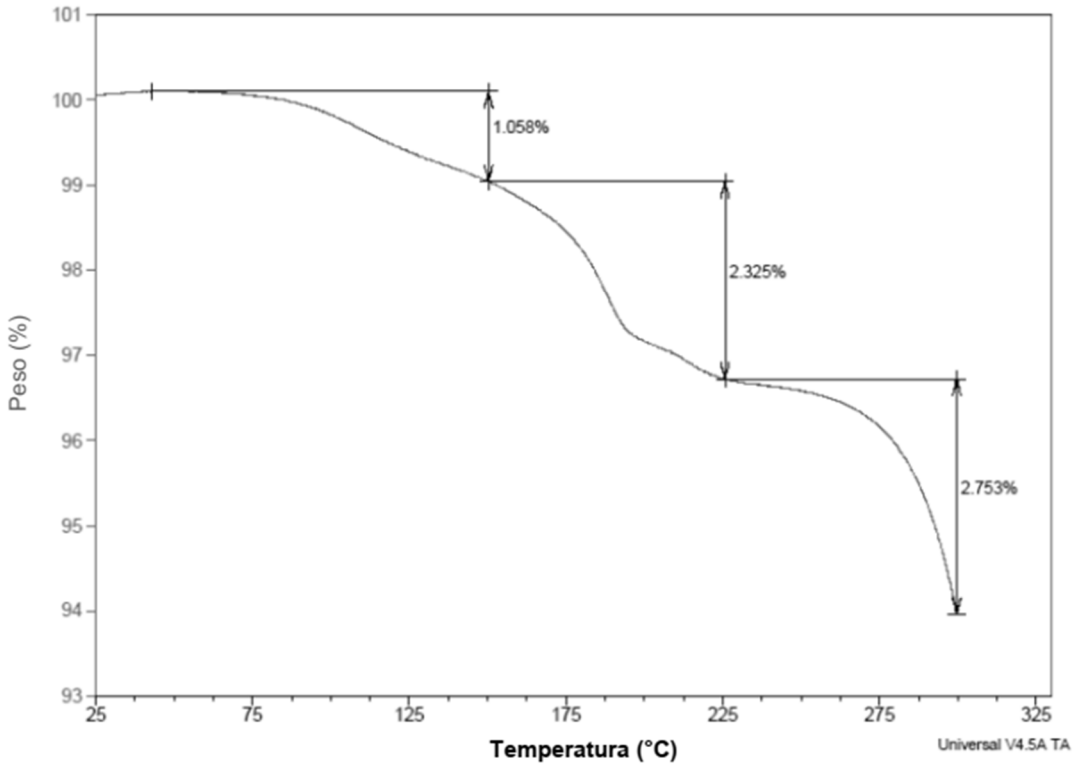


Figura 40

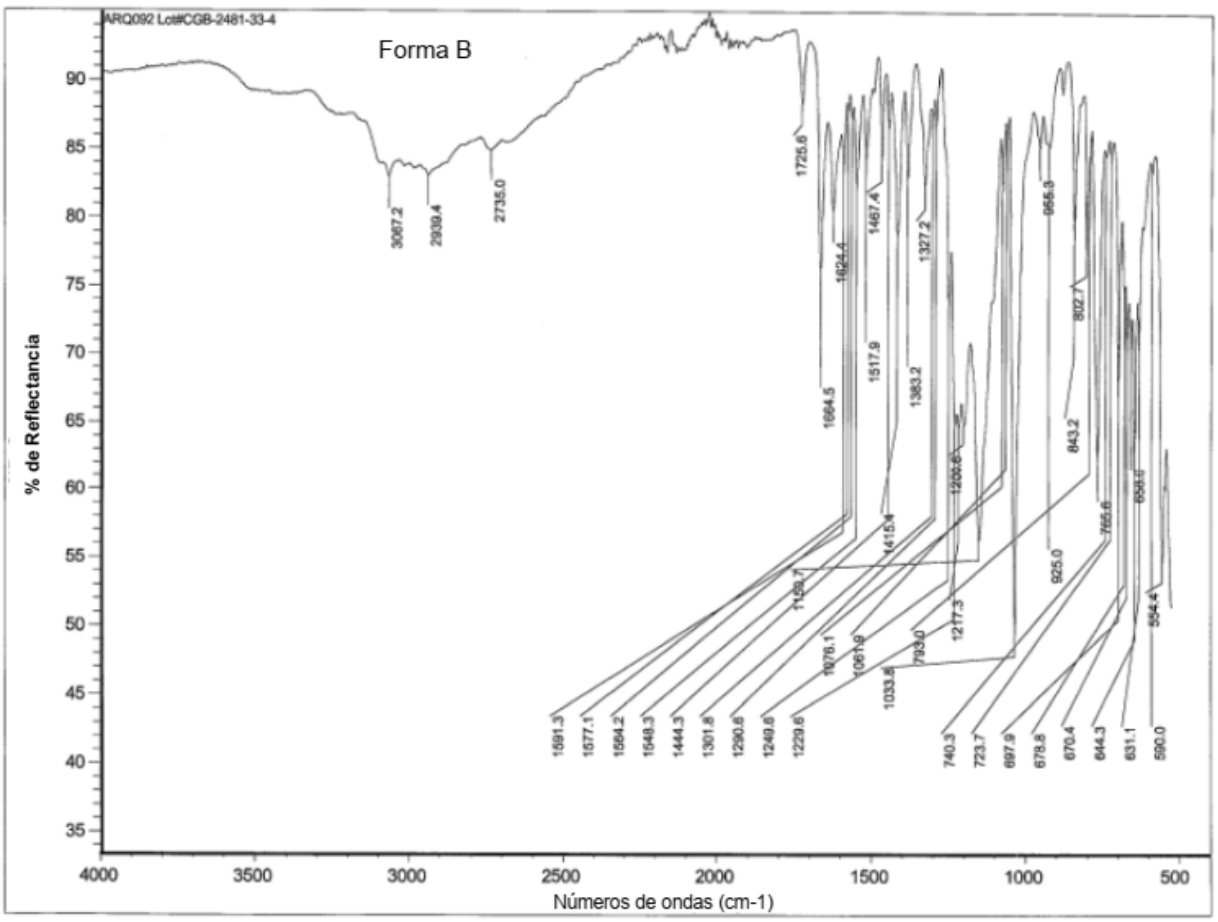

ARQ092 Lot#CGB-2481-33-4
Forma B
% de Reflectancia
Números de ondas (cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
3067.2
2939.4
2735.0
1725.6
1664.5
1624.4
1517.9
1467.4
1415.4
1383.2
1327.2
1301.8
1290.6
1249.6
1229.6
1217.3
1200.6
1159.7
1076.1
1061.9
1033.8
993.0
925.0
865.8
843.2
802.7
765.6
740.3
723.7
697.9
678.8
670.4
644.3
631.1
594.4
590.0
1591.3
1577.1
1564.2
1549.3
1444.3

Figura 41

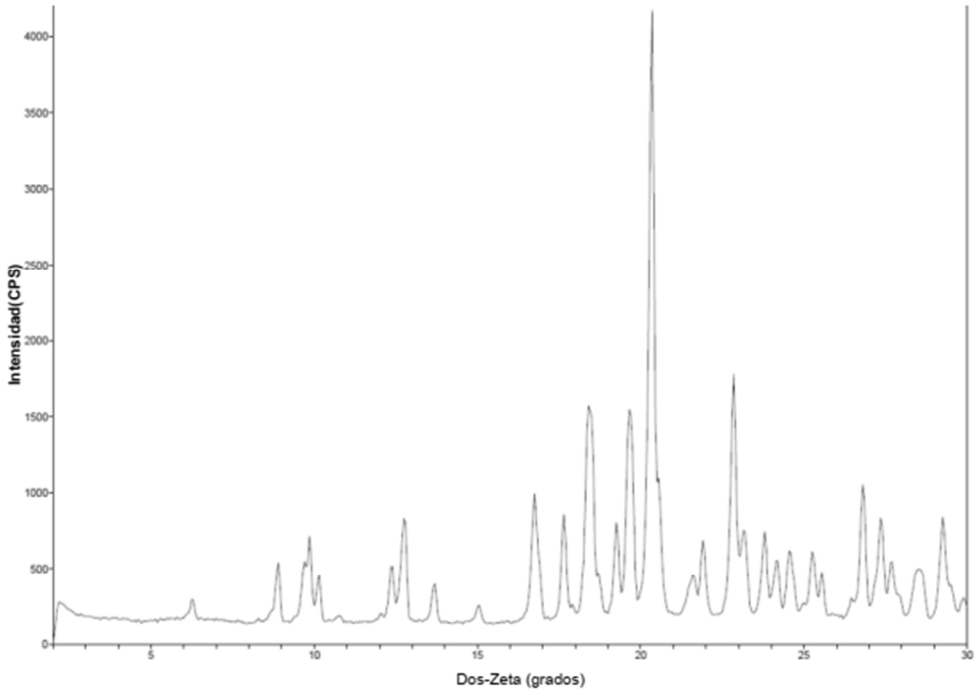


Figura 42

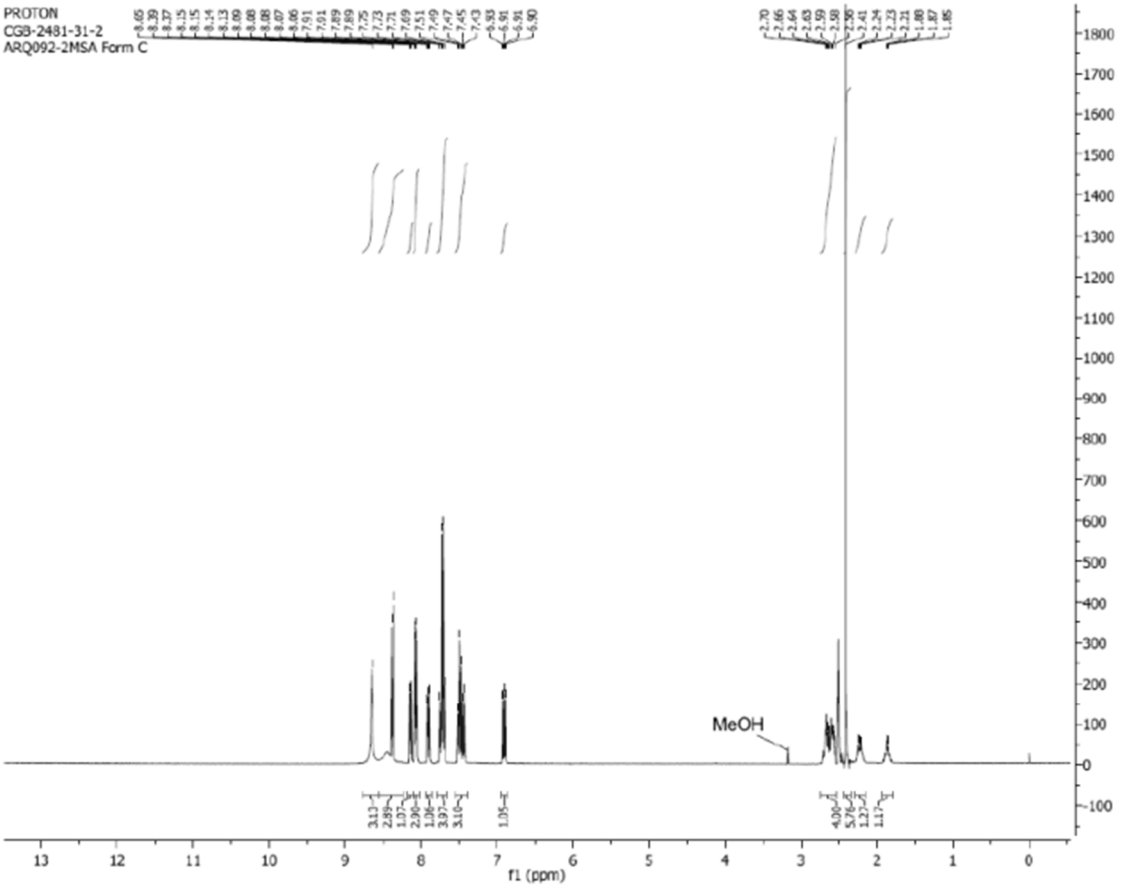


Figura 43

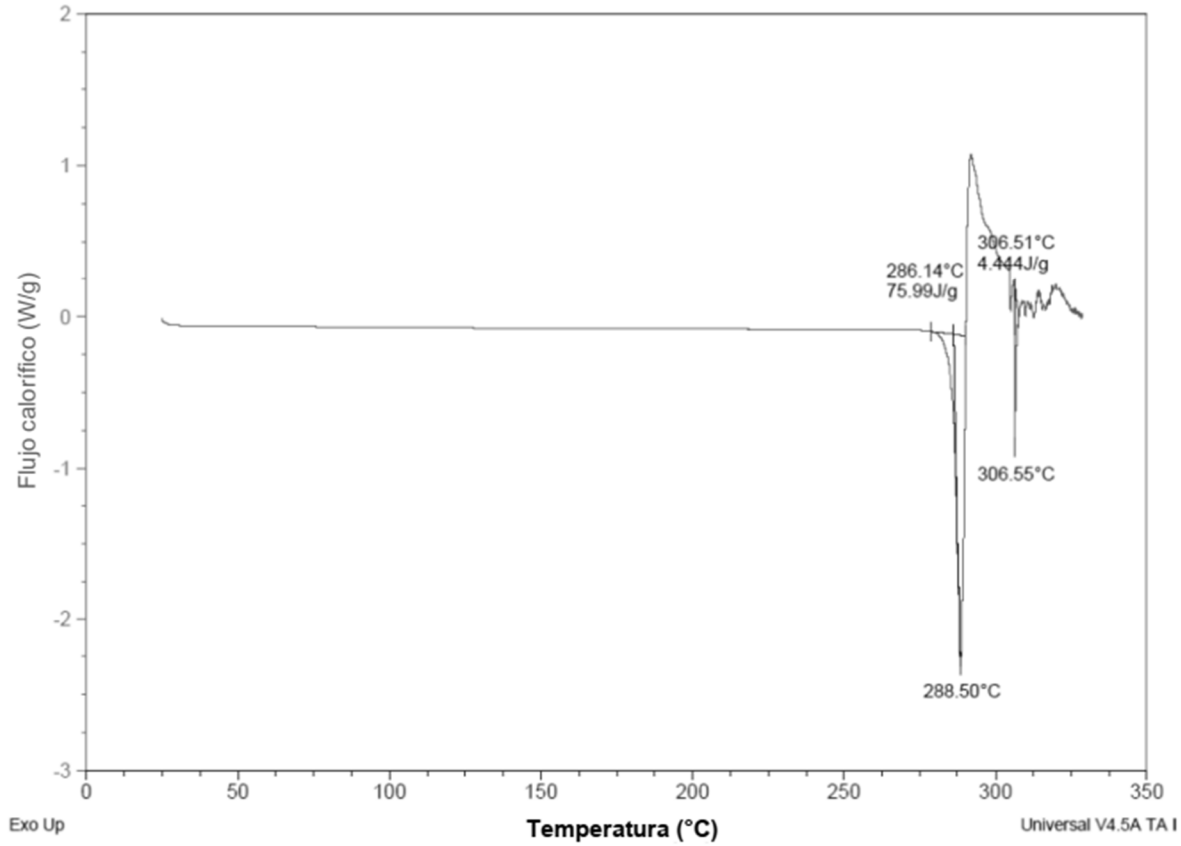


Figura 44

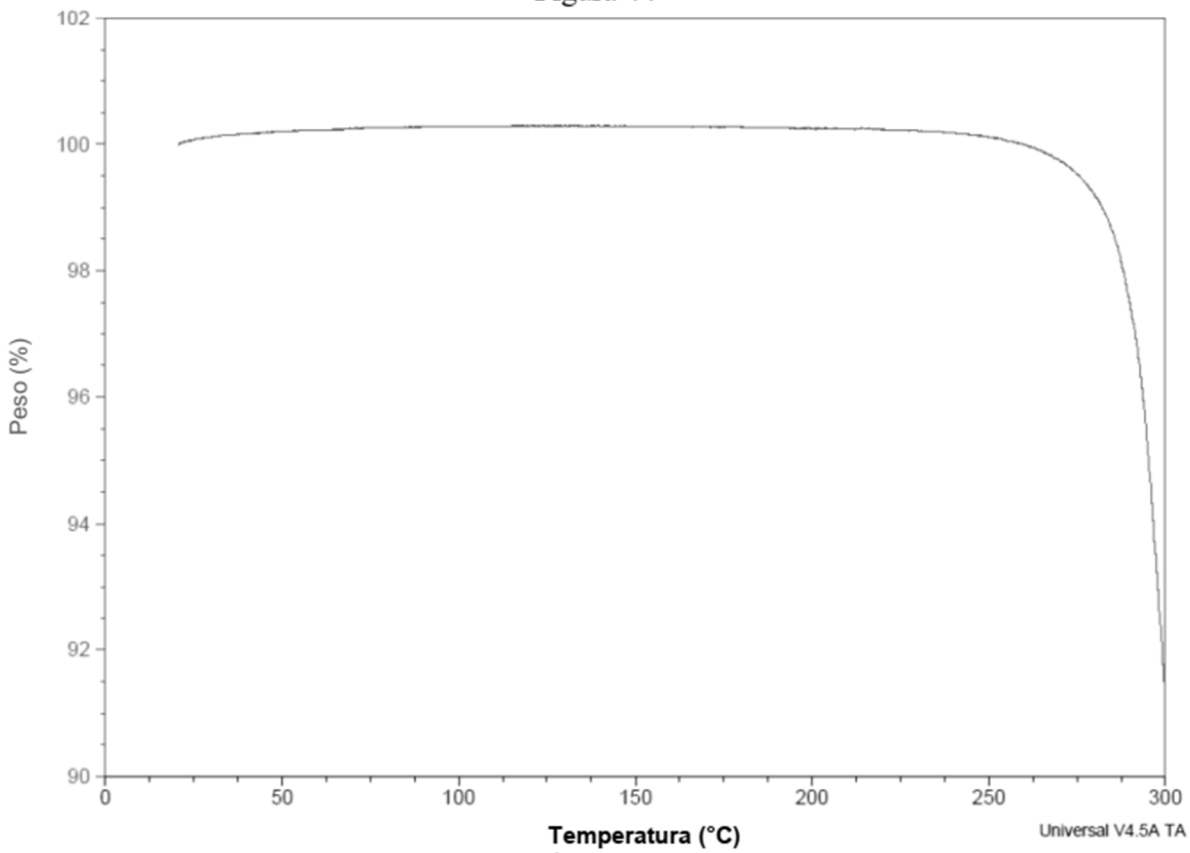


Figura 45

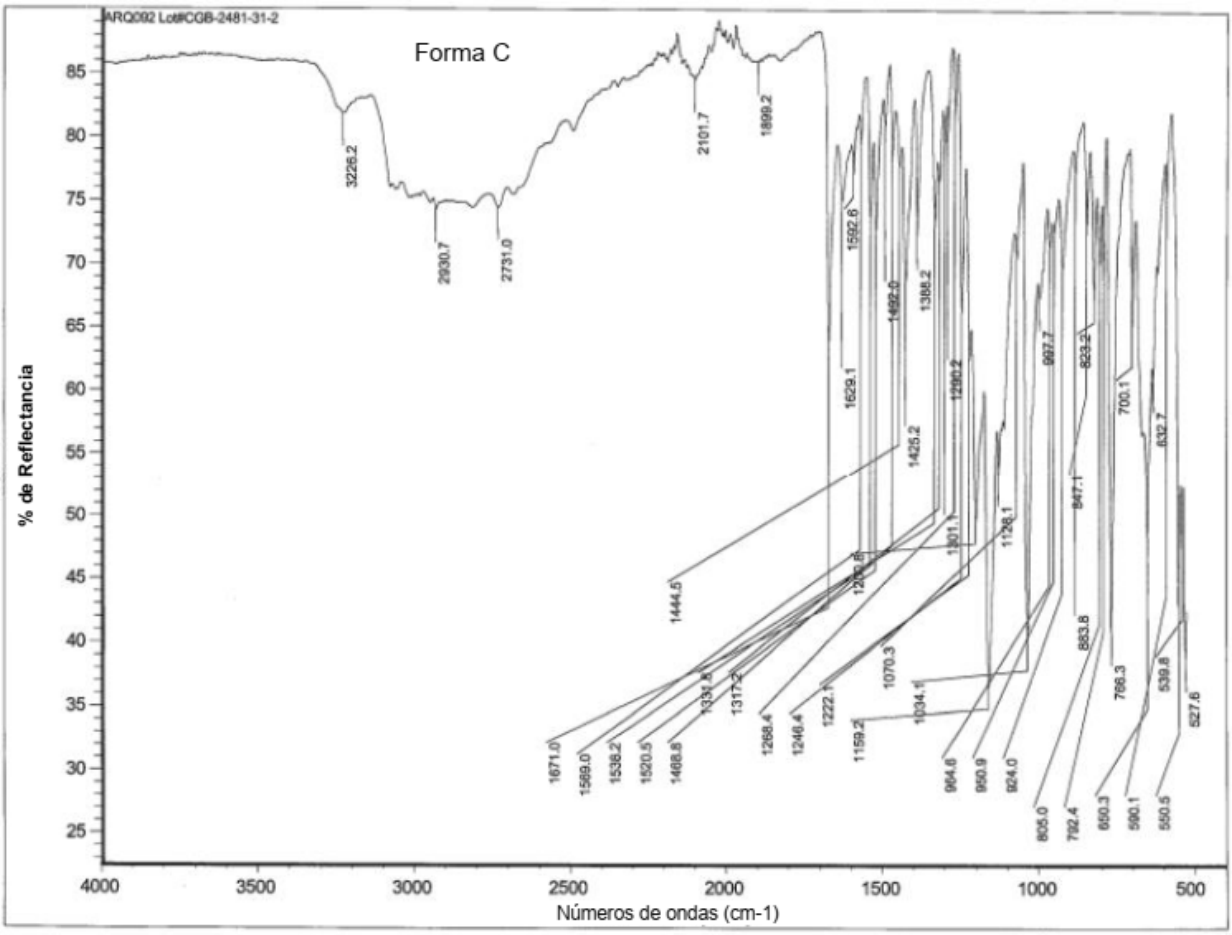
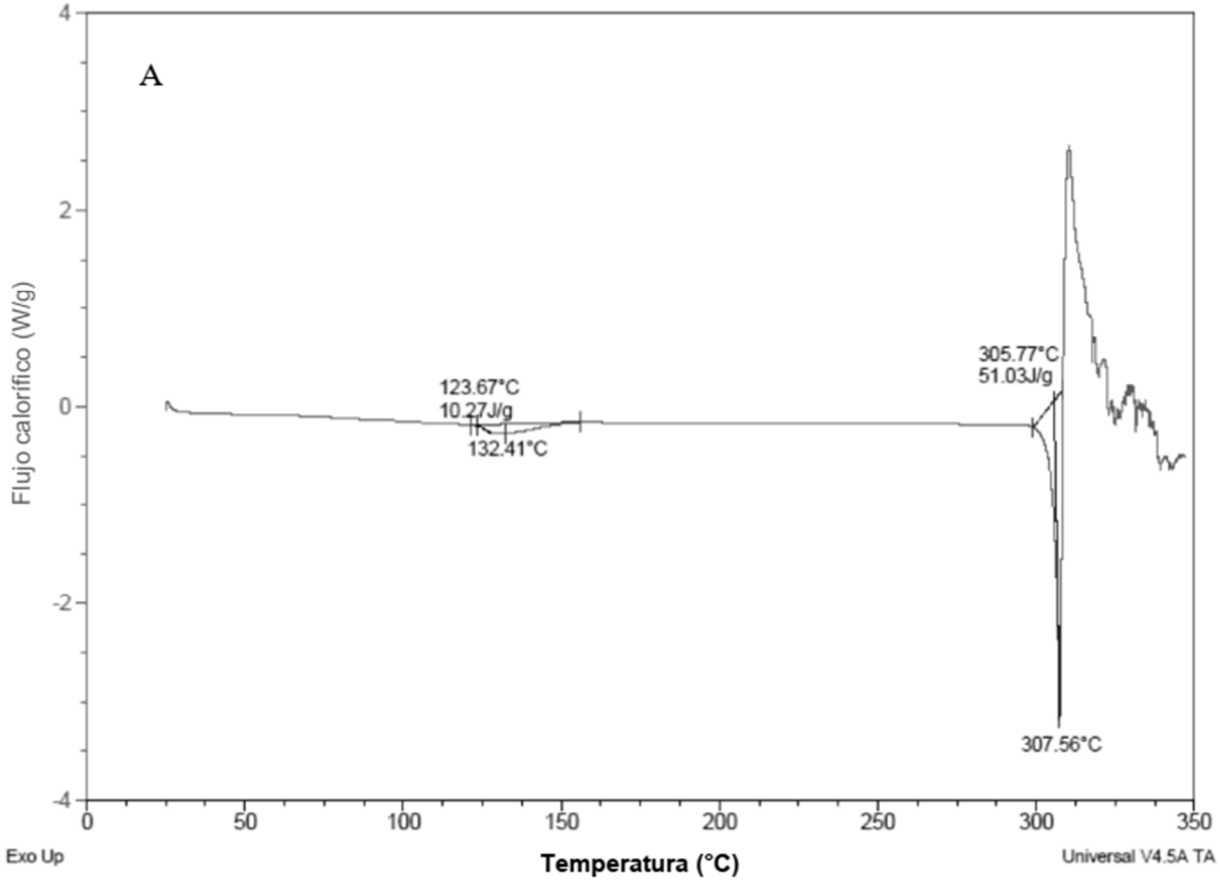
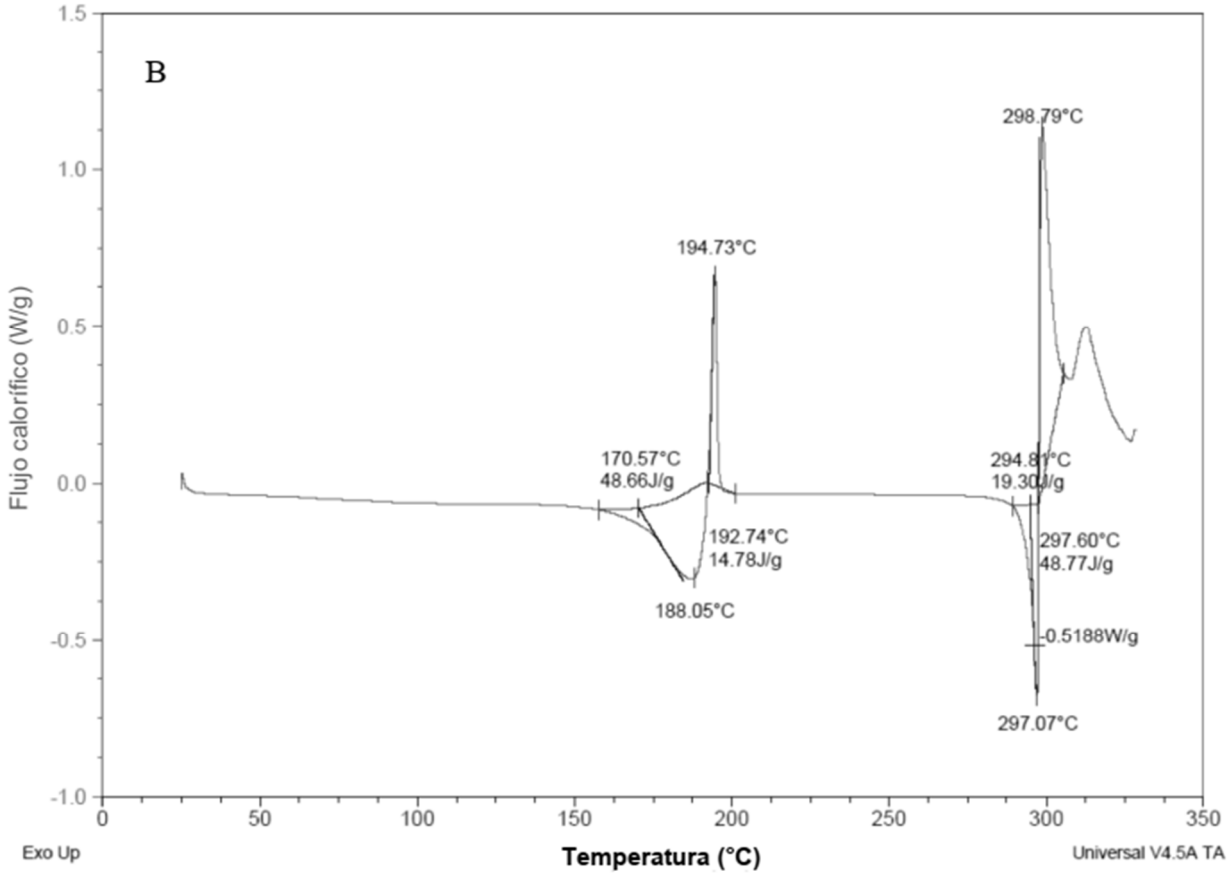

ARQ092 Lot#CGB-2481-31-2
Forma C
% de Reflectancia
Números de ondas (cm-1)
3226.2
2930.7
2731.0
2101.7
1898.2
1592.6
1629.1
1492.0
1368.2
1290.2
1425.2
1444.5
1301.1
1128.1
997.7
823.2
847.1
700.1
632.7
883.8
766.3
539.8
527.6
1070.3
1034.1
1222.1
1159.2
1268.4
1246.4
1671.0
1589.0
1538.2
1520.5
1468.8
964.6
950.9
924.0
805.0
792.4
650.3
590.1
550.5

Figura 46


A
Flujo calorífico (W/g)
4
2
0
-2
-4
123.67°C
10.27J/g
132.41°C
305.77°C
51.03J/g
307.56°C
0
50
100
150
200
250
300
350
Exo Up
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA


B
Flujo calorífico (W/g)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
298.79°C
194.73°C
170.57°C
48.66J/g
192.74°C
14.78J/g
188.05°C
294.81°C
19.30J/g
297.60°C
48.77J/g
-0.5188W/g
297.07°C
0
50
100
150
200
250
300
350
Exo Up
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA

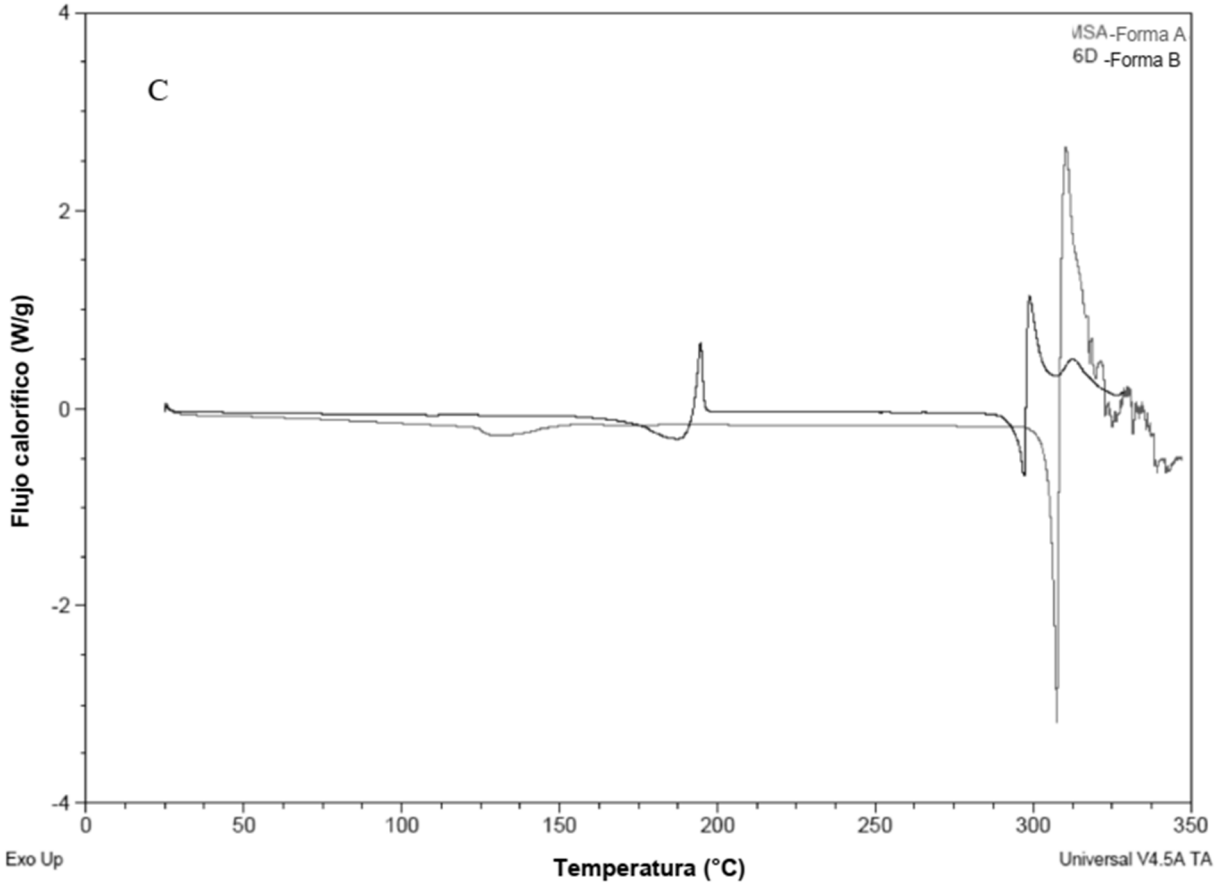

C
MSA-Forma A
6D -Forma B
Flujo calorífico (W/g)
4
2
0
-2
-4
0
50
100
150
200
250
300
350
Exo Up
Temperatura (°C)
Universal V4.5A TA

Figura 47

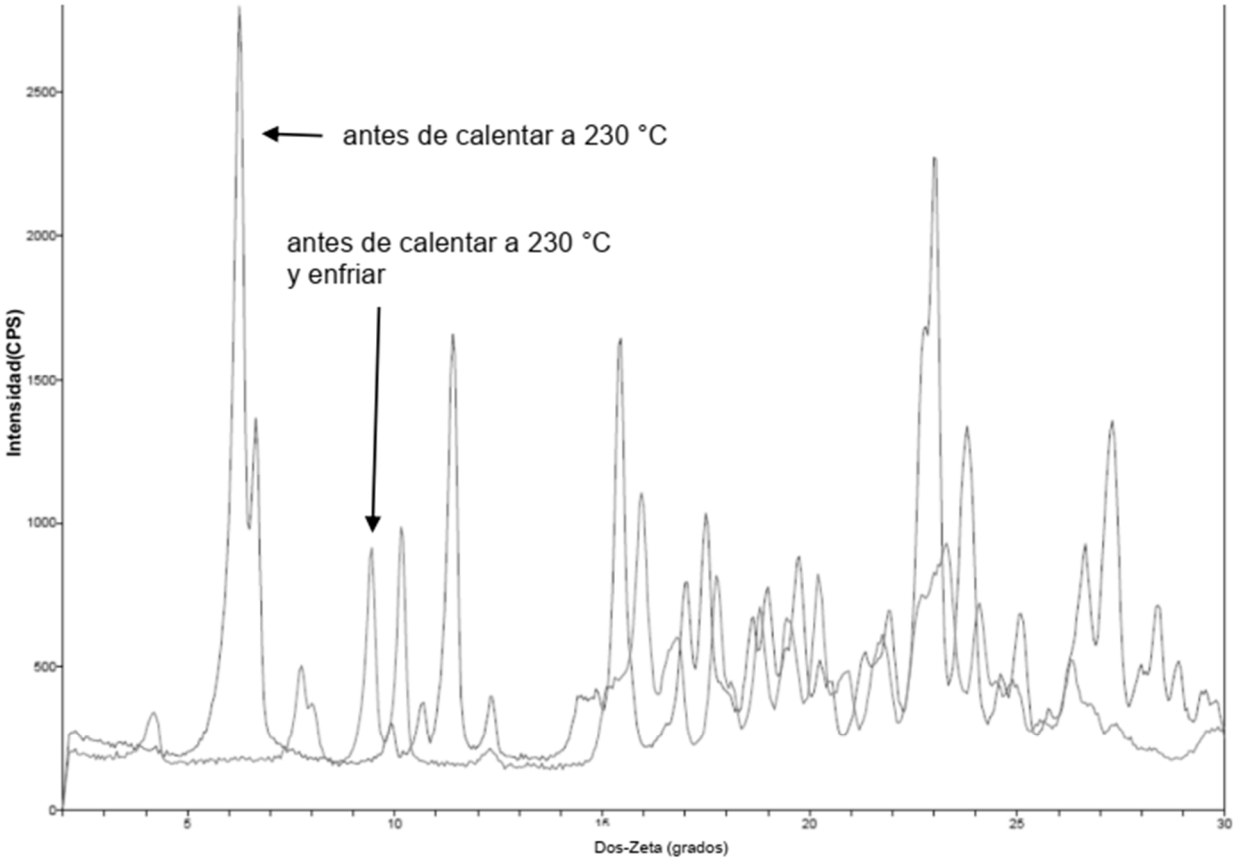

antes de calentar a 230 °C
antes de calentar a 230 °C
y enfriar
Intensidad(CPS)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
20
25
30
Dos-Zeta (grados)

Figura 48

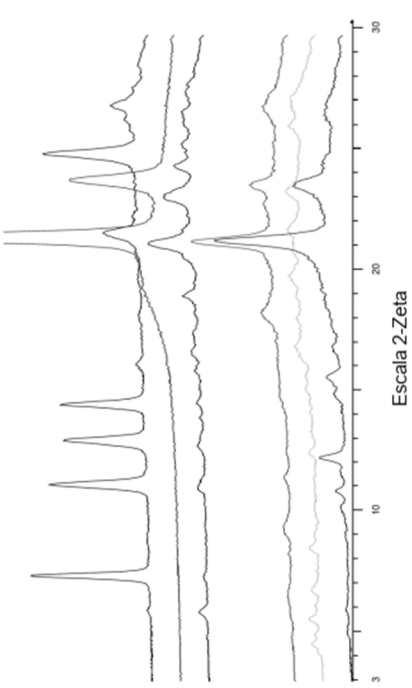


Figura 50

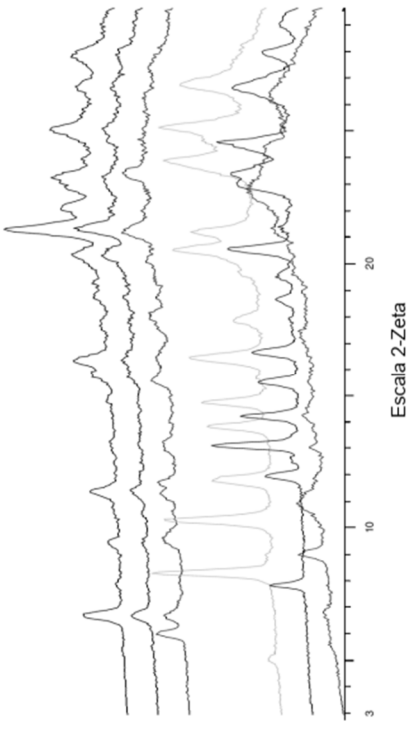


Figura 49

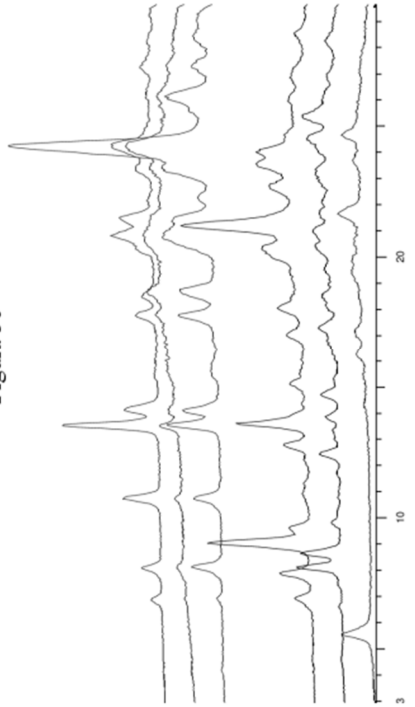


Figura 52

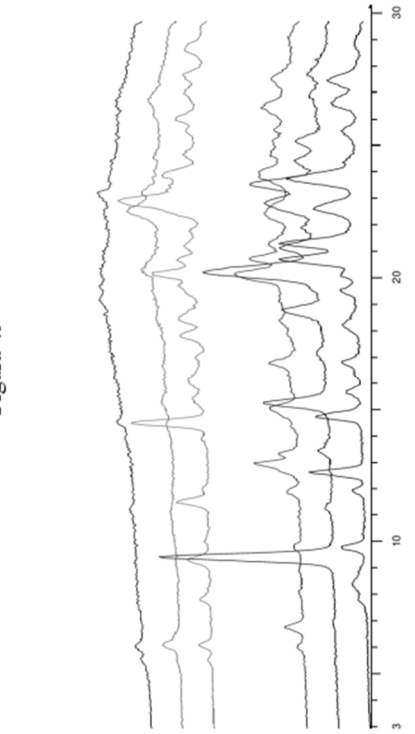


Figura 51

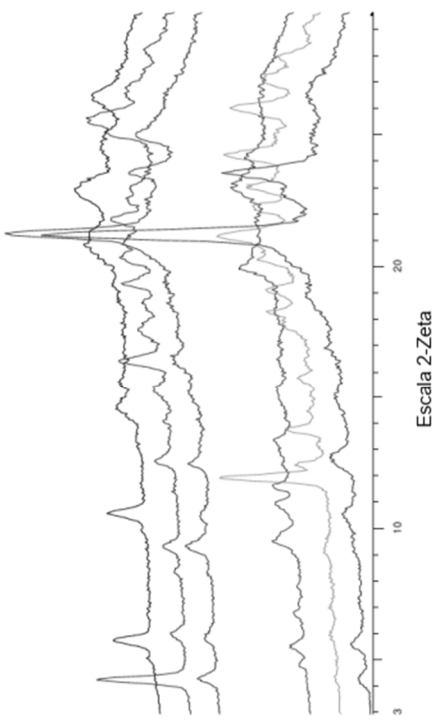


Figura 53

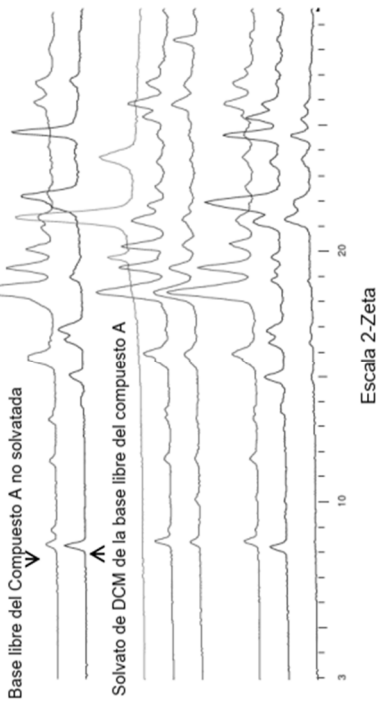


Figura 54

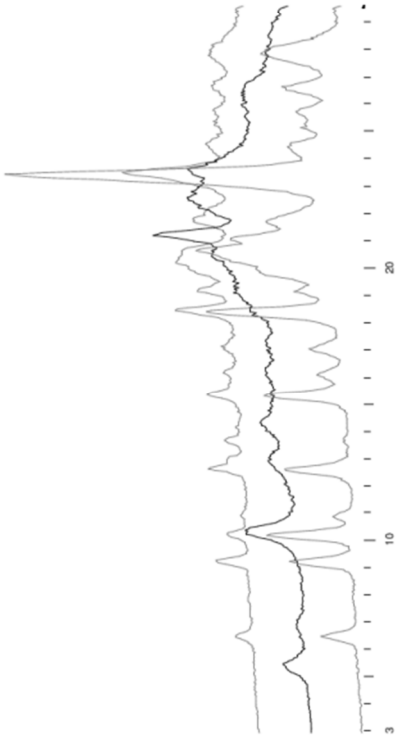


Figura 55

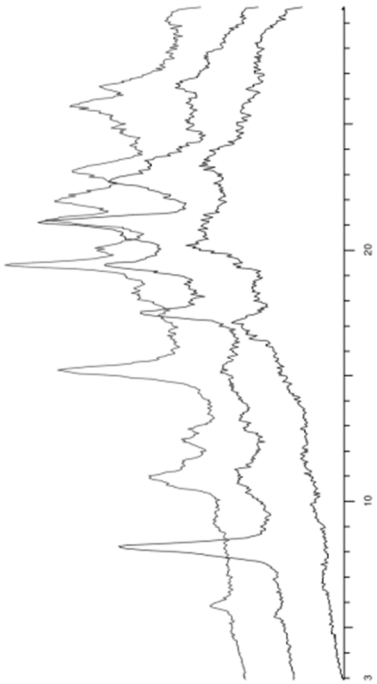


Figura 56

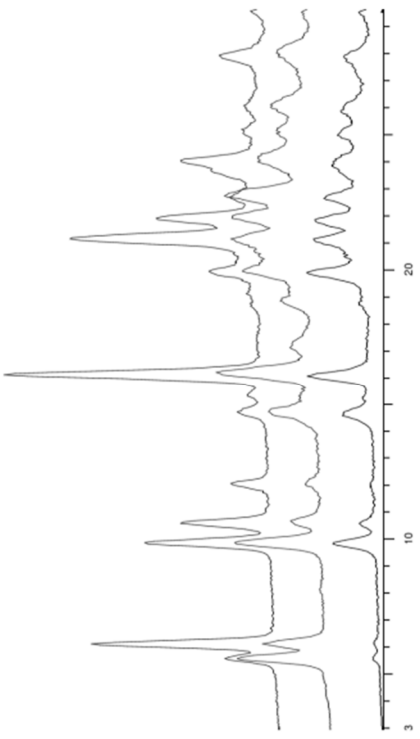


Figura 57

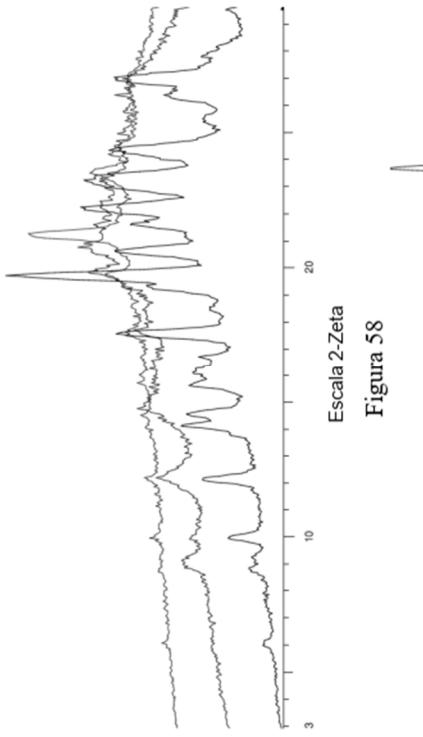


Figura 58

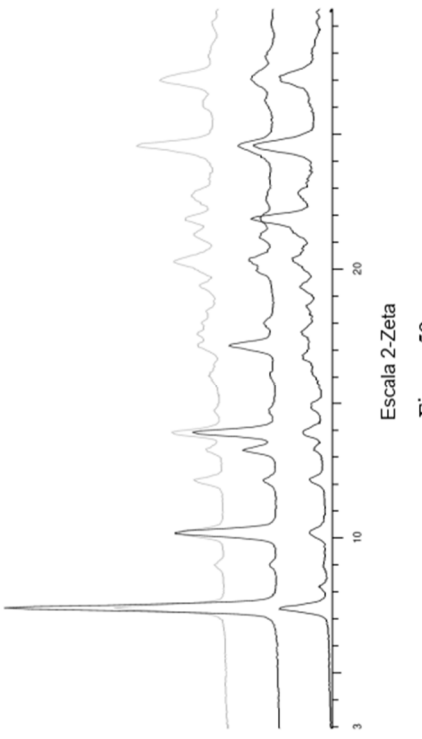


Figura 59

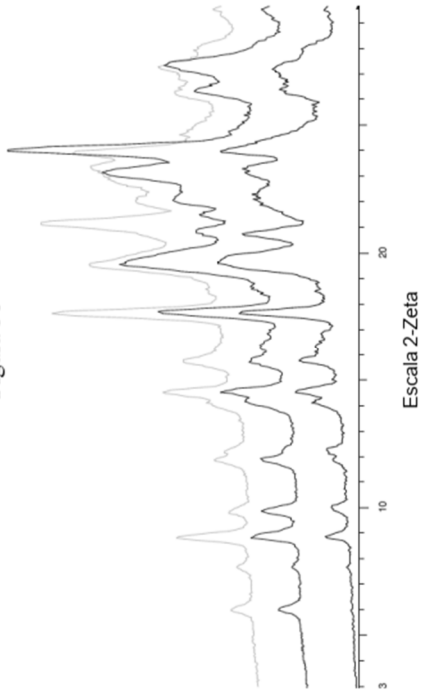


Figura 60

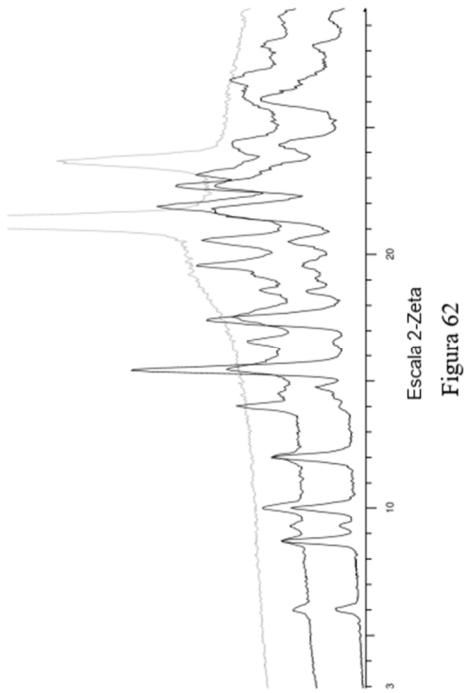


Figura 61

Figura 62

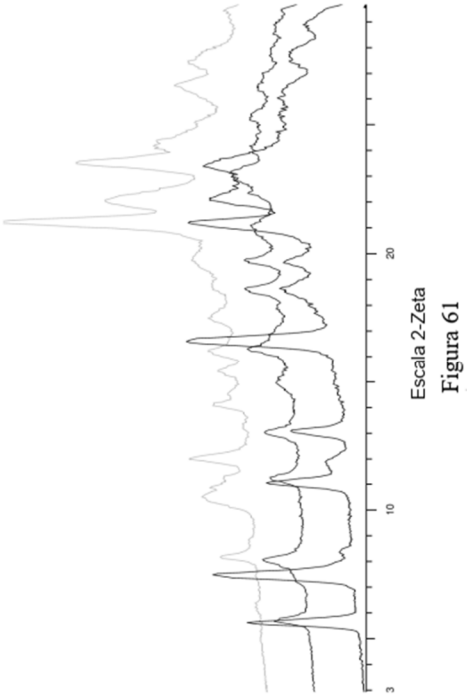


Figura 63

Figura 64

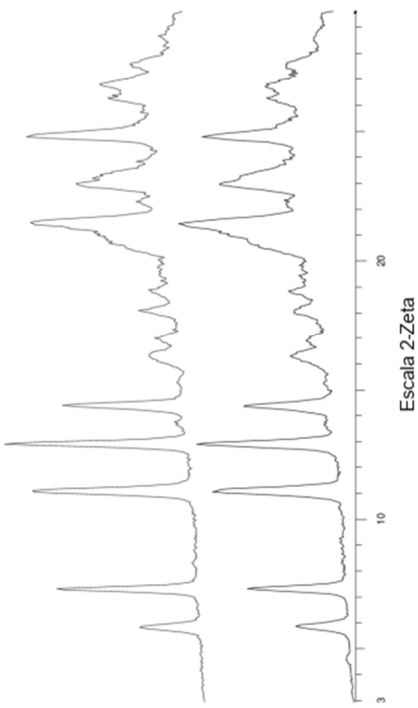


Figura 66

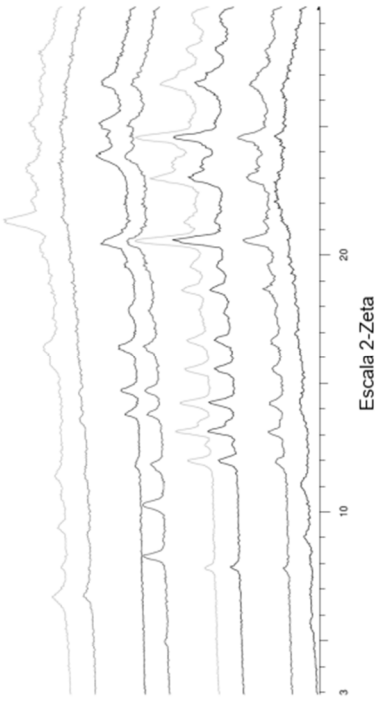


Figura 65

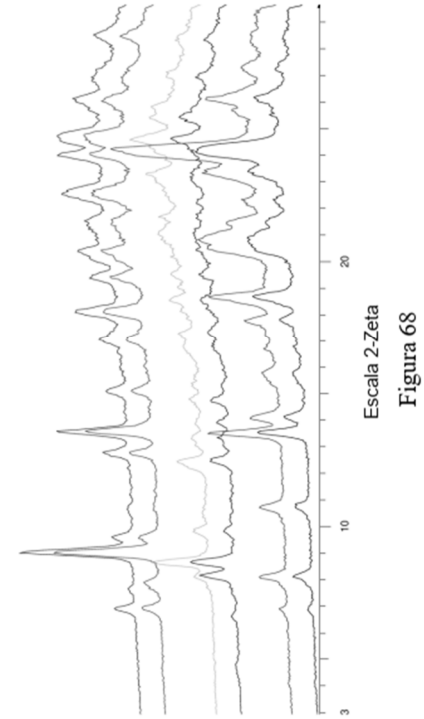


Figura 68

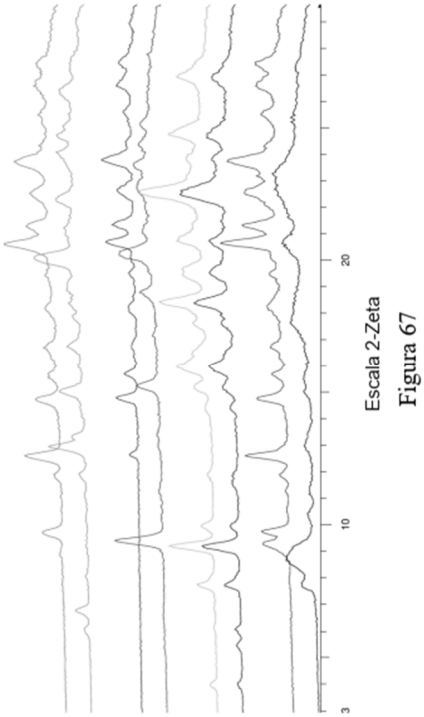


Figura 67

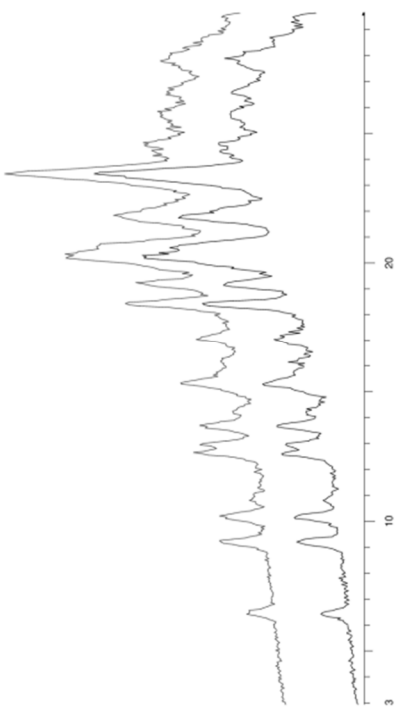


Figura 70

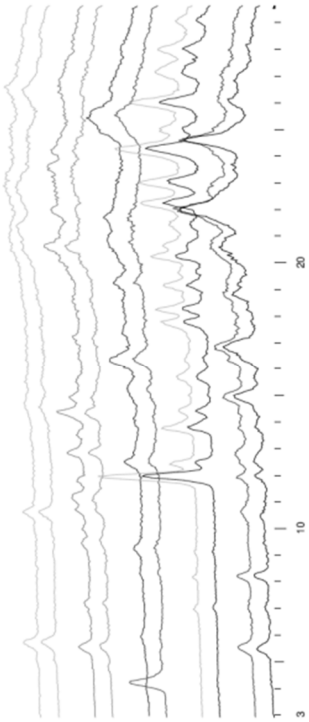


Figura 69

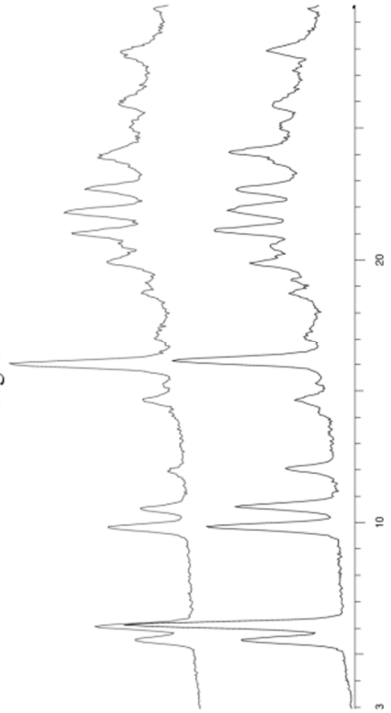


Figura 72

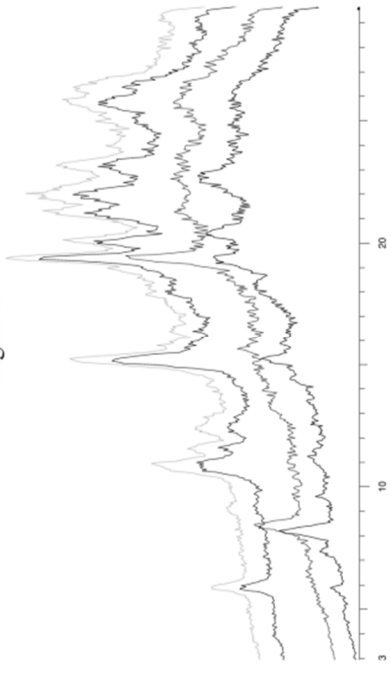


Figura 71

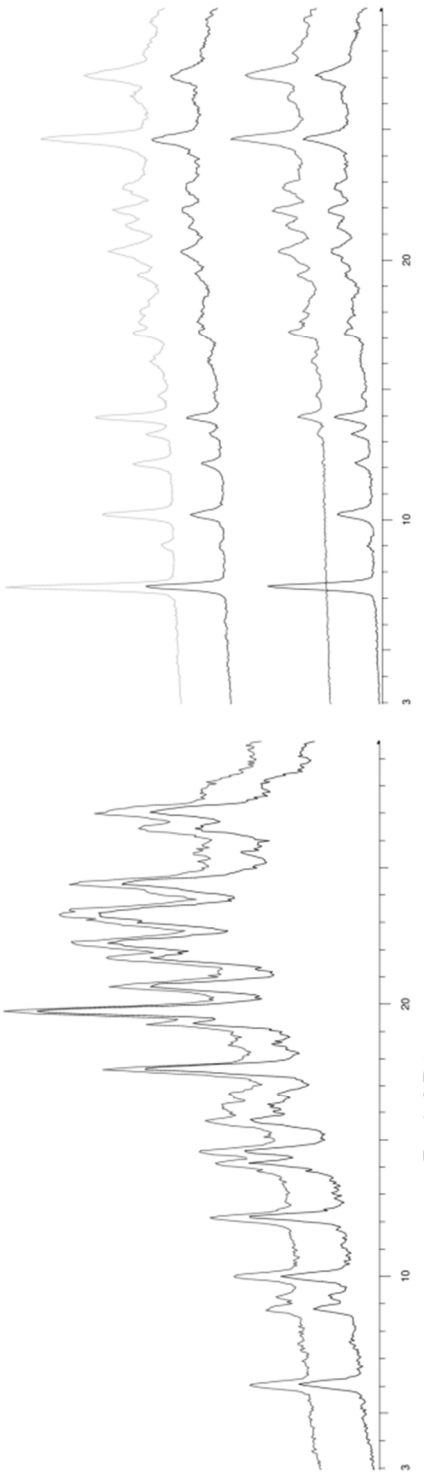


Figura 73

Figura 74

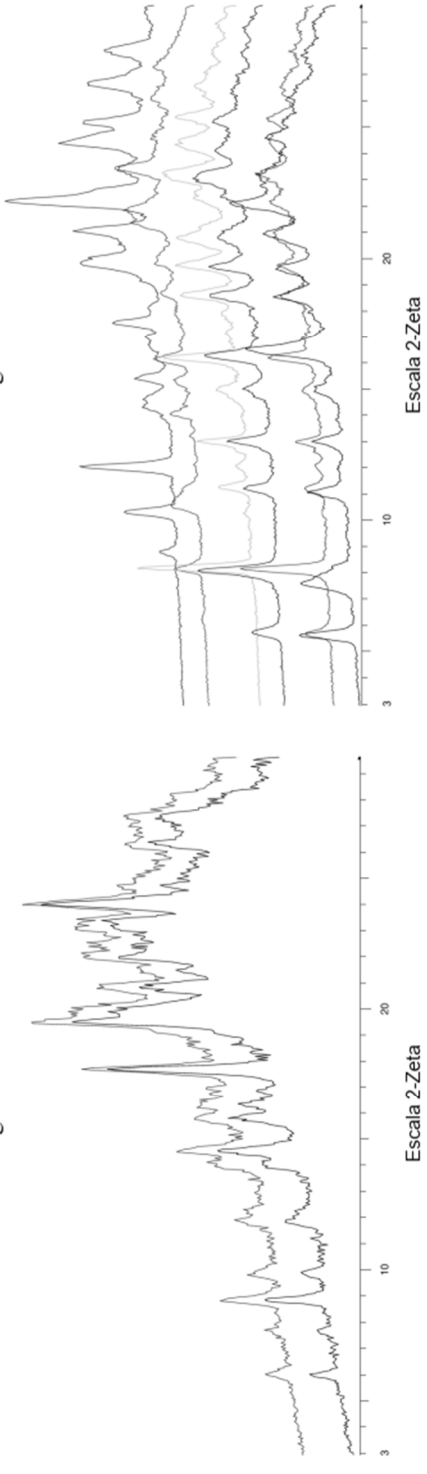


Figura 75

Figura 76

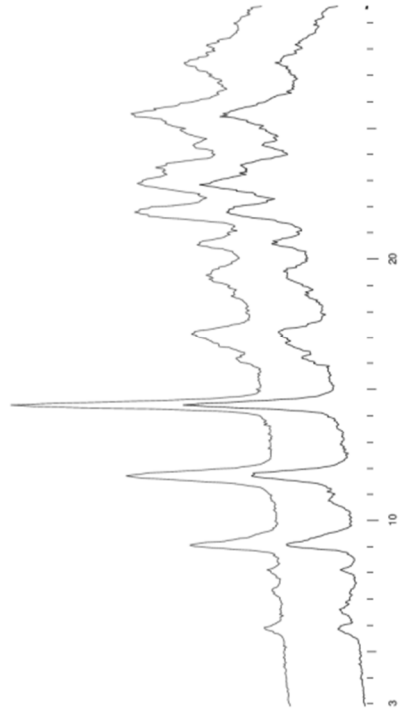


Figura 78

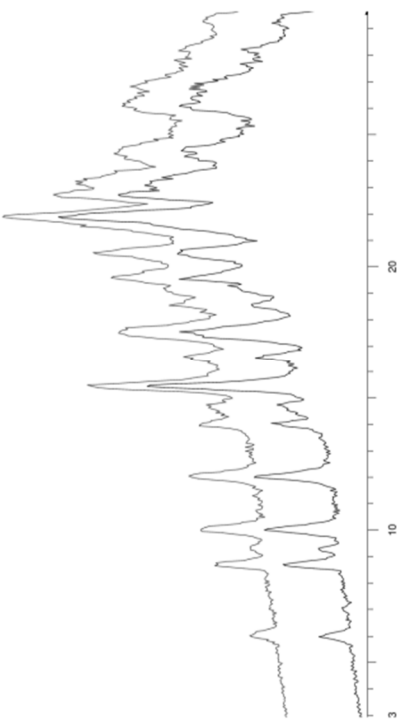


Figura 77

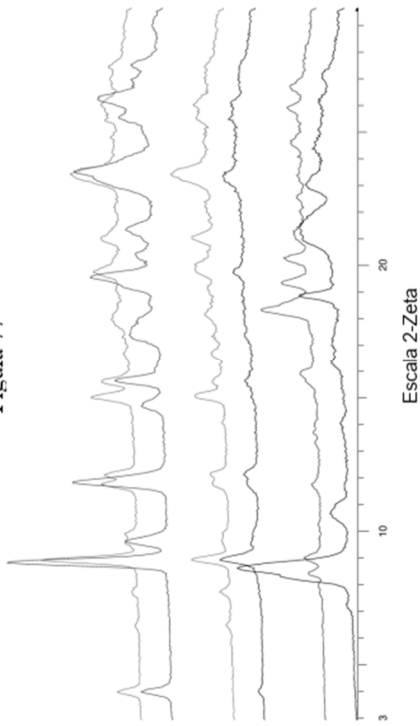


Figura 79

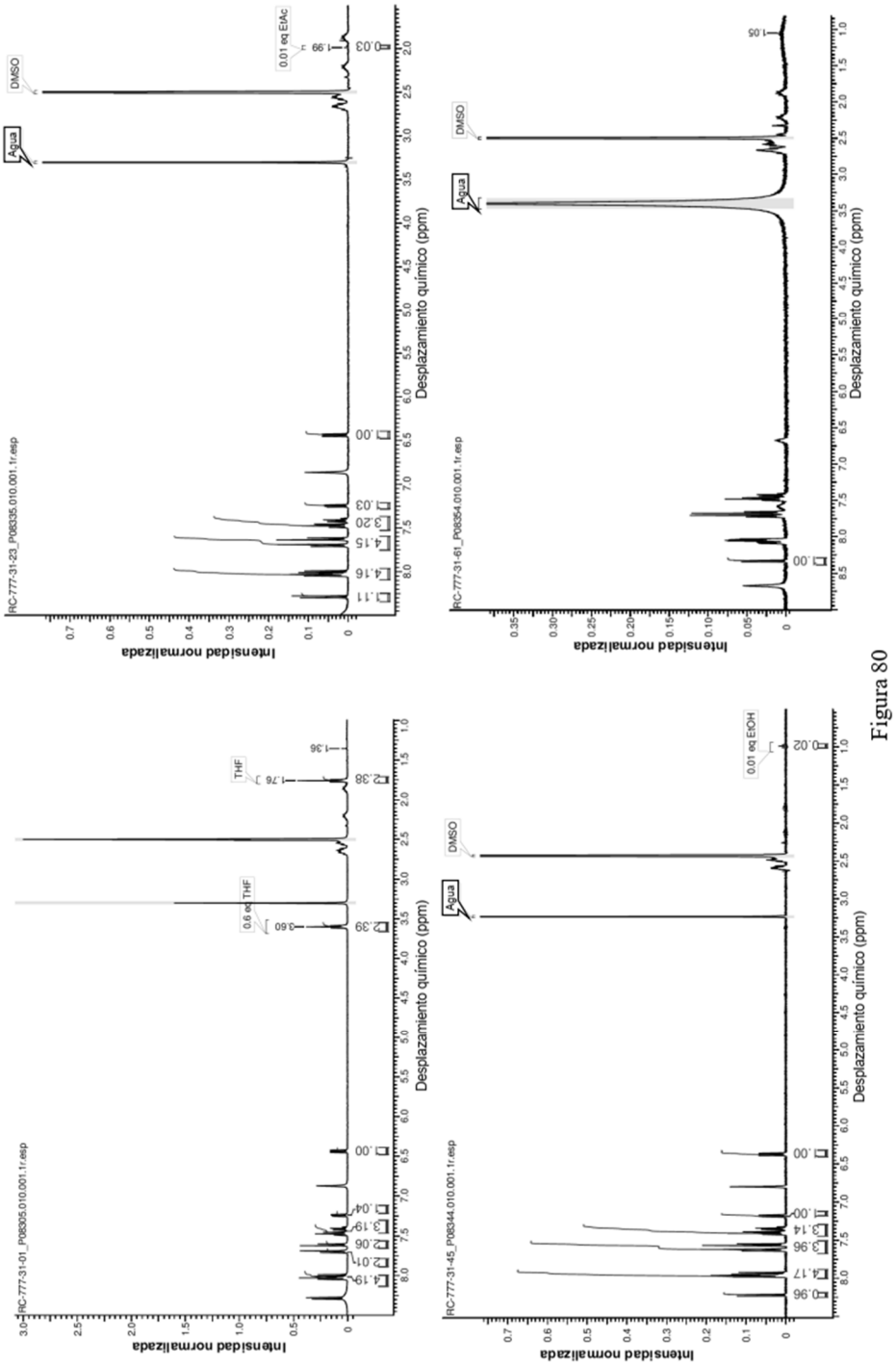

RIC-777-31-23_P08335.010.001.1r.esp
Agua
DMSO
0.01 eq EtAc
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RIC-777-31-61_P08354.010.001.1r.esp
Agua
DMSO
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RIC-777-31-01_P08305.010.001.1r.esp
0.6 eq THF
THF
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RIC-777-31-45_P08344.010.001.1r.esp
Agua
DMSO
0.01 eq EtOH
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 80

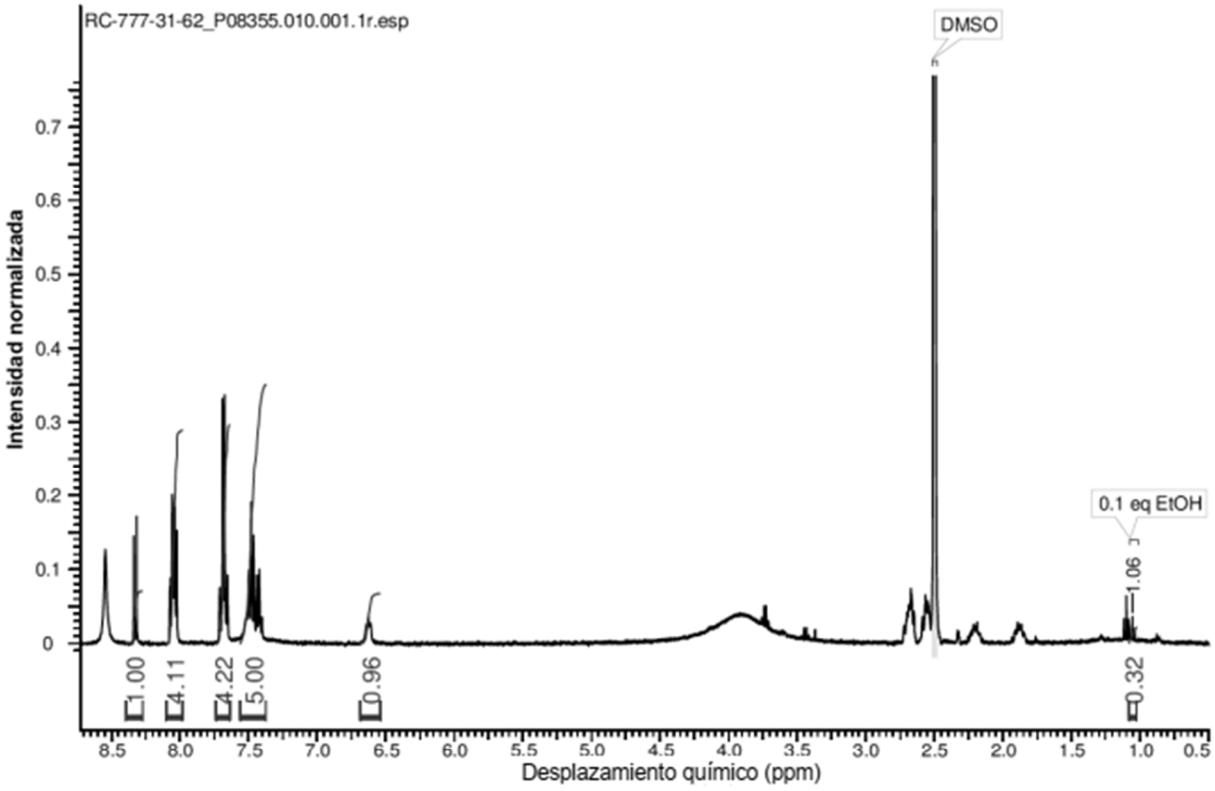

RC-777-31-62_P08355.010.001.1r.esp
DMSO
0.1 eq EtOH
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
1.00
4.11
4.22
5.00
0.96
1.06
0.32

Figura 81

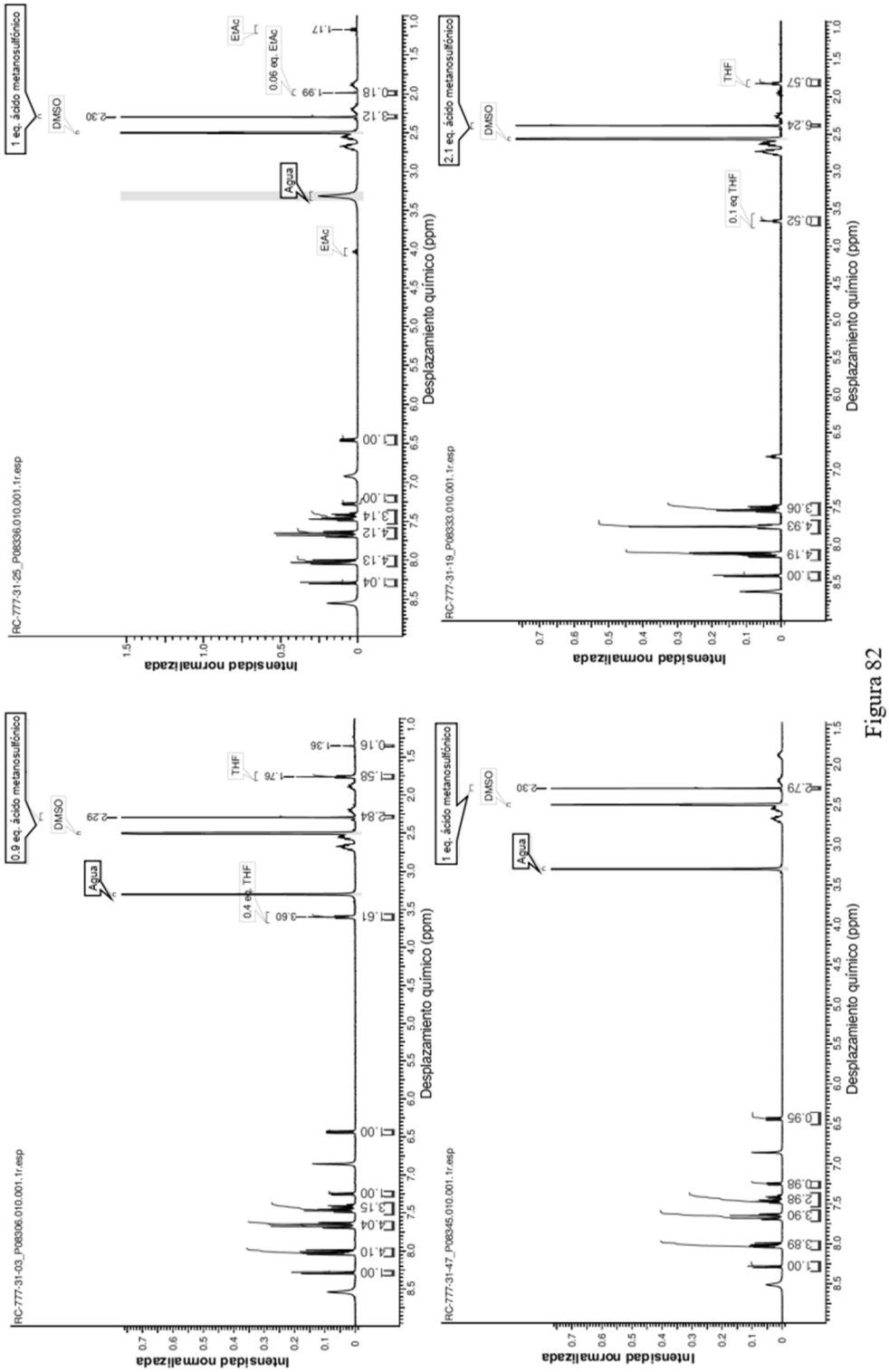

1 eq. ácido metanosulfónico
DMSO
Agua
EtAc
0.06 eq. EtAc
RC-777-31-25_P08336.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
2.1 eq. ácido metanosulfónico
THF
0.1 eq THF
RC-777-31-19_P08333.010.001.1r.esp
0.9 eq. ácido metanosulfónico
0.4 eq. THF
RC-777-31-03_P08306.010.001.1r.esp
1 eq. ácido metanosulfónico
RC-777-31-47_P08345.010.001.1r.esp

Figura 82

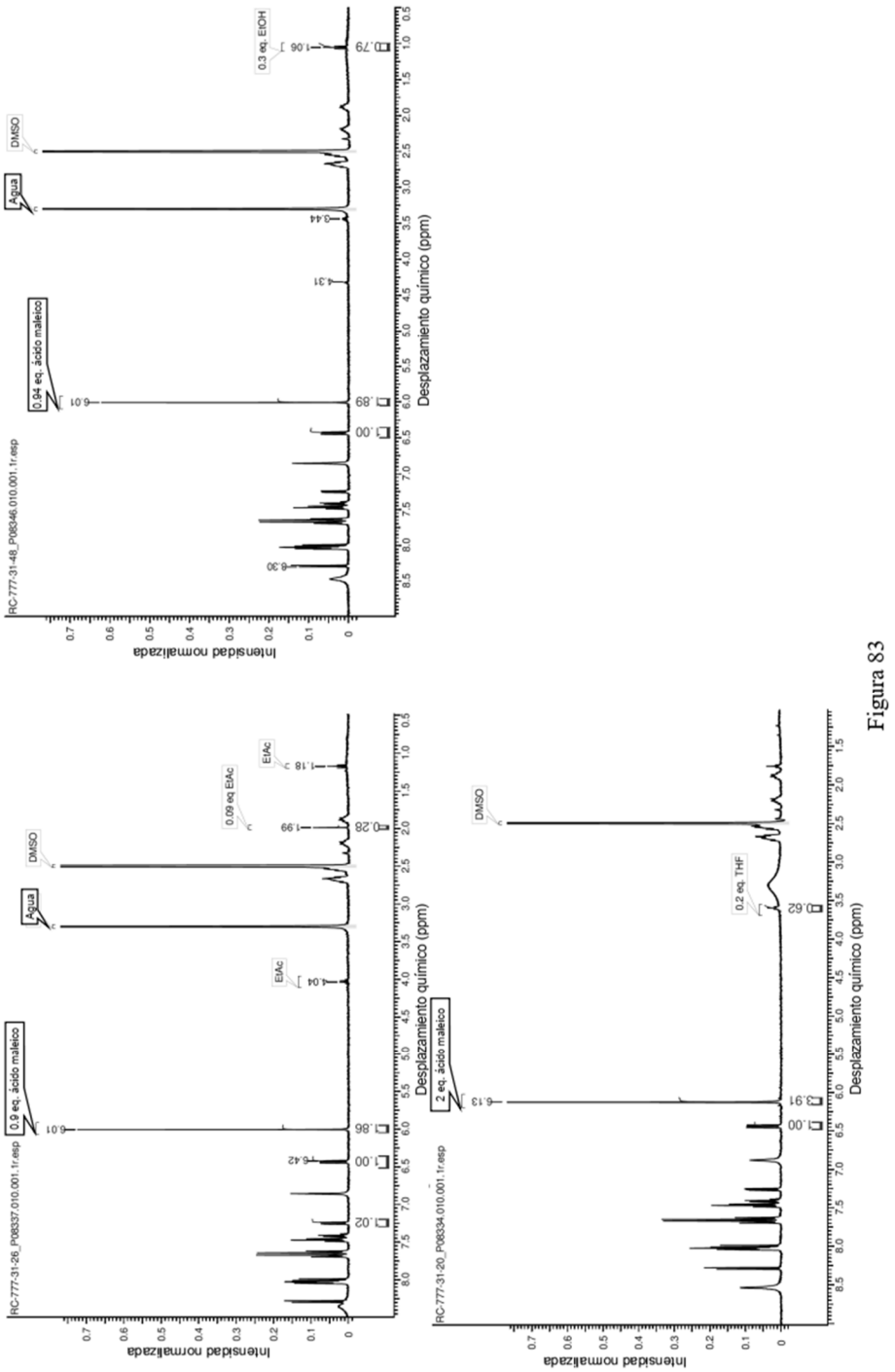
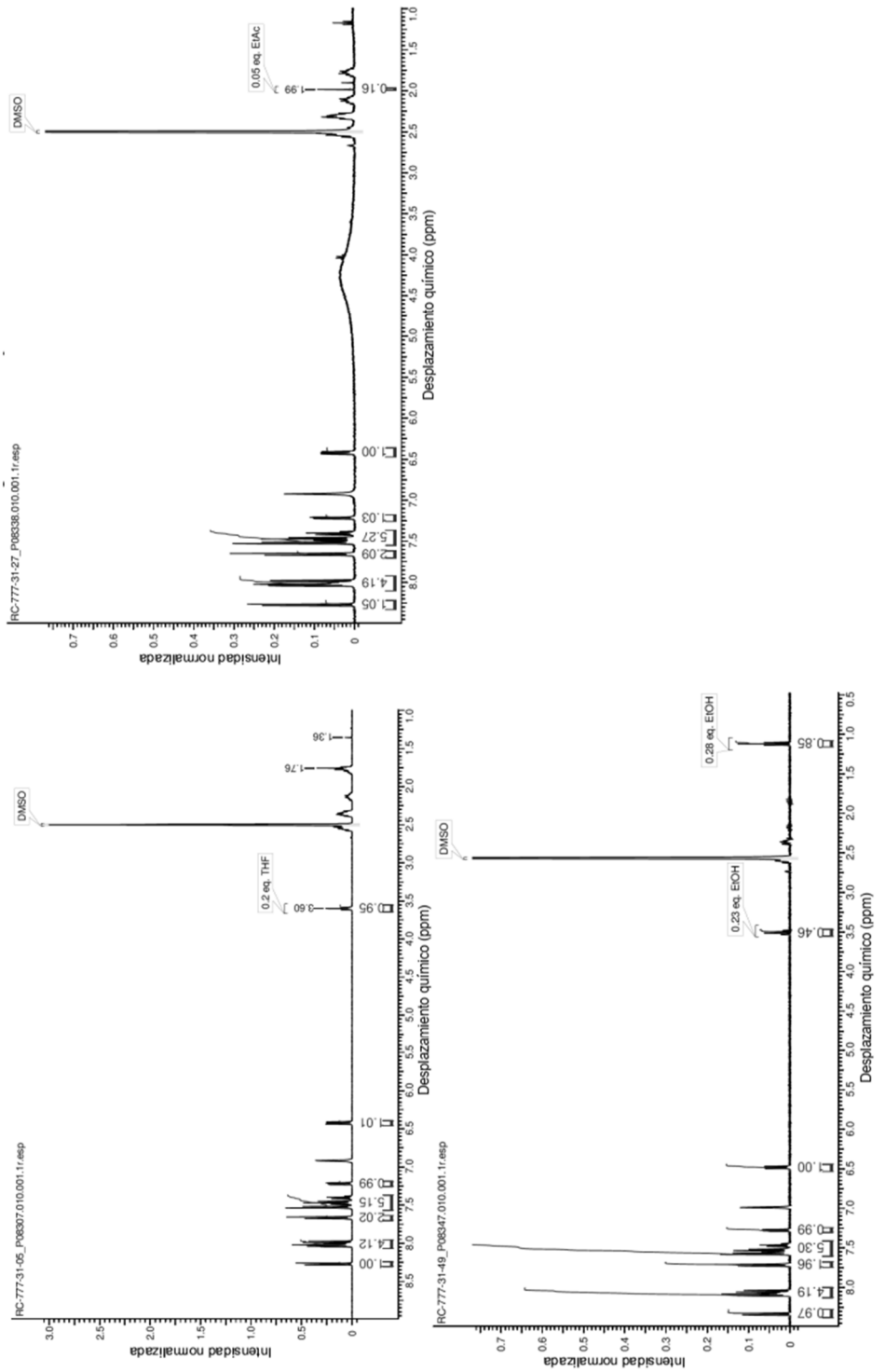

RC-777-31-48_P08346.010.001.1r.esp
0.04 eq. ácido maleico
Agua
DMSO
0.3 eq. EtOH
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-26_P08337.010.001.1r.esp
0.9 eq. ácido maleico
Agua
DMSO
EtAc
0.09 eq EtAc
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-20_P08334.010.001.1r.esp
2 eq. ácido maleico
DMSO
0.2 eq. THF
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 83


RC-777-31-27_P08338.010.001.1r.esp
DMSO
0.05 eq. EtAc
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-05_P08307.010.001.1r.esp
DMSO
0.2 eq. THF
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-49_P08347.010.001.1r.esp
DMSO
0.23 eq. EtOH
0.28 eq. EtOH
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

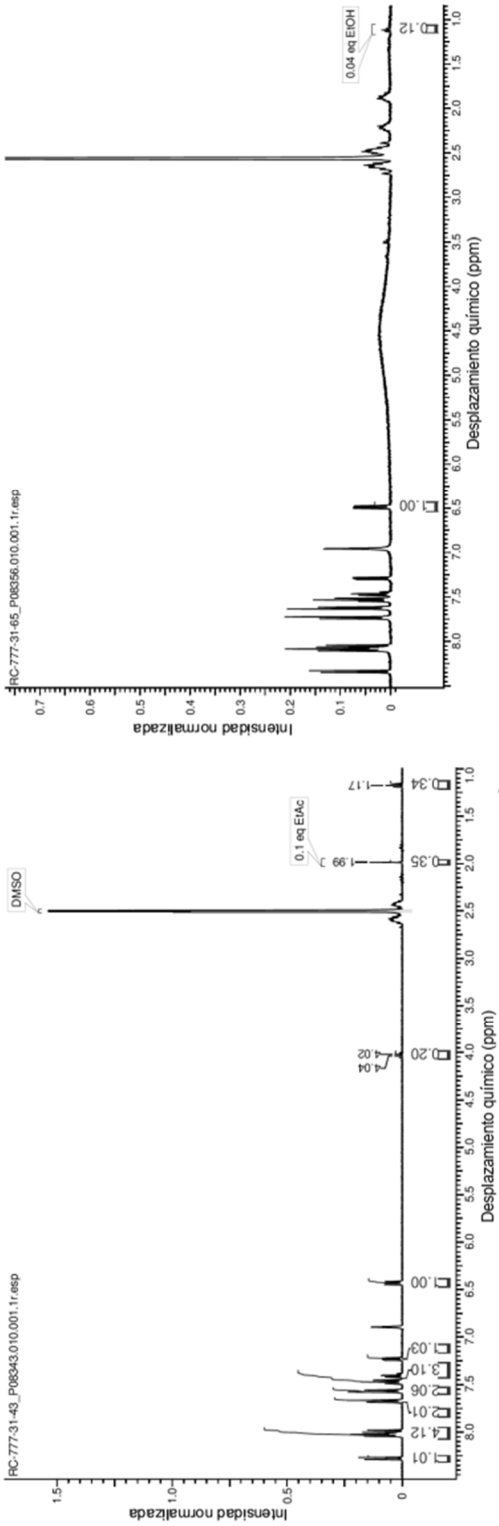

RC-777-31-65_P08356.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
0.04 eq EtOH
RC-777-31-43_P08343.010.001.1r.esp
DMSO
0.1 eq EtAc

Figura 84

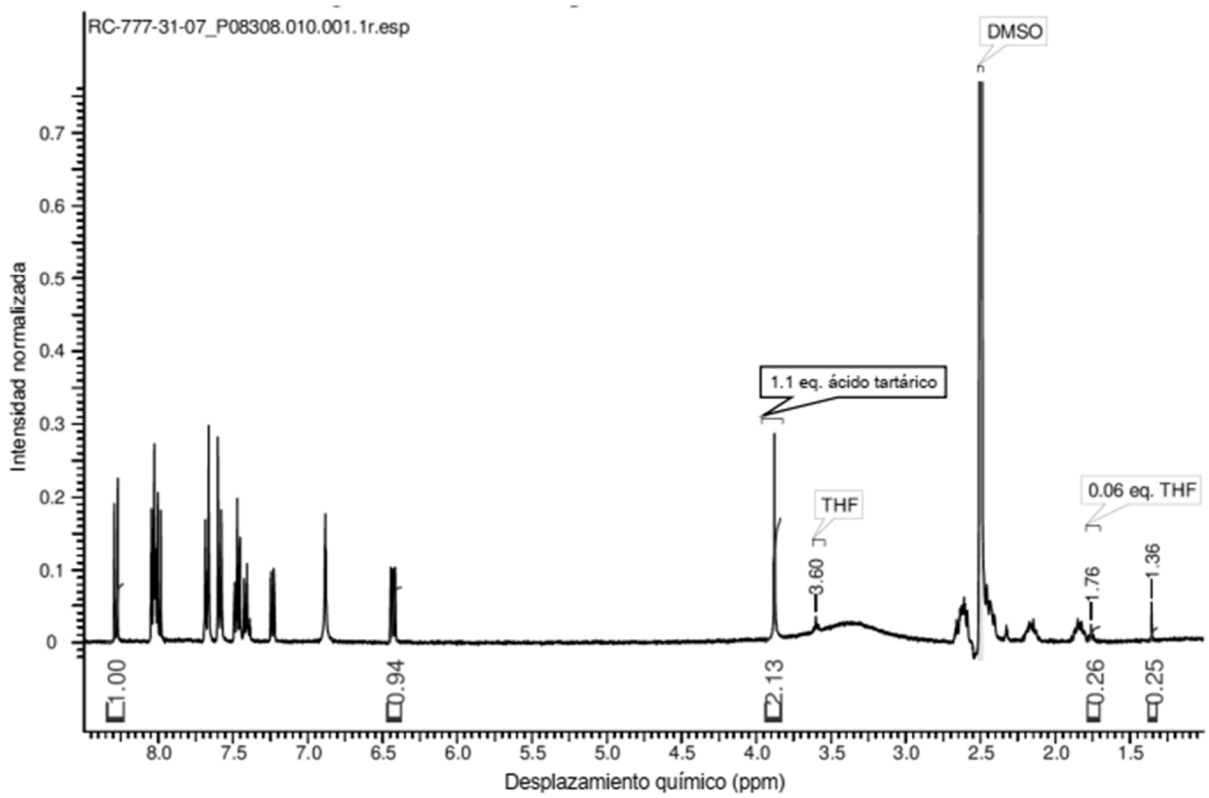

RC-777-31-07_P08308.010.001.1r.esp
DMSO
1.1 eq. ácido tartárico
THF
0.06 eq. THF
3.60
1.76
1.36
1.00
0.94
2.13
0.26
0.25
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 85

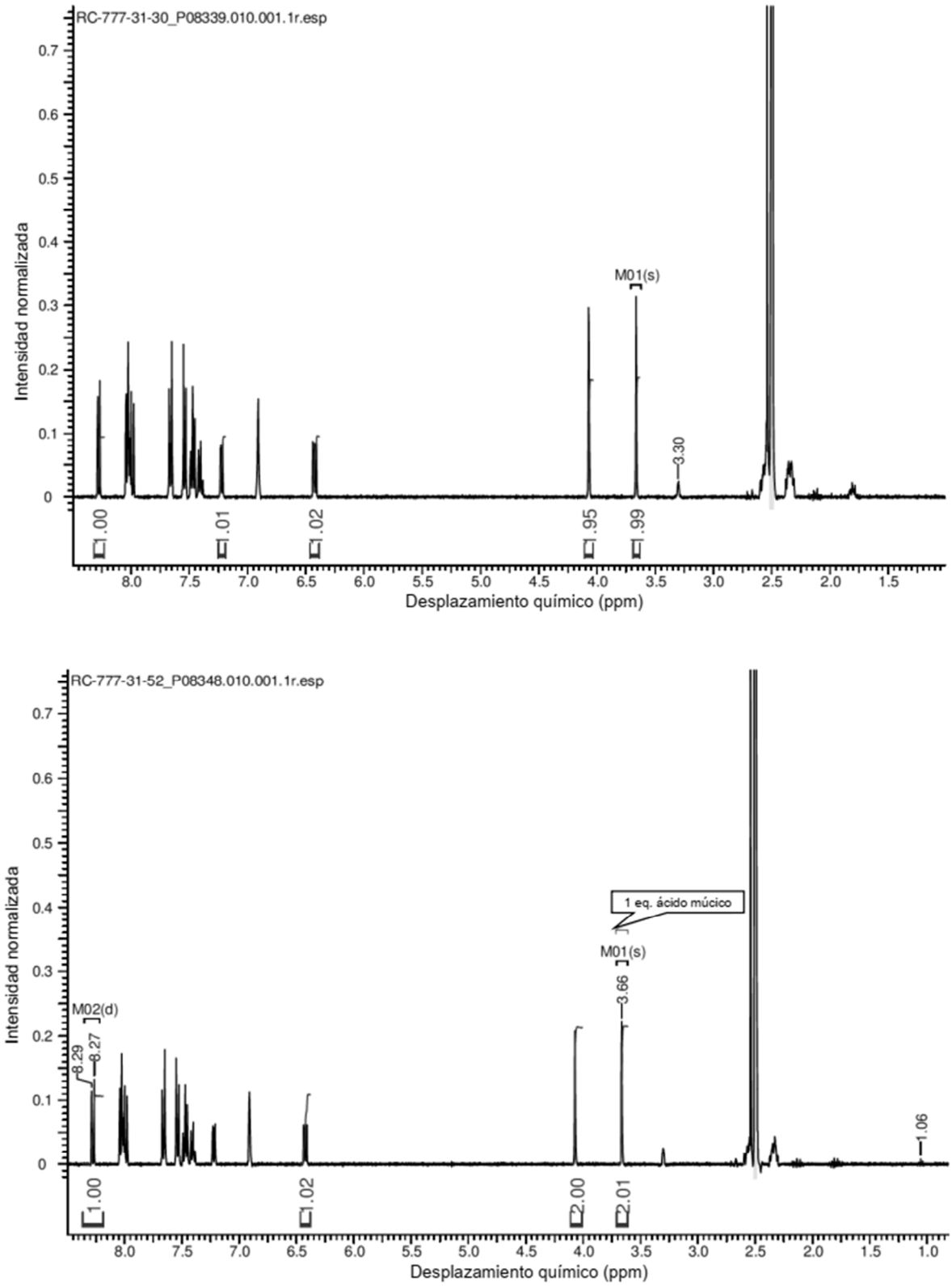

RC-777-31-30_P08339.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
M01(s)
3.30
1.00
1.01
1.02
1.95
1.99
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-52_P08348.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
1 eq. ácido múcico
M01(s)
3.66
M02(d)
8.29
8.27
1.06
1.00
1.02
2.00
2.01
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 86

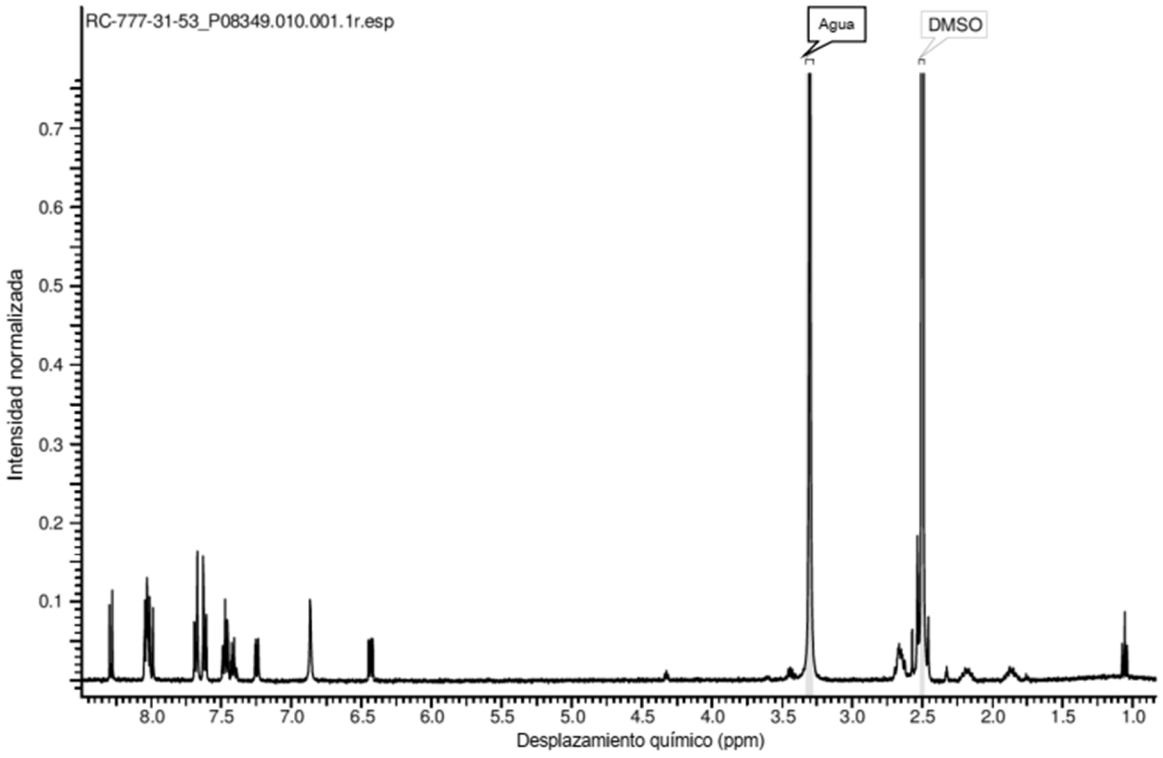


Figura 87

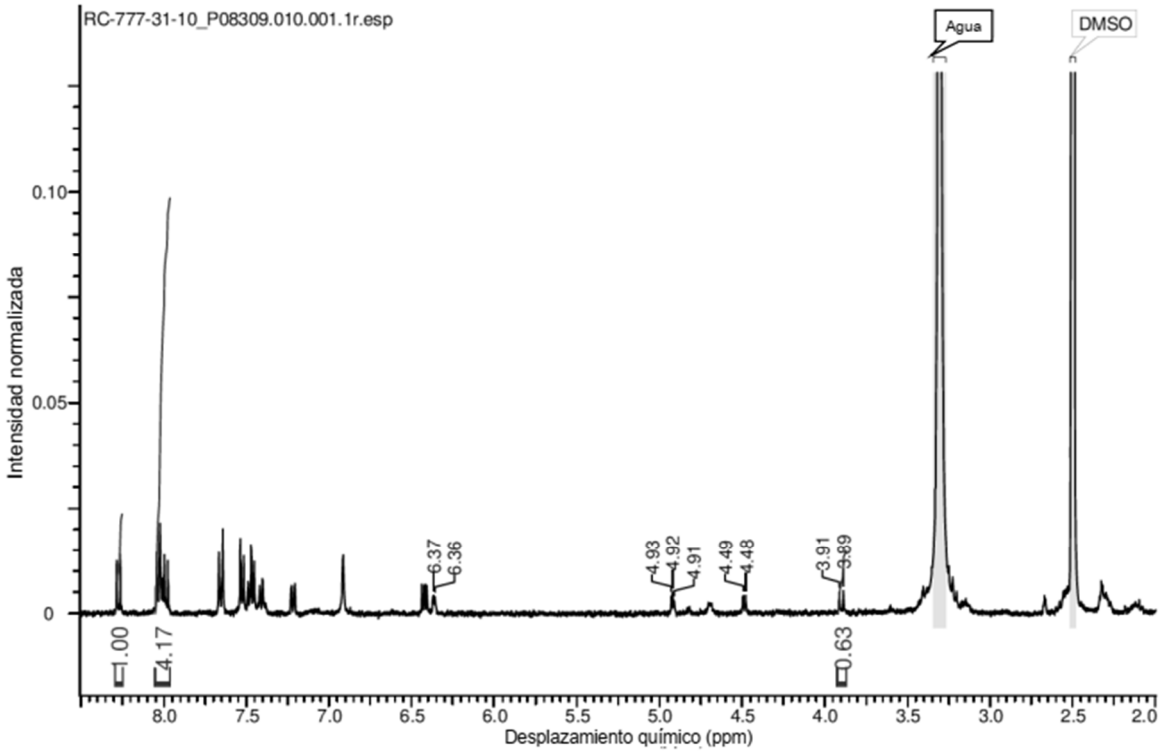


Figura 88

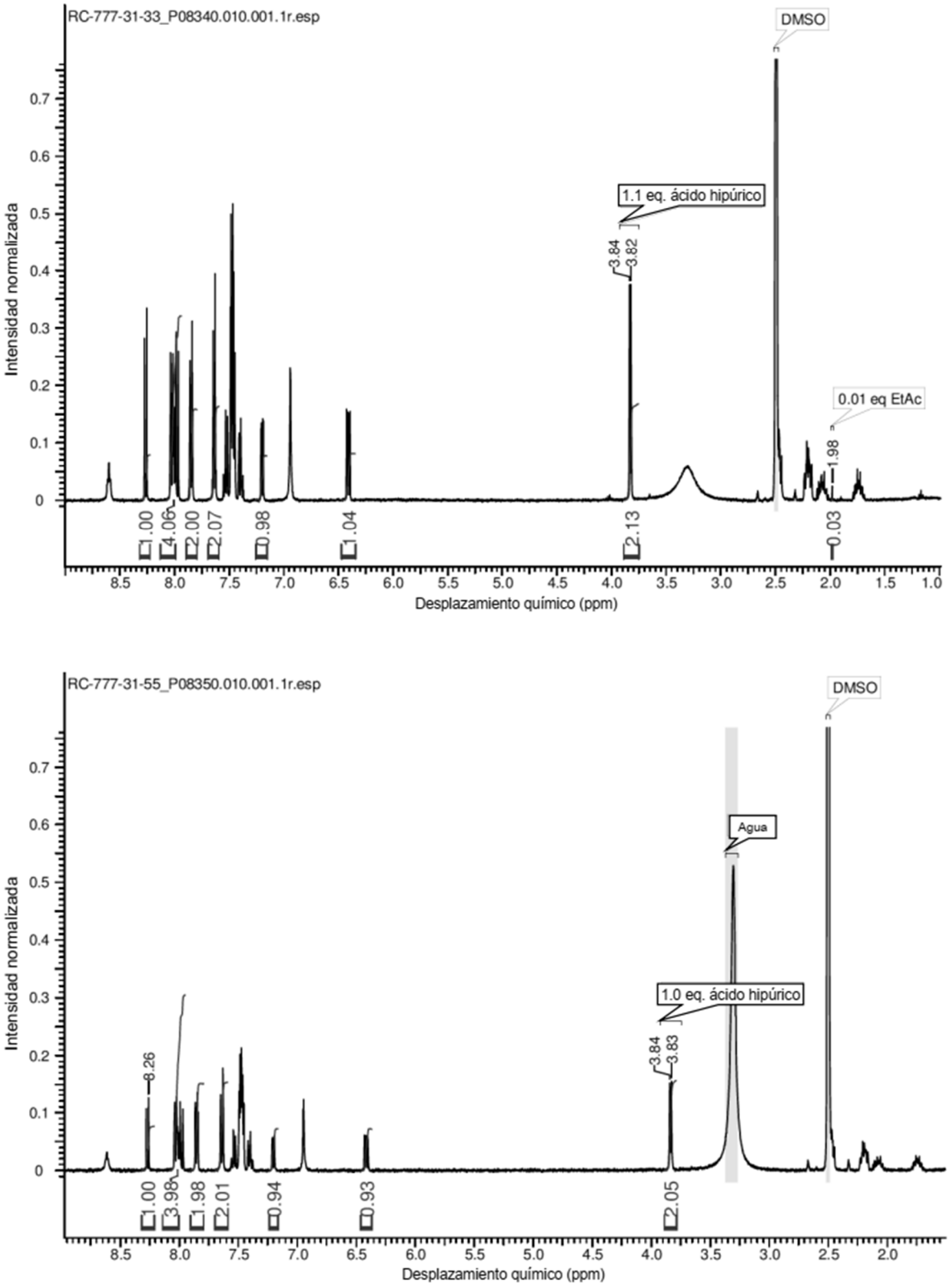

RC-777-31-33_P08340.010.001.1r.esp
DMSO
1.1 eq. ácido hipúrico
0.01 eq EtAc
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-55_P08350.010.001.1r.esp
DMSO
Agua
1.0 eq. ácido hipúrico
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 89

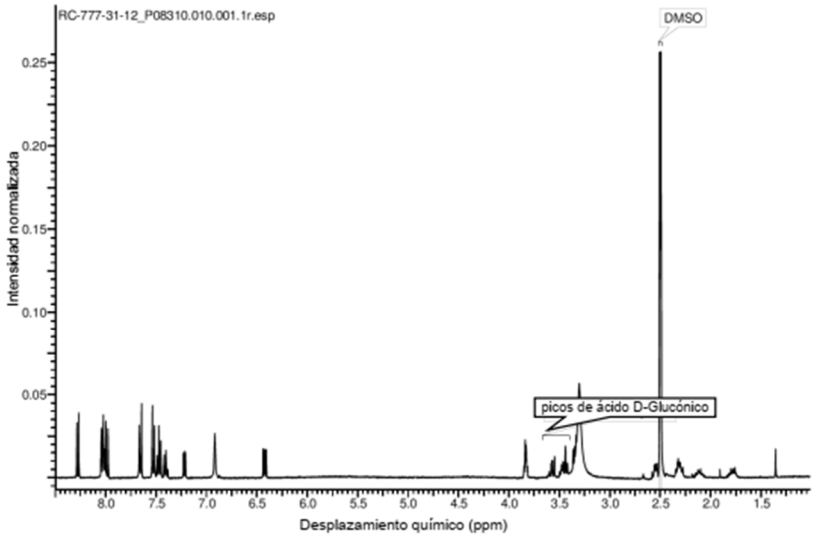


Figura 90

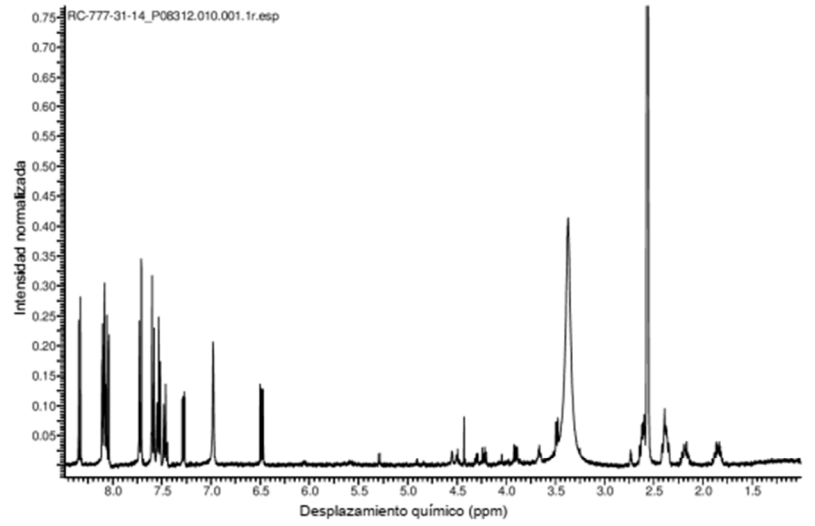


Figura 91

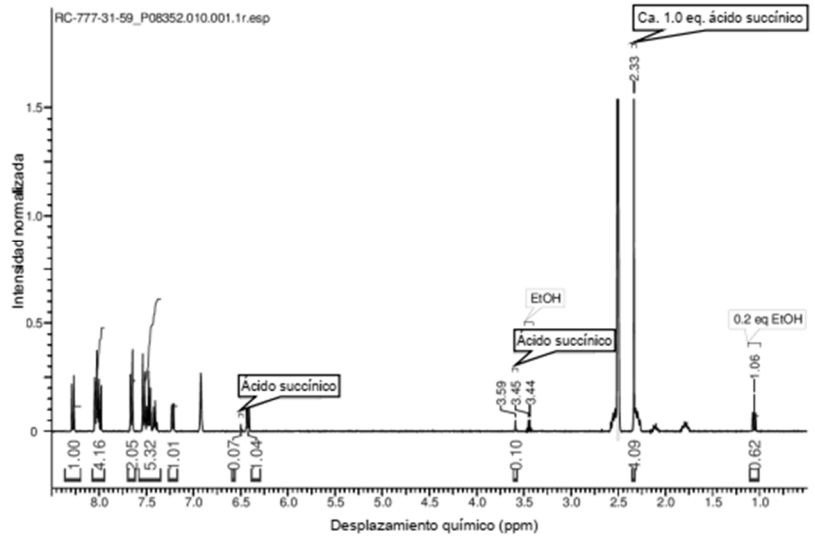


Figura 92

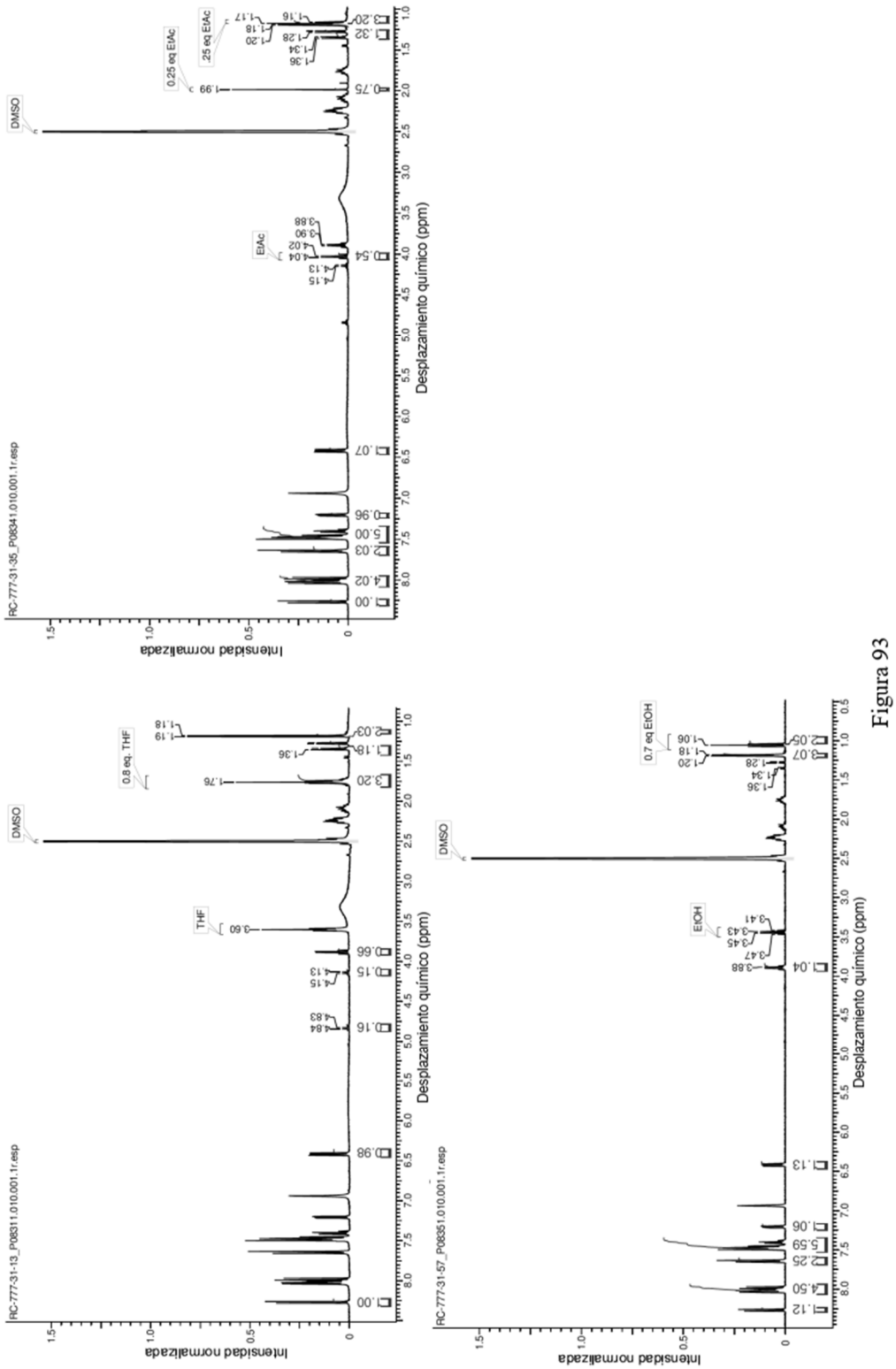

RC-777-31-35_P08341.010.001.1r.esp
DMSO
0.25 eq EtAc
.25 eq EtAc
EtAc
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-13_P08311.010.001.1r.esp
DMSO
0.8 eq. THF
THF
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
RC-777-31-57_P08351.010.001.1r.esp
DMSO
0.7 eq EtOH
EtOH
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 93

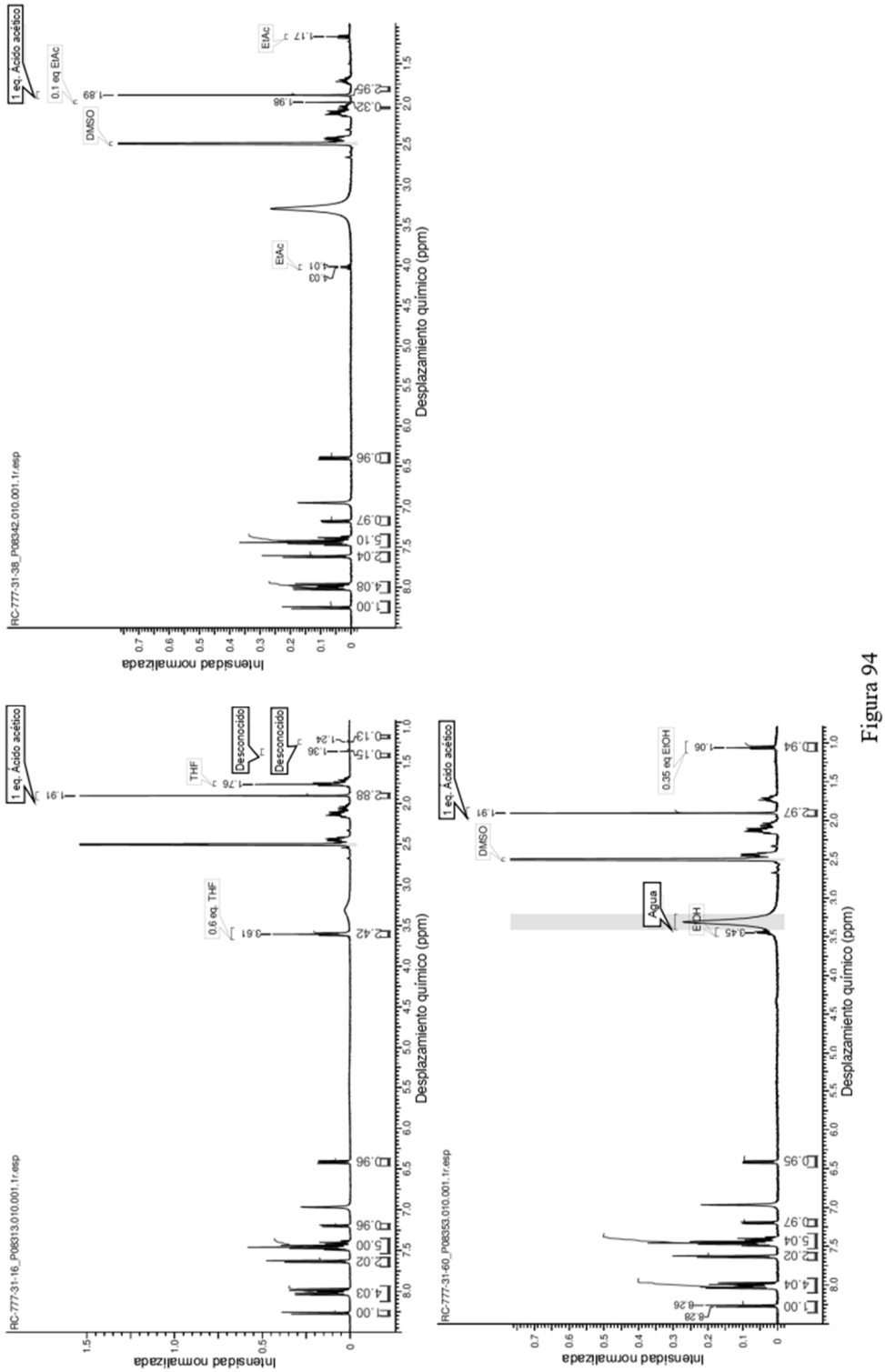

1 eq. Ácido acético
0.1 eq EtAc
DMSO
EtAc
RC-777-31-38_P08342.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
1 eq. Ácido acético
0.6 eq. THF
THF
Desconocido
Desconocido
RC-777-31-16_P08313.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)
1 eq. Ácido acético
DMSO
0.35 eq EtOH
Agua
EtOH
RC-777-31-60_P08353.010.001.1r.esp
Intensidad normalizada
Desplazamiento químico (ppm)

Figura 94

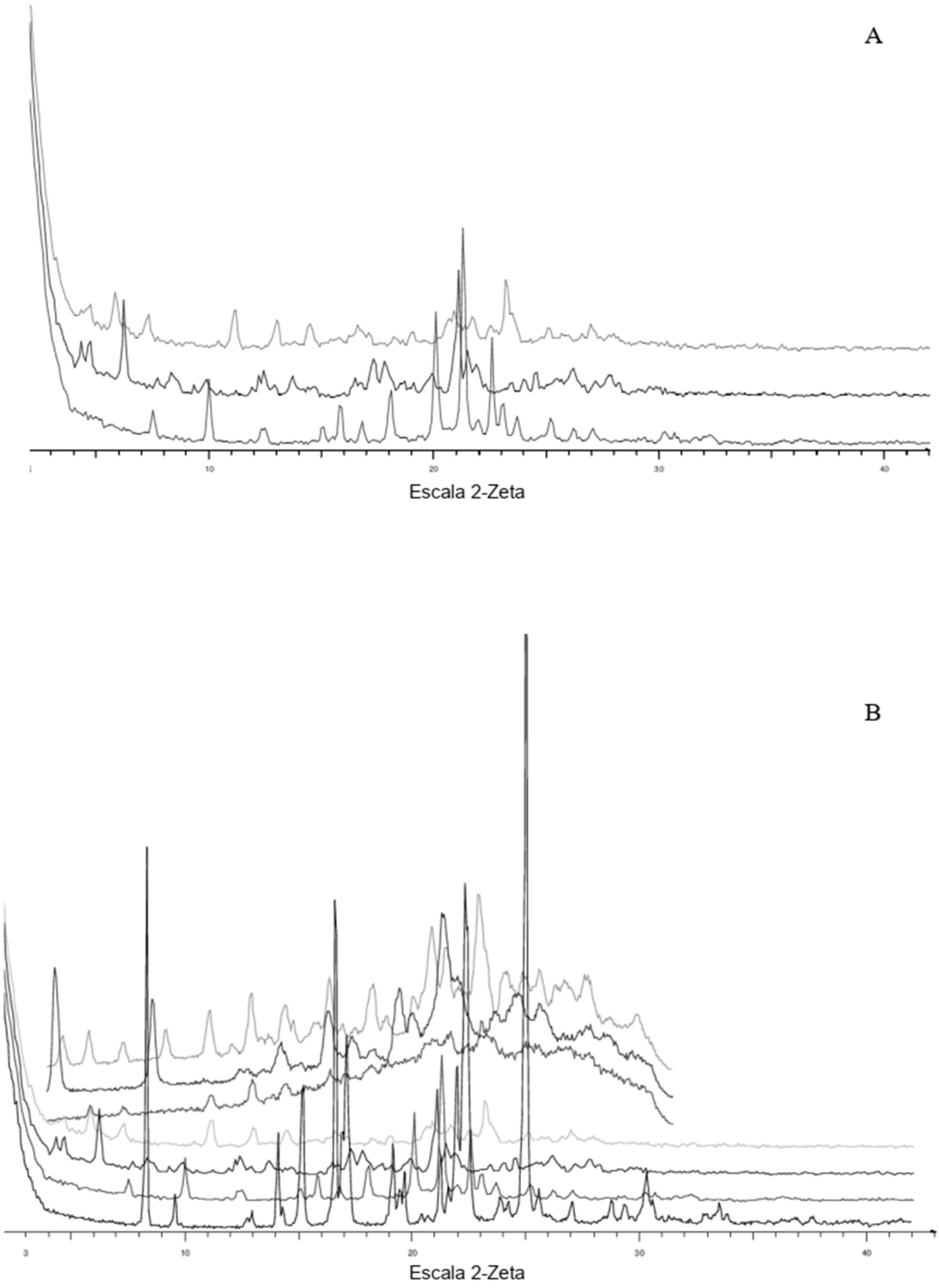


Figura 95

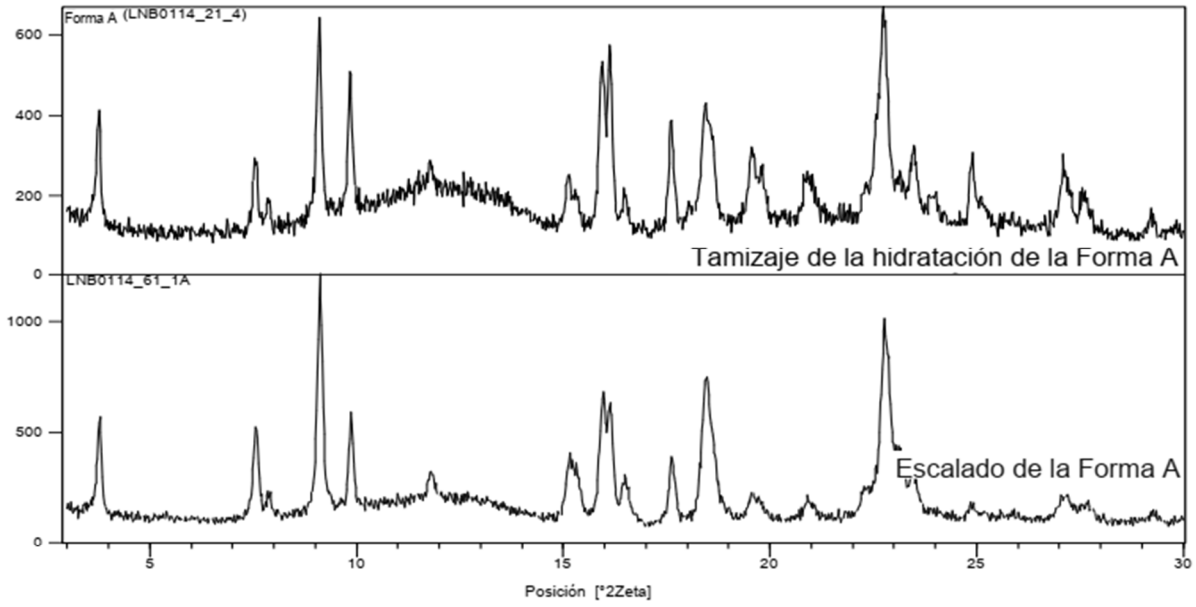


Figura 96

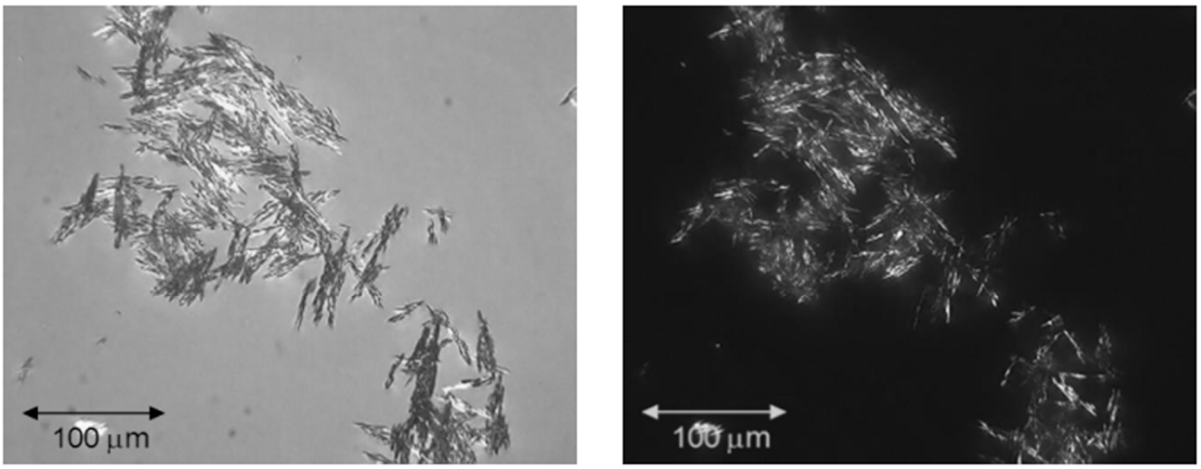


Figura 97

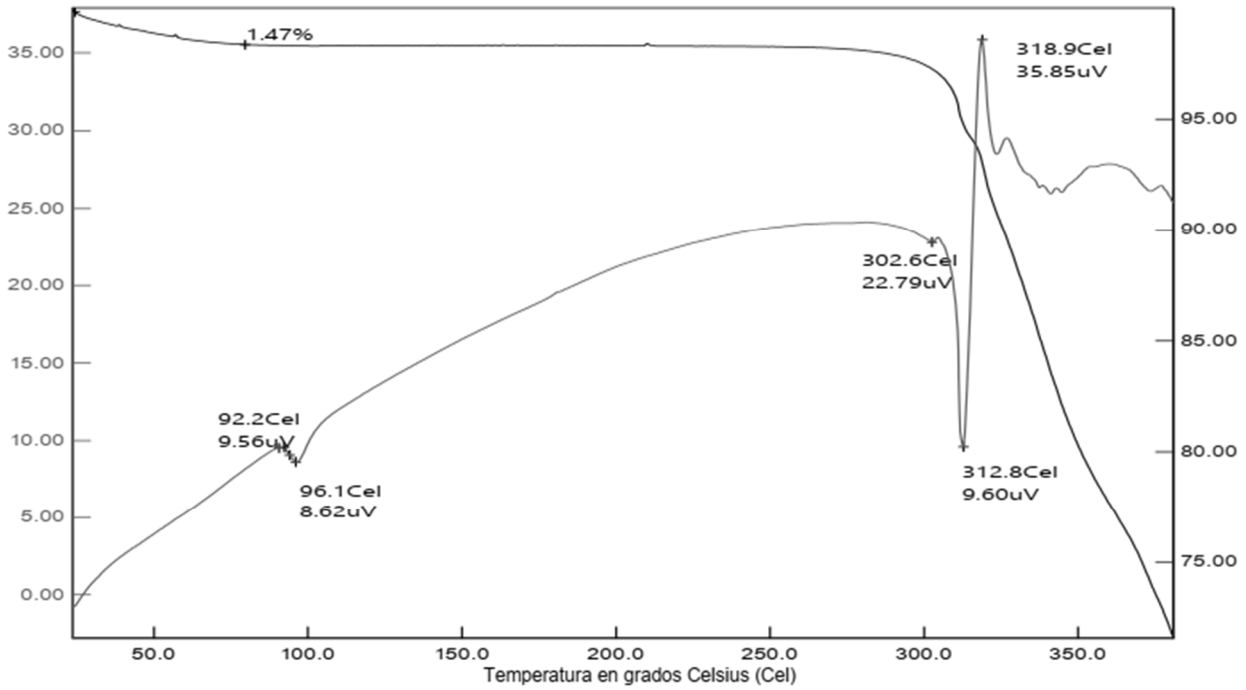


Figura 98

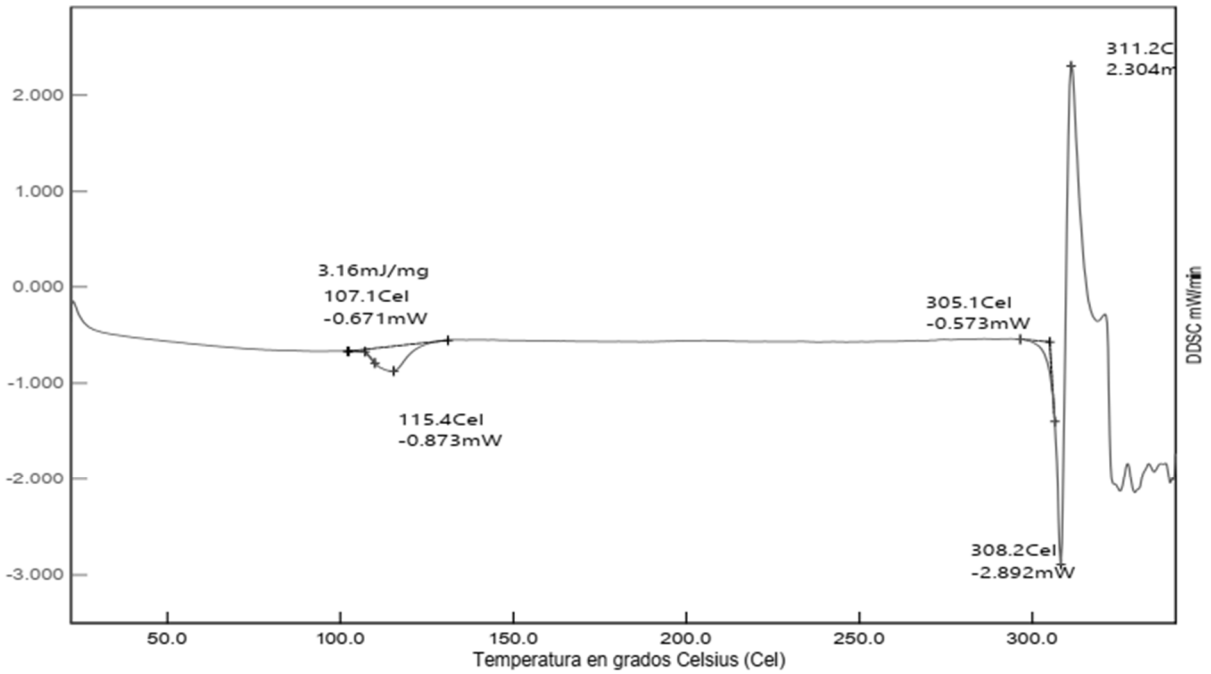


Figura 99

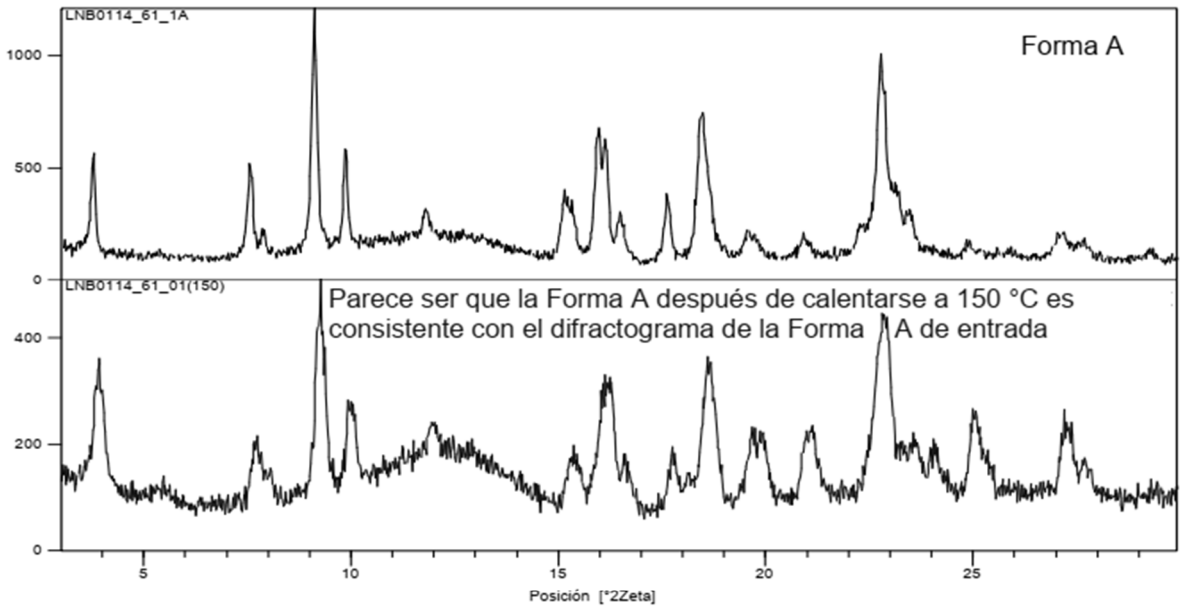


Figura 100

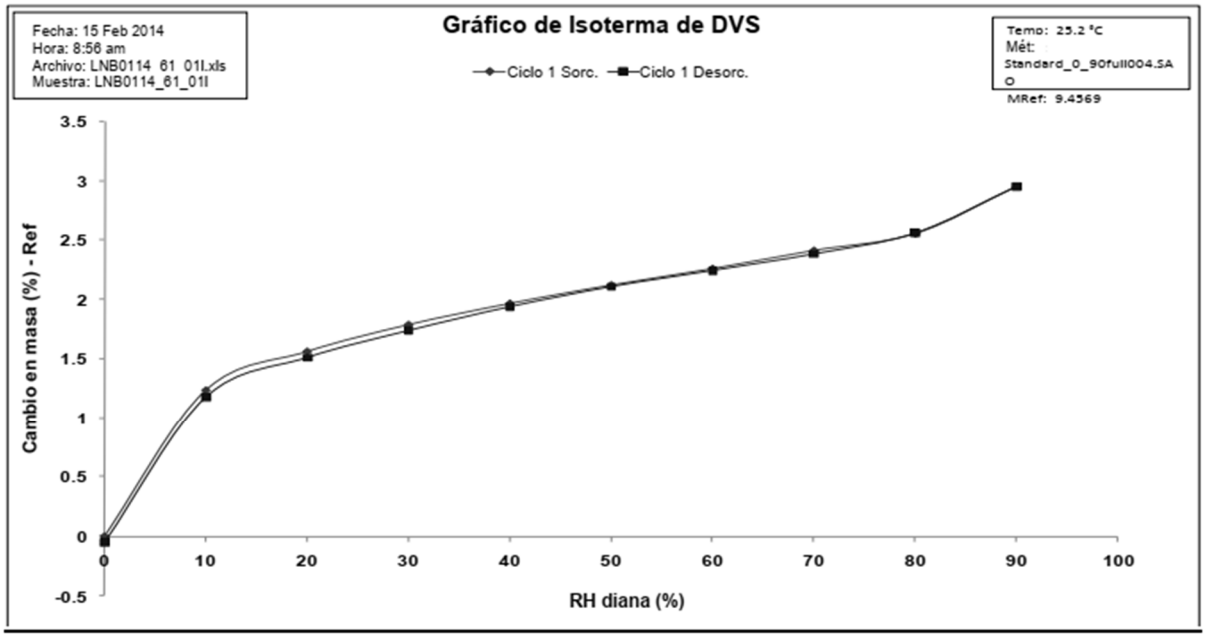


Figura 101

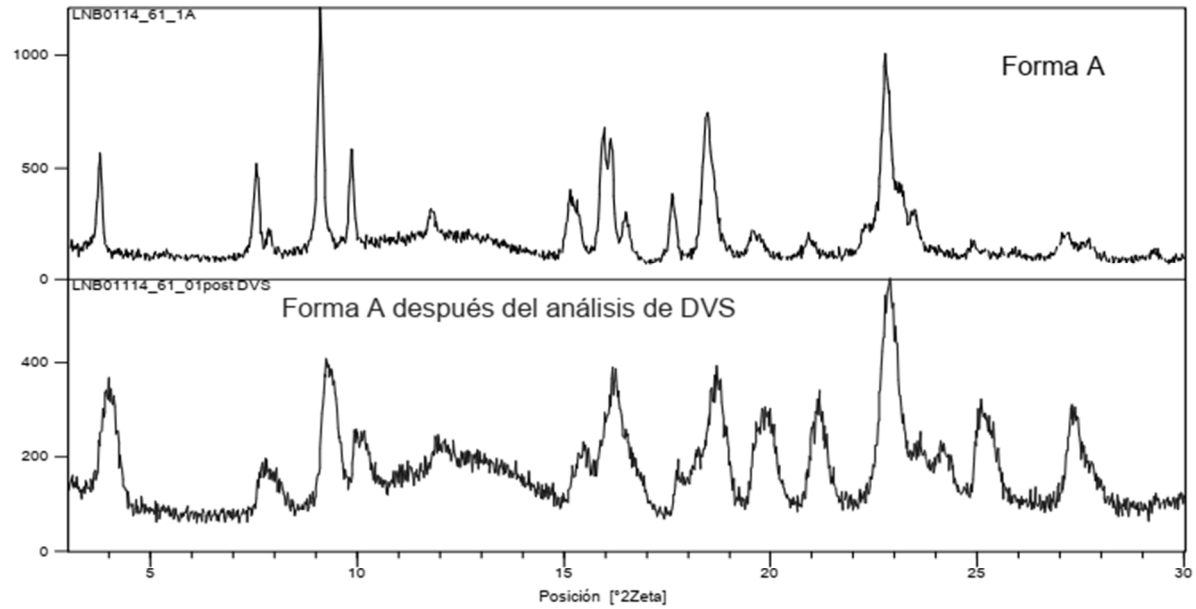


Figura 102

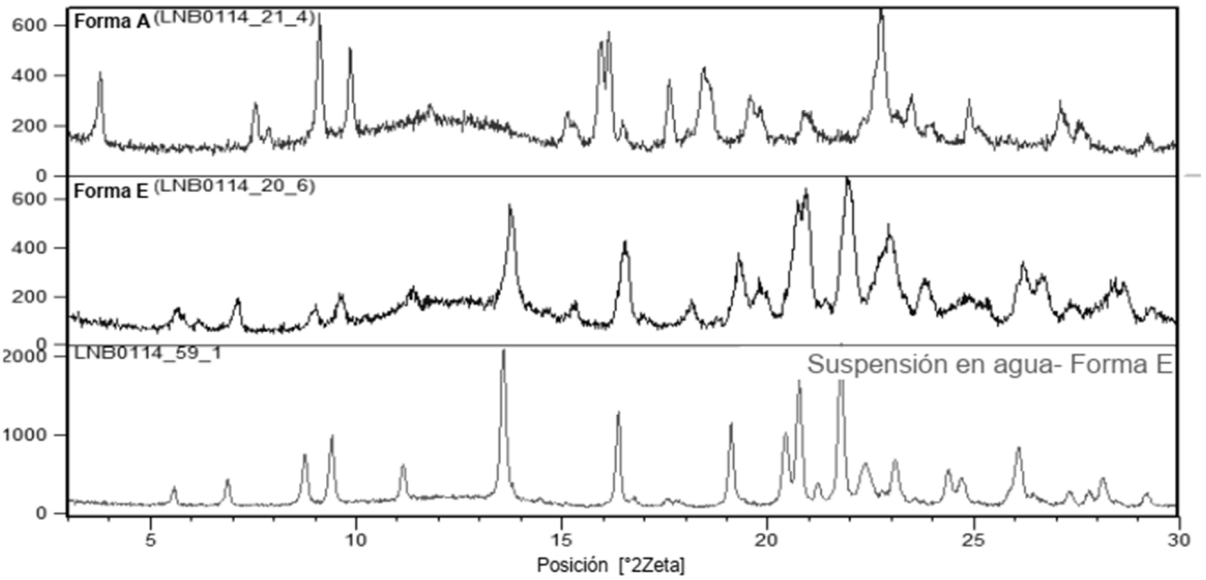
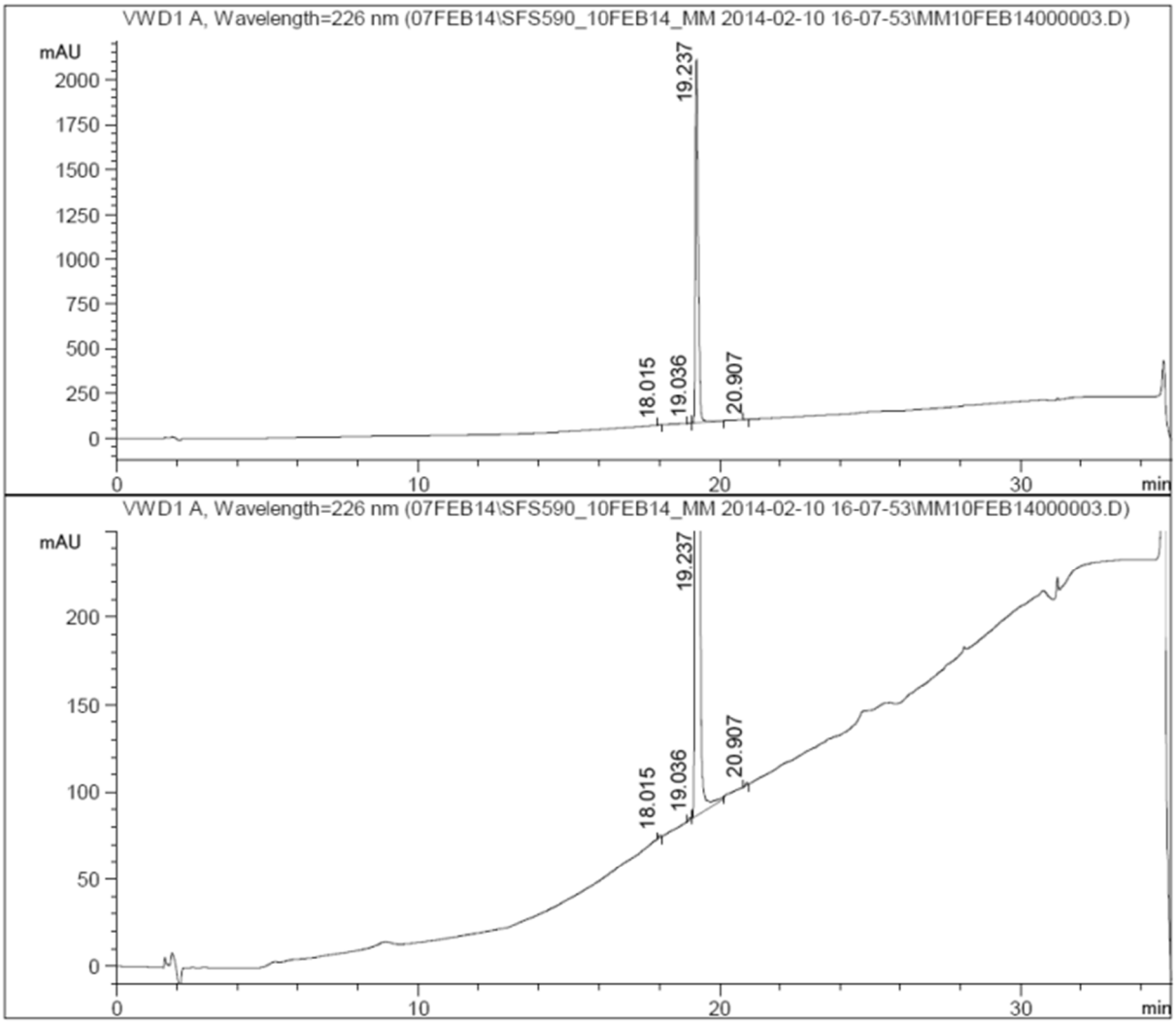
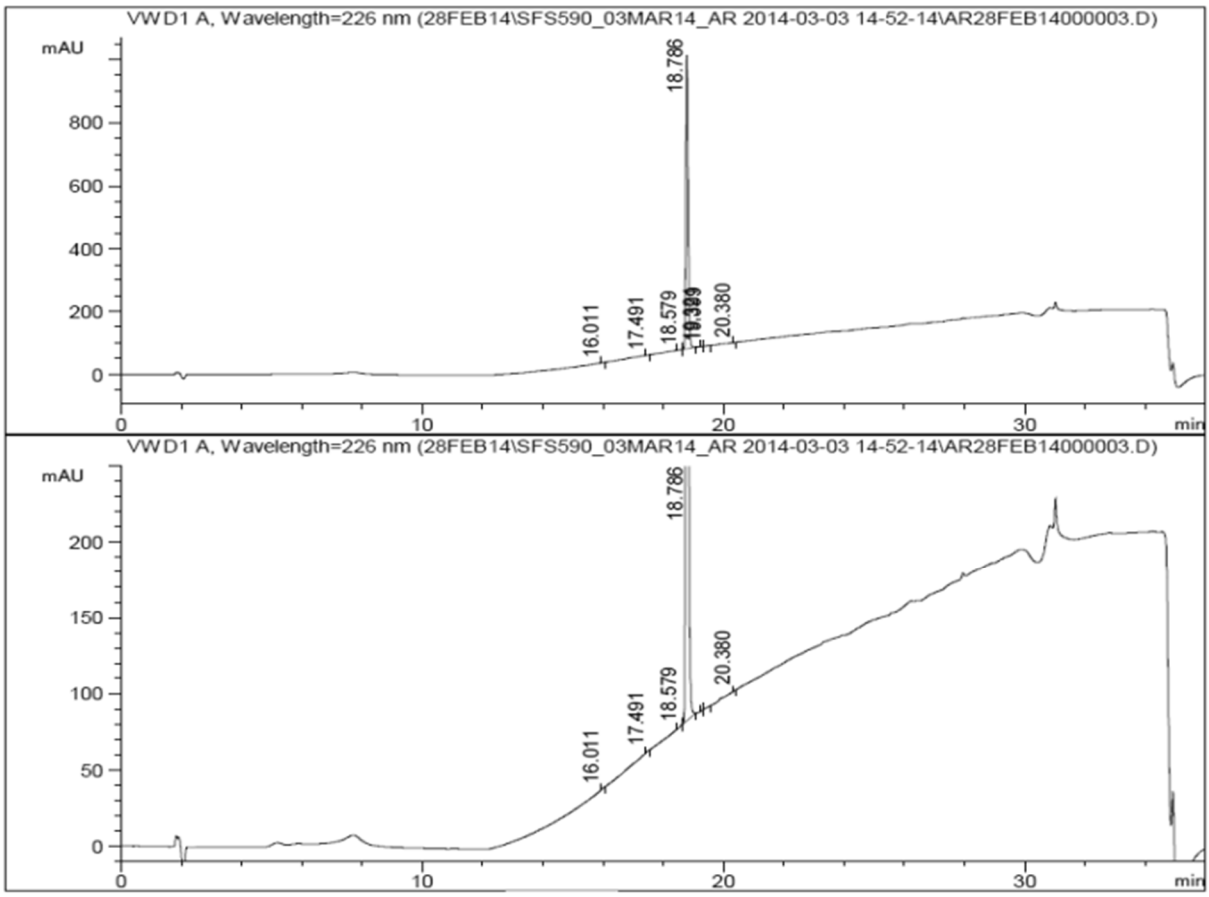


Figura 103



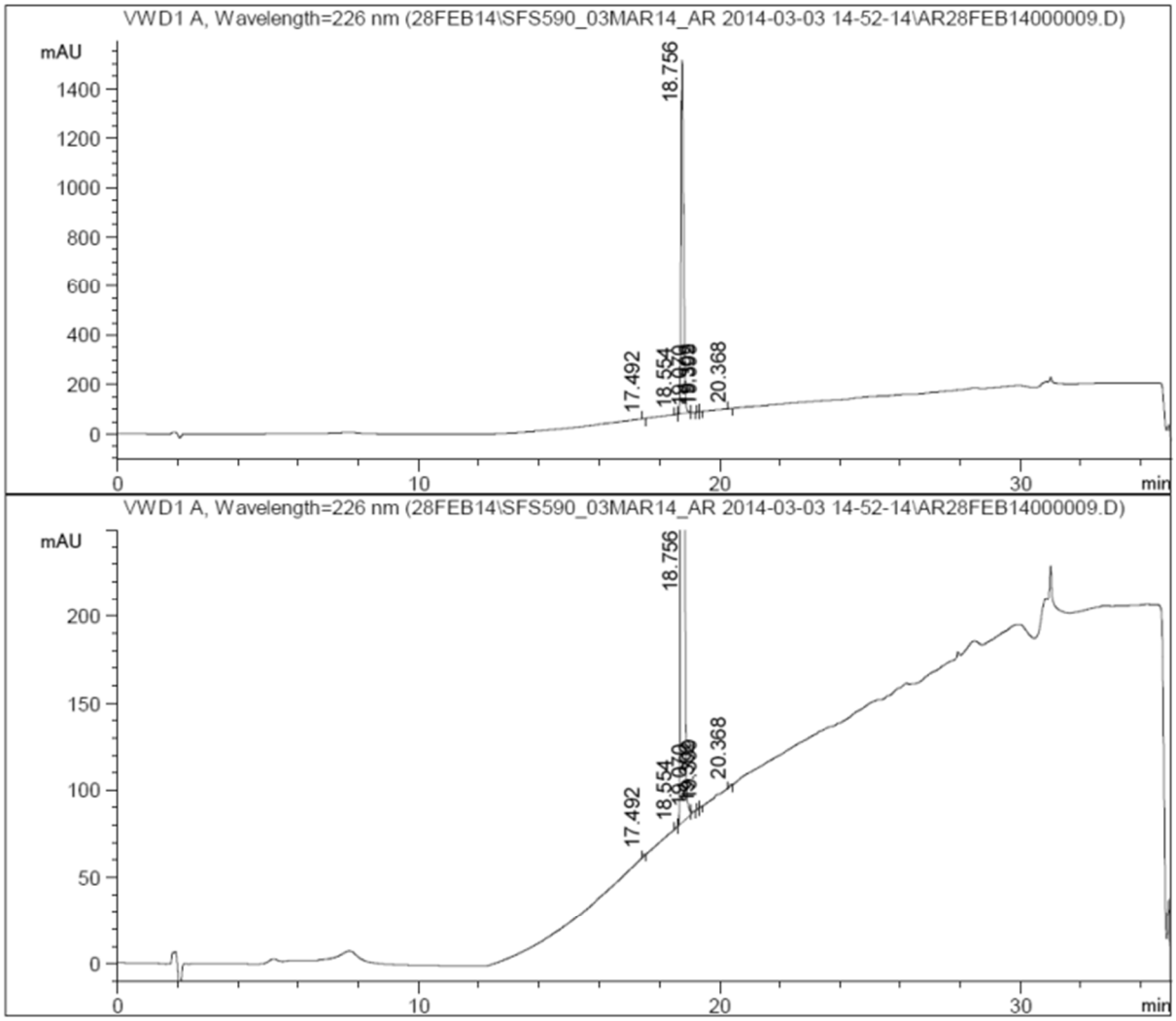
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	18.015	MM		8.71218	0.065	1.340
2	19.036	MF		6.11782	0.046	377.553
3	19.237	MF		1.33977e4	99.826	0.000
4	20.907	FM		8.48878	0.063	1.448

Figura 104



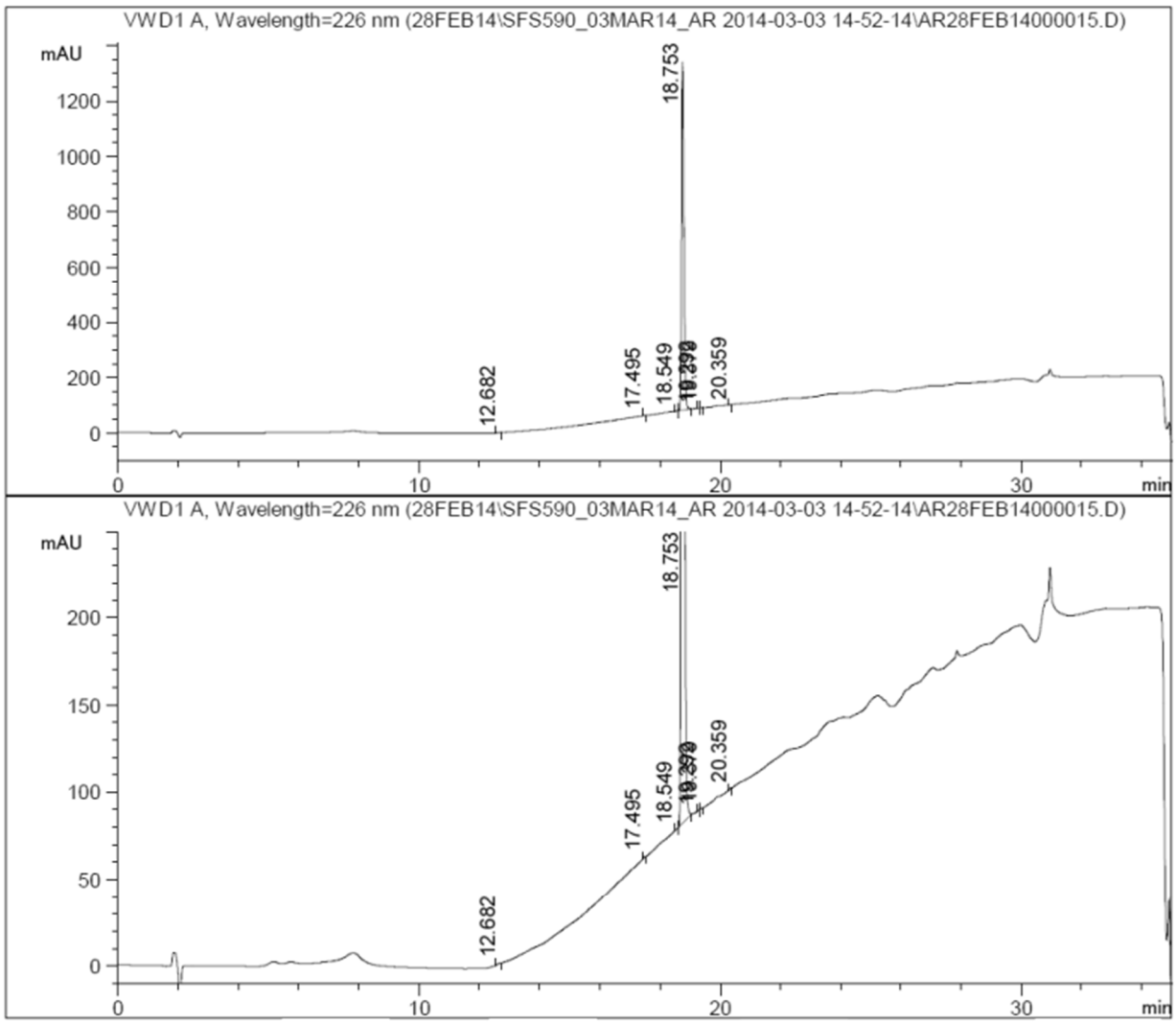
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.011	MM		1.03083	0.021	0.000
2	17.491	MM		2.17182	0.044	0.000
3	18.579	MF		2.42781	0.049	0.000
4	18.786	FM		4935.77197	99.756	0.768
5	19.321	MF		1.04574	0.021	0.000
6	19.399	FM		2.49167	0.050	0.000
7	20.380	MM		2.91247	0.059	2.582

Figura 105



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.492	MM		5.79570	0.070	1.882
2	18.554	MM		2.77713	0.034	0.000
3	18.756	MF		8224.60840	99.739	0.687
4	19.070	FM		5.61424	0.068	0.000
5	19.302	MF		0.63376	0.008	0.000
6	19.399	FM		1.29876	0.016	0.000
7	20.368	MM		5.40465	0.066	1.930

Figura 106



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	12.682	MM		3.79511	0.054	3.298
2	17.495	MM		3.31481	0.047	3.223
3	18.549	MM		1.53989	0.022	0.000
4	18.753	MM		6998.96338	99.791	0.713
5	19.292	MF		1.20210	0.017	0.000
6	19.379	FM		1.27392	0.018	0.000
7	20.359	MM		3.54148	0.050	2.502

Figura 107

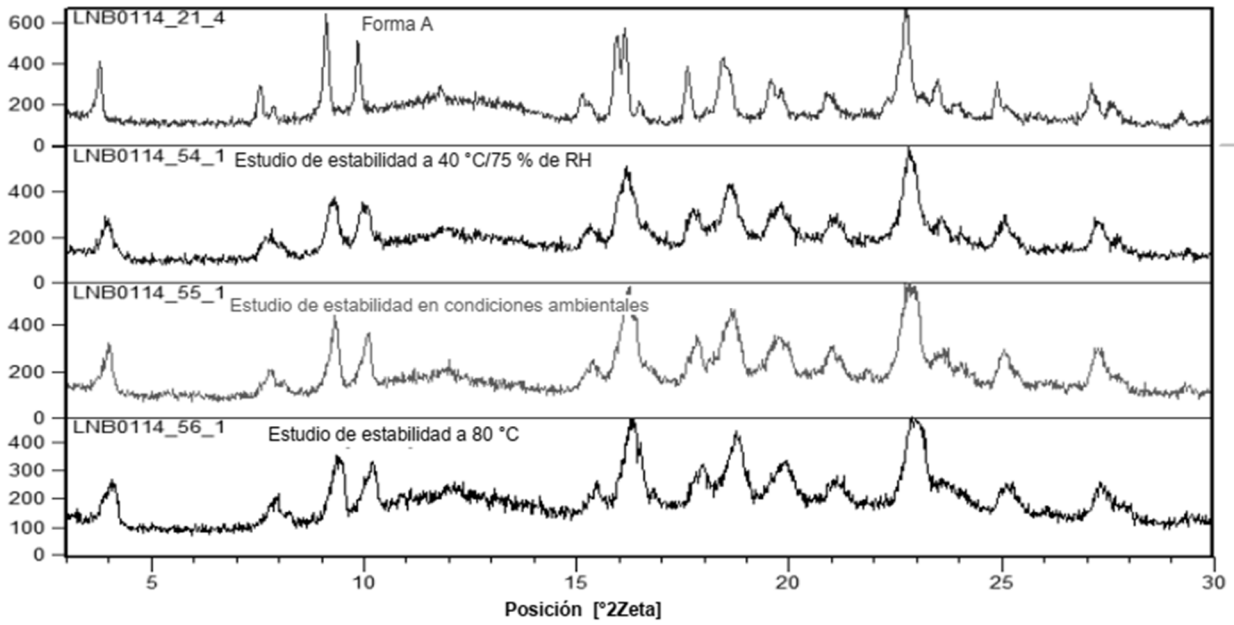


Figura 108

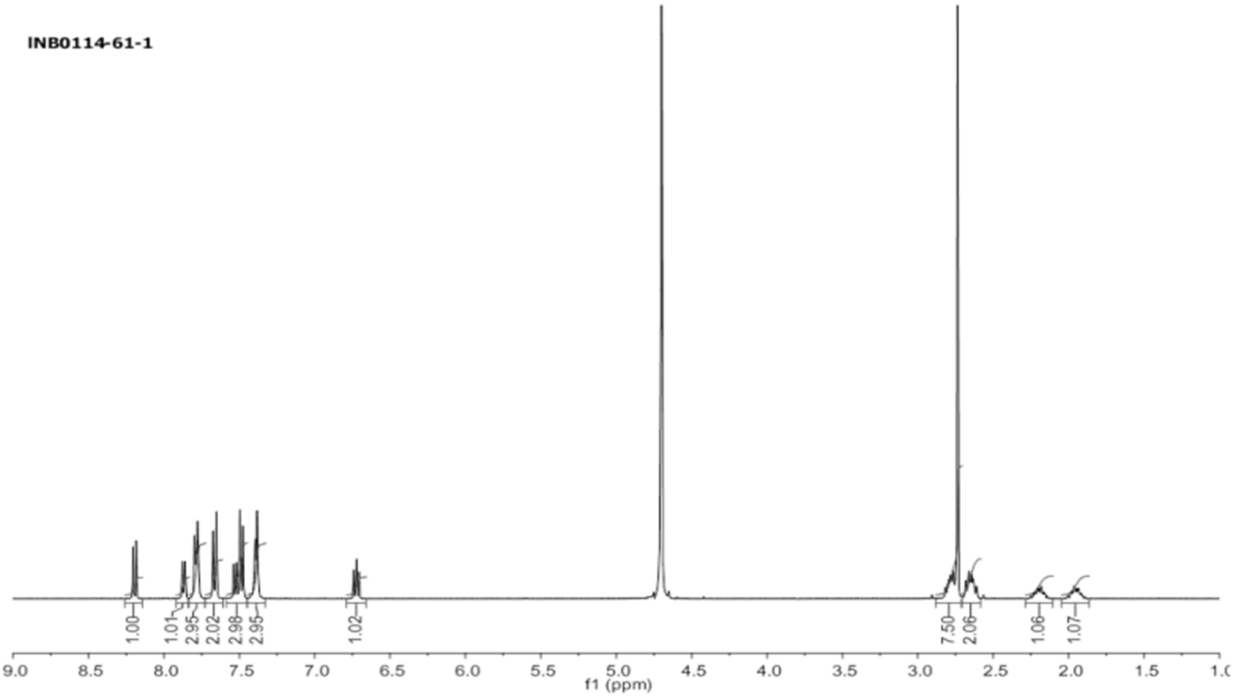


Figura 109

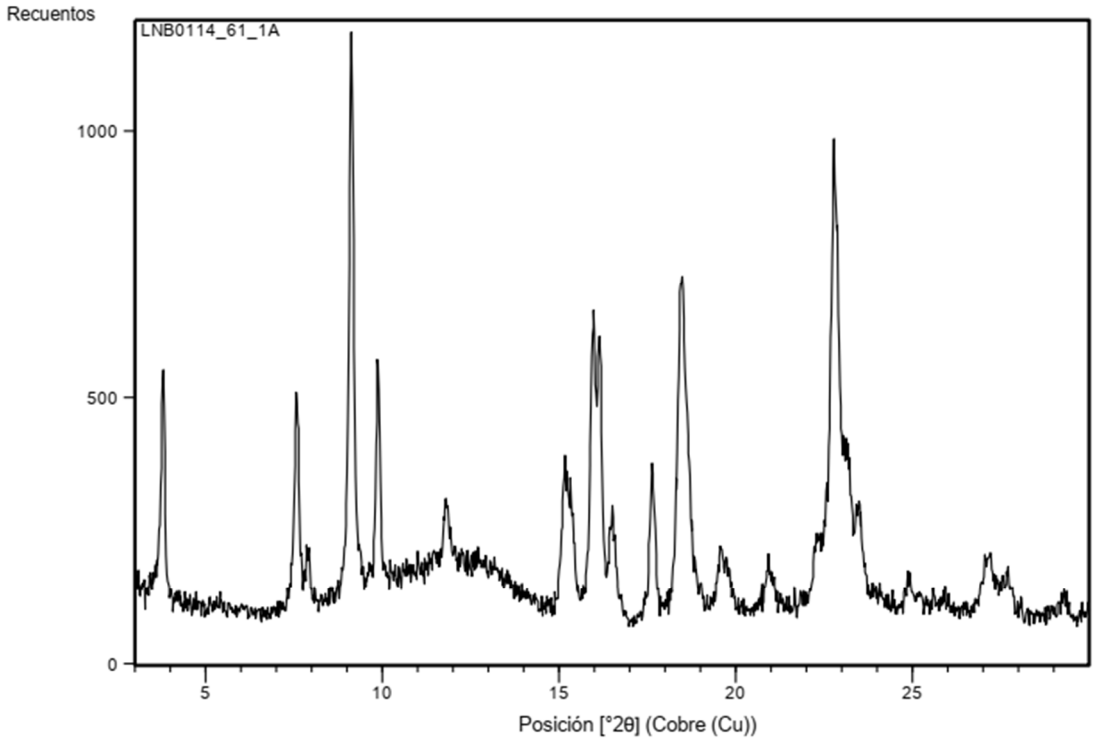


Figura 110

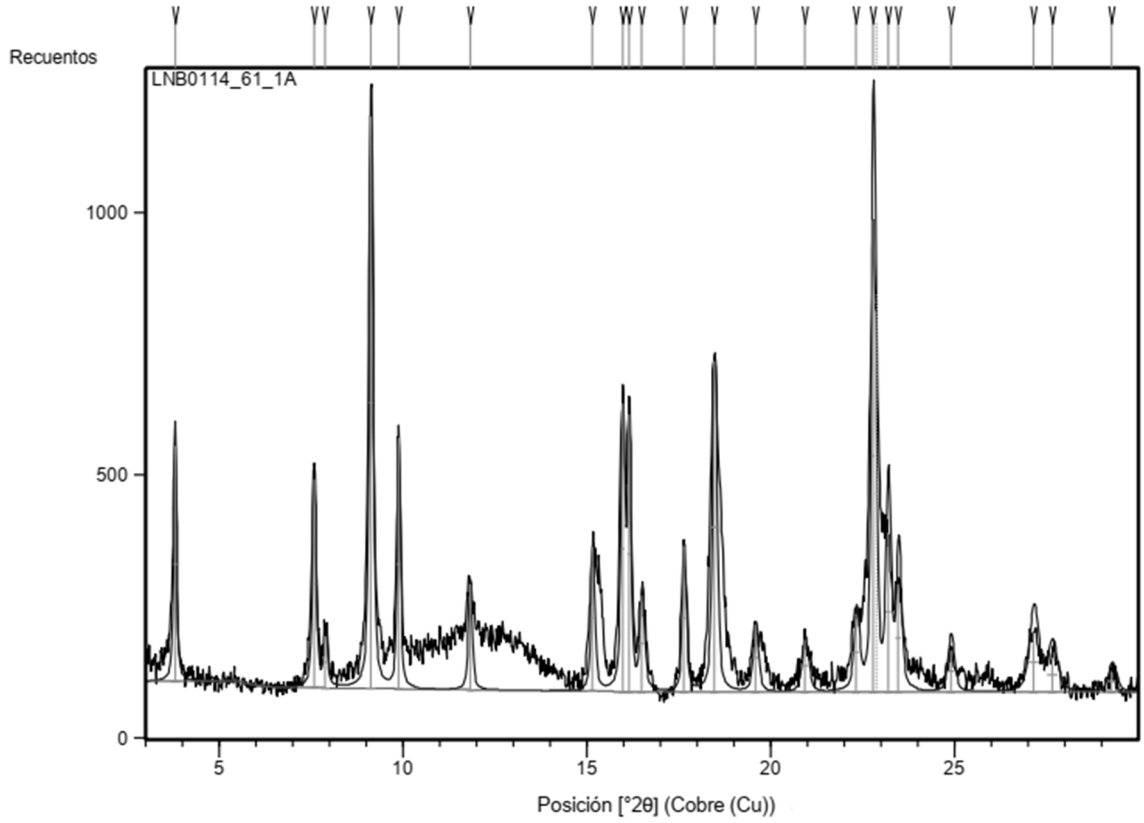


Figura 111

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
3,7941	457,45	41,17
7,5782	404,98	36,45
7,8851	100,08	9,01
9,1234	1111,00	100,00
9,8745	486,99	43,83
11,8166	206,75	18,61
15,1479	280,98	25,29
15,9642	559,19	50,33
16,1378	538,59	48,48
16,4881	188,75	16,99
17,6322	284,66	25,62
18,4603	642,94	57,87
19,5760	130,31	11,73
20,9246	101,96	9,18
22,3197	152,01	13,68
22,7806	917,35	82,57
22,8709	770,35	69,34
23,1823	309,89	27,89
23,4652	211,40	19,03
24,8874	79,96	7,20
27,1402	115,37	10,38
27,6424	67,32	6,06
29,2701	41,11	3,70

Figura 112

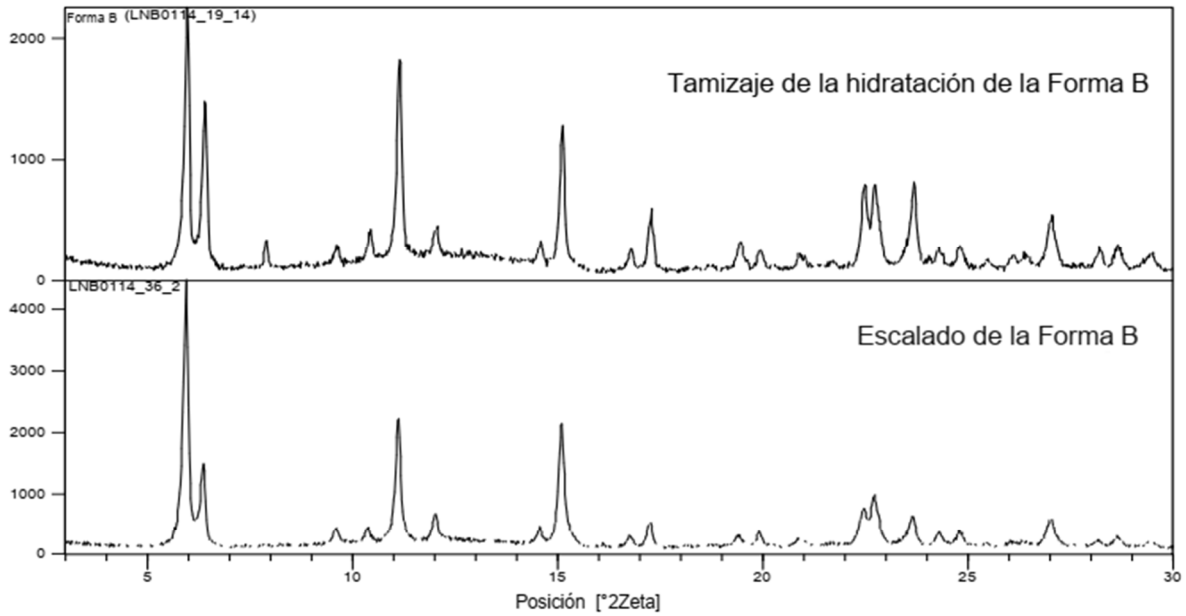


Figura 113

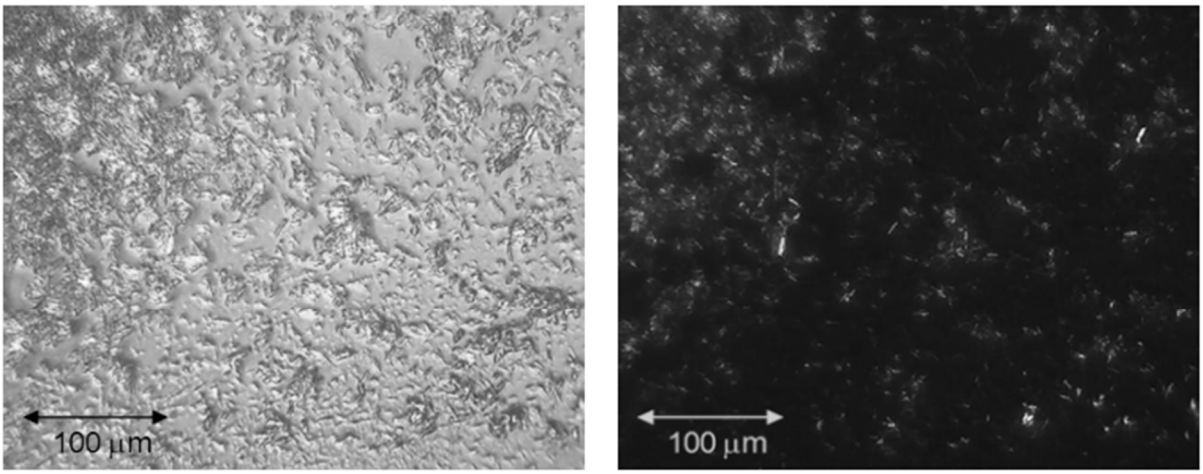


Figura 114

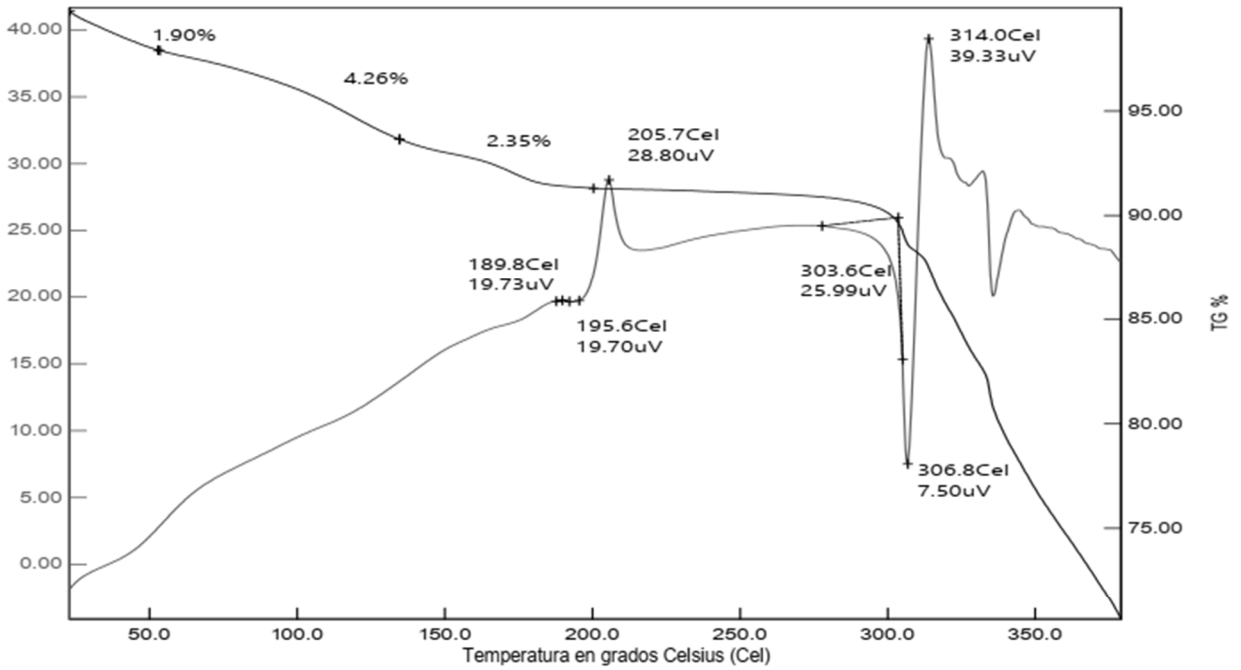


Figura 115

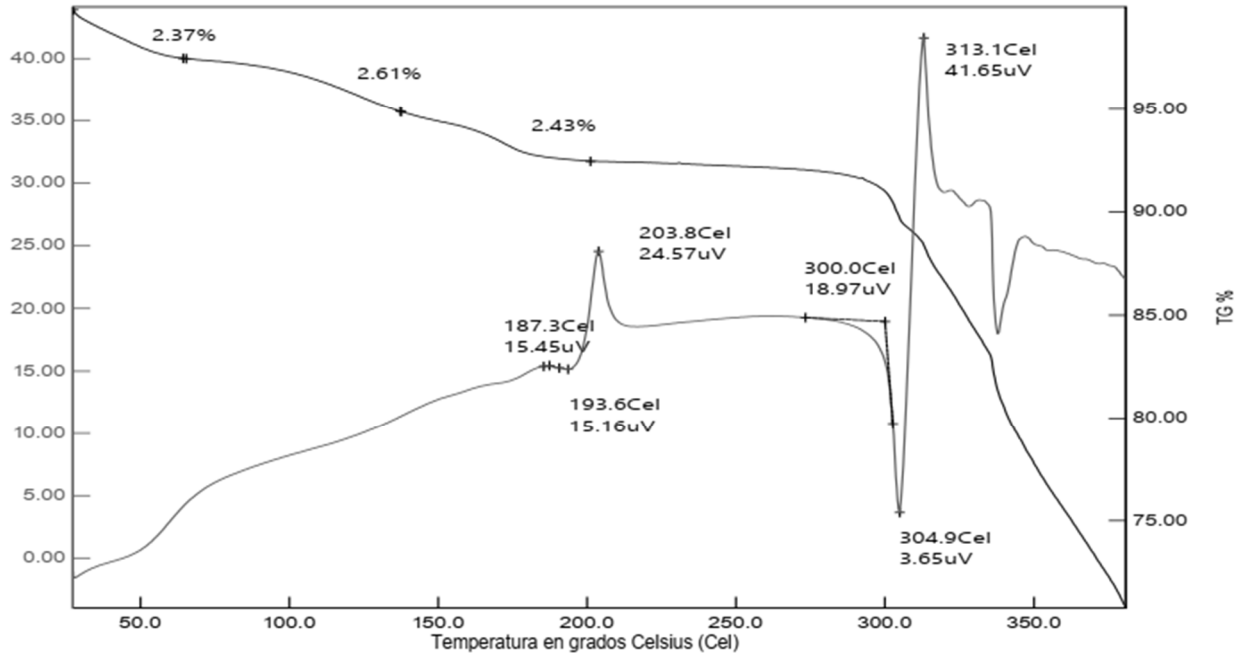


Figura 116

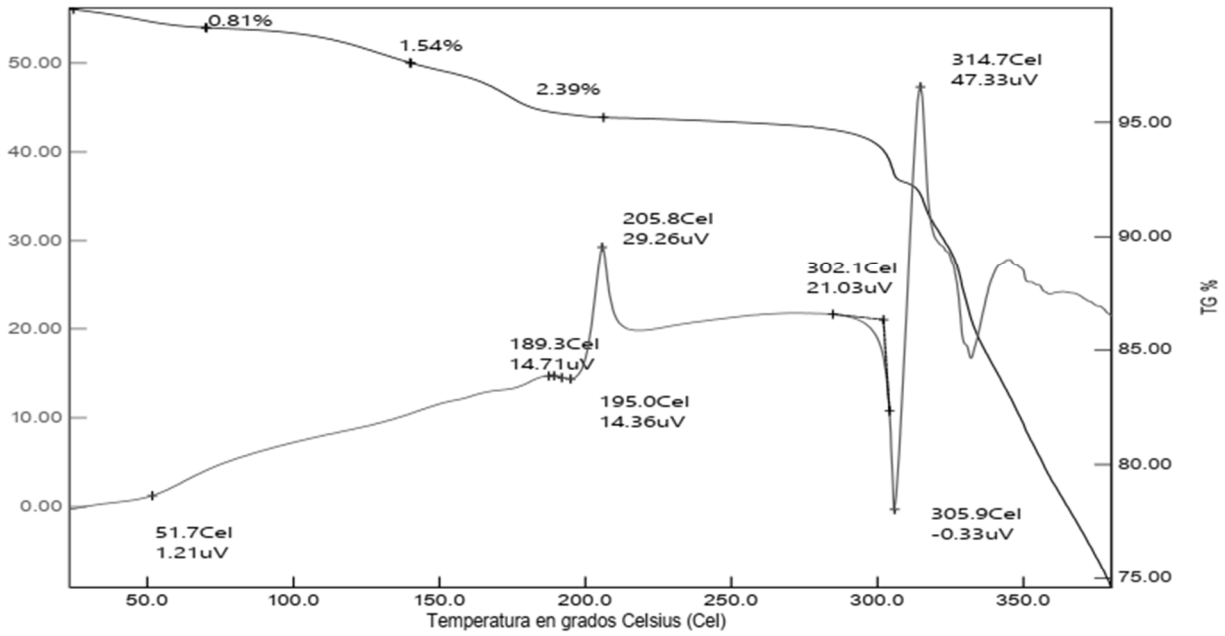


Figura 117

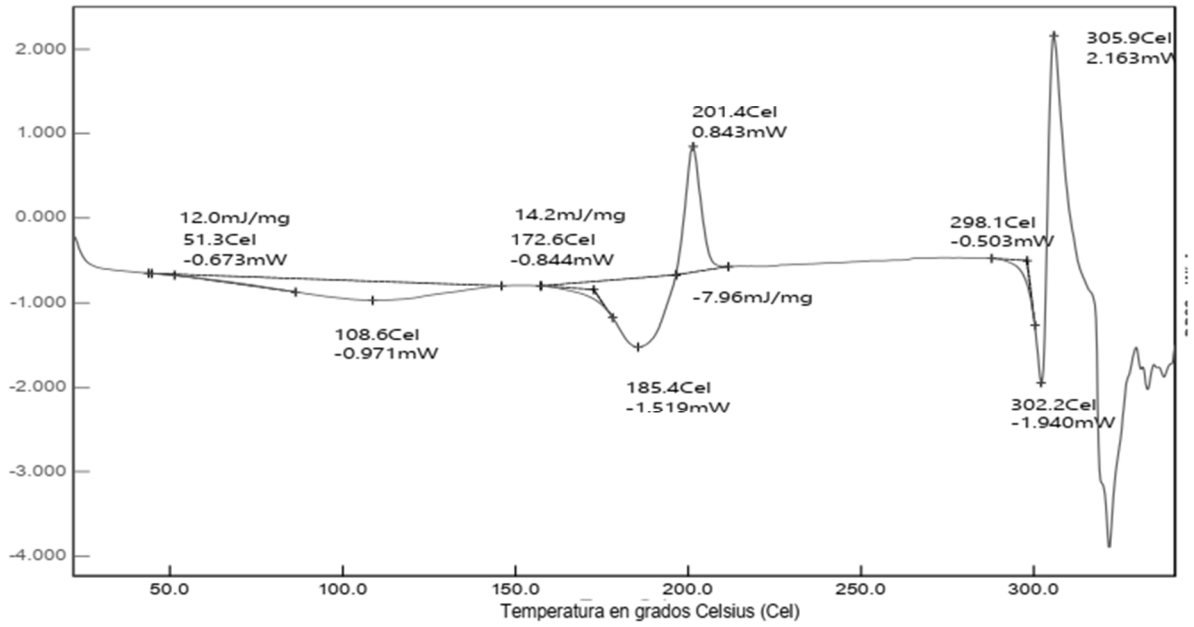


Figura 118

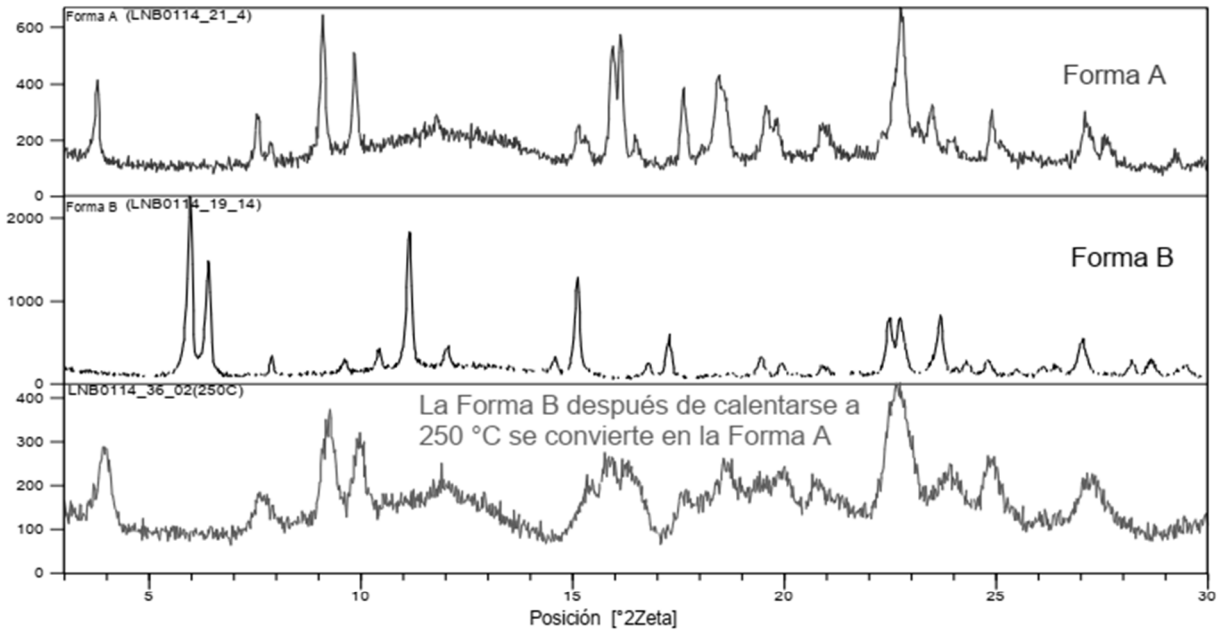


Figura 119

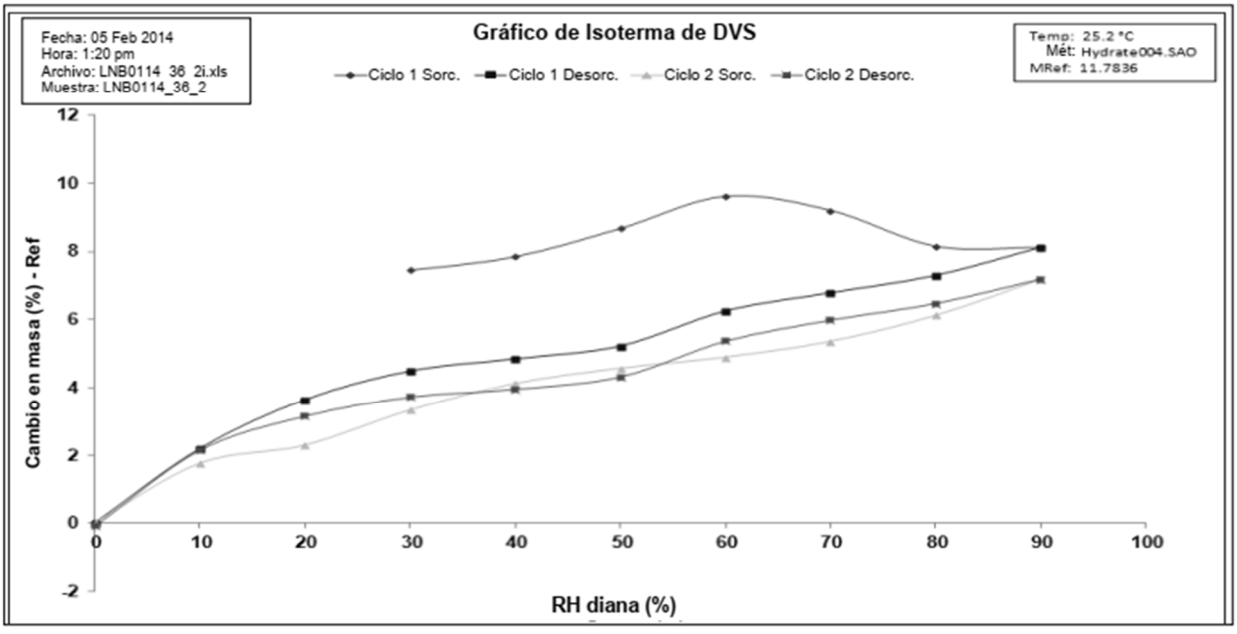


Figura 120

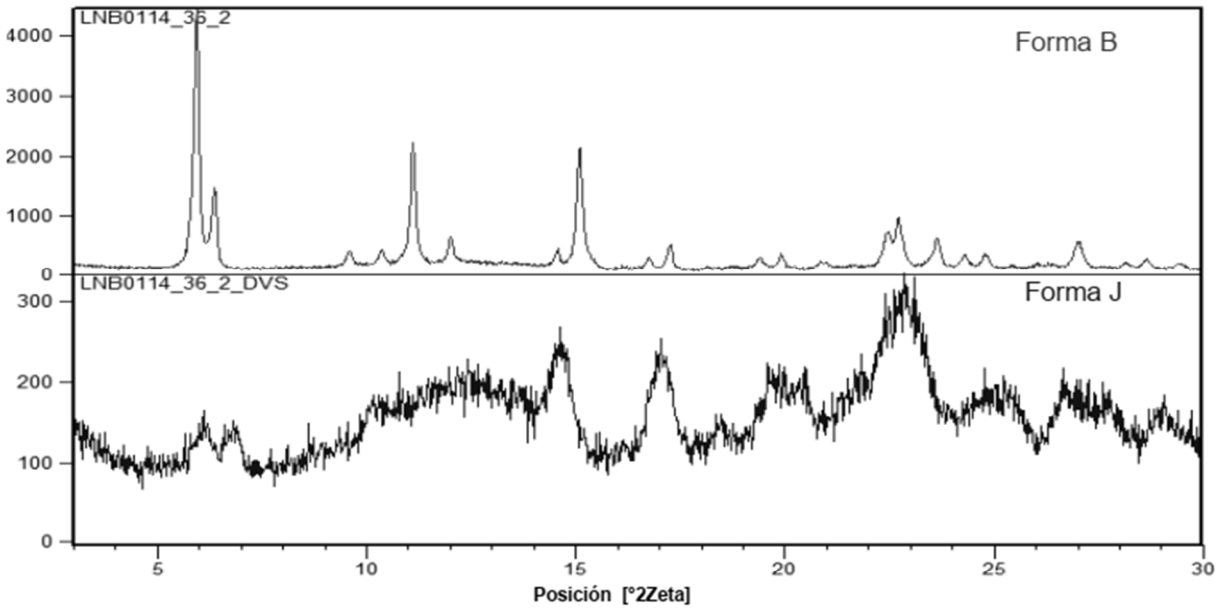


Figura 121

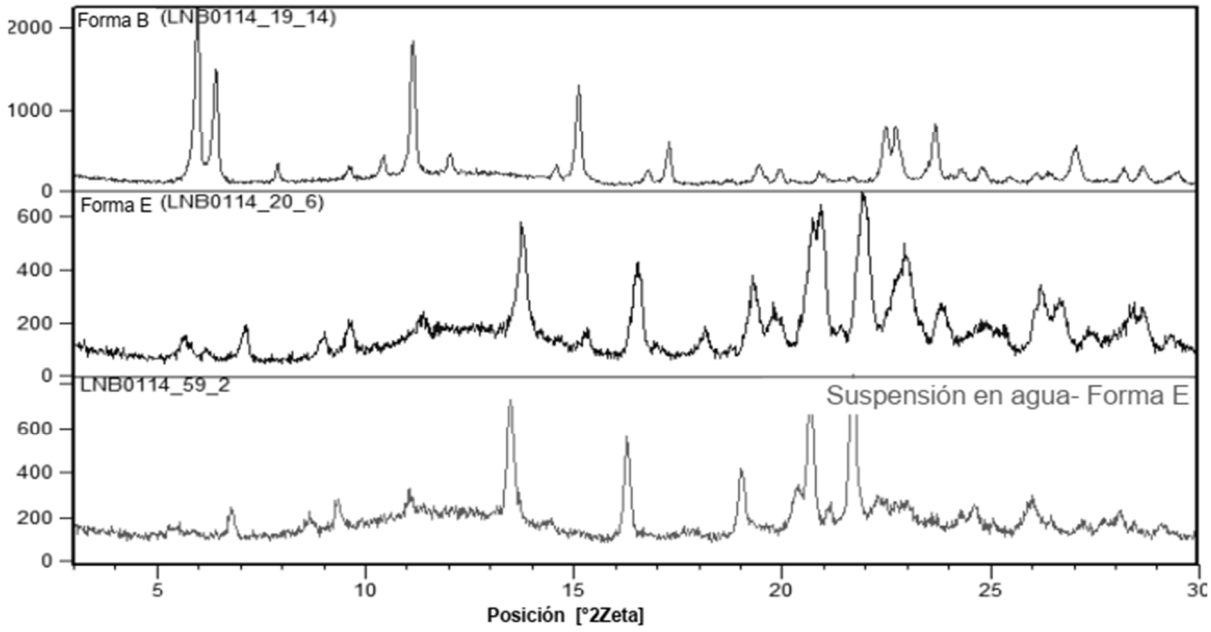
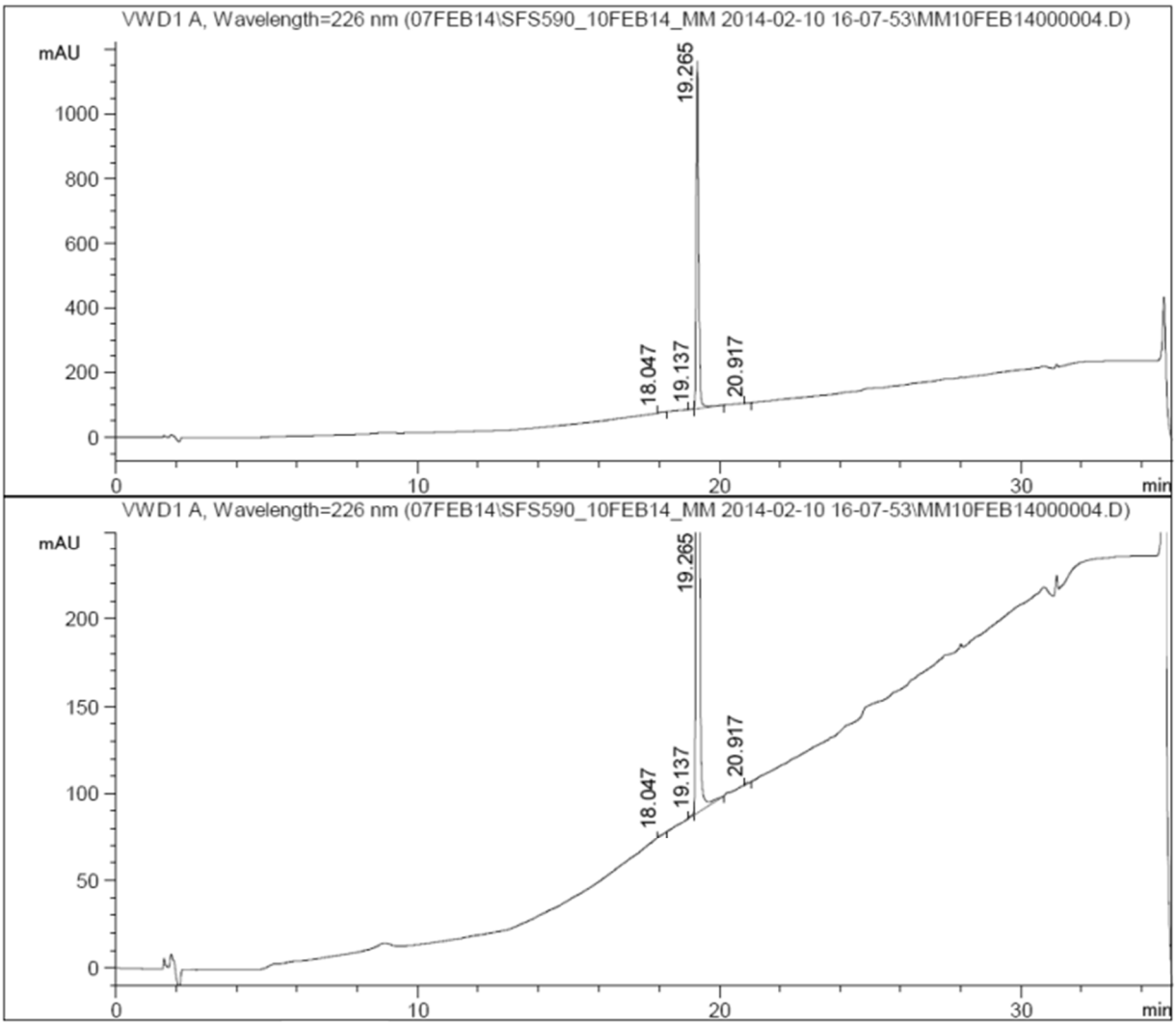
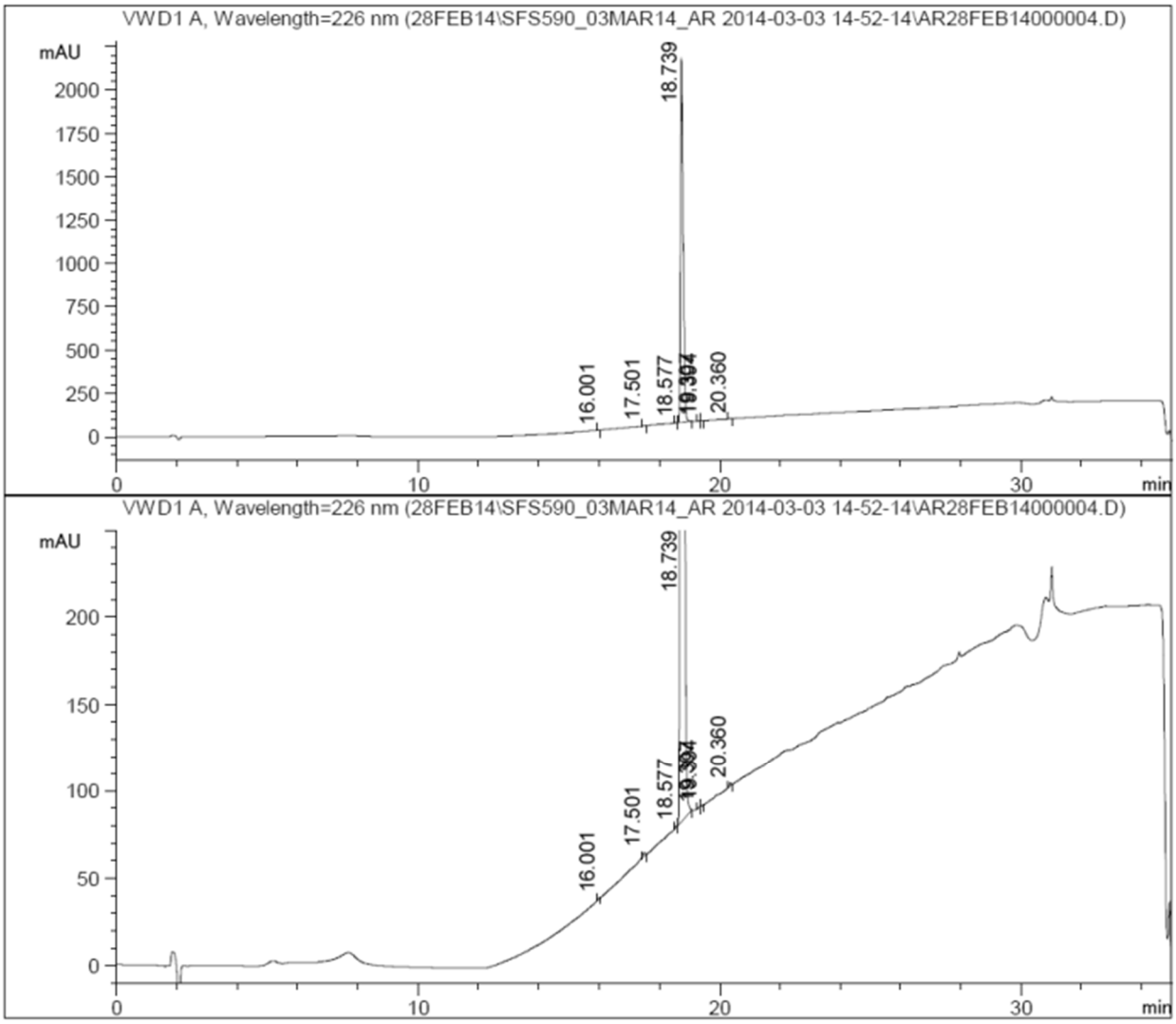


Figura 122



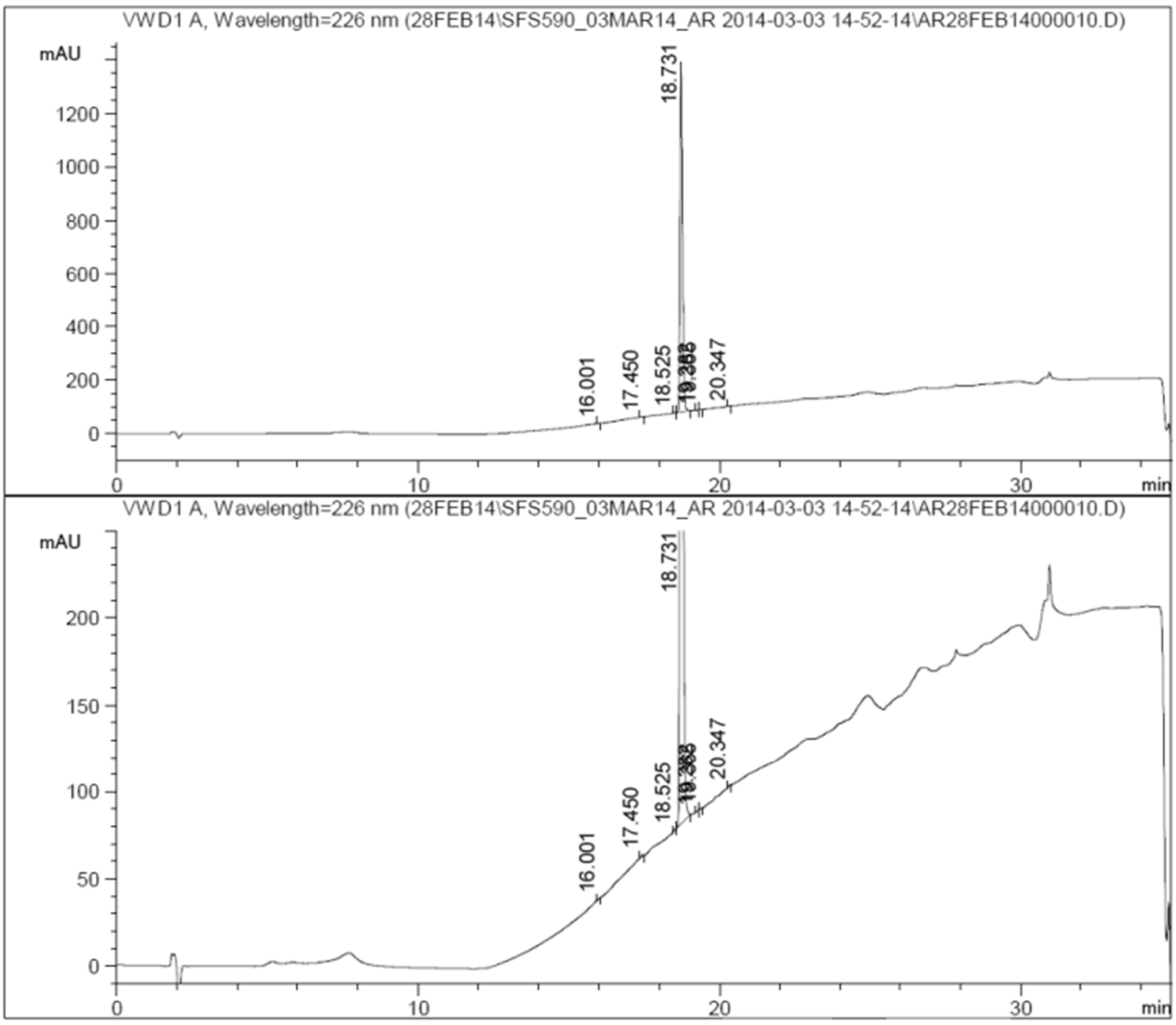
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	18.047	MM		3.70239	0.061	2.388
2	19.137	MF		7.52619	0.124	4.654e3
3	19.265	FM		6048.70947	99.717	0.701
4	20.917	MM		5.93316	0.098	0.923

Figura 123



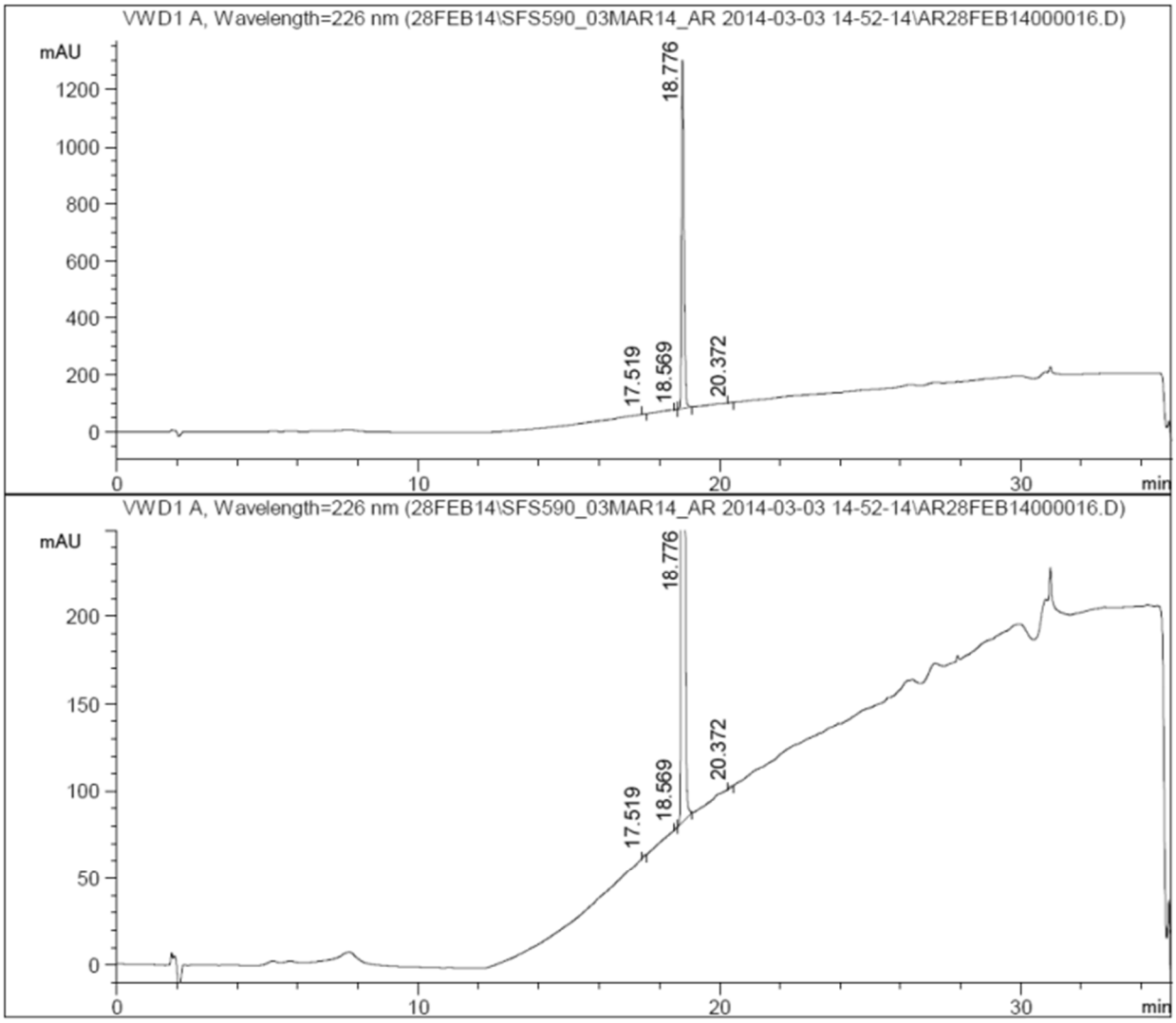
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.001	MM		3.17453	0.024	0.000
2	17.501	MM		10.22074	0.077	1.451
3	18.577	MF		3.54369	0.027	0.000
4	18.739	FM		1.31669e4	99.763	0.612
5	19.307	MF		1.94606	0.015	0.000
6	19.394	FM		3.00132	0.023	0.000
7	20.360	MM		9.36595	0.071	1.344

Figura 124



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.001	MM		3.32329	0.044	0.000
2	17.450	MM		5.15935	0.069	1.852
3	18.525	MM		1.86227	0.025	0.000
4	18.731	MM		7465.79248	99.737	0.700
5	19.282	MF		2.11074	0.028	0.000
6	19.365	FM		2.46540	0.033	0.000
7	20.347	MM		4.74729	0.063	2.013

Figura 125



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.519	MM		3.98239	0.059	4.695
2	18.569	MF		2.62710	0.039	0.000
3	18.776	FM		6748.34082	99.829	0.720
4	20.372	MM		4.95680	0.073	2.037

Figura 126

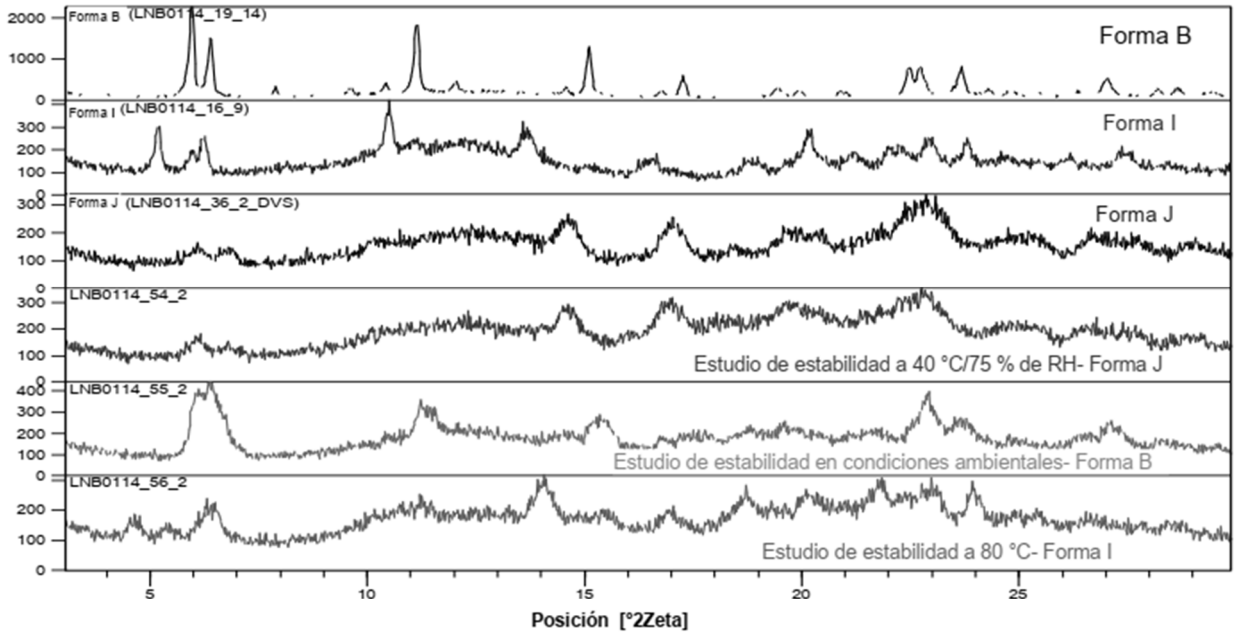


Figura 127

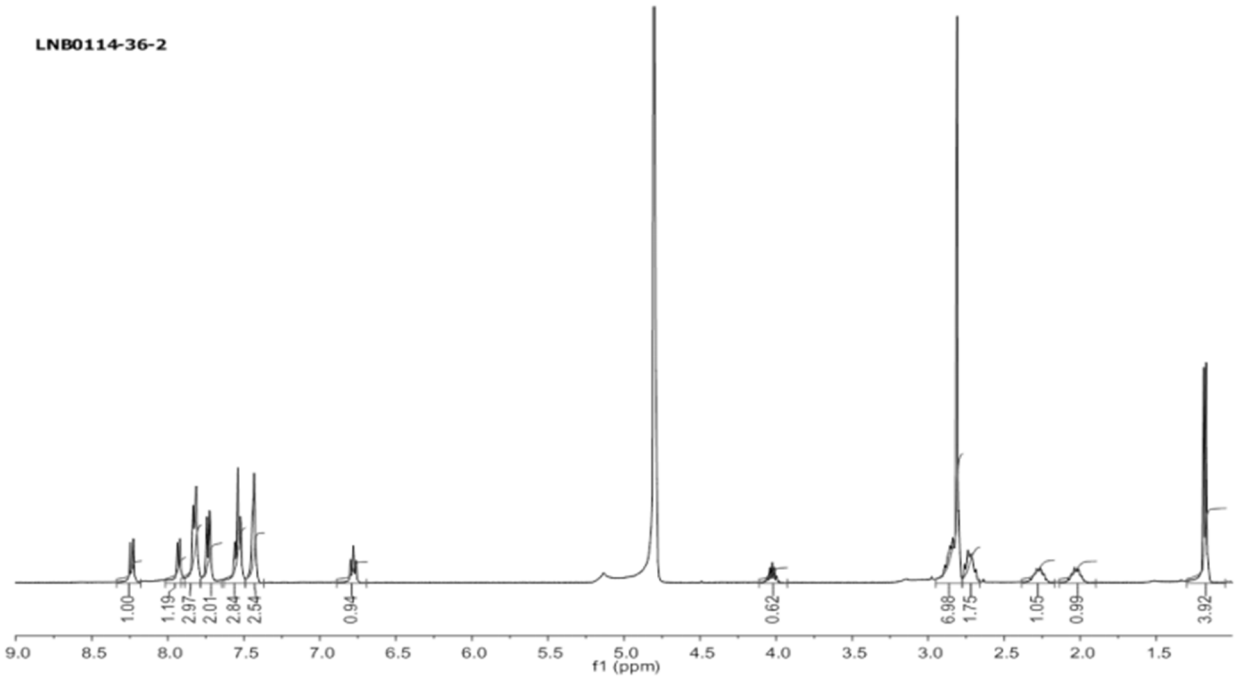


Figura 128

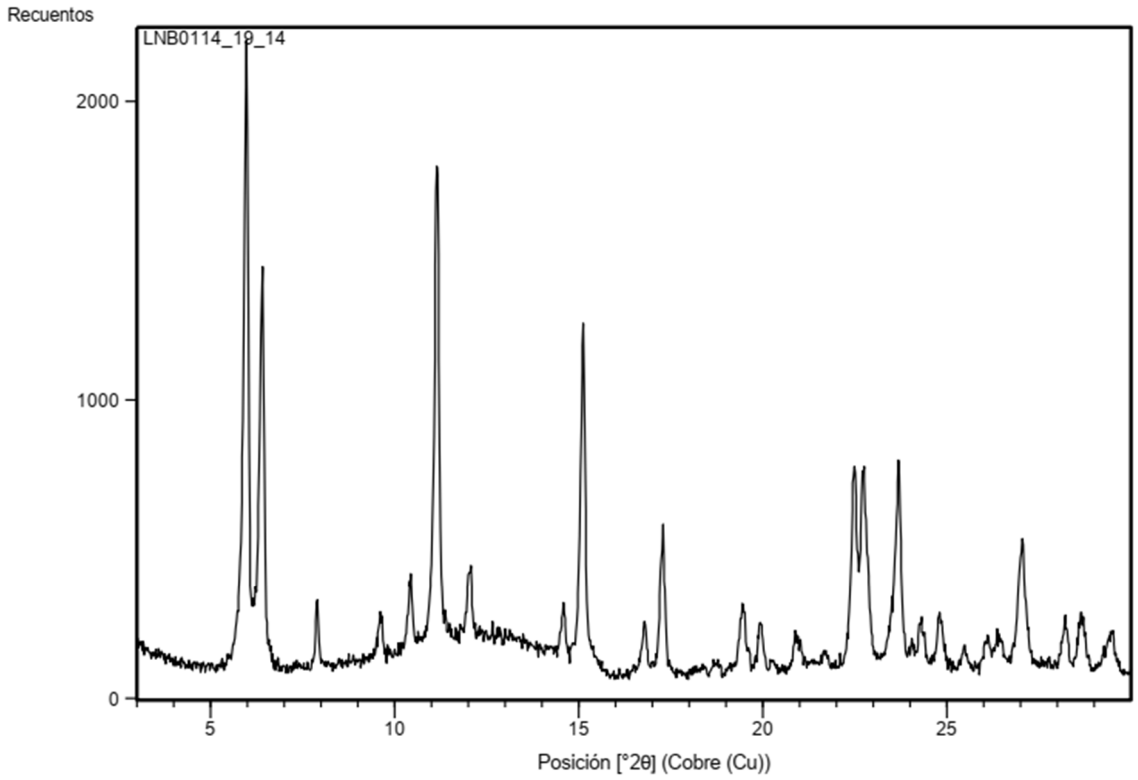


Figura 129

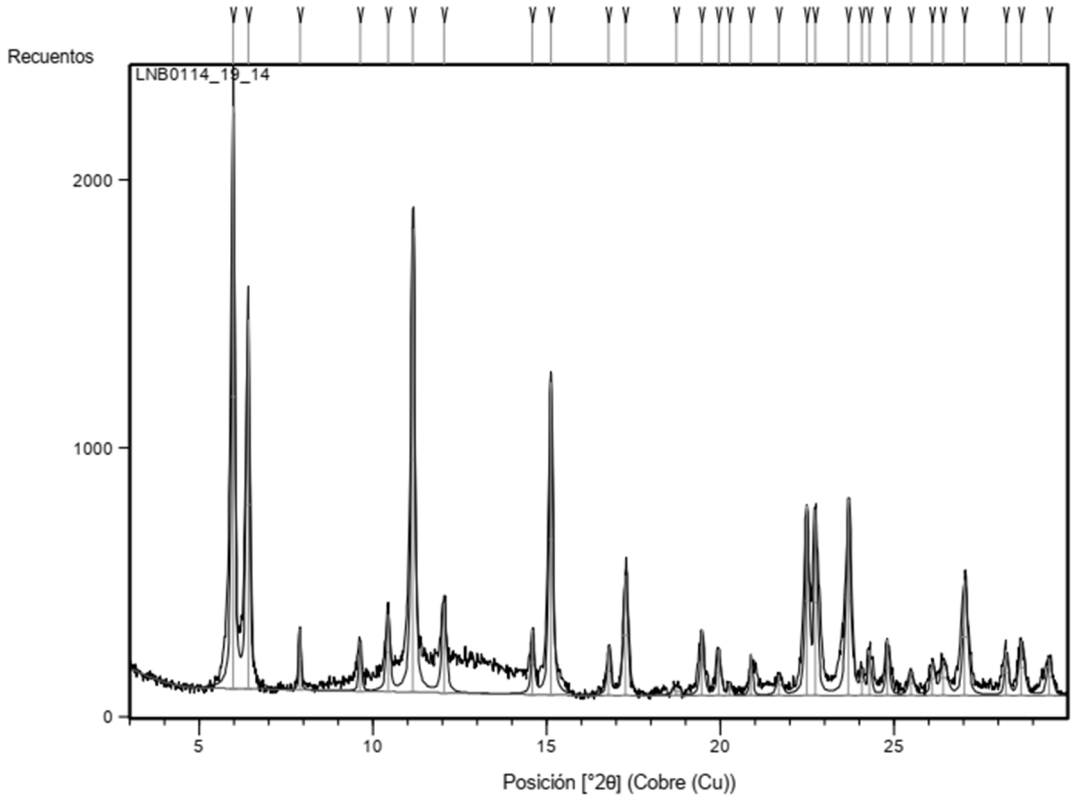


Figura 130

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
5,9683	2168,99	100,00
6,3985	1371,75	63,24
7,8862	232,17	10,70
9,6201	185,07	8,53
10,4244	290,56	13,40
11,1416	1728,92	79,71
12,0357	338,22	15,59
14,5842	240,48	11,09
15,1094	1161,91	53,57
16,7812	180,94	8,34
17,2659	448,48	20,68
18,7307	32,30	1,49
19,4562	243,93	11,25
19,9354	172,72	7,96
20,2600	49,48	2,28
20,8698	157,12	7,24
21,6779	78,81	3,63
22,4745	708,60	32,67
22,7231	695,85	32,08
23,6774	732,35	33,76
24,0600	99,48	4,59
24,2741	170,80	7,87
24,7896	205,75	9,49
25,4709	90,32	4,16
26,0836	125,44	5,78
26,4074	127,25	5,87
27,0267	433,60	19,99
28,2111	170,85	7,88
28,6473	205,61	9,48
29,4484	137,54	6,34

Figura 131

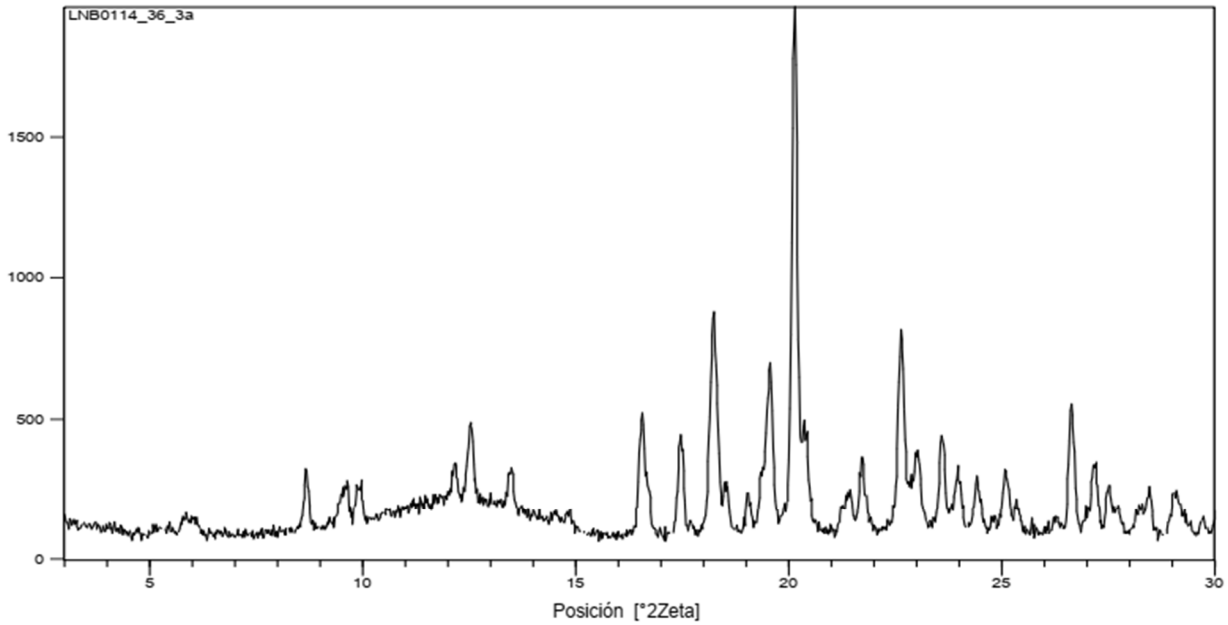


Figura 132

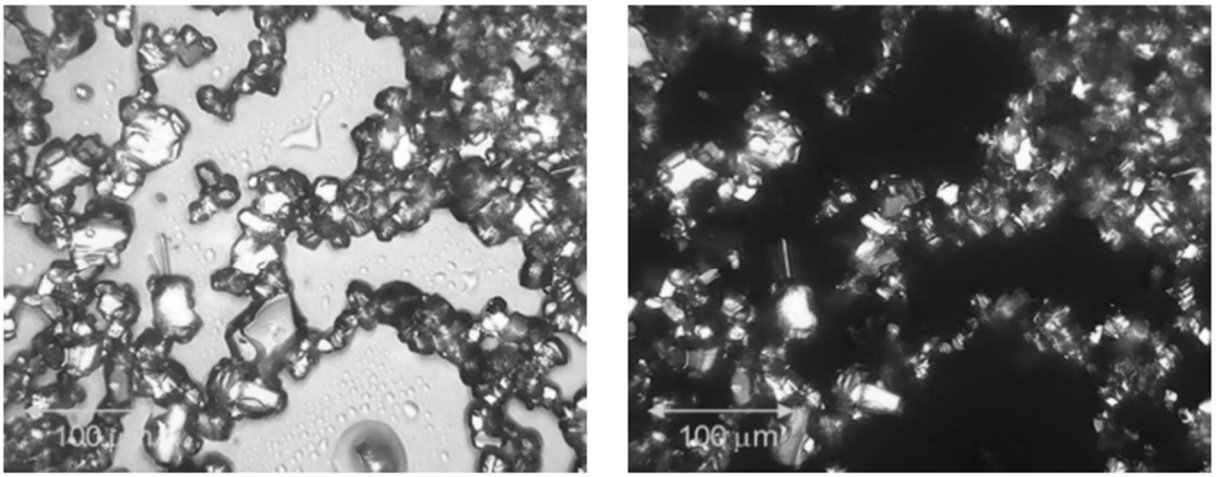


Figura 133

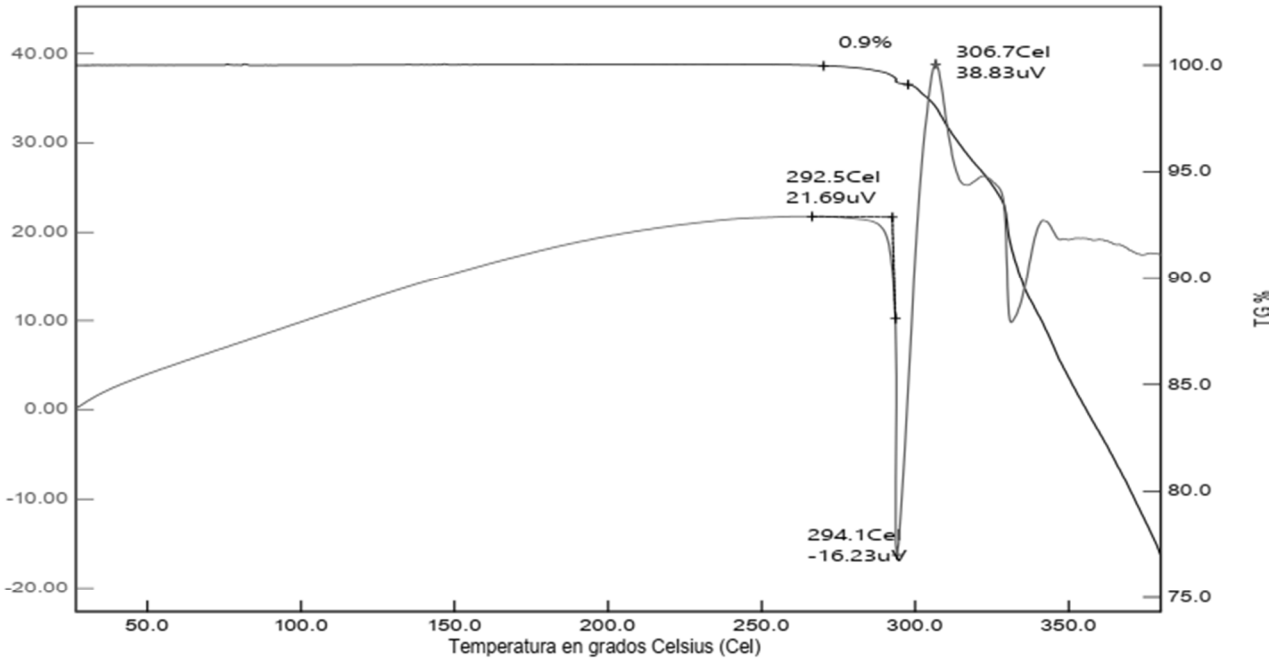


Figura 134

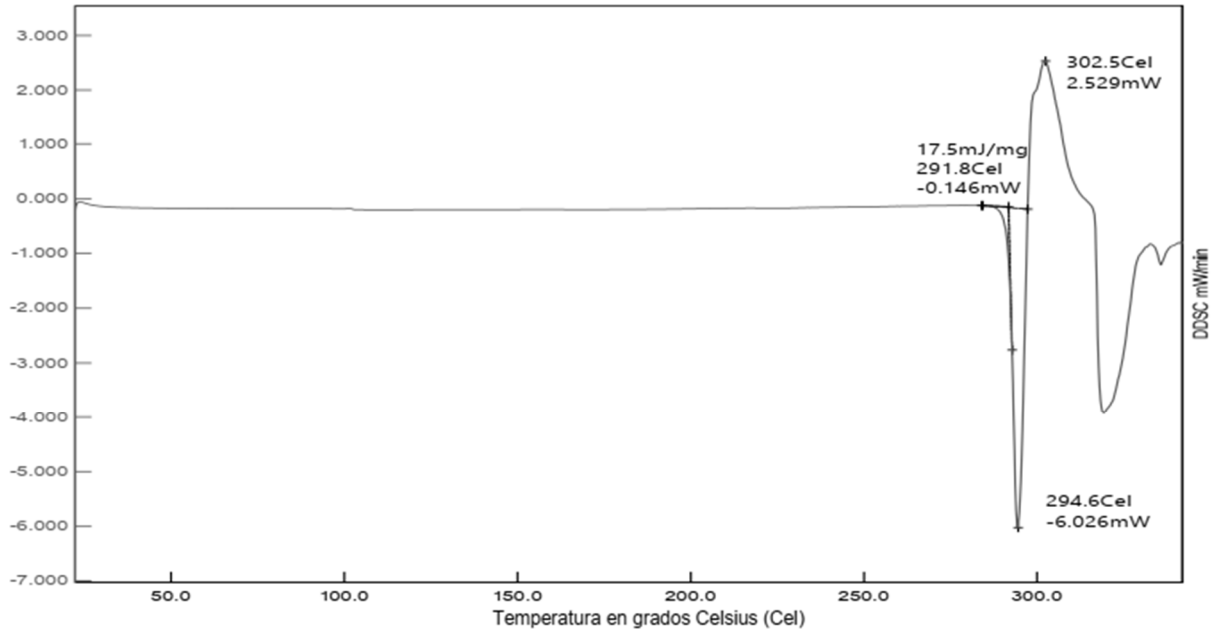


Figura 135

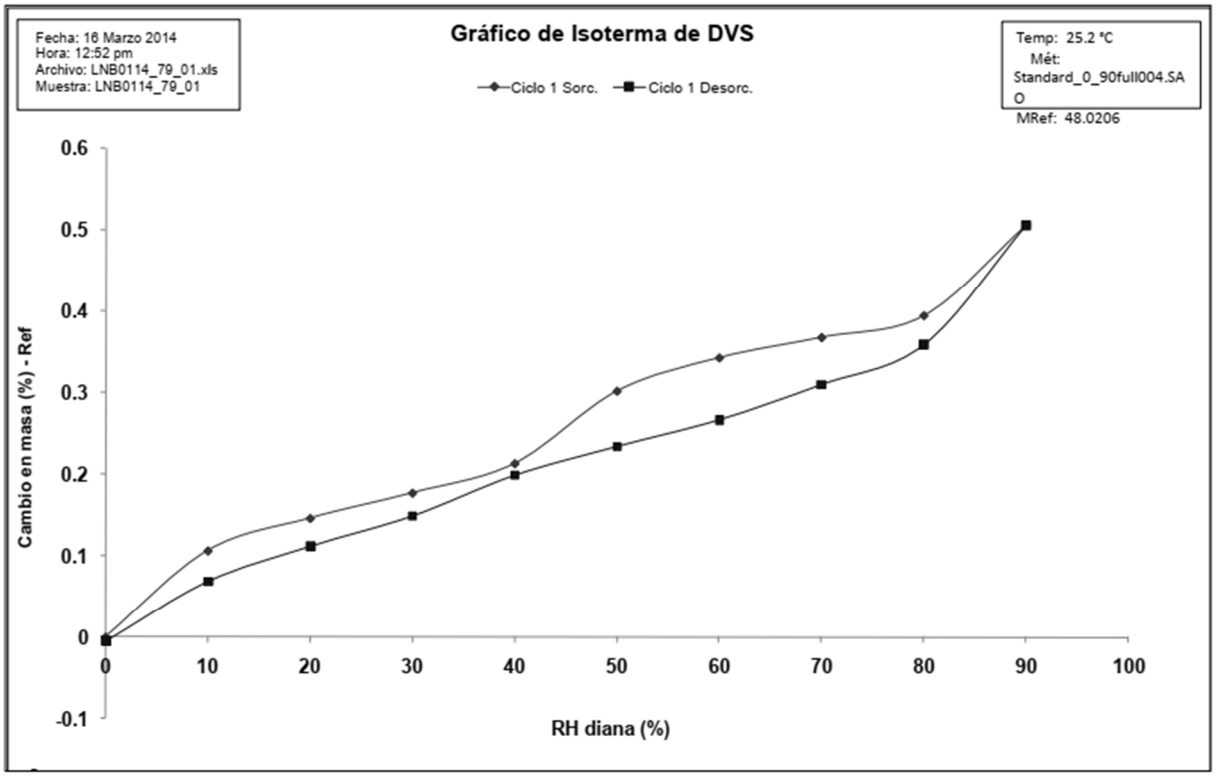


Figura 136

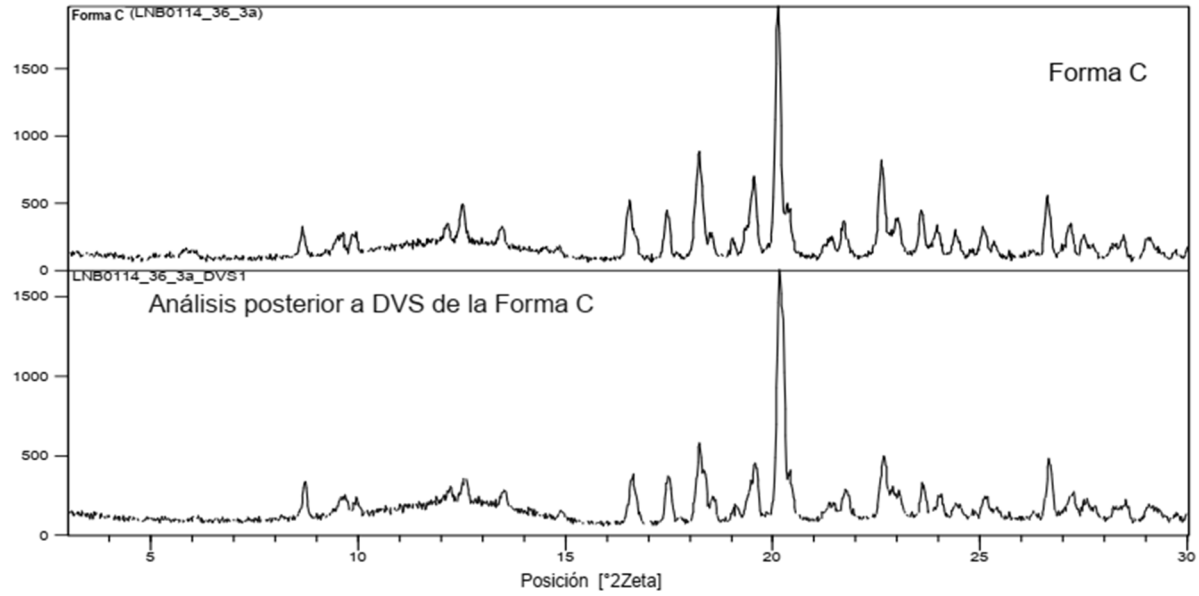


Figura 137

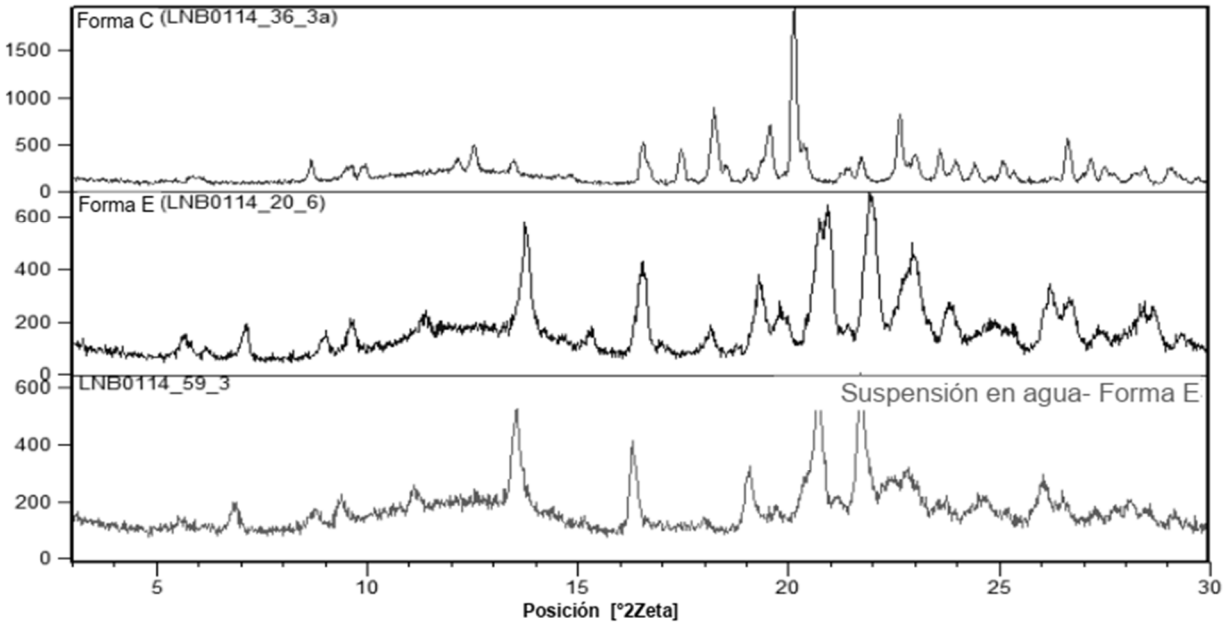
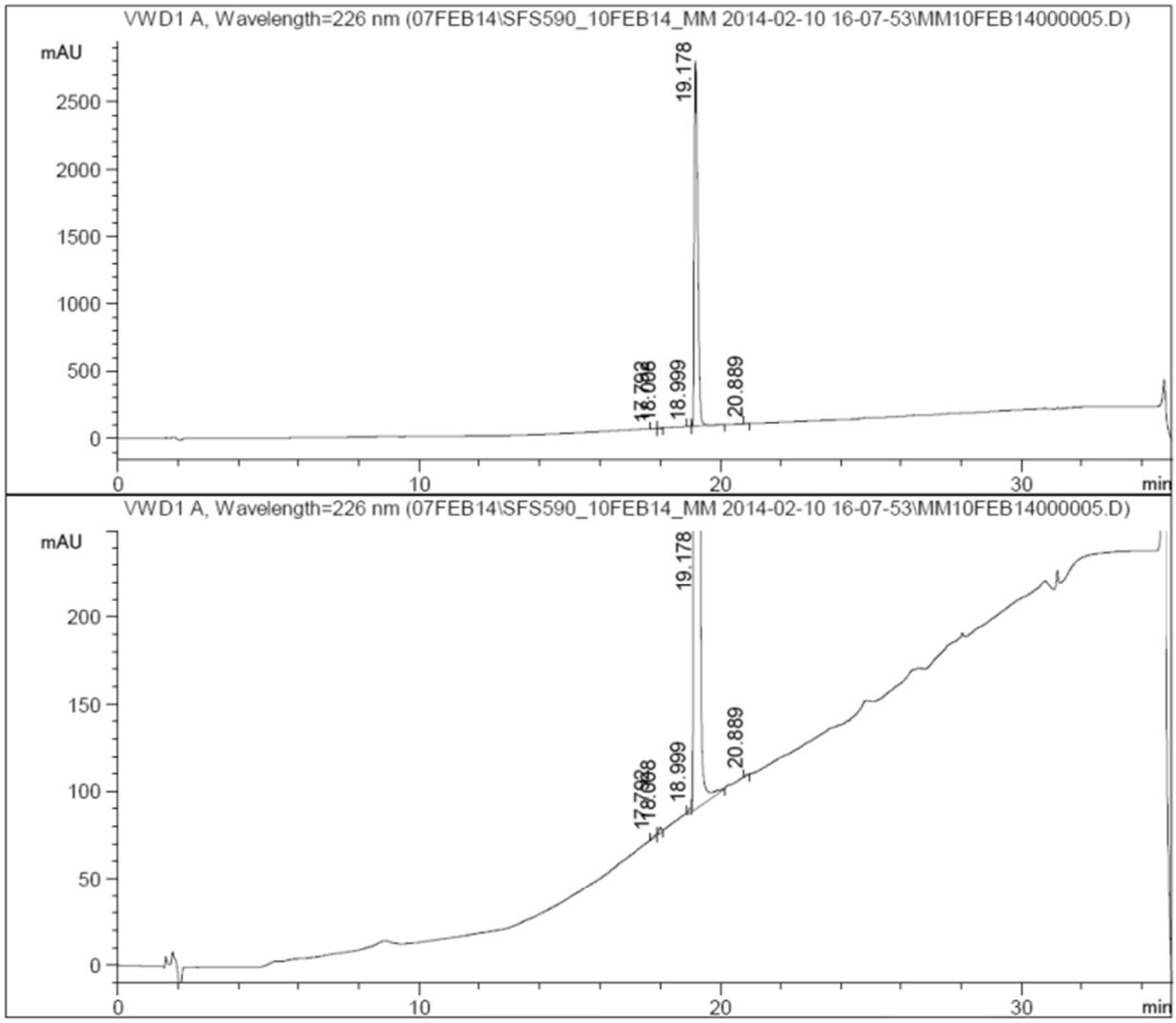
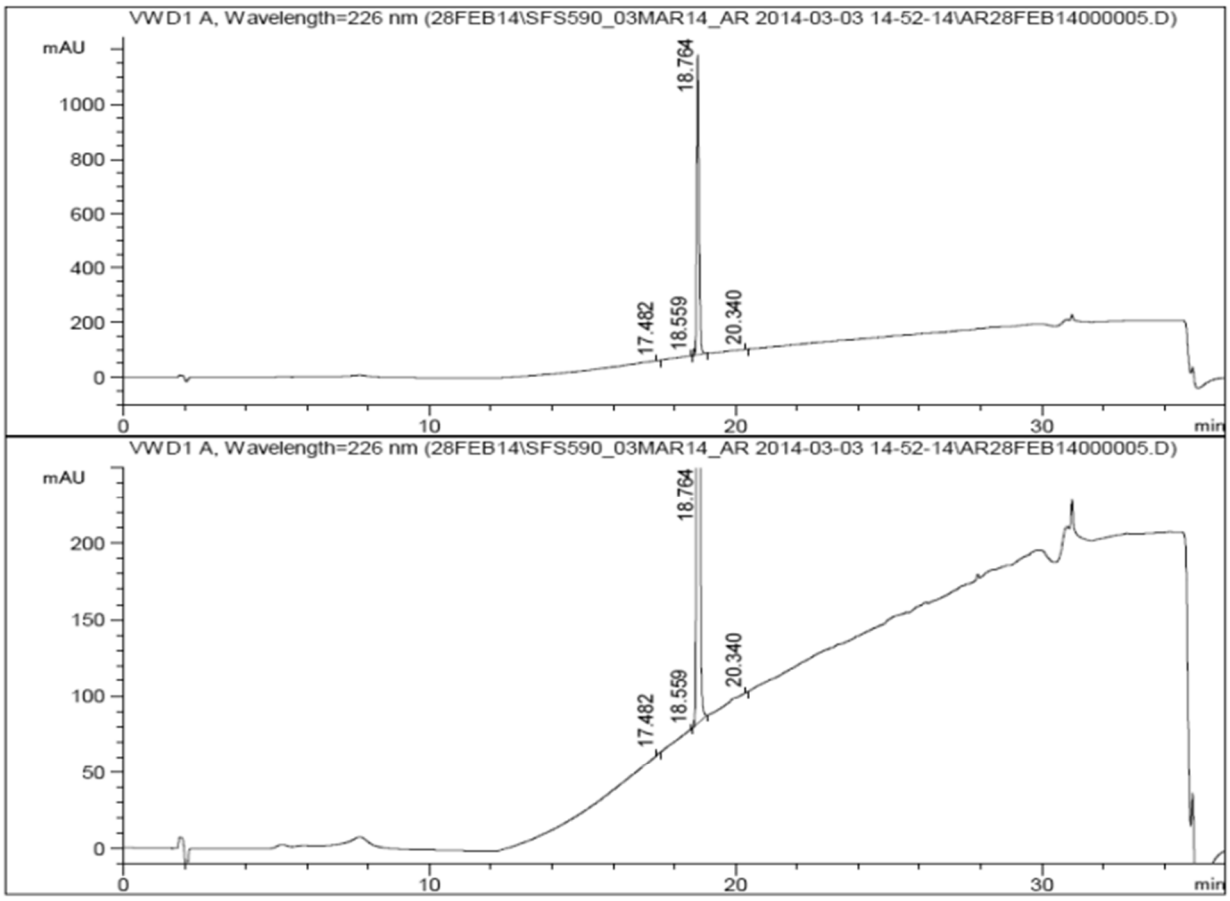

Forma C (LNB0114_36_3a)
1500
1000
500
0
Forma E (LNB0114_20_6)
600
400
200
0
LNB0114_59_3
Suspensión en agua- Forma E
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
Posición [°2Zeta]

Figura 138



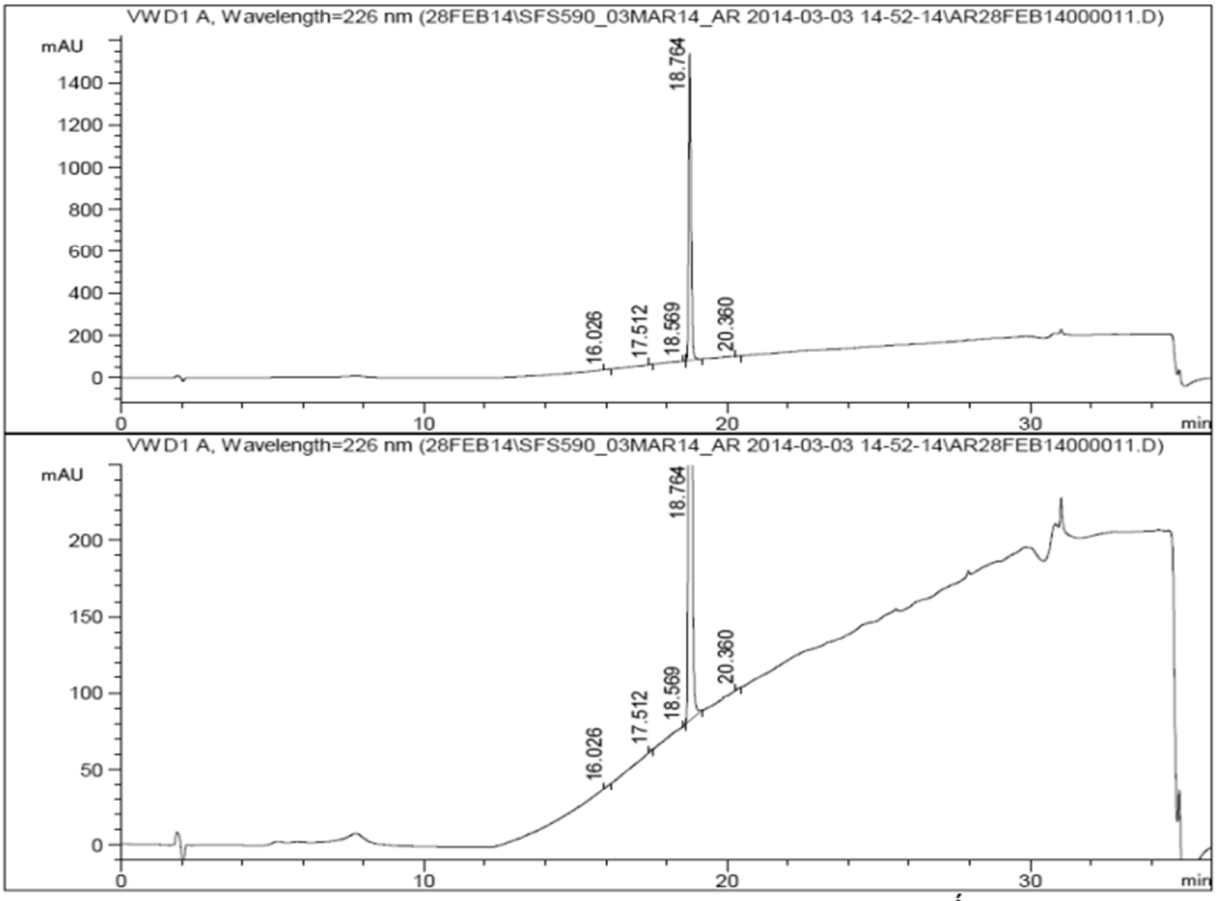
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.792	MF		10.94873	0.051	0.000
2	18.008	FM		23.75726	0.110	1.140
3	18.999	FM		19.88126	0.092	1.468
4	19.178	MF		2.14871e4	99.726	0.000
5	20.889	MM		4.39882	0.020	1.294

Figura 139



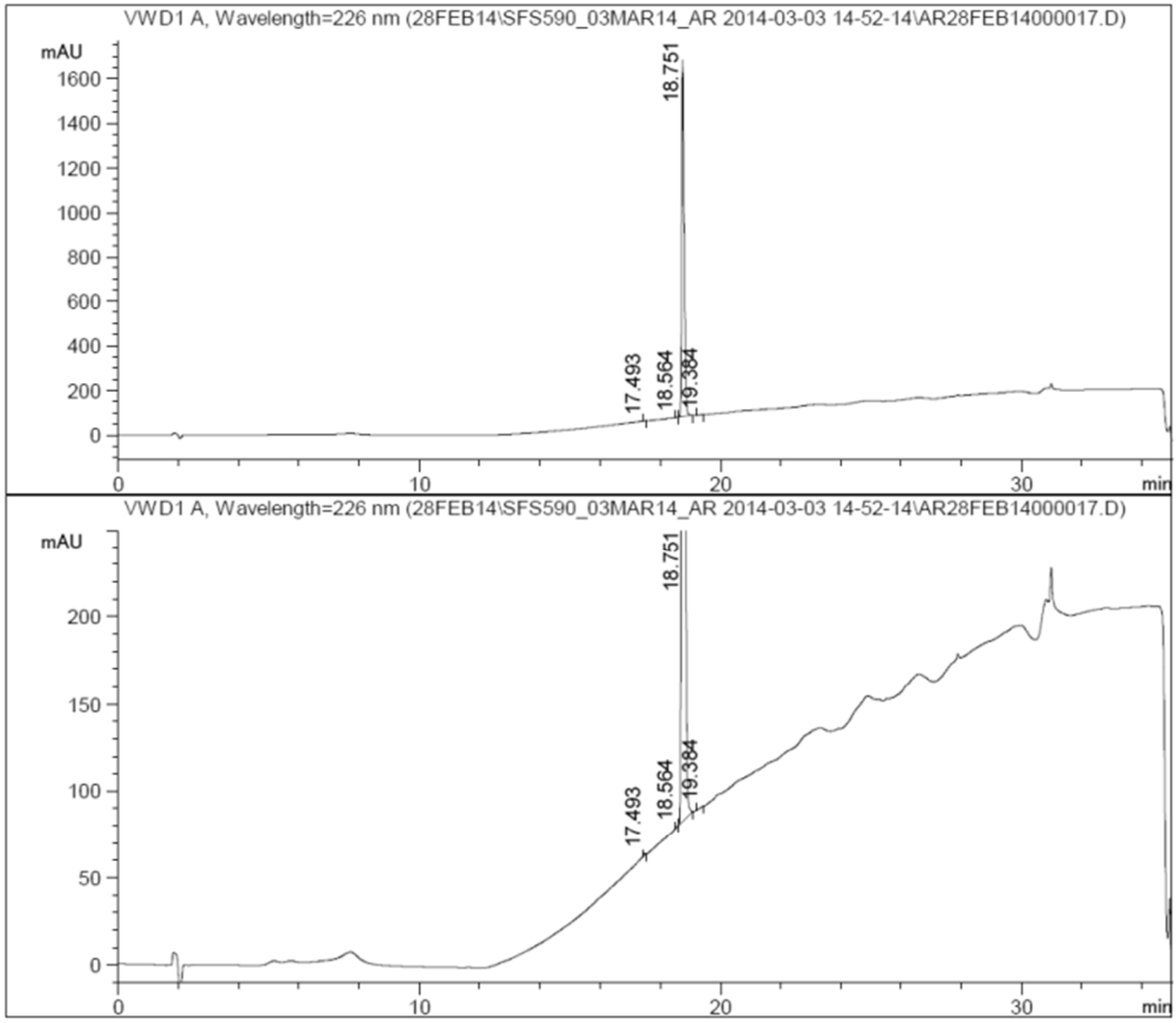
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.482	MM		3.72069	0.062	0.000
2	18.559	MM		1.03244	0.017	0.000
3	18.764	MM		5982.77490	99.906	0.740
4	20.340	MM		0.85091	0.014	0.000

Figura 140



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.026	MM		1.55336	0.019	0.000
2	17.512	MM		5.24125	0.063	2.379
3	18.569	MF		1.43140	0.017	0.000
4	18.764	FM		8356.62207	99.858	0.686
5	20.360	MM		3.68497	0.044	0.000

Figura 141



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.493	MM		5.74271	0.062	1.710
2	18.564	MF		3.24774	0.035	0.000
3	18.751	FM		9300.28418	99.870	0.668
4	19.384	MM		3.10321	0.033	0.000

Figura 142

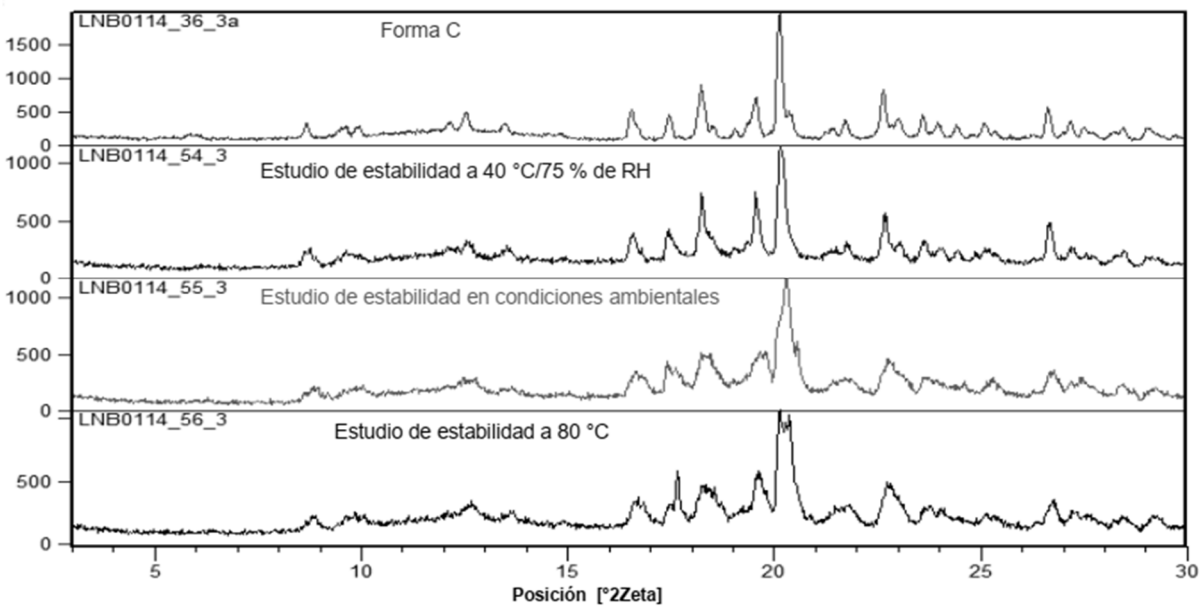


Figura 143

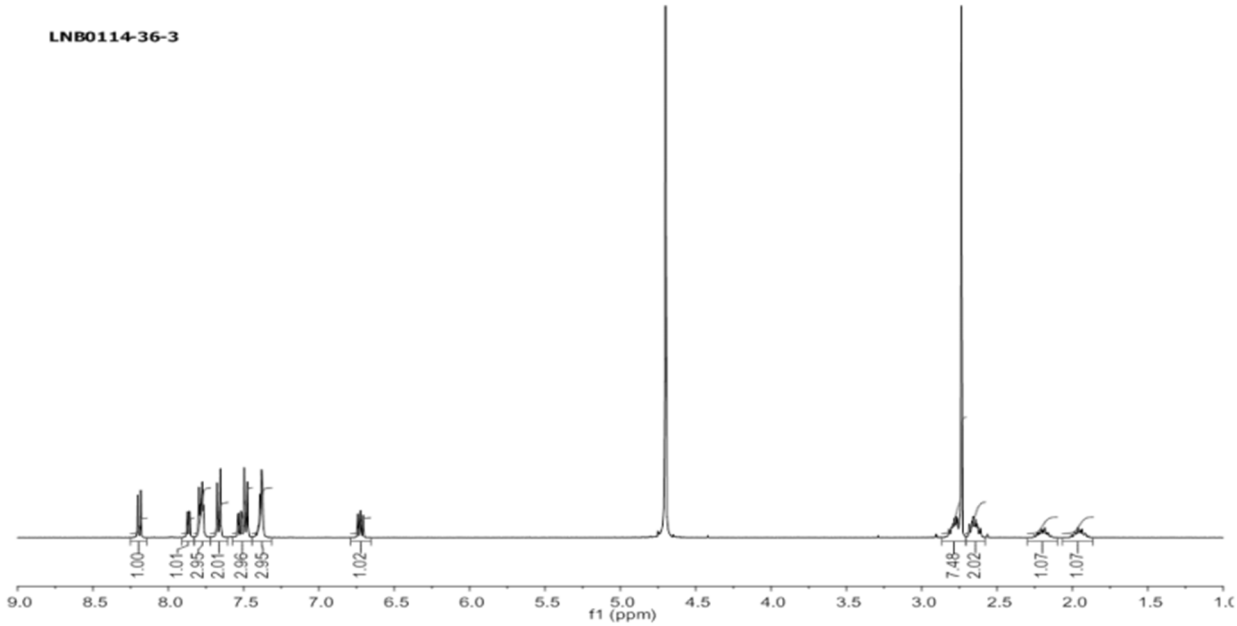


Figura 144

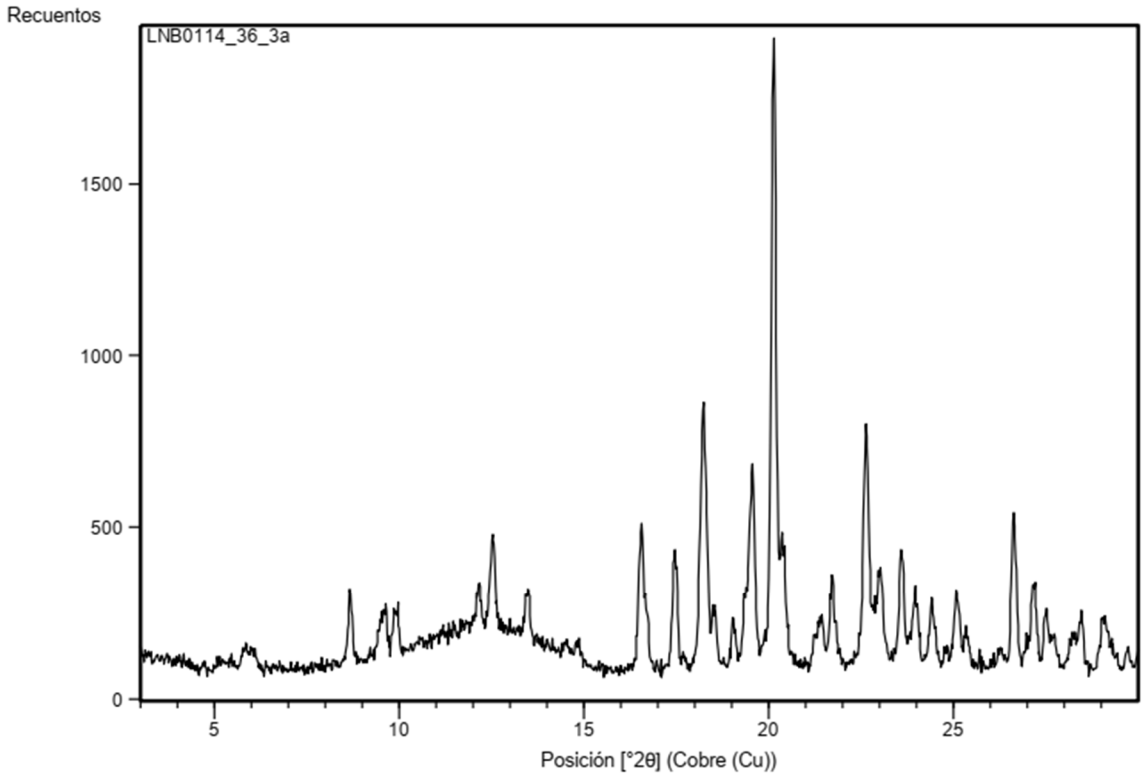


Figura 145

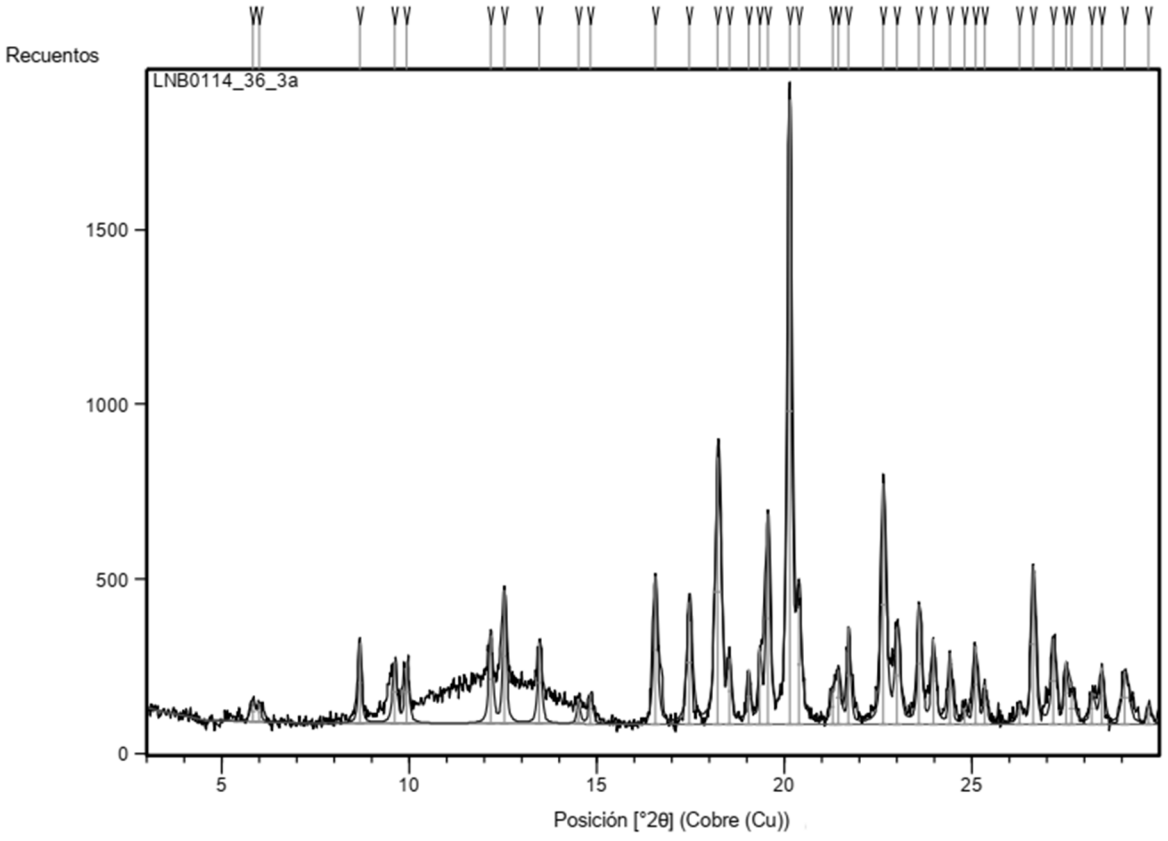


Figura 146

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
5,8207	59,35	3,26
6,0000	53,92	2,96
8,6737	234,31	12,85
9,6042	180,06	9,88
9,9272	180,07	9,88
12,1578	259,09	14,21
12,5325	392,14	21,51
13,4636	235,75	12,93
14,5000	72,59	3,98
14,8273	87,55	4,80
16,5519	433,75	23,79
17,4558	359,10	19,70
18,2241	779,92	42,78
18,5184	191,05	10,48
19,0330	158,93	8,72
19,3358	224,18	12,30
19,5523	614,45	33,70
20,1292	1823,12	100,00
20,3760	346,74	19,02
21,2752	103,55	5,68
21,4215	155,94	8,55
21,7116	282,62	15,50
22,6349	702,94	38,56
22,9973	282,42	15,49
23,5896	352,55	19,34
23,9611	249,64	13,69
24,4081	208,88	11,46
24,8000	46,05	2,53
25,0795	227,37	12,47
25,3271	114,77	6,30
26,2607	61,78	3,39
26,6238	465,08	25,51
27,1667	250,55	13,74
27,4983	181,19	9,94
27,6400	90,23	4,95
28,1899	92,05	5,05
28,4503	166,40	9,13
29,0687	154,91	8,50
29,7014	56,59	3,10

Figura 147

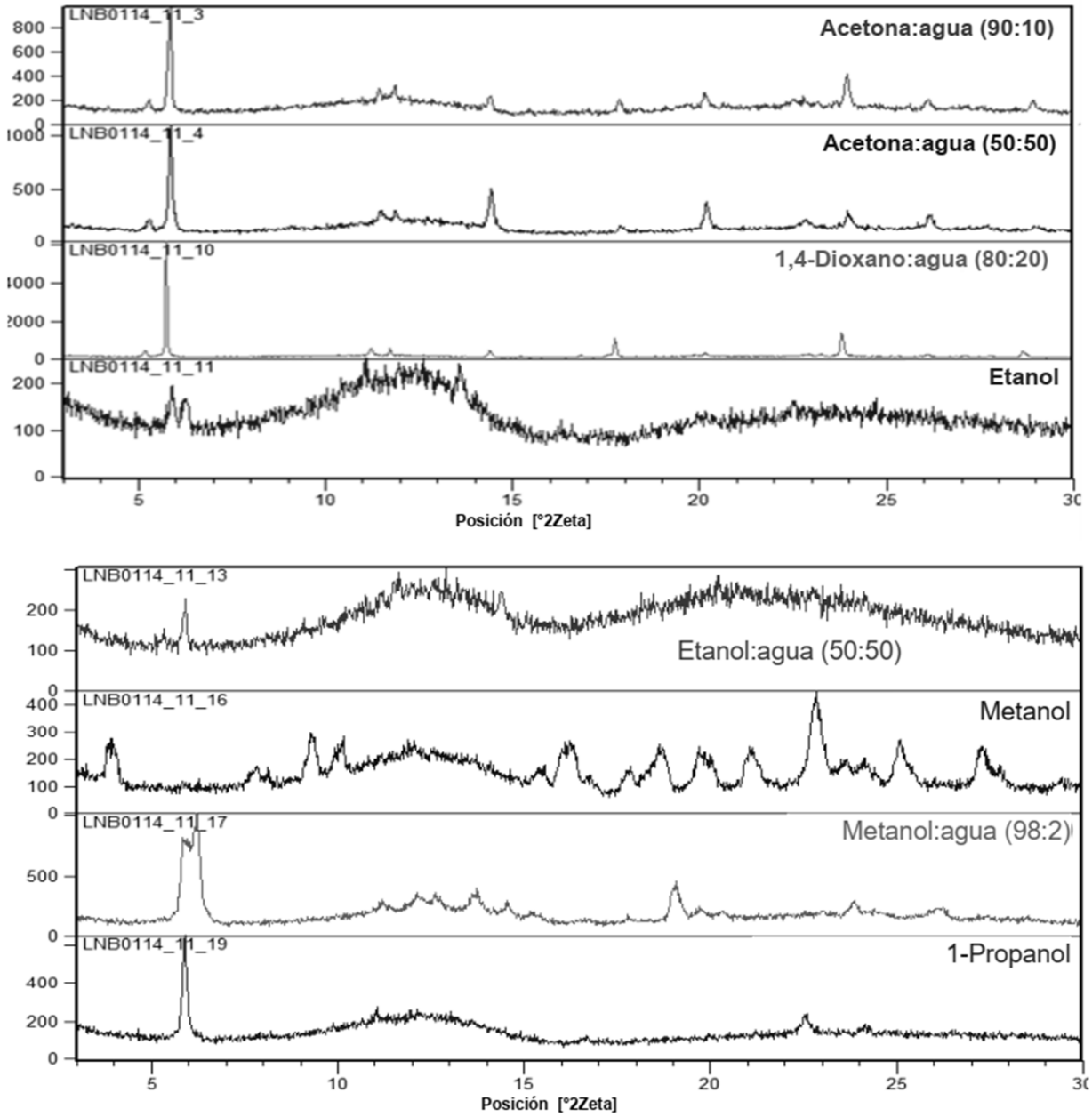

LNB0114_11_3
Acetona:agua (90:10)
LNB0114_11_4
Acetona:agua (50:50)
LNB0114_11_10
1,4-Dioxano:agua (80:20)
LNB0114_11_11
Etanol
Posición [°2Zeta]
LNB0114_11_13
Etanol:agua (50:50)
LNB0114_11_16
Metanol
LNB0114_11_17
Metanol:agua (98:2)
LNB0114_11_19
1-Propanol
Posición [°2Zeta]

Figura 148

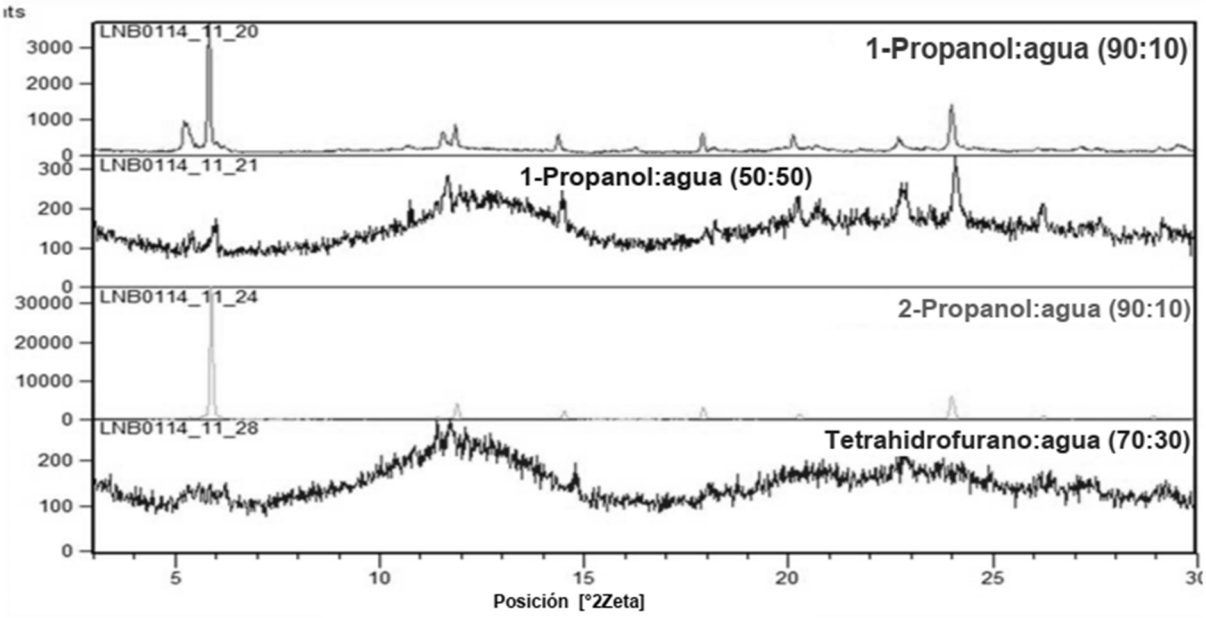
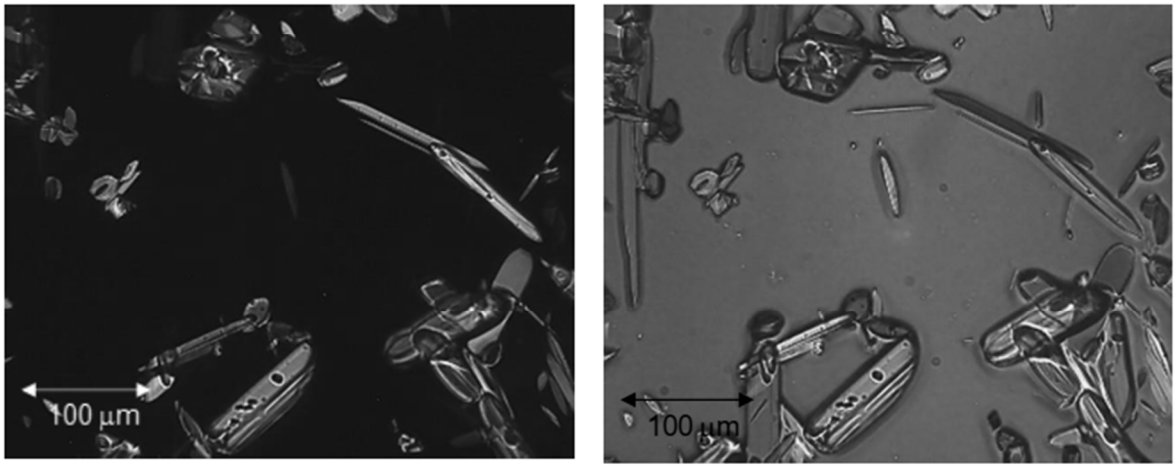
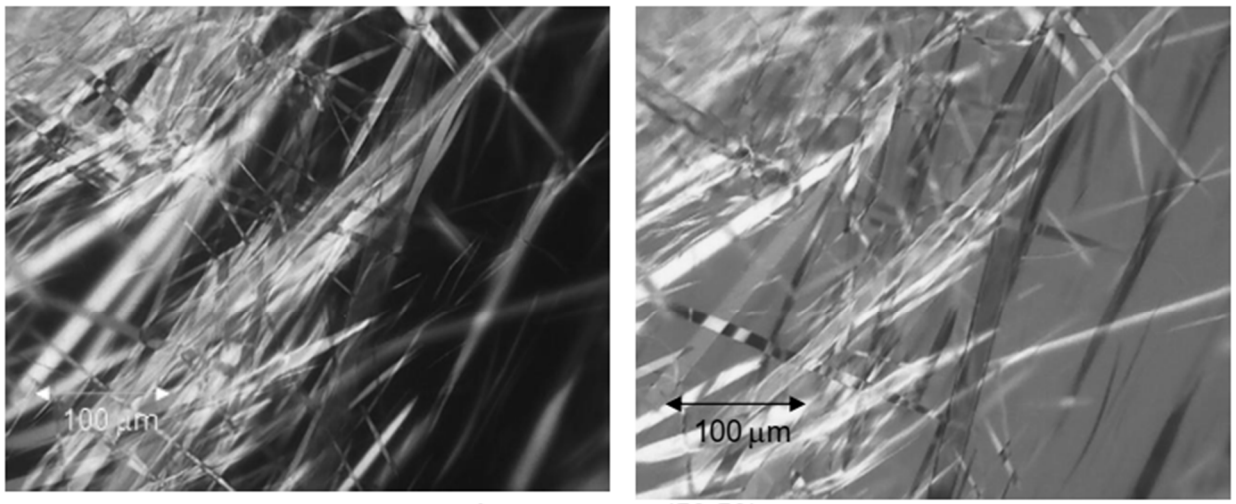


Figura 149

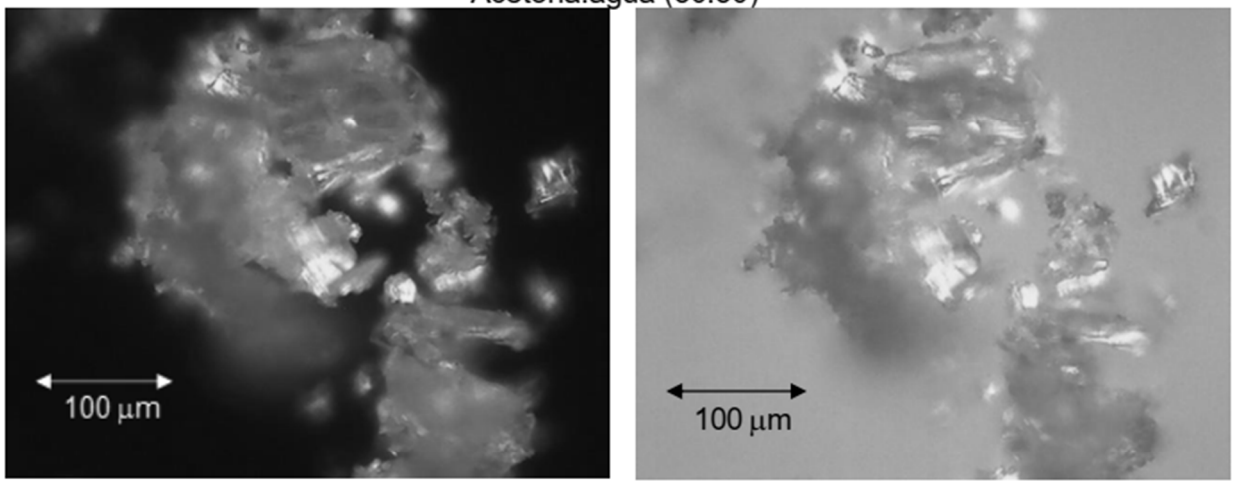


Acetona:agua (90:10)

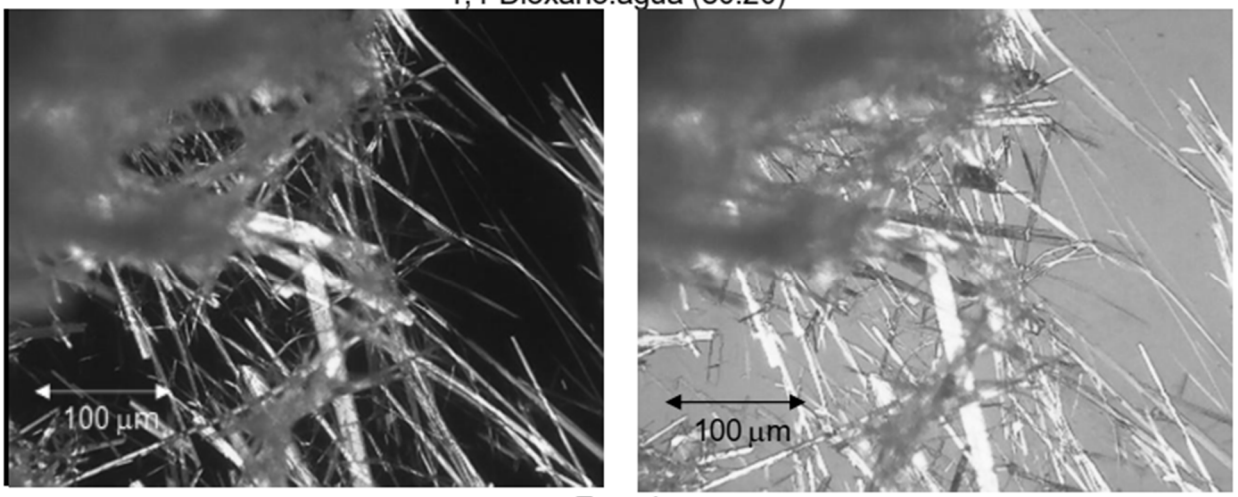
Figura 150



Acetona:agua (50:50)



1,4-Dioxano:agua (80:20)



Etanol

Figura 151

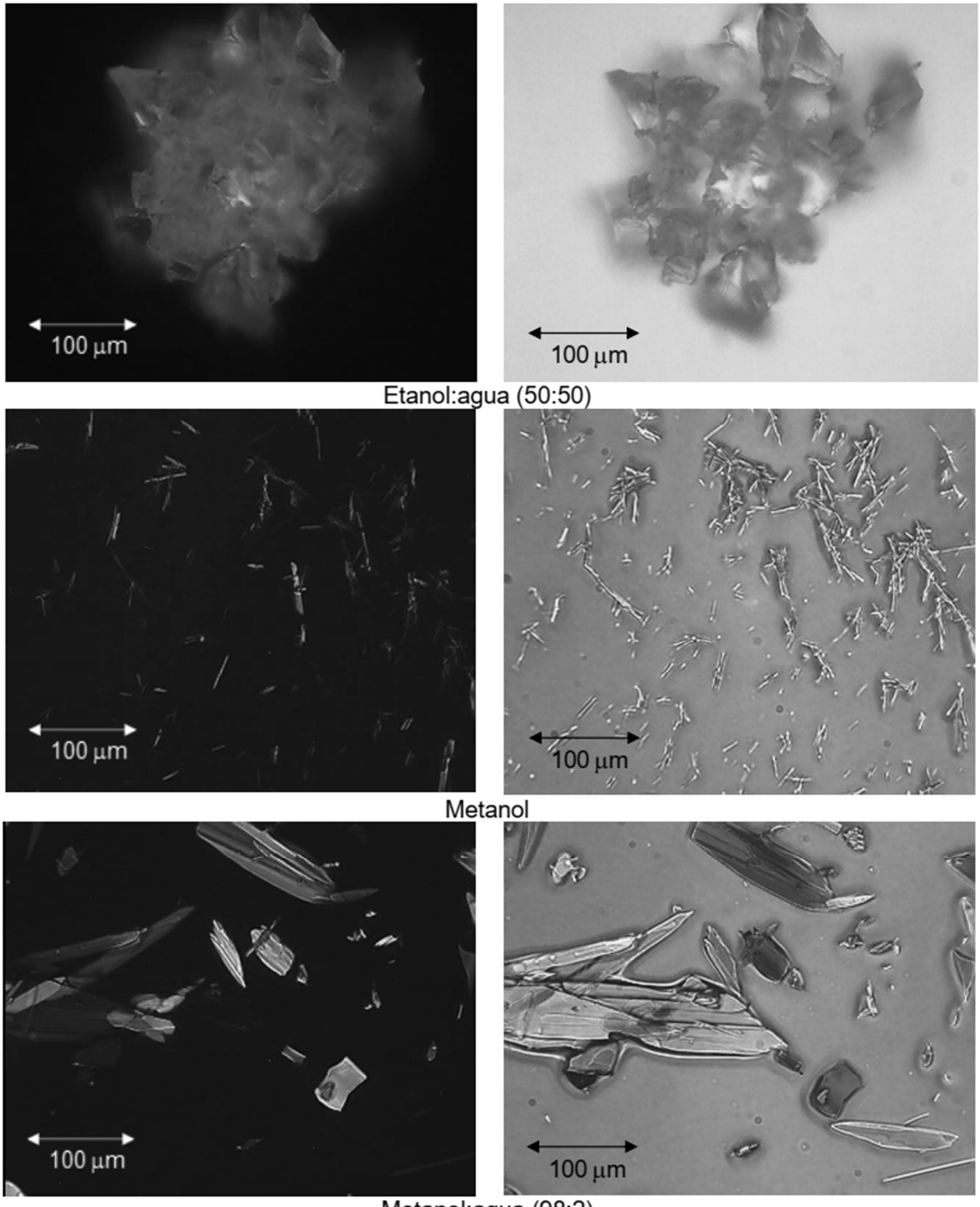
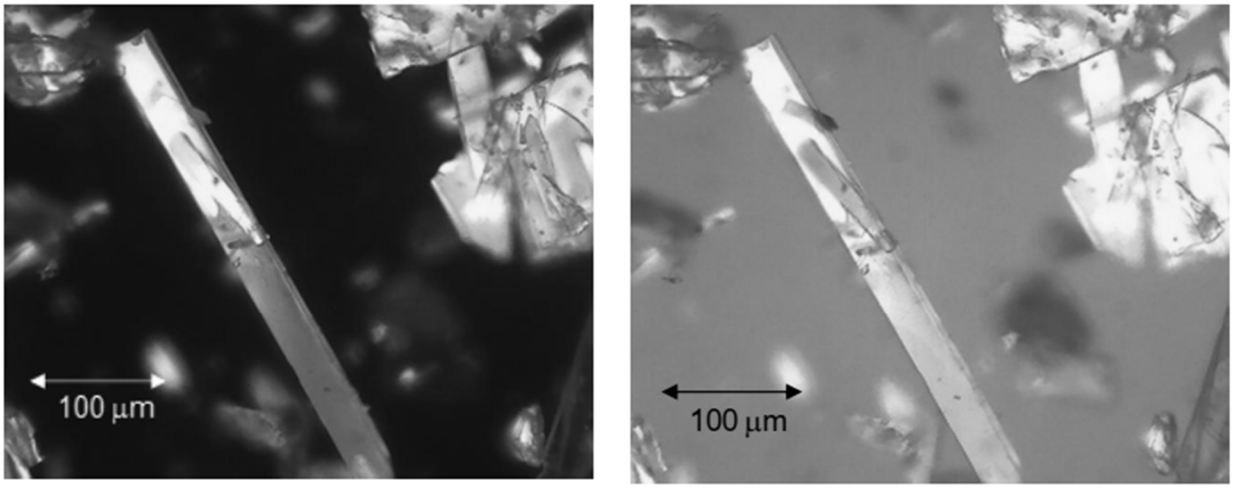
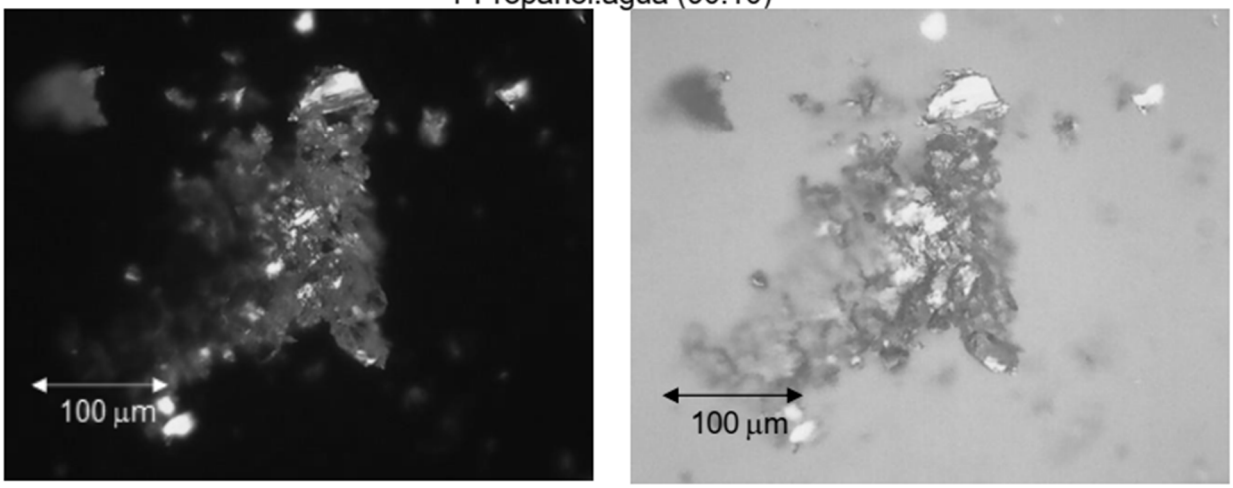

100 µm
100 µm
Etanol:agua (50:50)
100 µm
100 µm
Metanol
100 µm
100 µm
Metanol:agua (98:2)

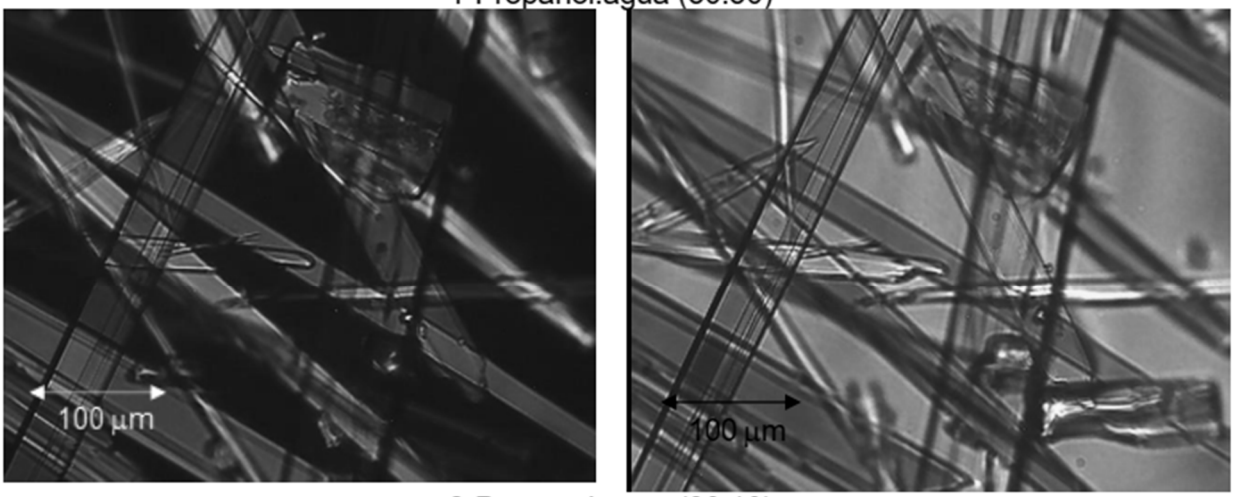
Figura 152



1-Propanol:agua (90:10)

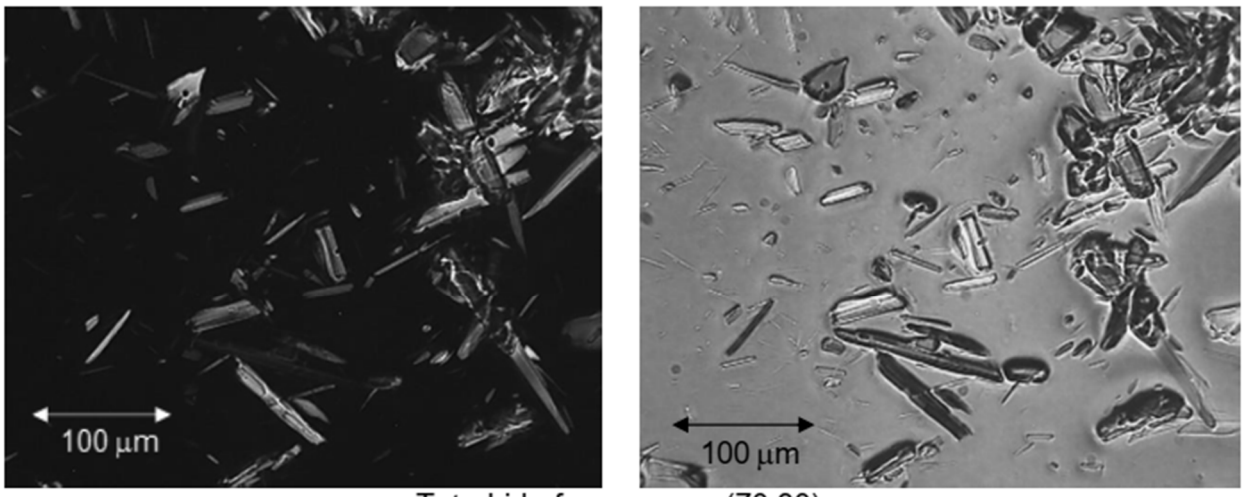


1-Propanol:agua (50:50)



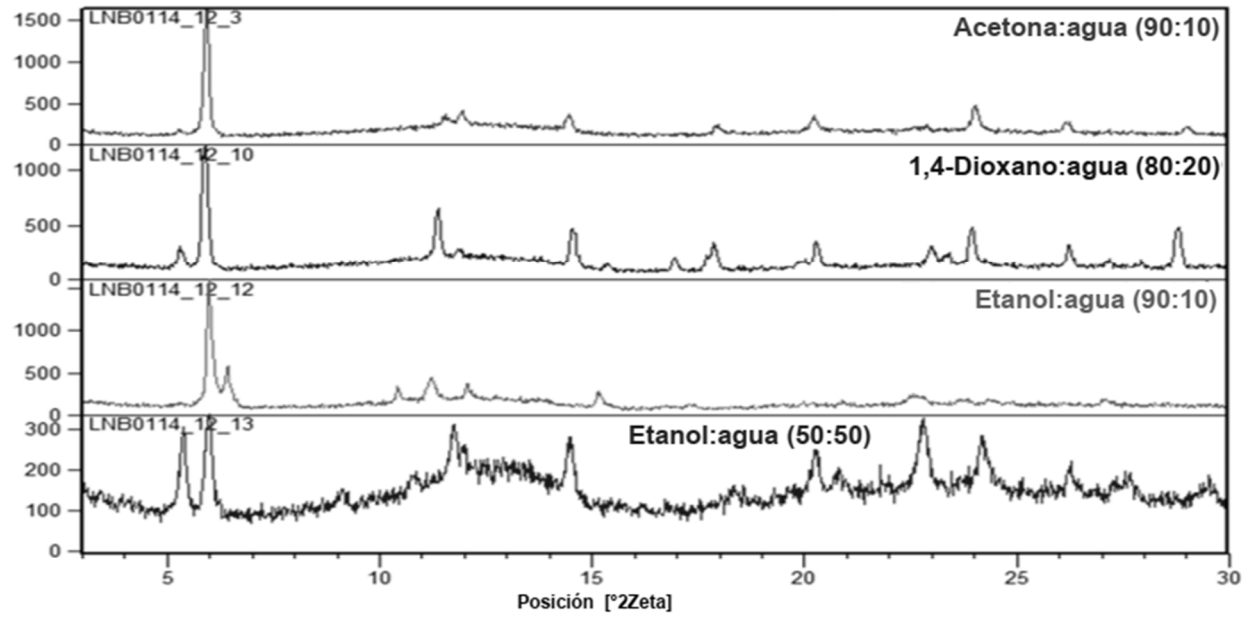
2-Propanol:agua (90:10)

Figura 153



Tetrahidrofurano:agua (70:30)

Figura 154


LNB0114_12_3
Acetona:agua (90:10)
LNB0114_12_10
1,4-Dioxano:agua (80:20)
LNB0114_12_12
Etanol:agua (90:10)
LNB0114_12_13
Etanol:agua (50:50)
Posición [°2Zeta]

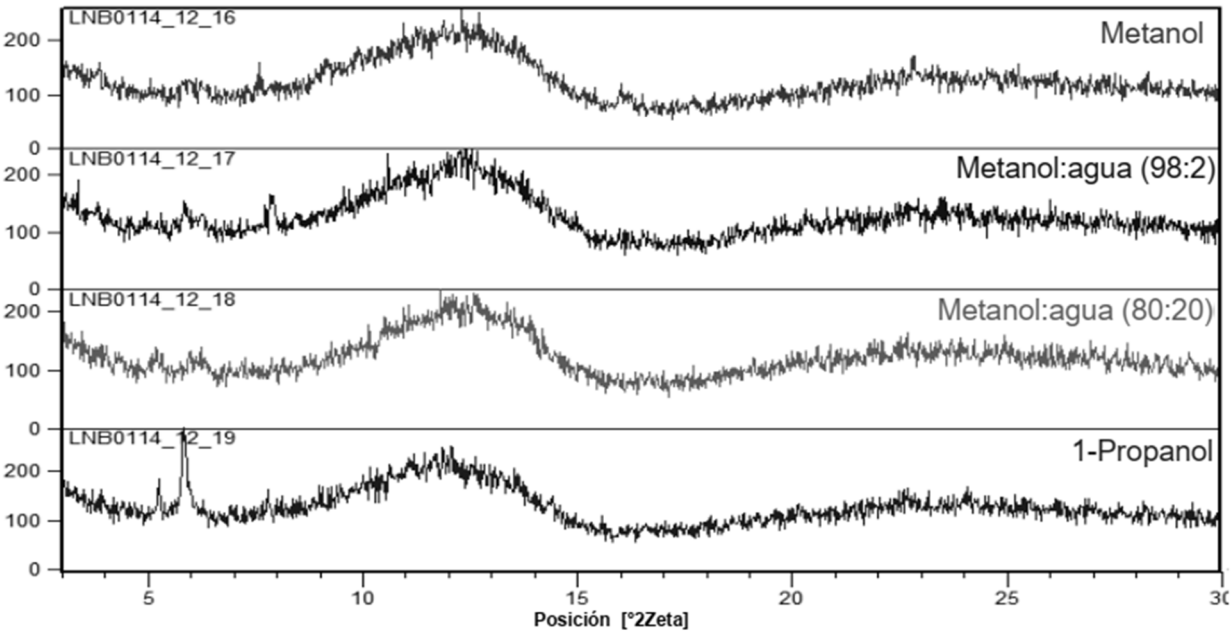

LNB0114_12_16
Metanol
LNB0114_12_17
Metanol:agua (98:2)
LNB0114_12_18
Metanol:agua (80:20)
LNB0114_12_19
1-Propanol
Posición [°2Zeta]

Figura 155

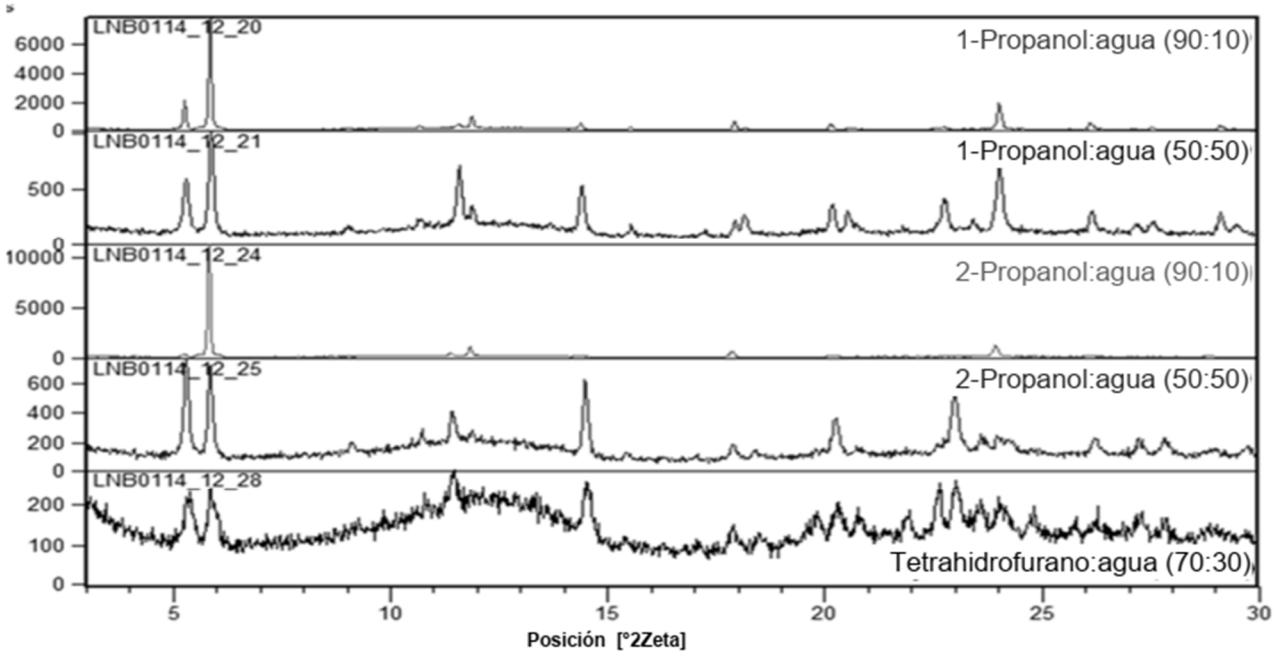
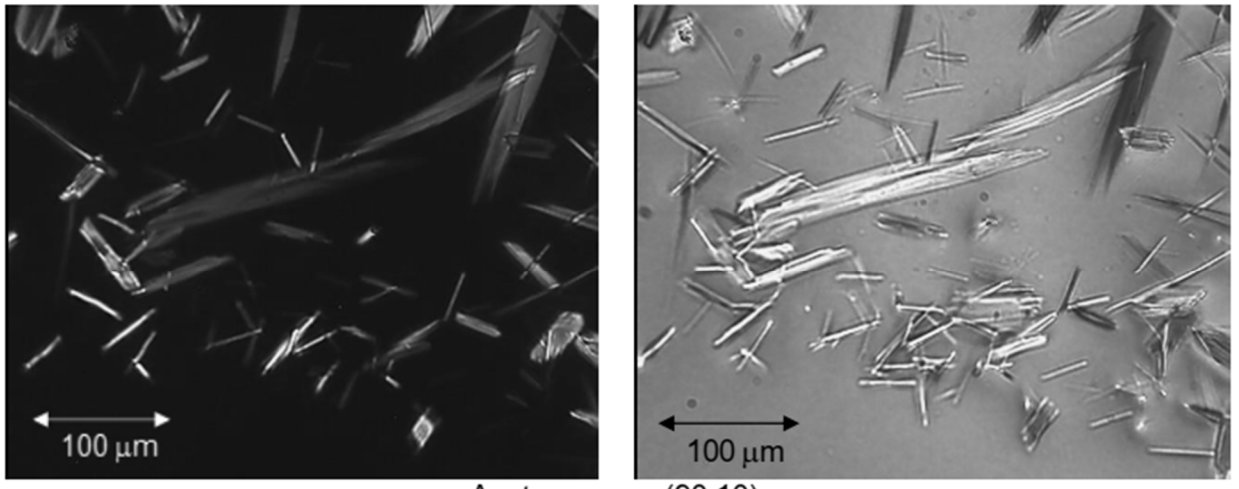
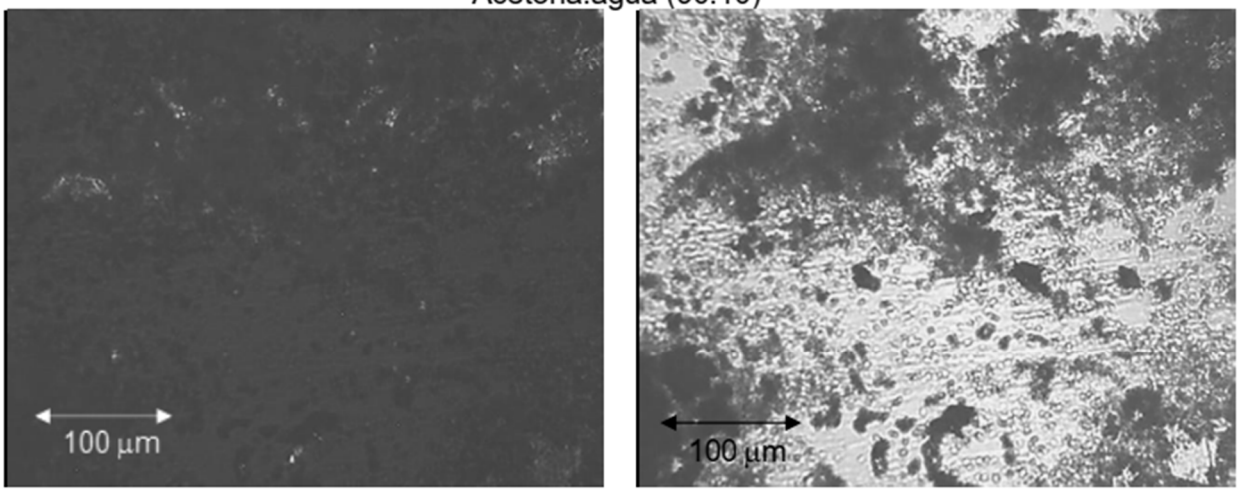

LNB0114_12_20
1-Propanol:agua (90:10)
LNB0114_12_21
1-Propanol:agua (50:50)
LNB0114_12_24
2-Propanol:agua (90:10)
LNB0114_12_25
2-Propanol:agua (50:50)
LNB0114_12_28
Tetrahidrofurano:agua (70:30)
Posición [°2Zeta]

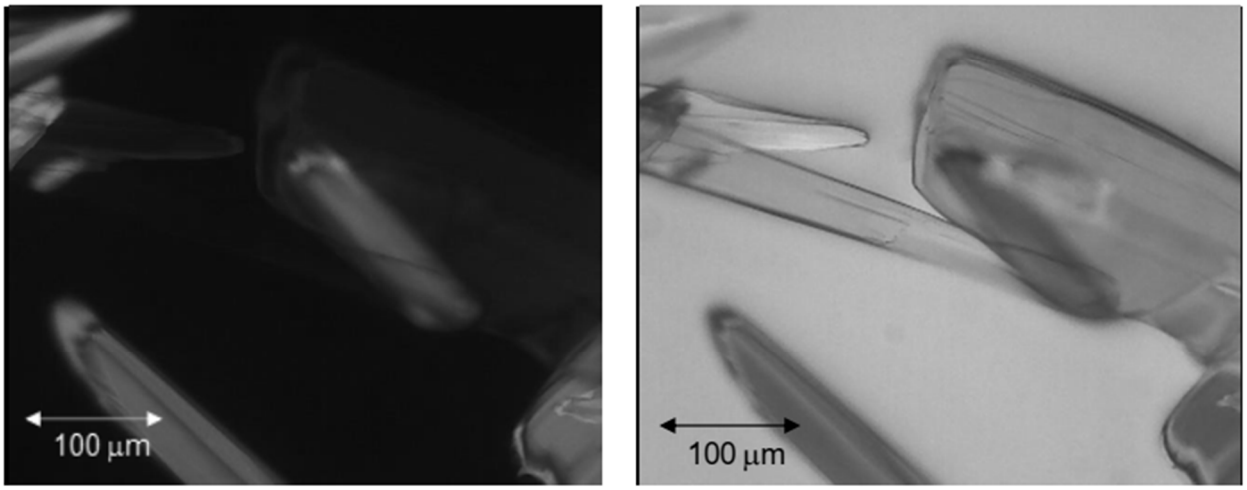
Figura 156



Acetona:agua (90:10)



1,4-Dioxano:Agua (80:20)



Etanol:agua (90:10)

Figura 157

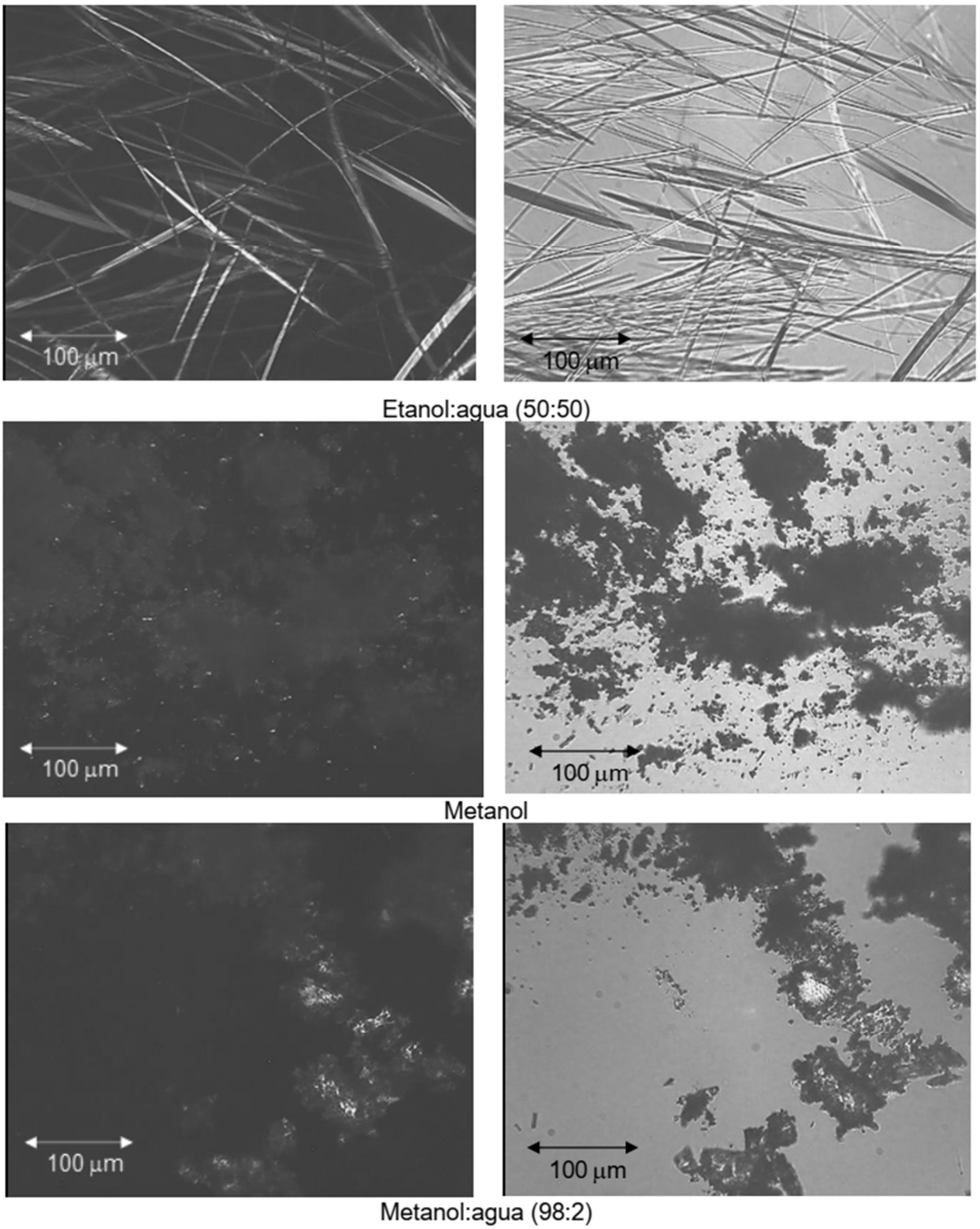
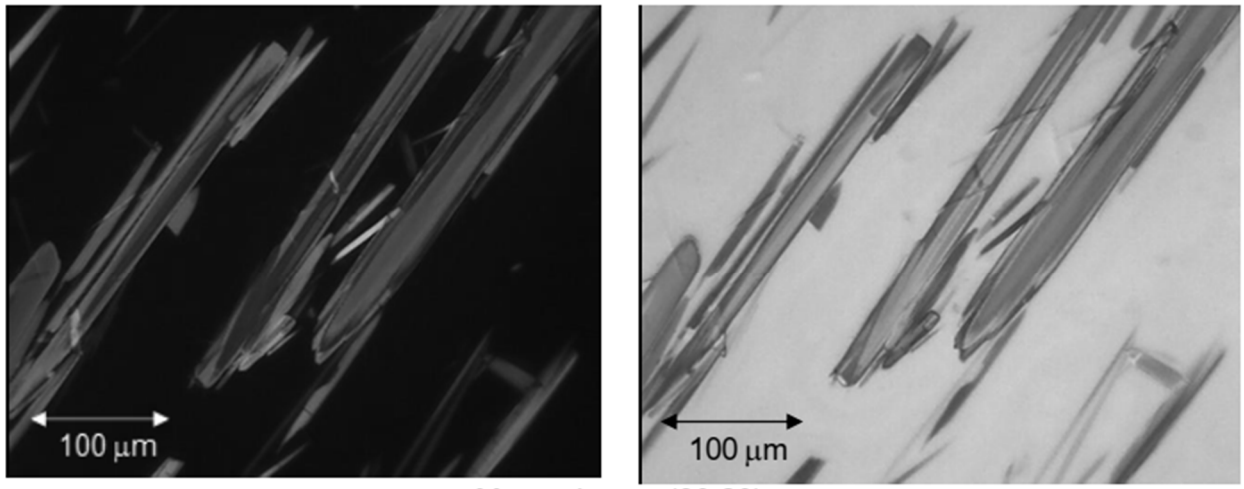
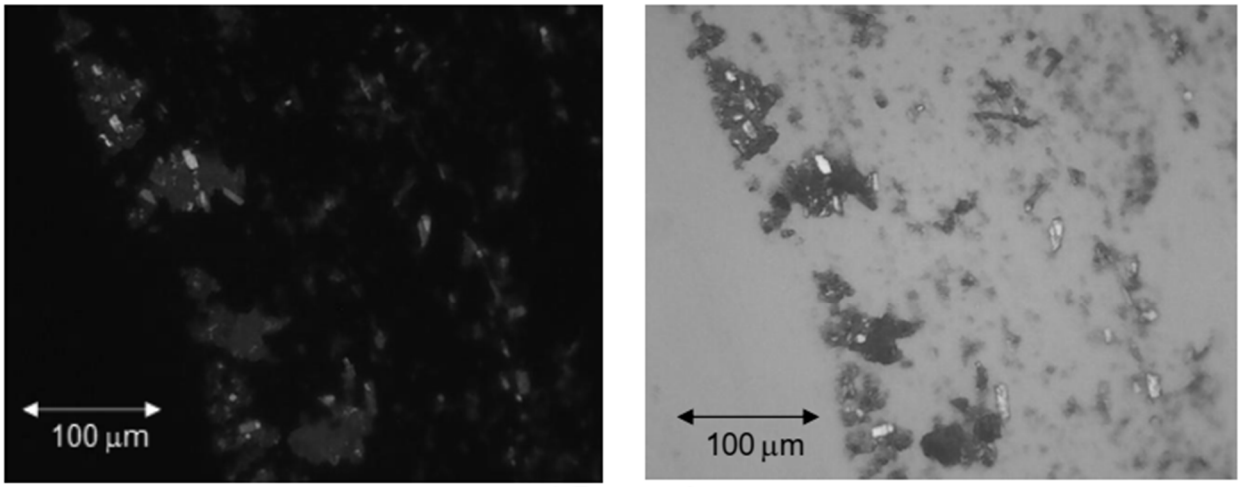

100 µm
100 µm
Etanol:agua (50:50)
100 µm
100 µm
Metanol
100 µm
100 µm
Metanol:agua (98:2)

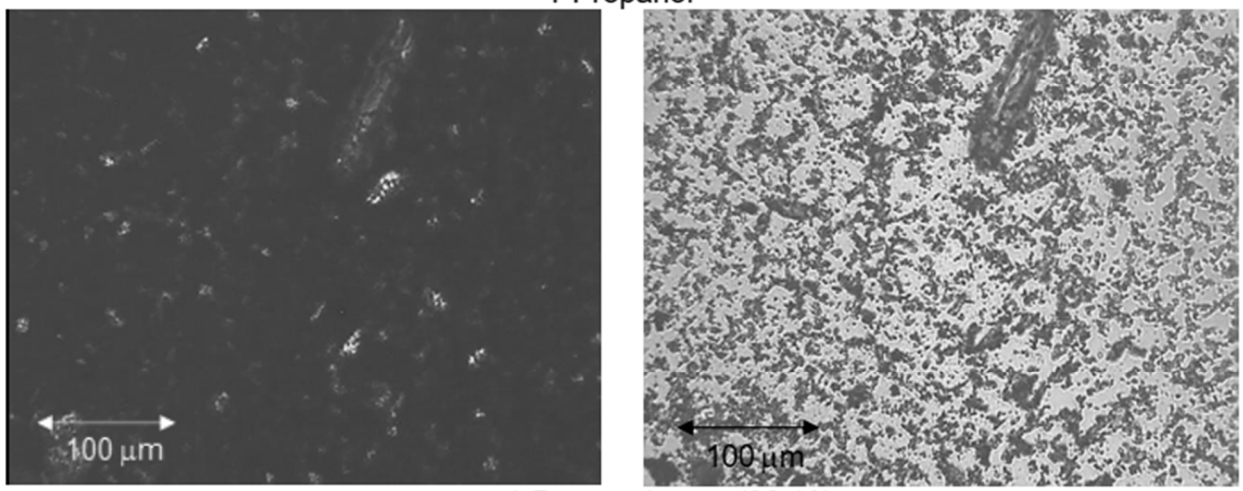
Figura 158



Metanol:agua (80:20)

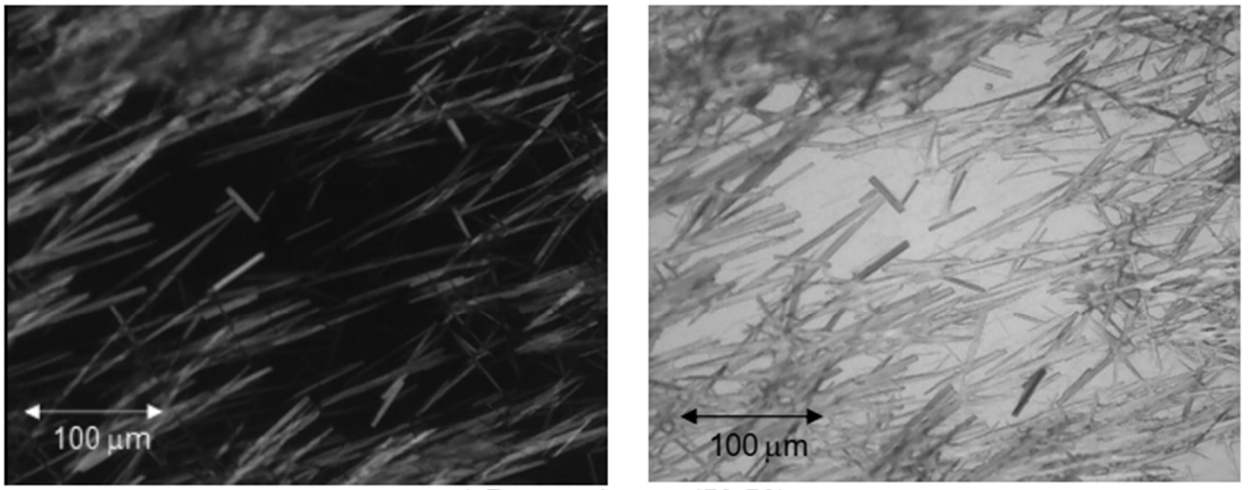


1-Propanol

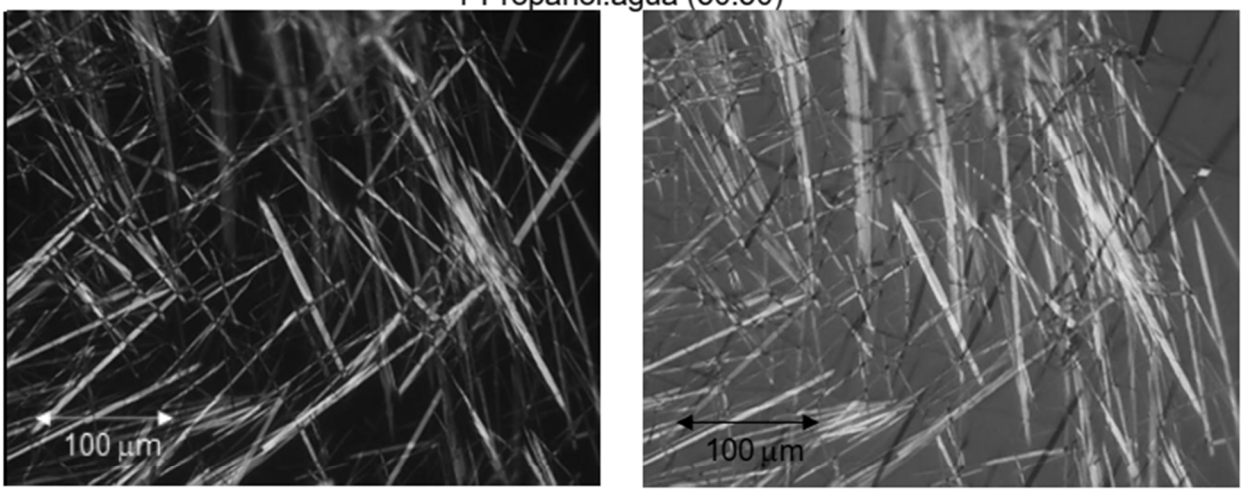


1-Propanol:agua (90:10)

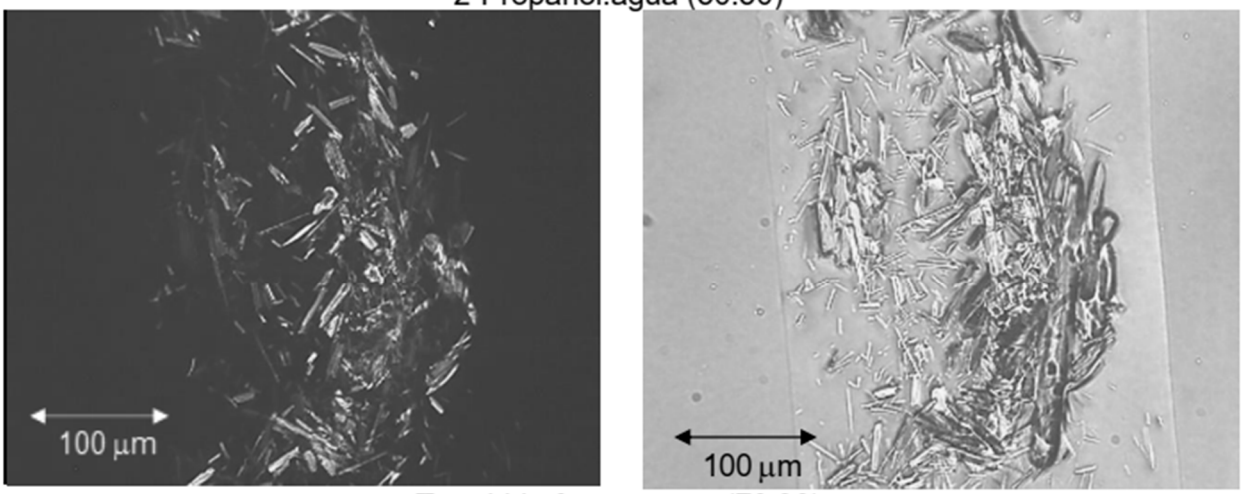
Figura 159



1-Propanol:agua (50:50)



2-Propanol:agua (50:50)



Tetrahidrofurano:agua (70:30)

Figura 160

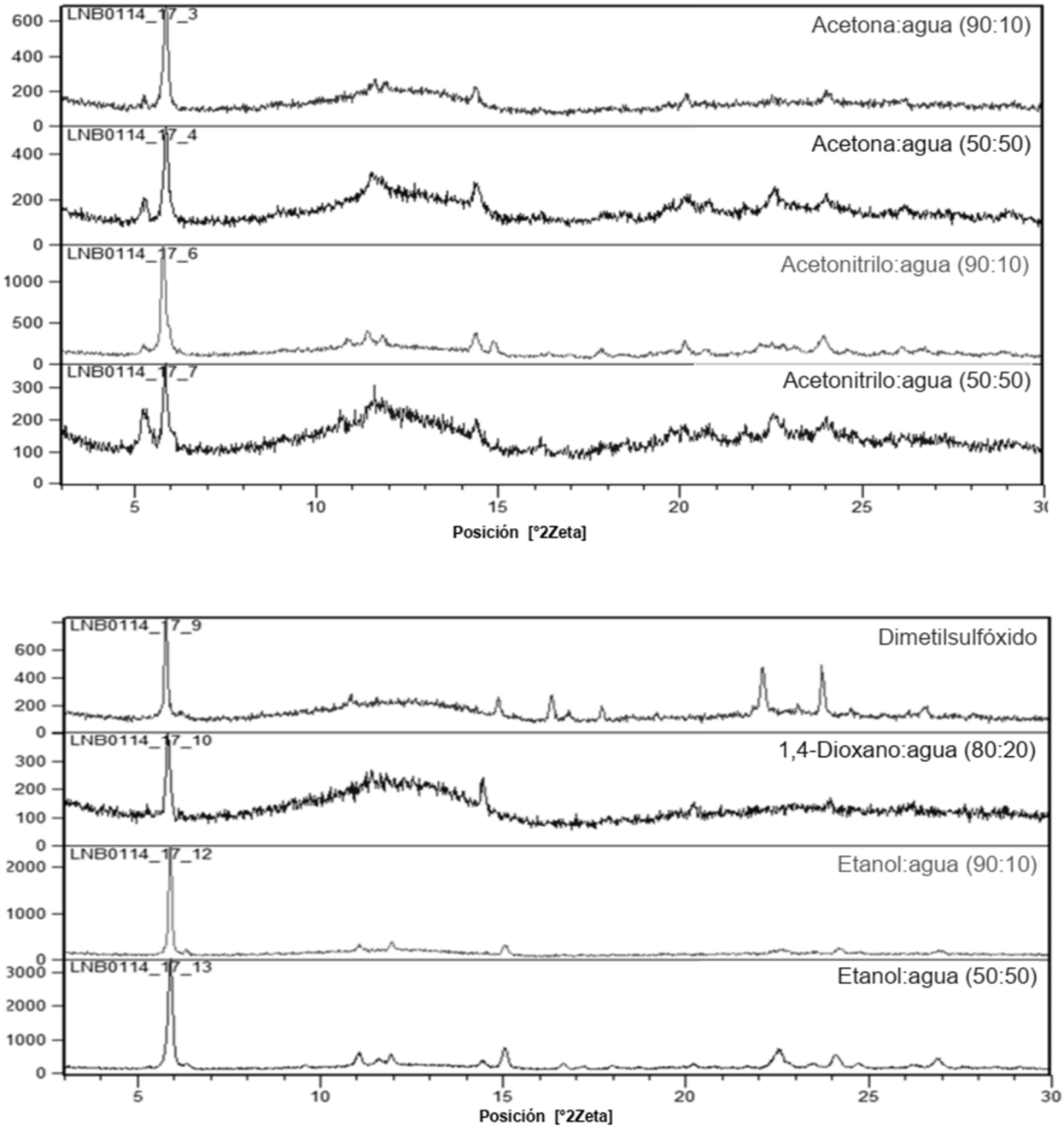

LNB0114_17_3
Acetona:agua (90:10)
LNB0114_17_4
Acetona:agua (50:50)
LNB0114_17_6
Acetonitrilo:agua (90:10)
LNB0114_17_7
Acetonitrilo:agua (50:50)
Posición [°2Zeta]
LNB0114_17_9
Dimetilsulfóxido
LNB0114_17_10
1,4-Dioxano:agua (80:20)
LNB0114_17_12
Etanol:agua (90:10)
LNB0114_17_13
Etanol:agua (50:50)
Posición [°2Zeta]

Figura 161

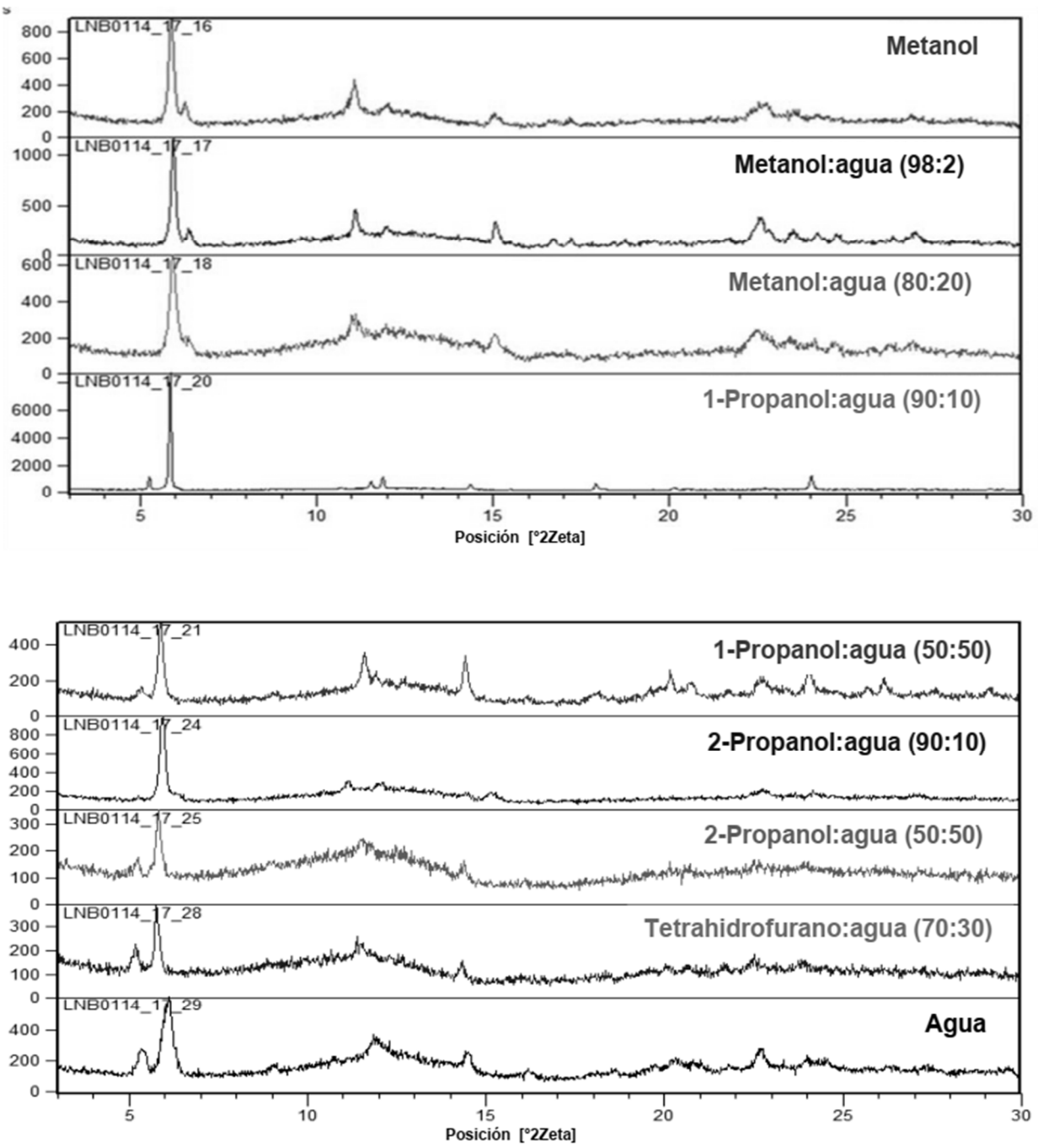

LNB0114_17_16
Metanol
LNB0114_17_17
Metanol:agua (98:2)
LNB0114_17_18
Metanol:agua (80:20)
LNB0114_17_20
1-Propanol:agua (90:10)
Posición [°2Zeta]
LNB0114_17_21
1-Propanol:agua (50:50)
LNB0114_17_24
2-Propanol:agua (90:10)
LNB0114_17_25
2-Propanol:agua (50:50)
LNB0114_17_28
Tetrahidrofurano:agua (70:30)
LNB0114_17_29
Agua
Posición [°2Zeta]

Figura 162

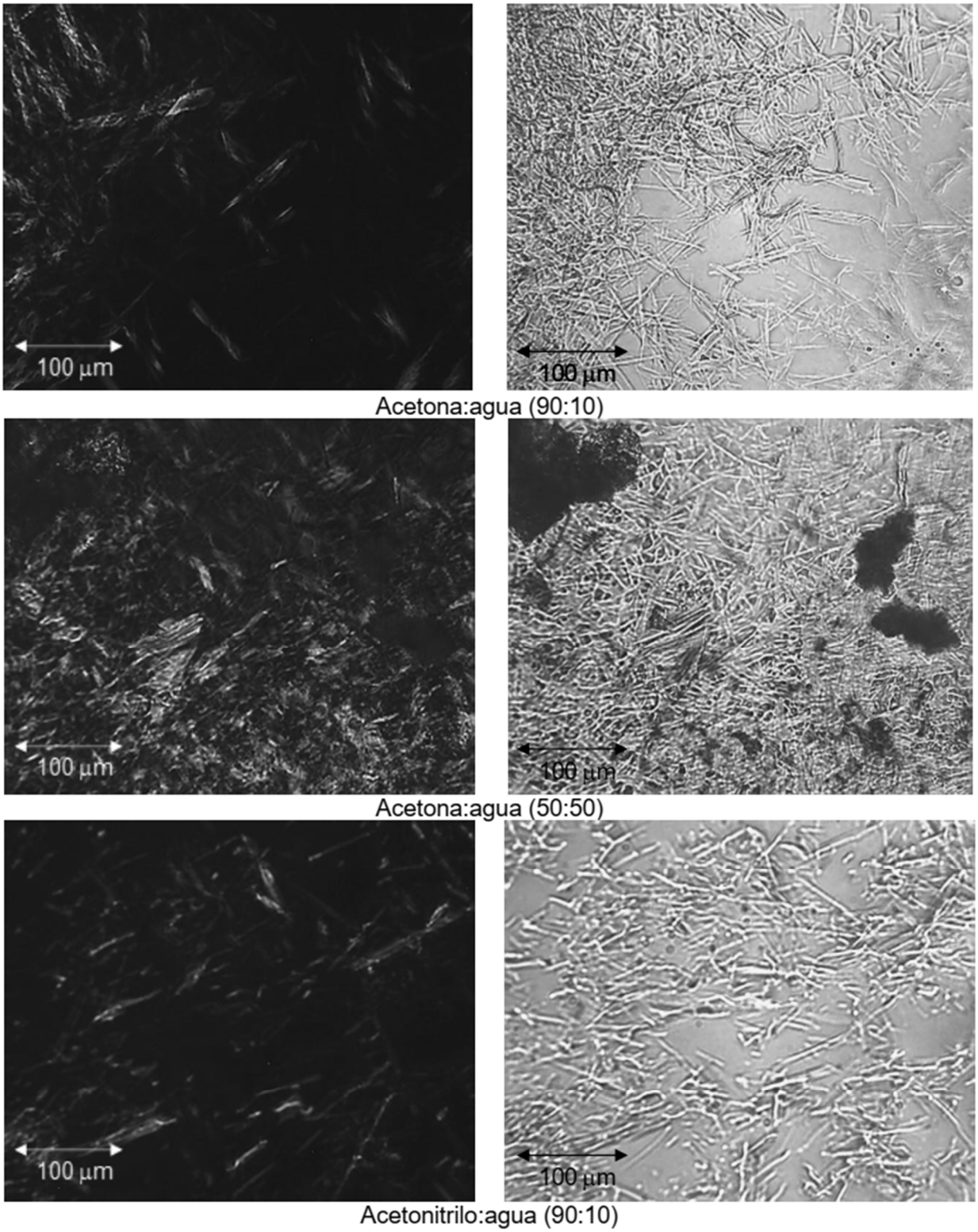

100 µm
100 µm
Acetona:agua (90:10)
100 µm
100 µm
Acetona:agua (50:50)
100 µm
100 µm
Acetonitrilo:agua (90:10)

Figura 163

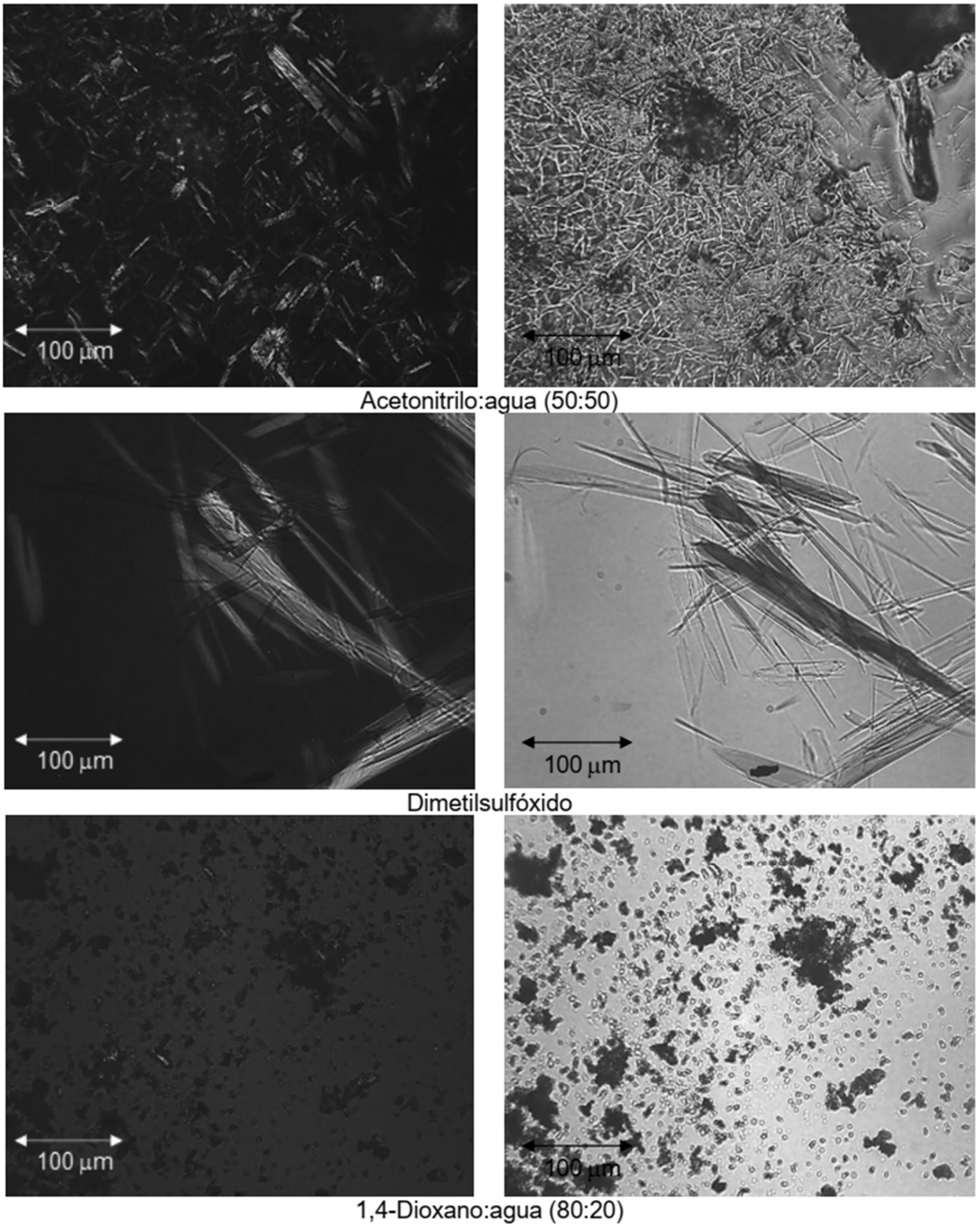

100 µm
100 µm
Acetonitrilo:agua (50:50)
100 µm
100 µm
Dimetilsulfóxido
100 µm
100 µm
1,4-Dioxano:agua (80:20)

Figura 164

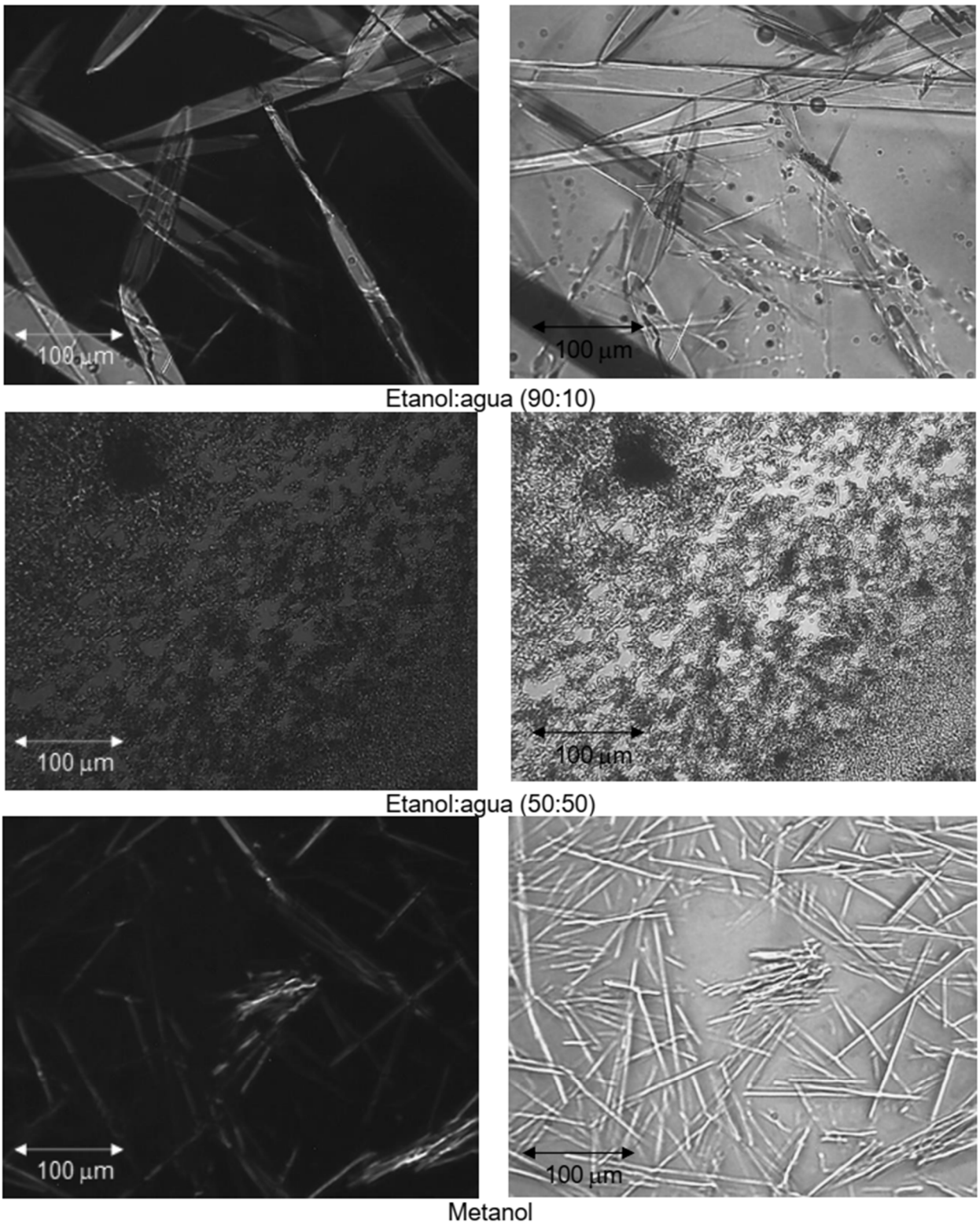
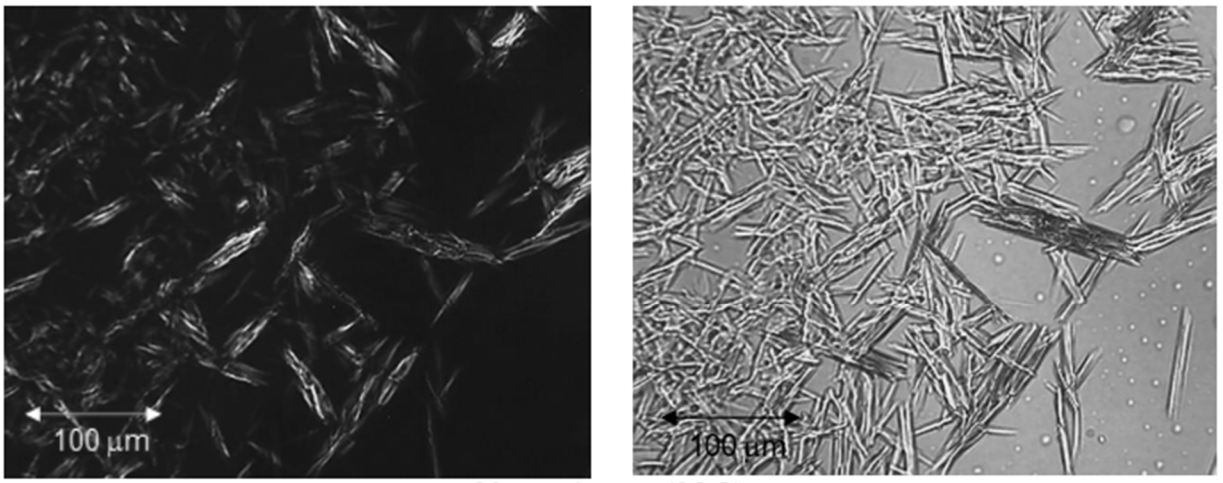
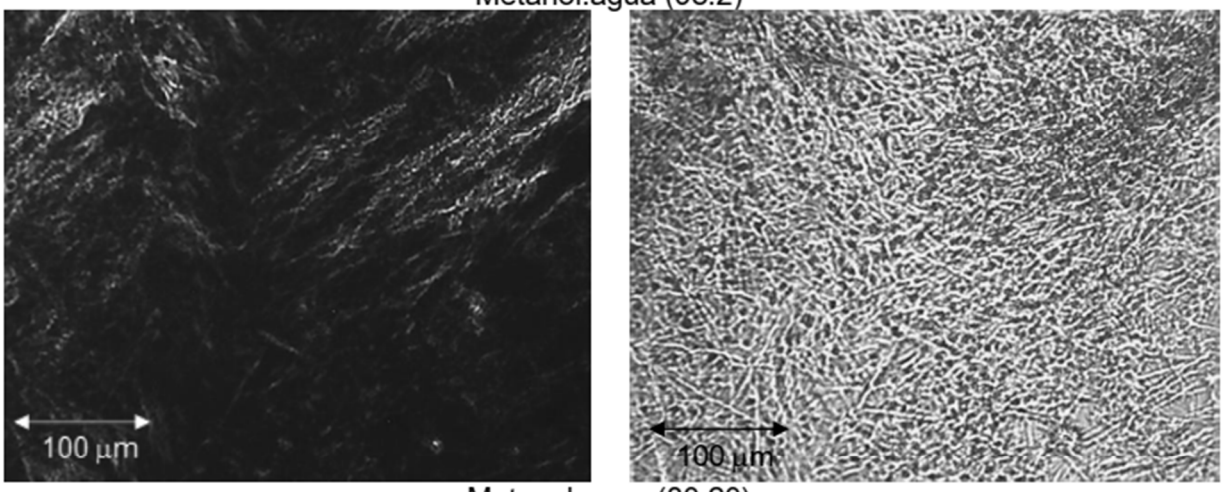

100 µm
100 µm
Etanol:agua (90:10)
100 µm
100 µm
Etanol:agua (50:50)
100 µm
100 µm
Metanol

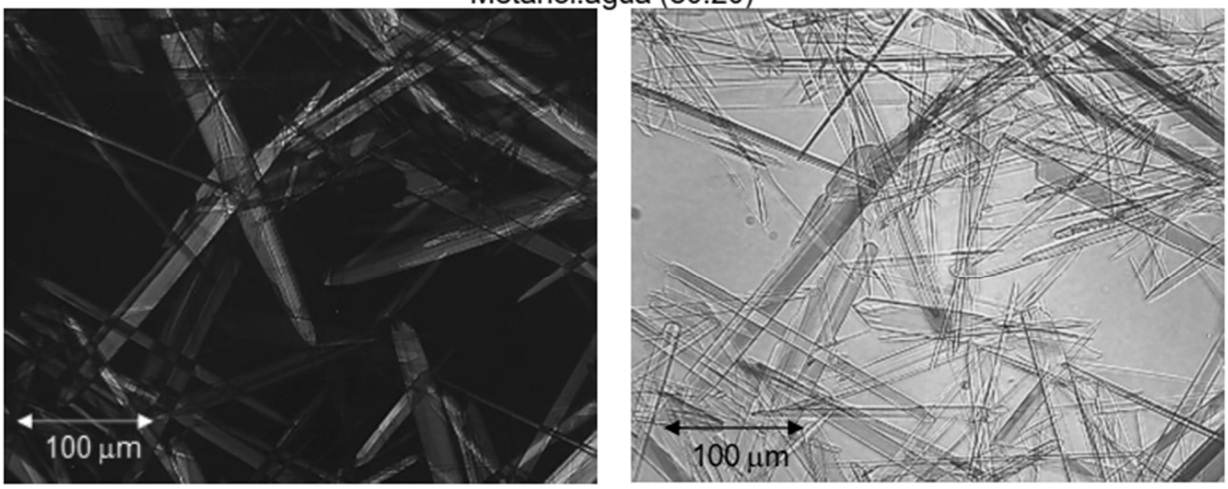
Figura 165



Metanol:agua (98:2)

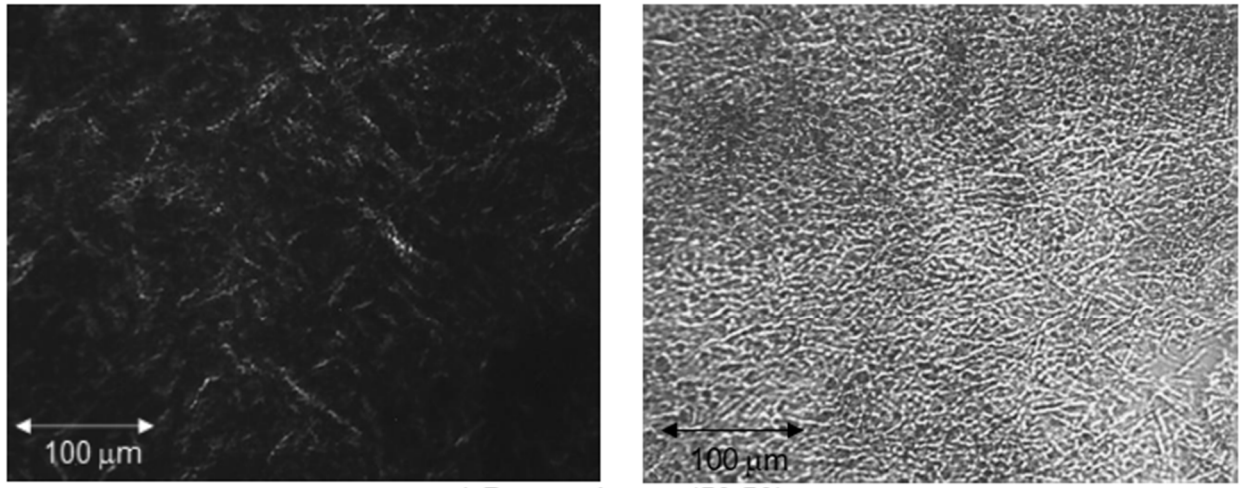


Metanol:agua (80:20)

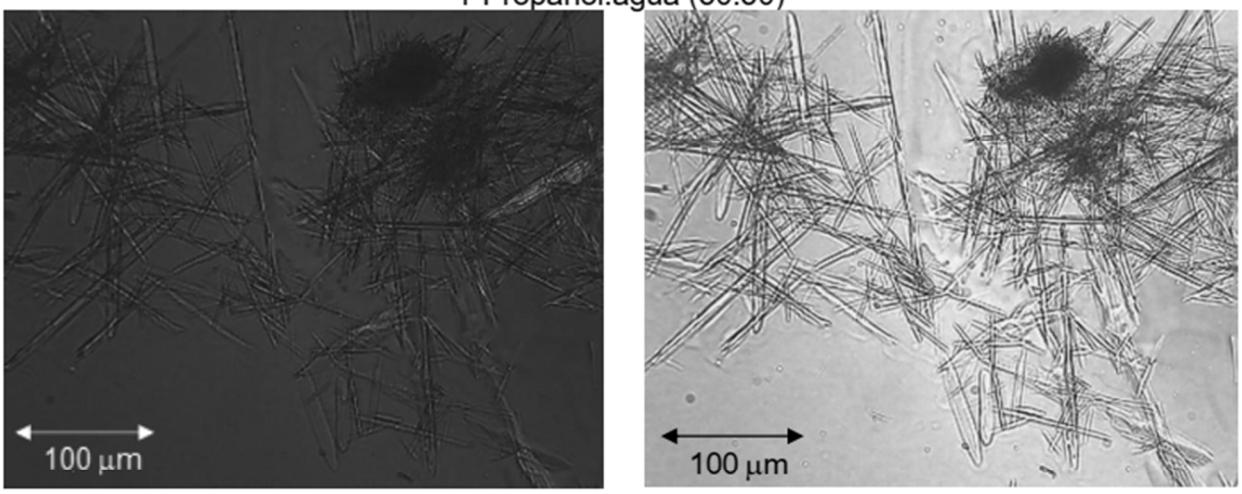


1-Propanol:agua (90:10)

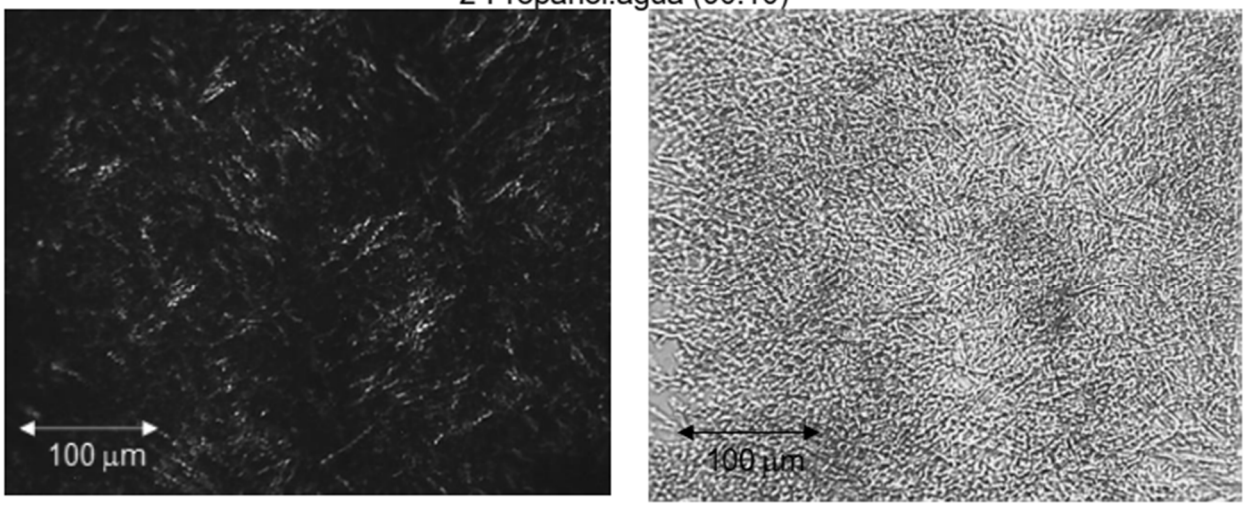
Figura 166



1-Propanol:agua (50:50)



2-Propanol:agua (90:10)



2-Propanol:agua (50:50)

Figura 167

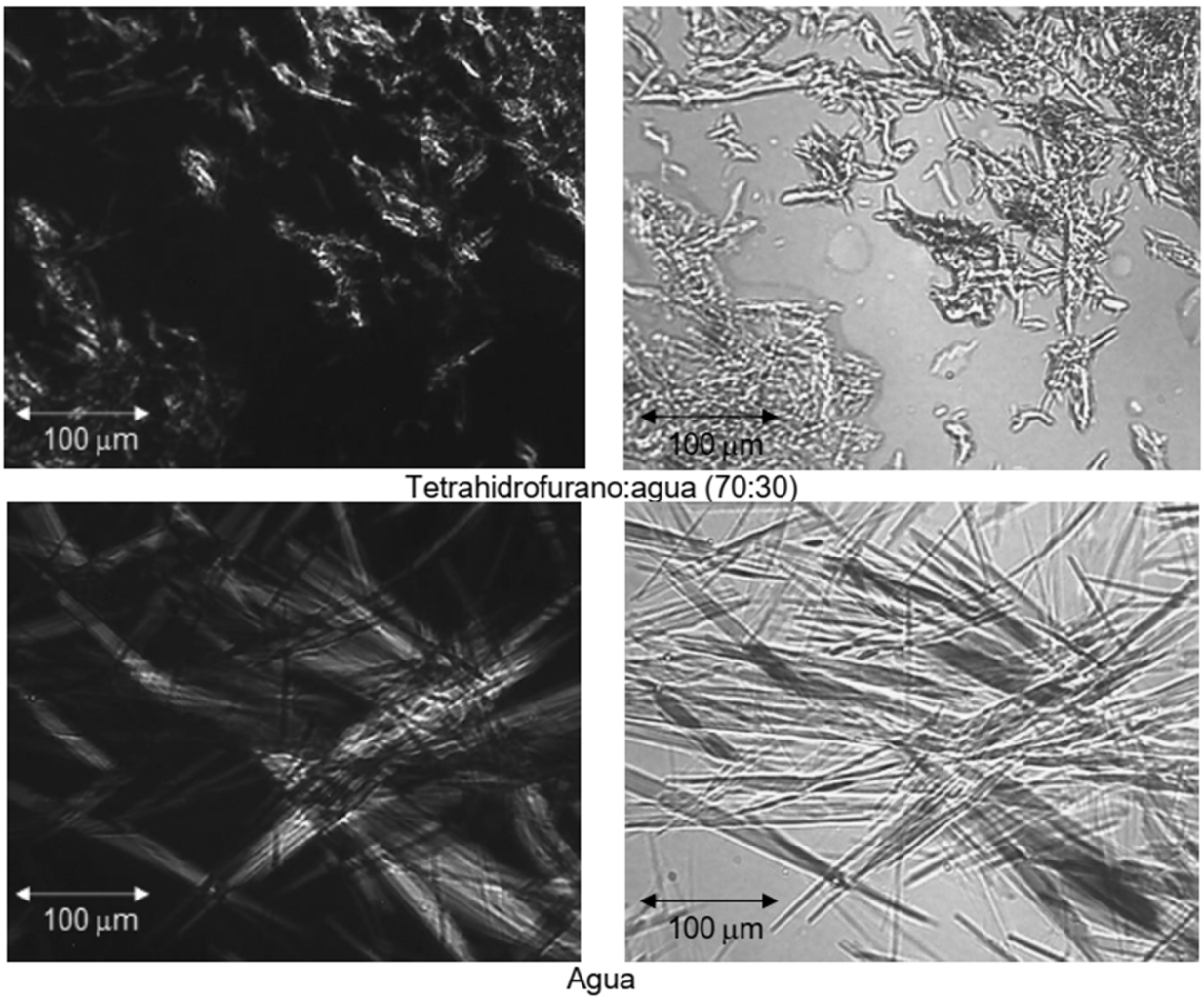
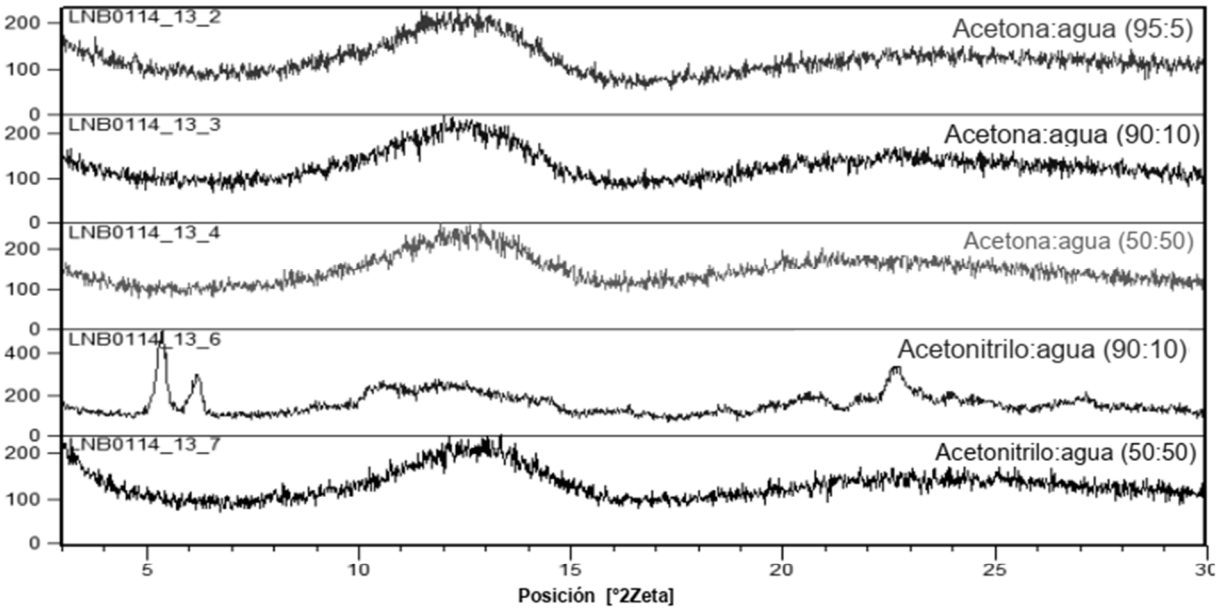


Figura 168


LNB0114_13_2
Acetona:agua (95:5)
LNB0114_13_3
Acetona:agua (90:10)
LNB0114_13_4
Acetona:agua (50:50)
LNB0114_13_6
Acetonitrilo:agua (90:10)
LNB0114_13_7
Acetonitrilo:agua (50:50)
Posición [°2Zeta]

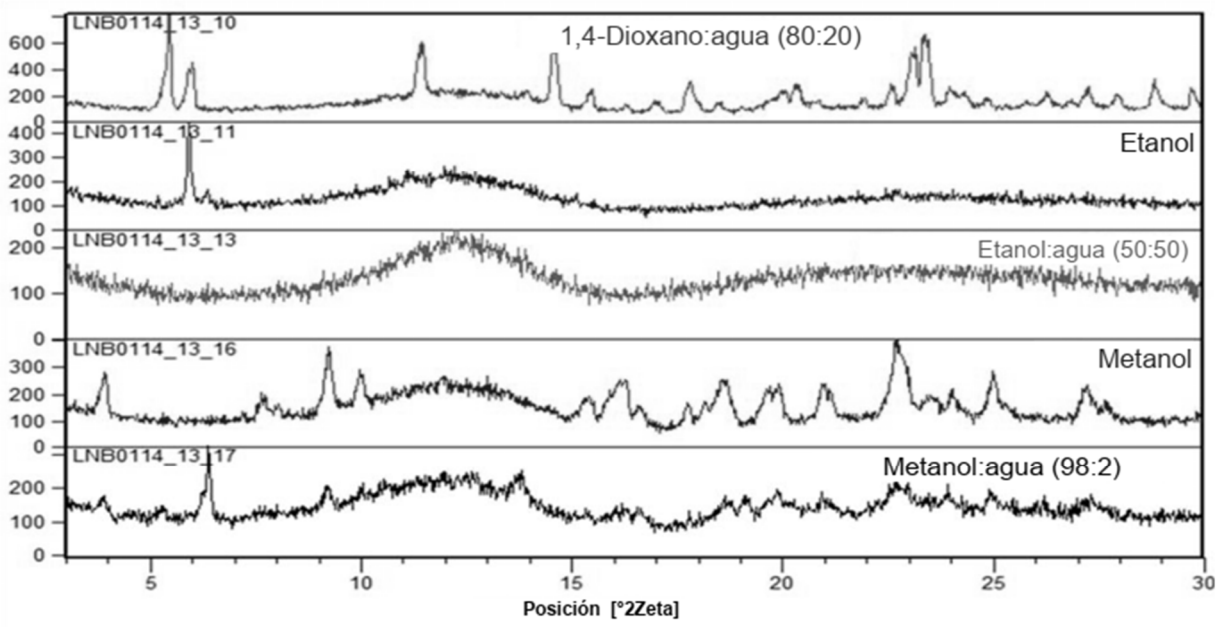

LNB0114_13_10
1,4-Dioxano:agua (80:20)
LNB0114_13_11
Etanol
LNB0114_13_13
Etanol:agua (50:50)
LNB0114_13_16
Metanol
LNB0114_13_17
Metanol:agua (98:2)
Posición [°2Zeta]

Figura 169

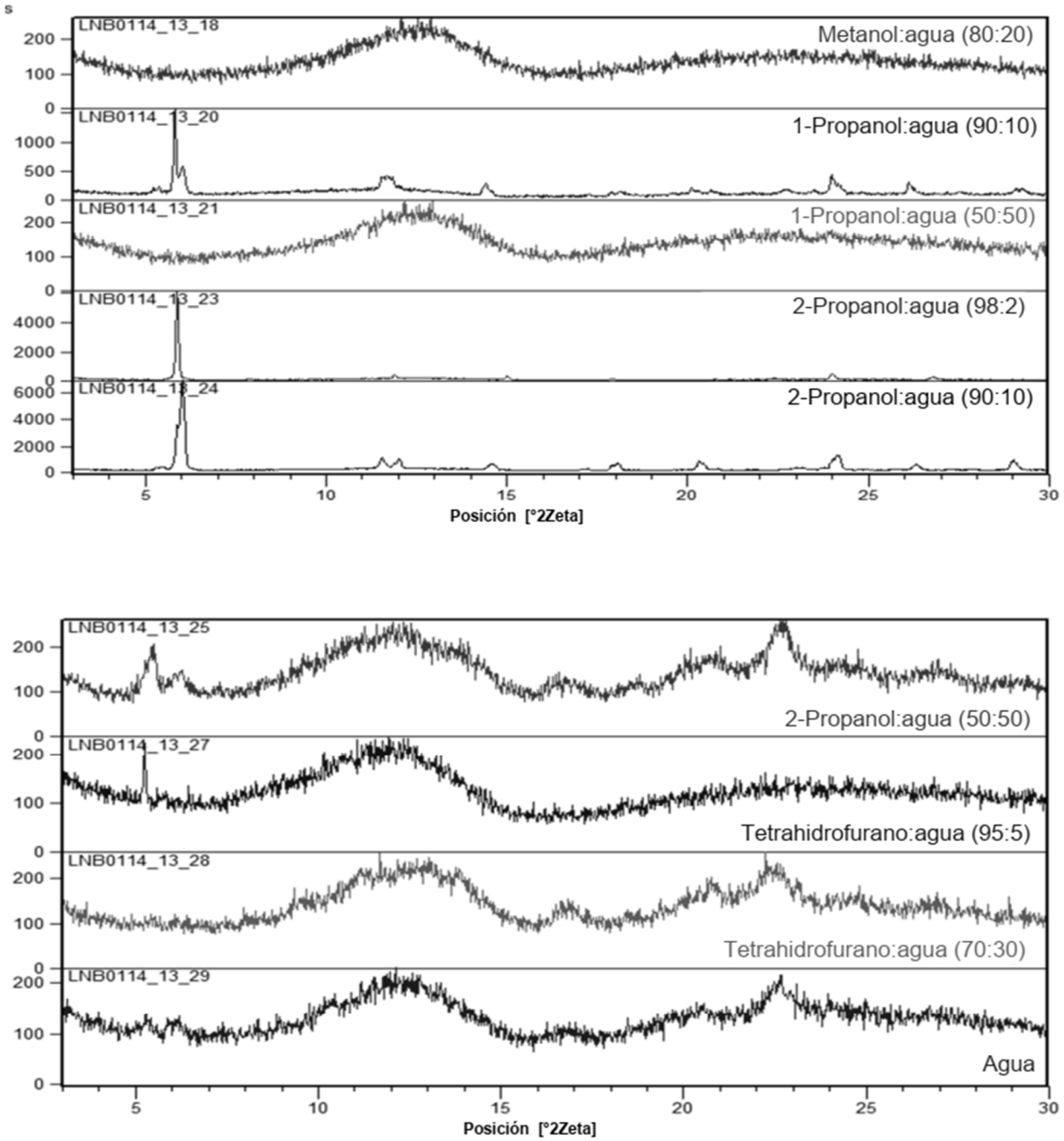
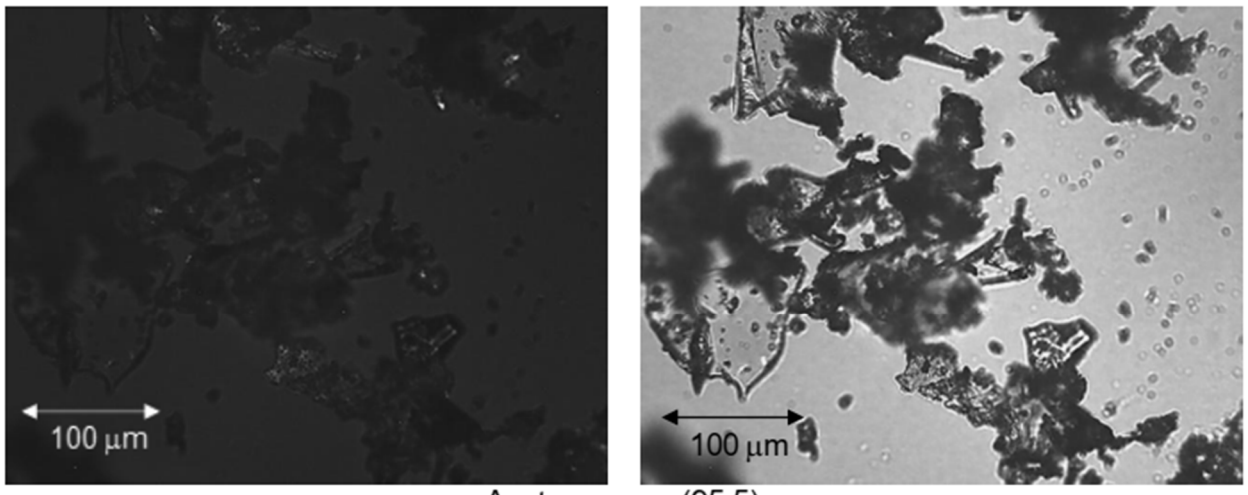
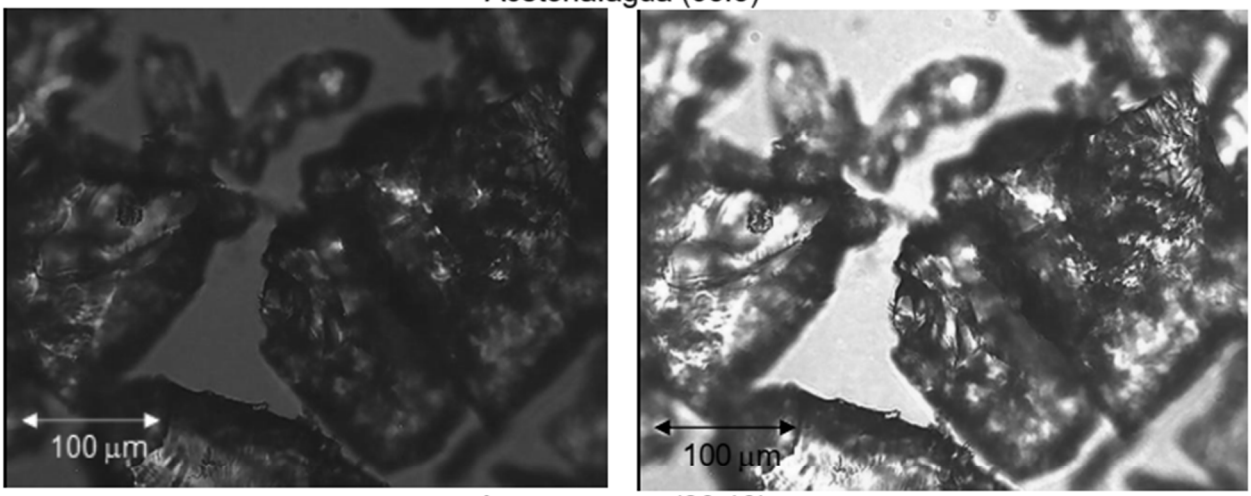

LNB0114_13_18
Metanol:agua (80:20)
LNB0114_13_20
1-Propanol:agua (90:10)
LNB0114_13_21
1-Propanol:agua (50:50)
LNB0114_13_23
2-Propanol:agua (98:2)
LNB0114_13_24
2-Propanol:agua (90:10)
LNB0114_13_25
2-Propanol:agua (50:50)
LNB0114_13_27
Tetrahidrofurano:agua (95:5)
LNB0114_13_28
Tetrahidrofurano:agua (70:30)
LNB0114_13_29
Agua
Posición [°2Zeta]

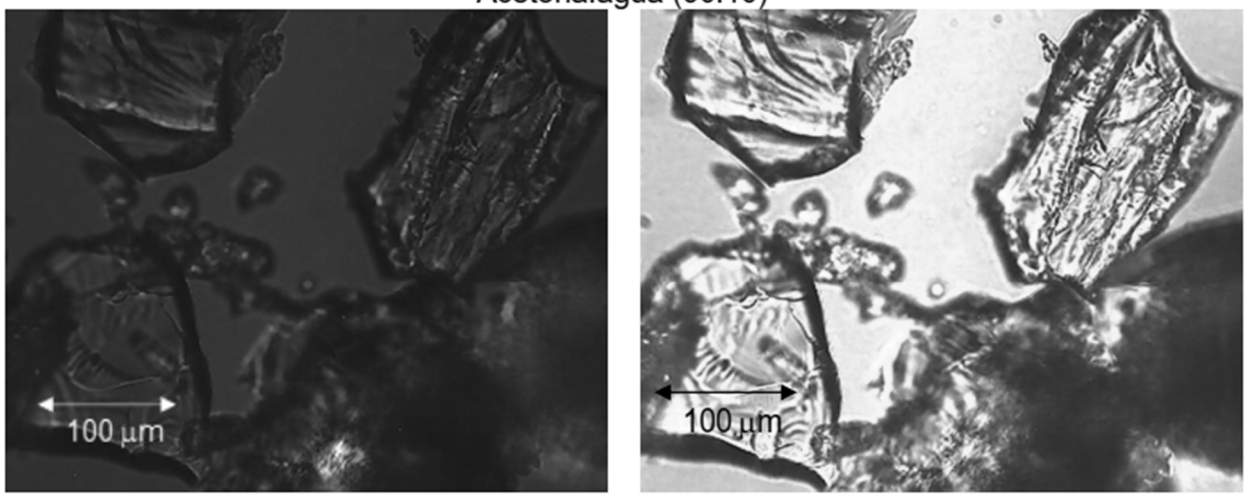
Figura 170



Acetona:agua (95:5)



Acetona:agua (90:10)



Acetona:agua (50:50)

Figura 171

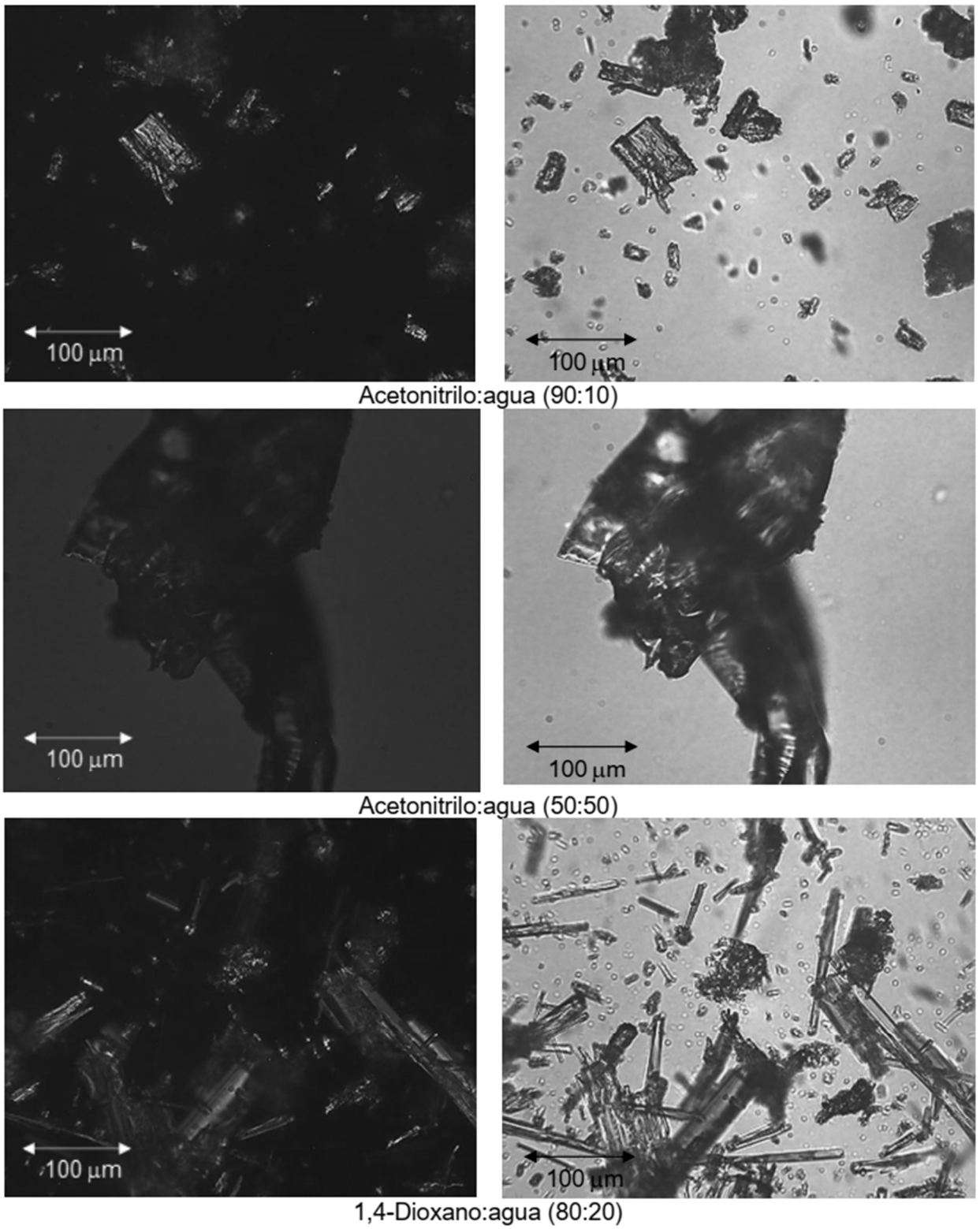

100 µm
100 µm
Acetonitrilo:agua (90:10)
100 µm
100 µm
Acetonitrilo:agua (50:50)
100 µm
100 µm
1,4-Dioxano:agua (80:20)

Figura 172

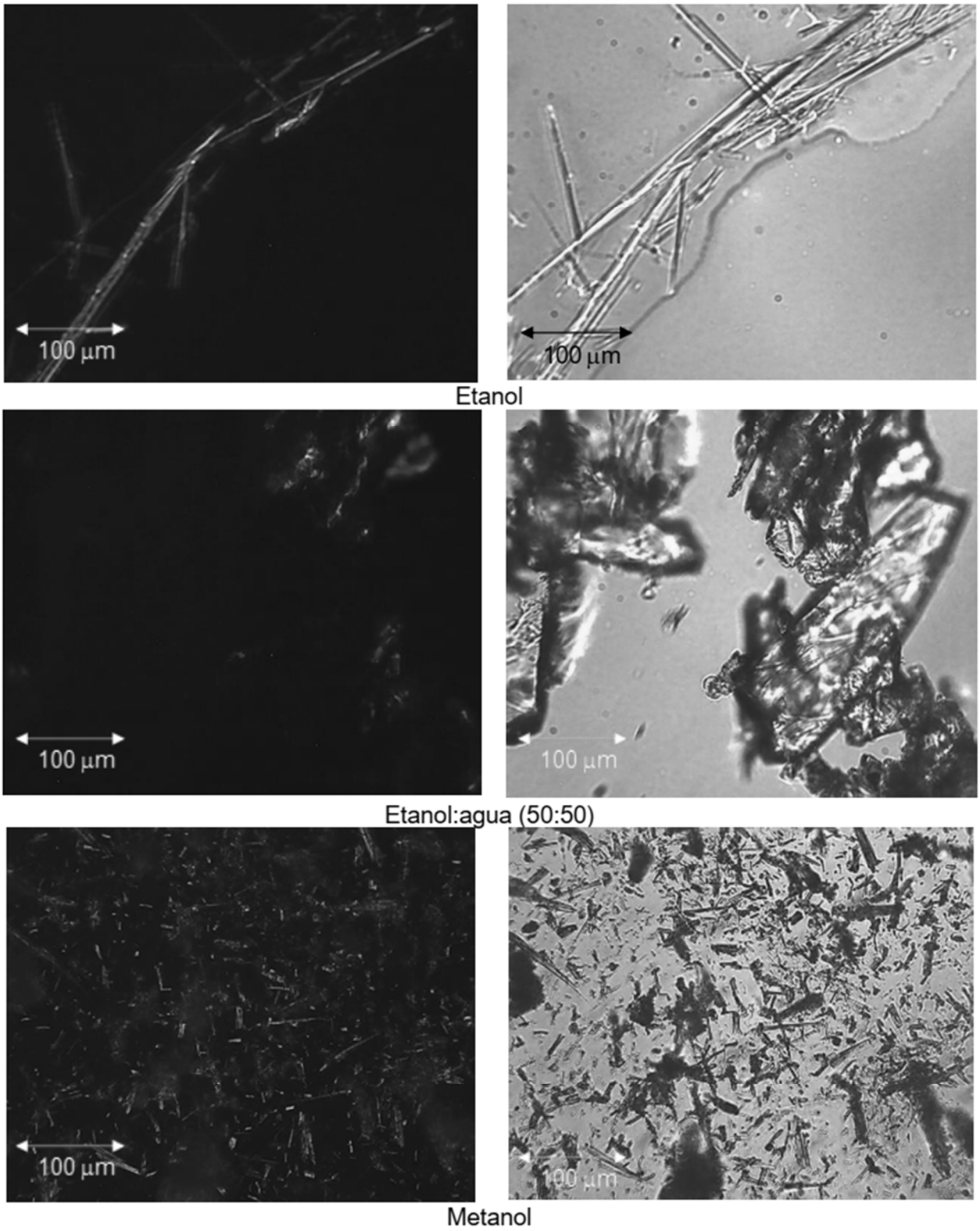

100 µm
100 µm
Etanol
100 µm
100 µm
Etanol:agua (50:50)
100 µm
100 µm
Metanol

Figura 173

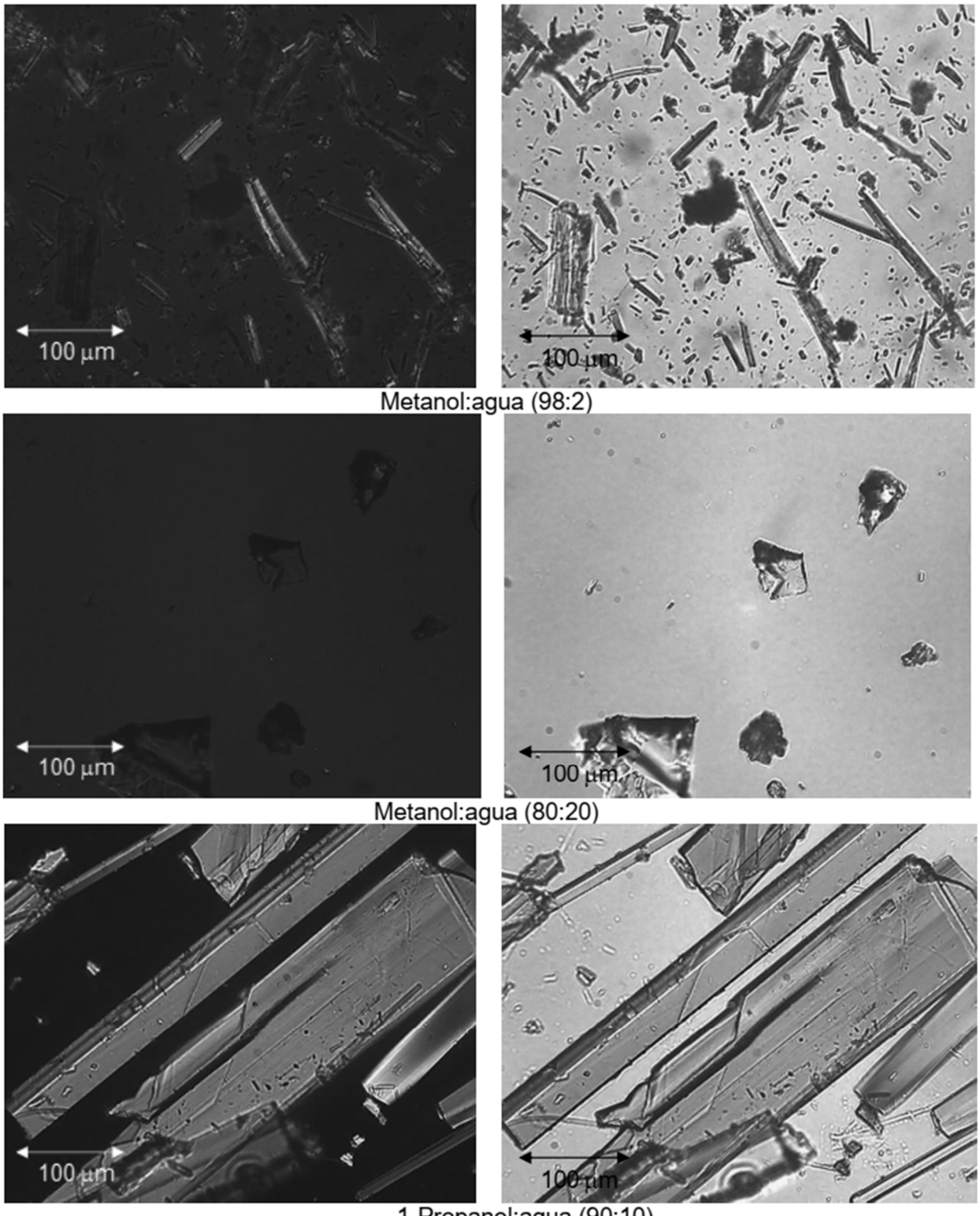

100 µm
100 µm
Metanol:agua (98:2)
100 µm
100 µm
Metanol:agua (80:20)
100 µm
100 µm
1-Propanol:agua (90:10)

Figura 174

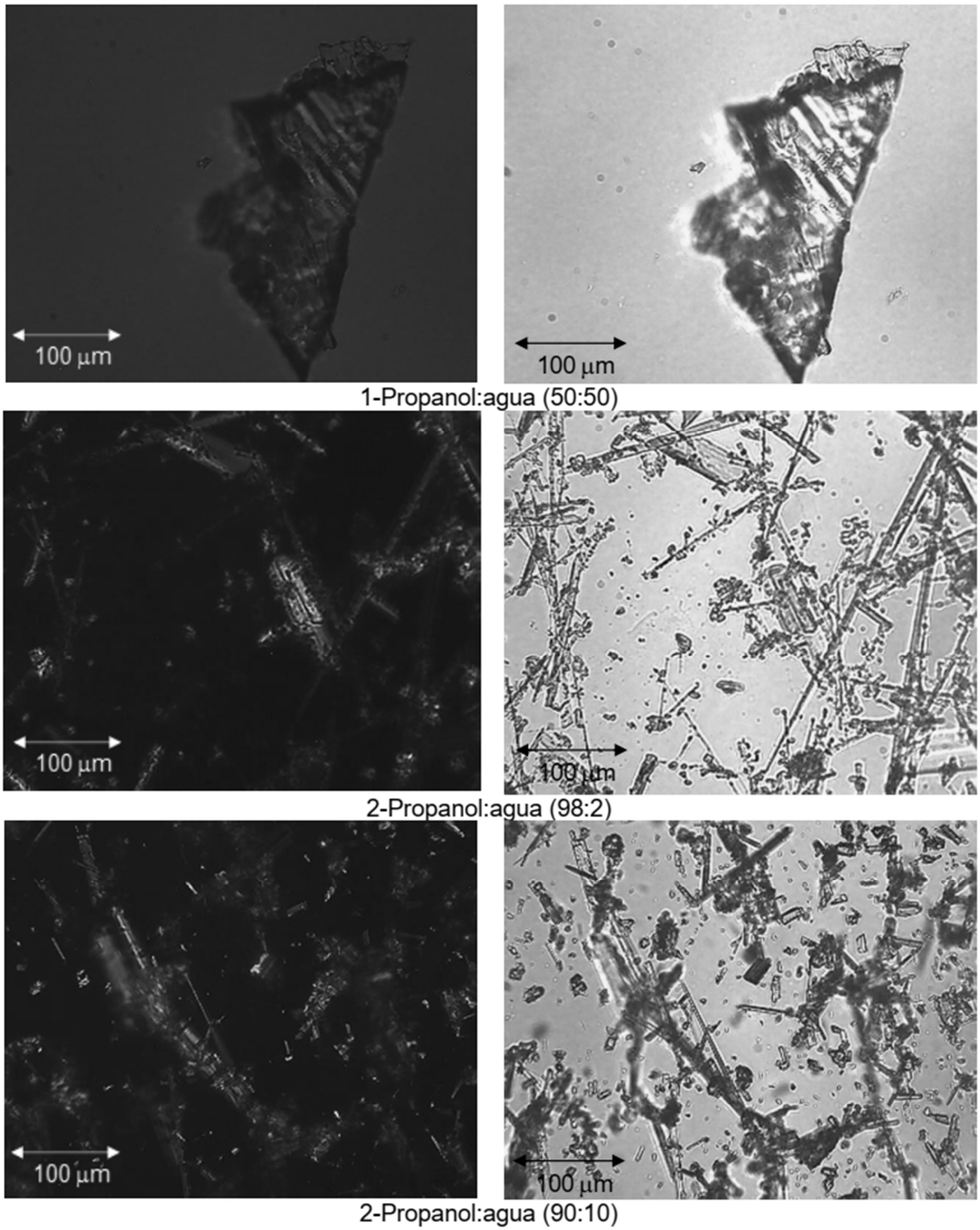
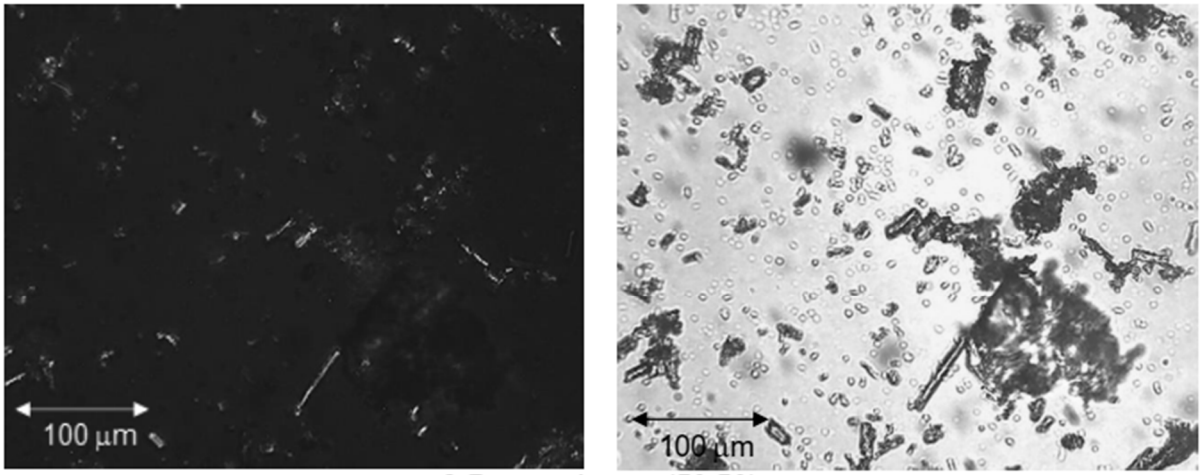
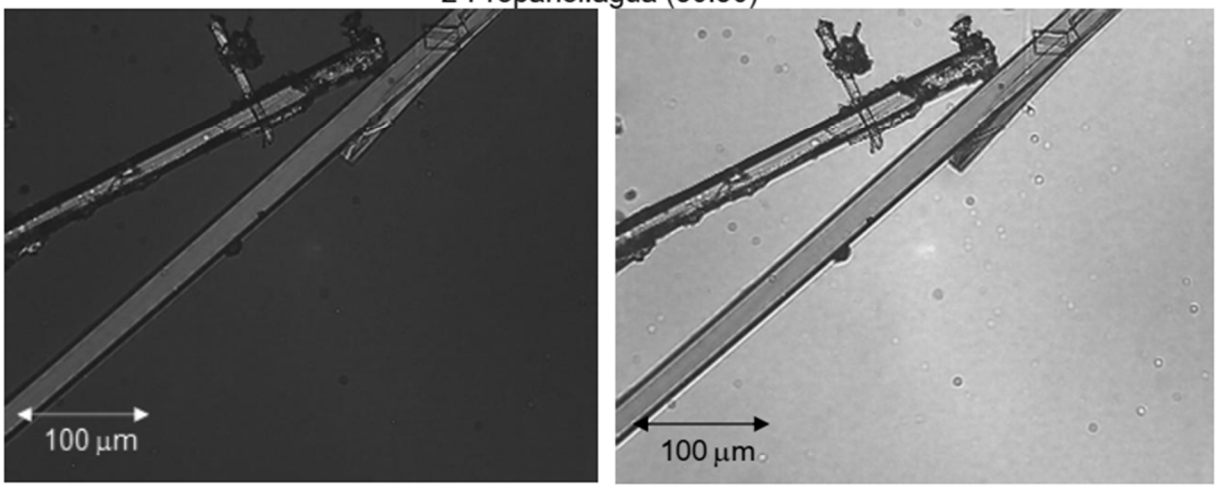

100 µm
100 µm
1-Propanol:agua (50:50)
100 µm
100 µm
2-Propanol:agua (98:2)
100 µm
100 µm
2-Propanol:agua (90:10)

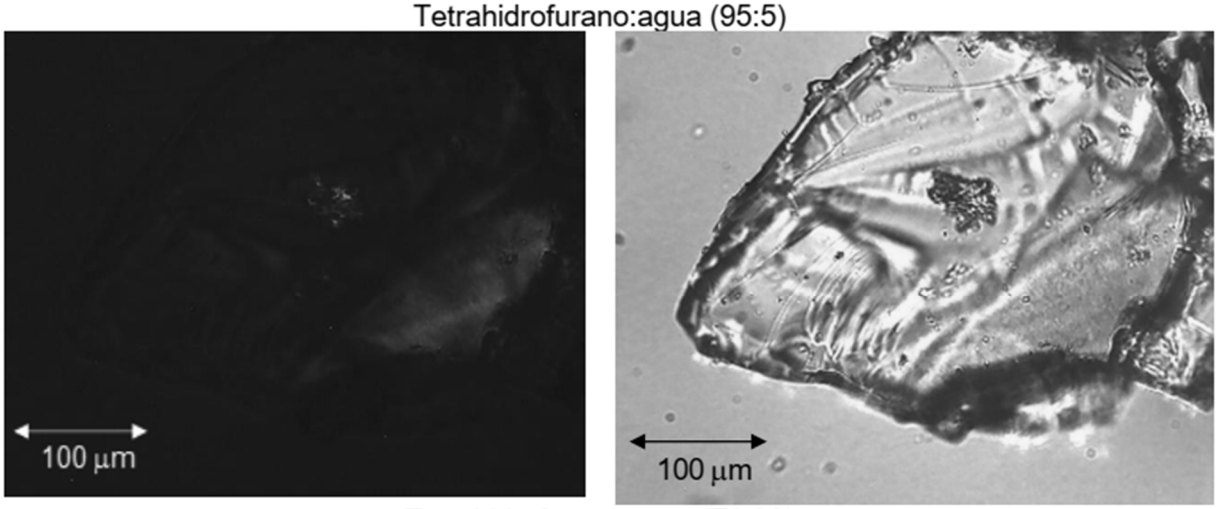
Figura 175



2-Propanol:agua (50:50)

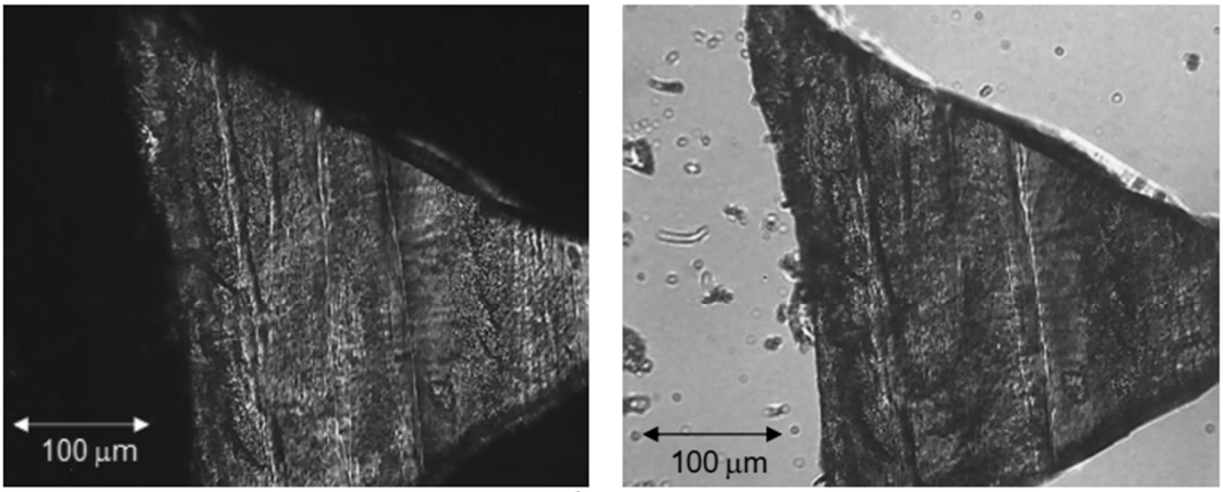


Tetrahidrofurano:agua (95:5)



Tetrahidrofurano:agua (70:30)

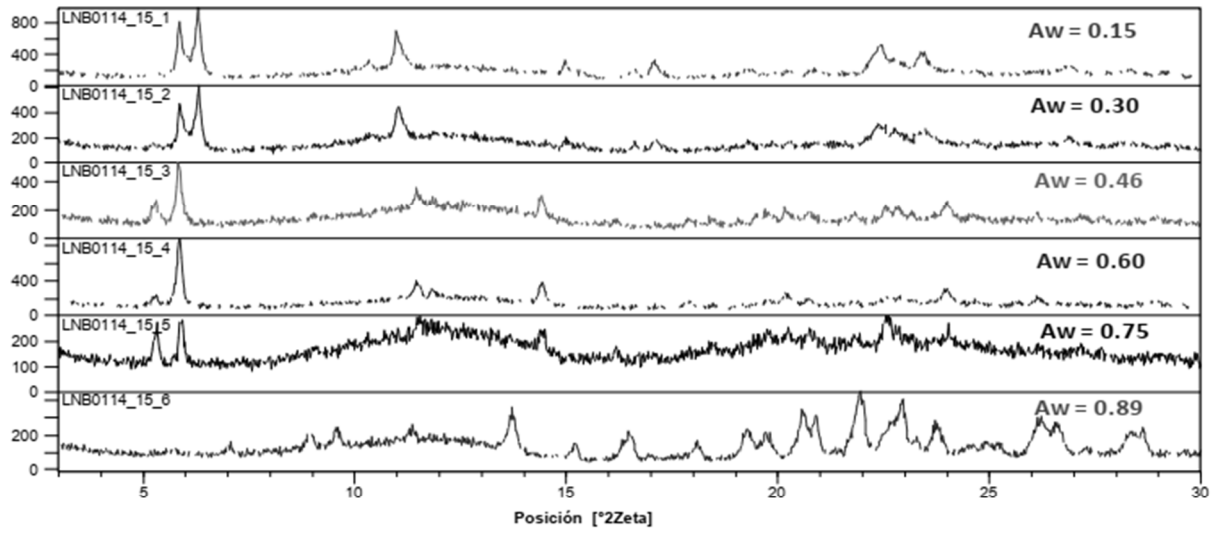
Figura 176



Agua

Figura 177

Acetona



Acetonitrilo

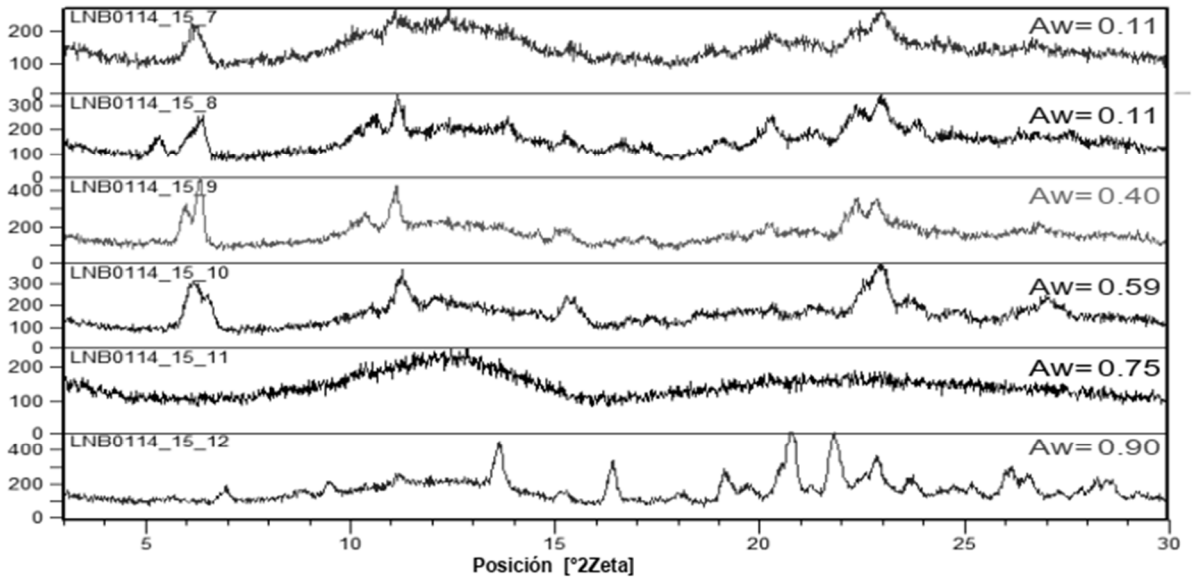


Figura 178

2-Propanol

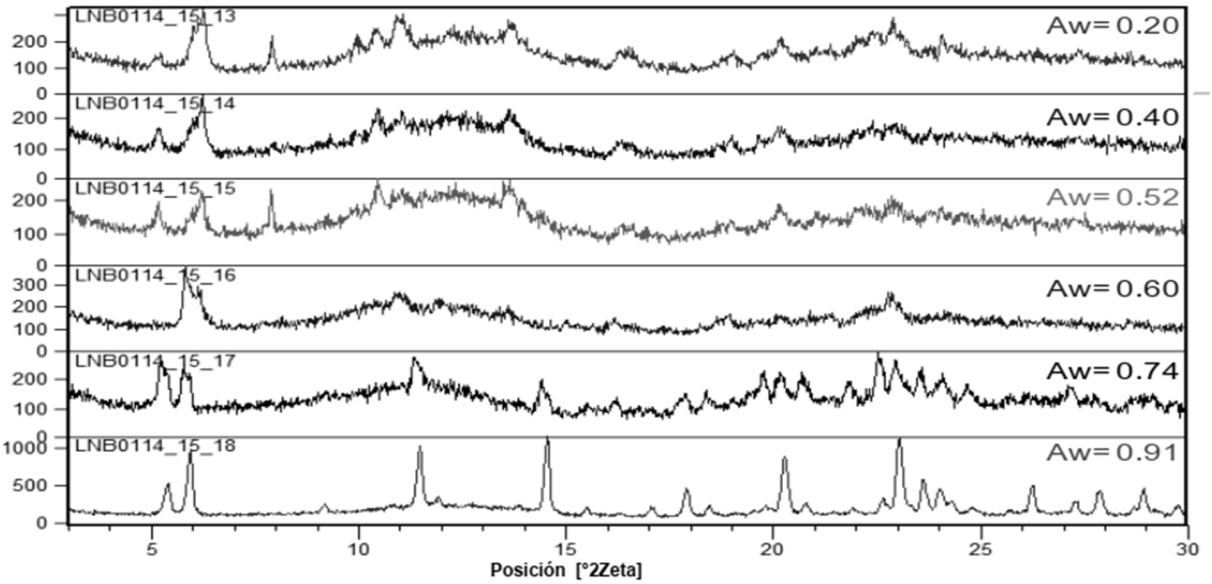
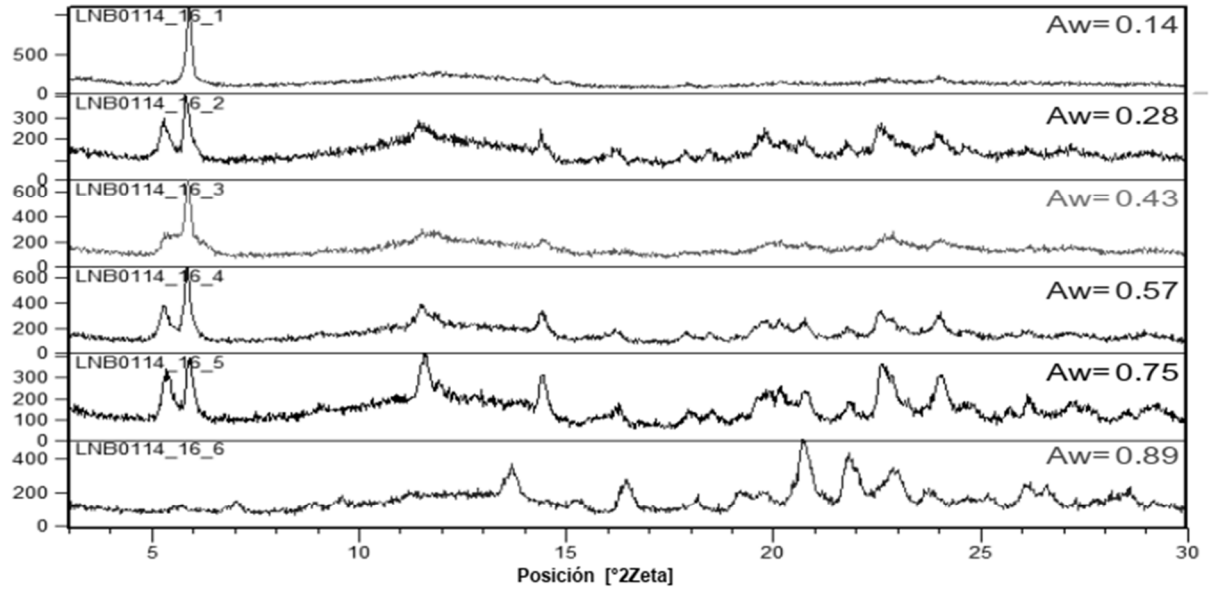


Figura 179

Acetona



Acetonitrilo

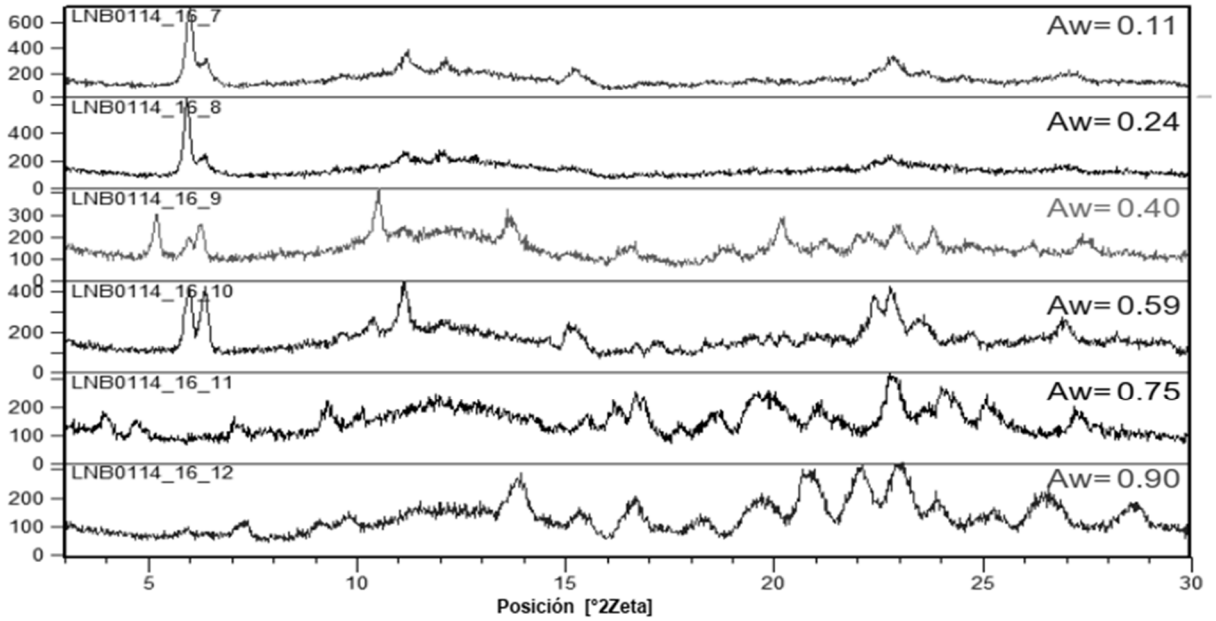


Figura 180

2-Propanol

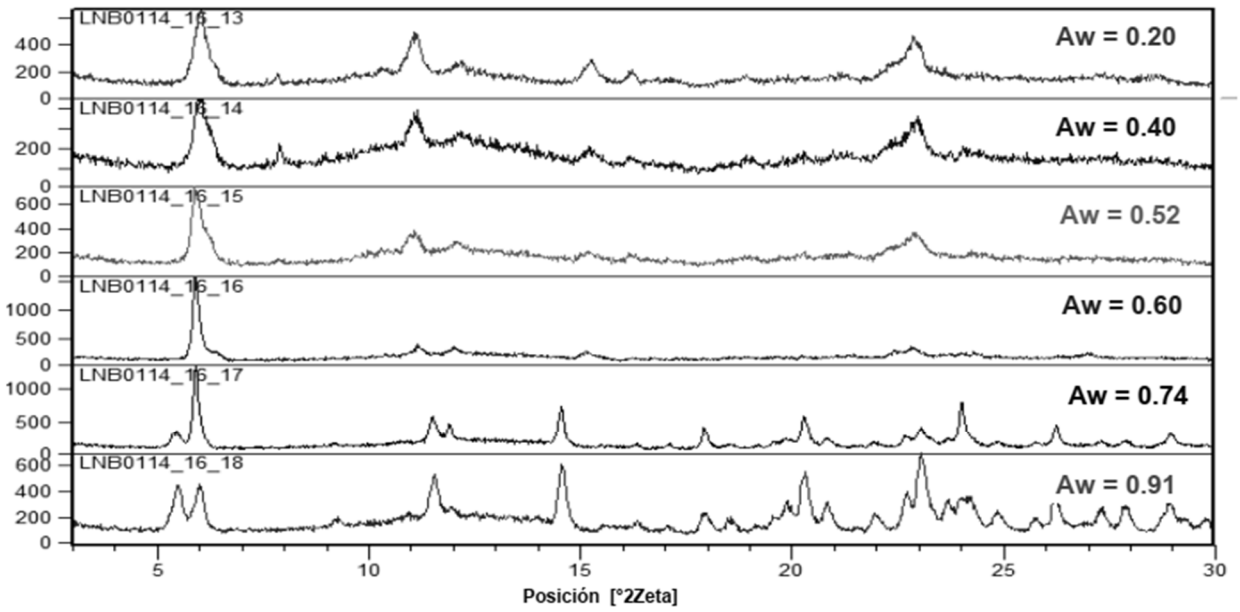
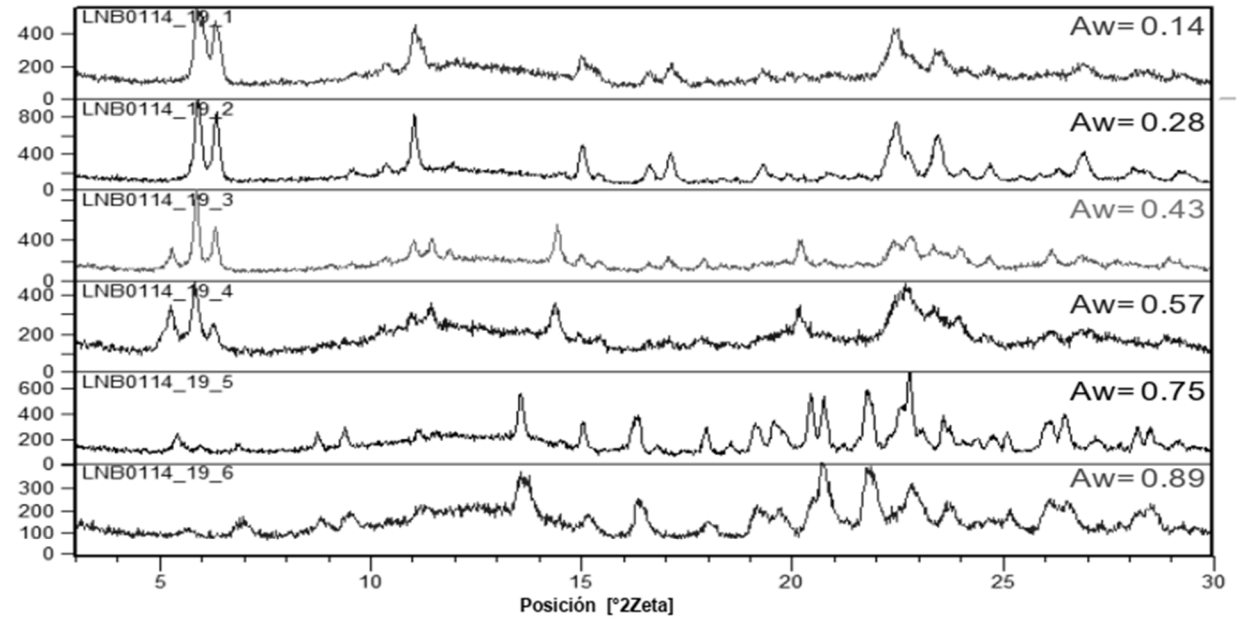


Figura 181

Acetona



Acetonitrilo

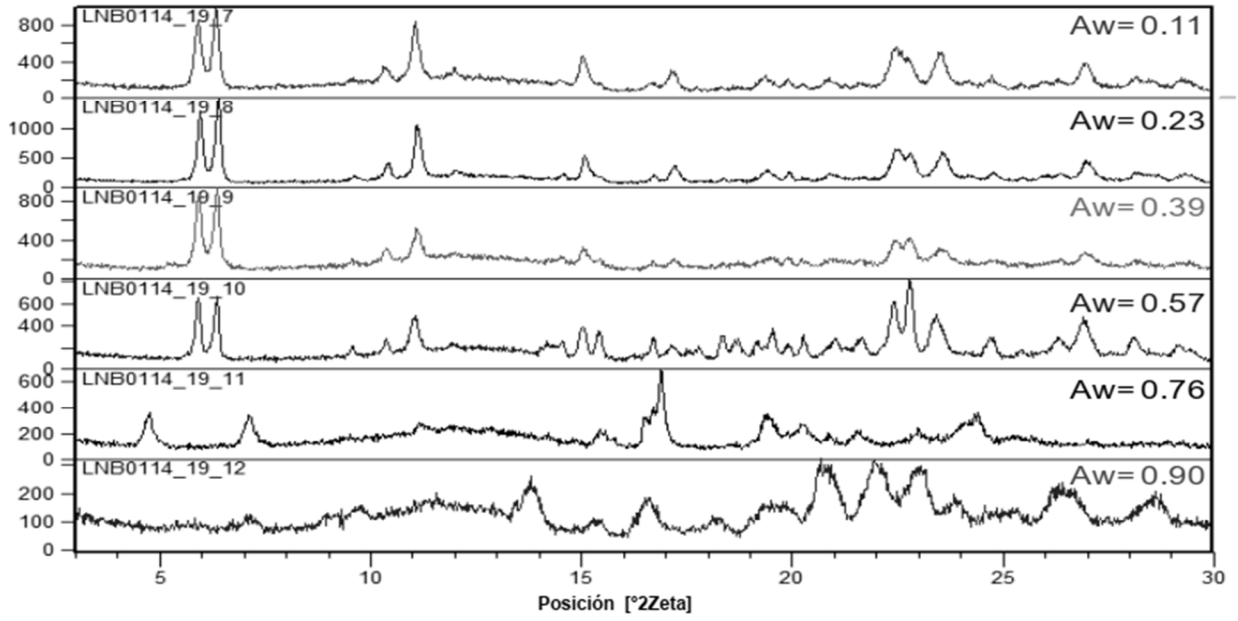


Figura 182

2-Propanol

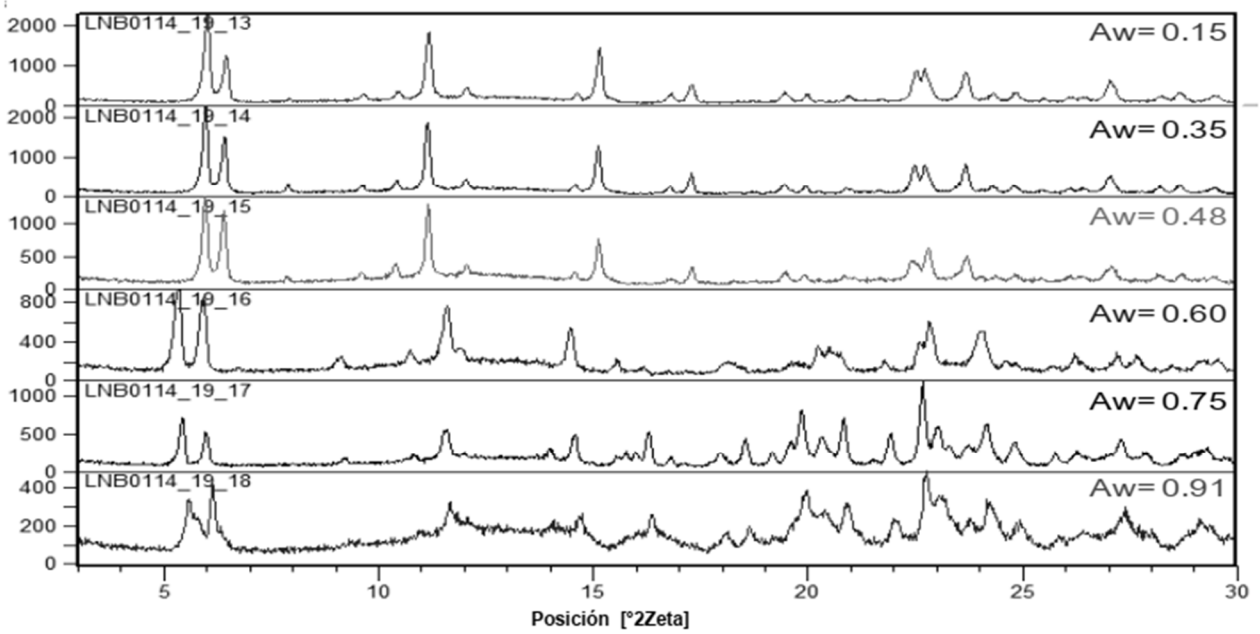
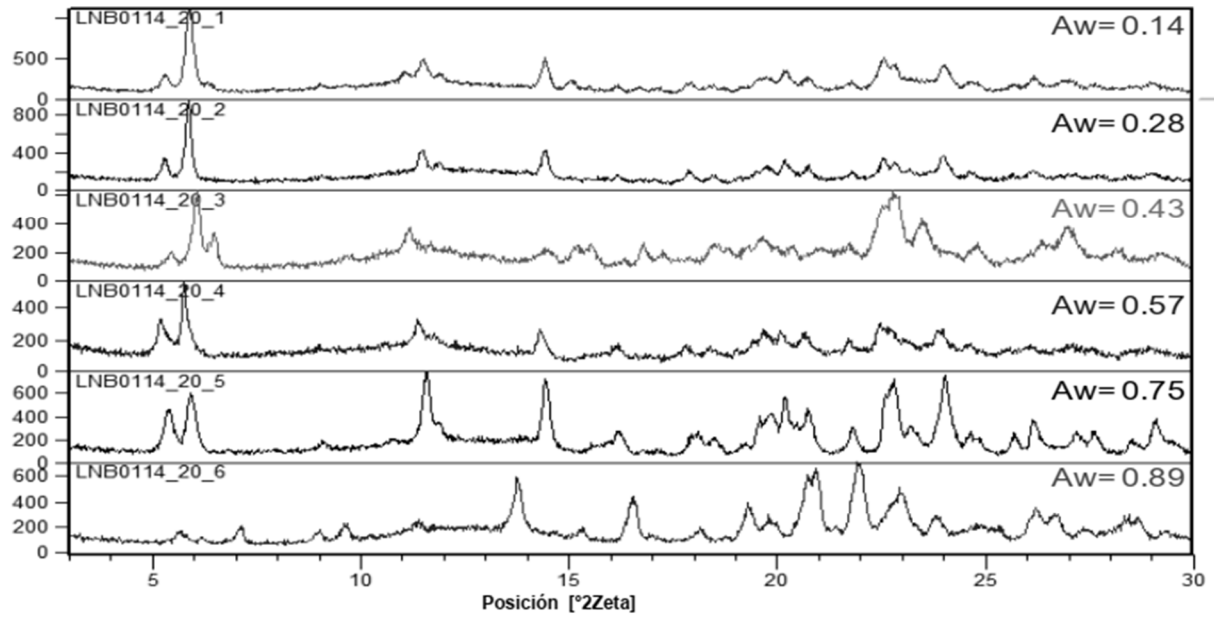


Figura 183

Acetona



Acetonitrilo

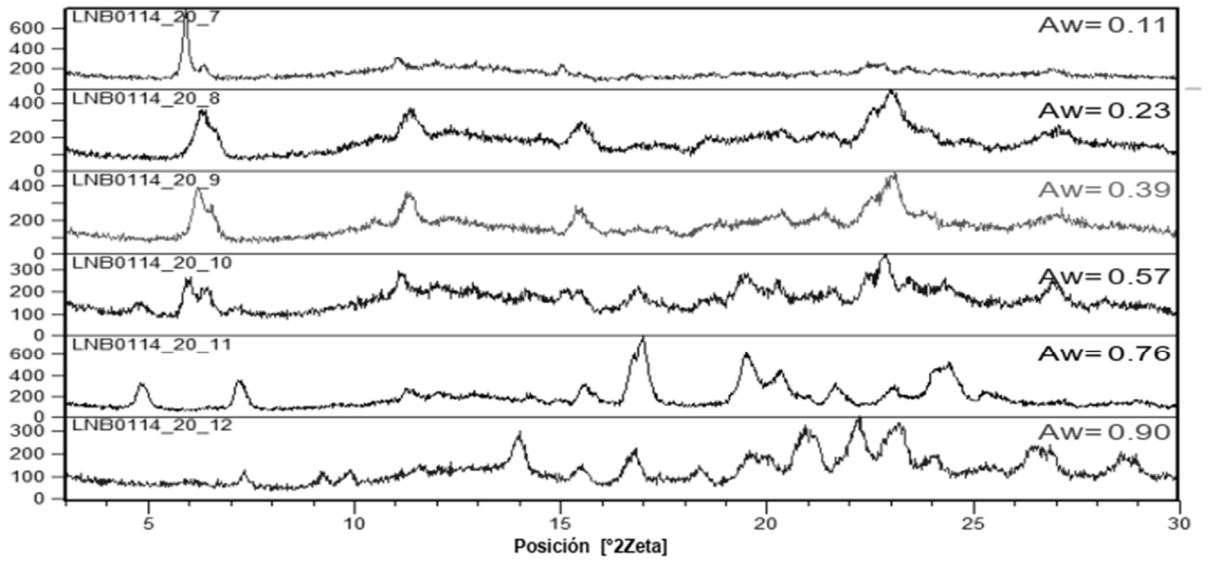


Figura 184

2-Propanol

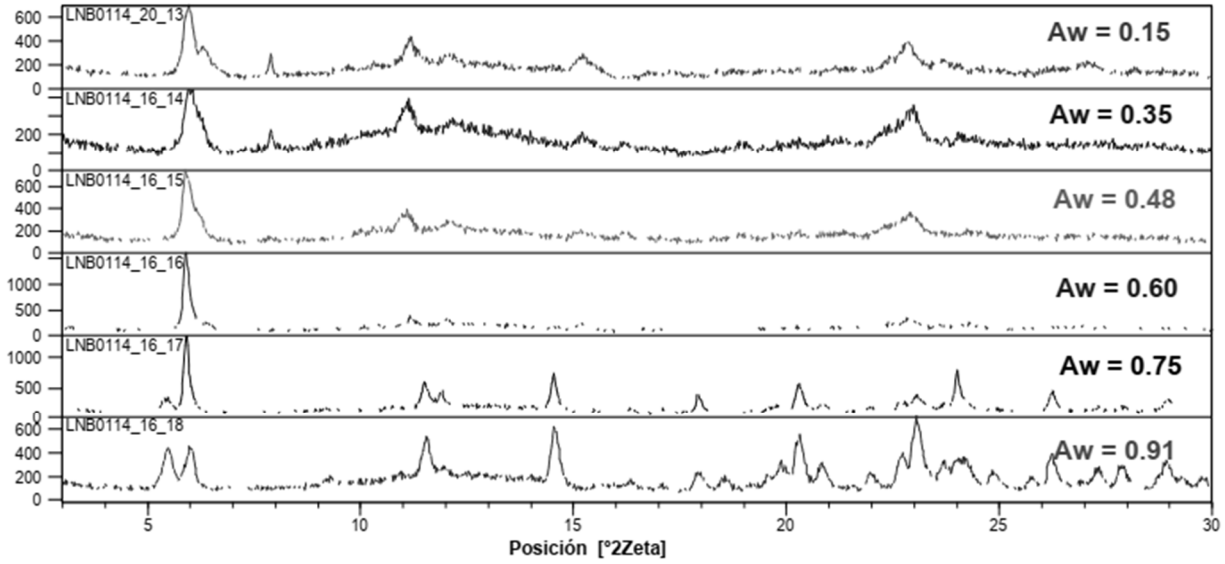
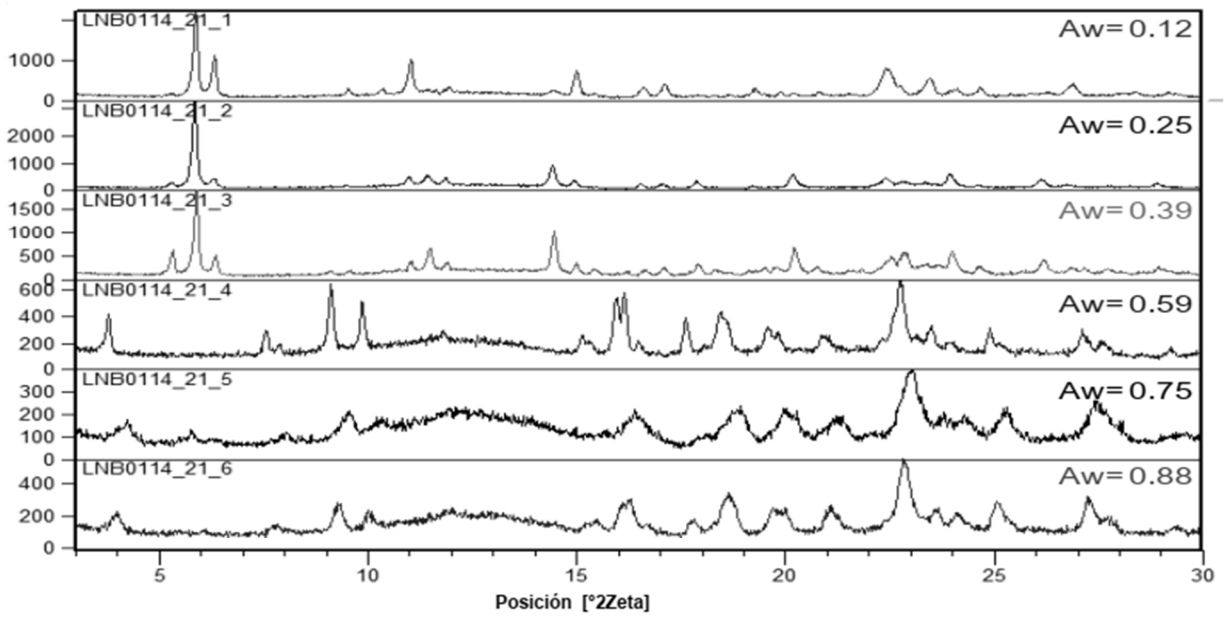


Figura 185

Acetona



Acetonitrilo

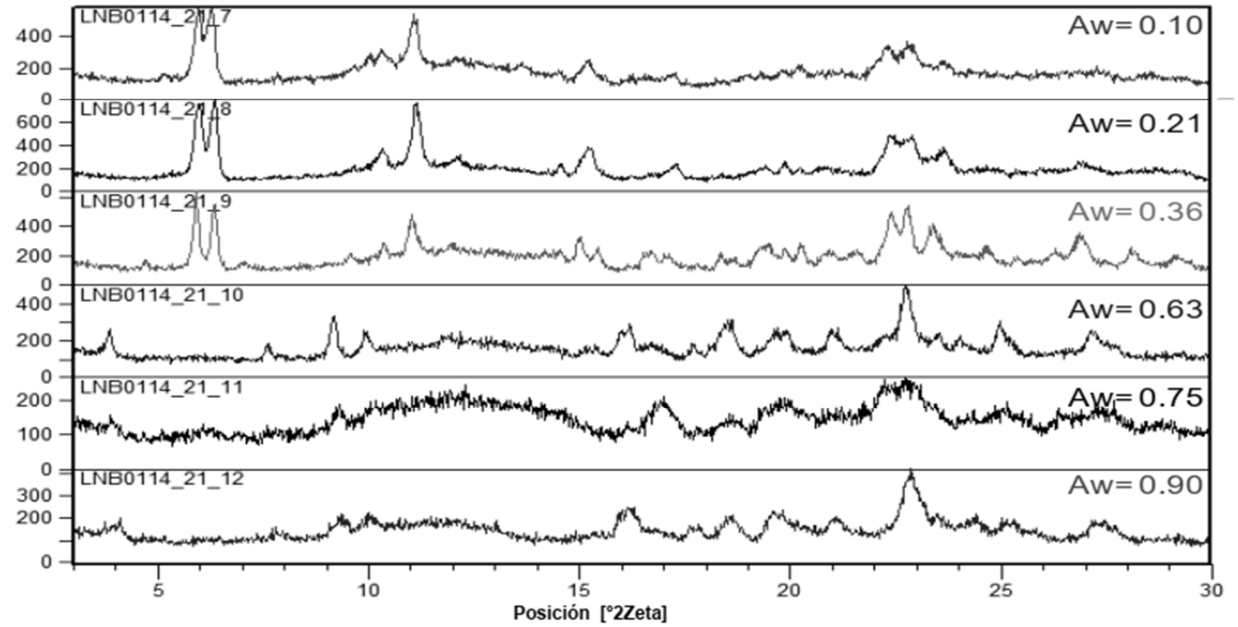


Figura 186

2-Propanol

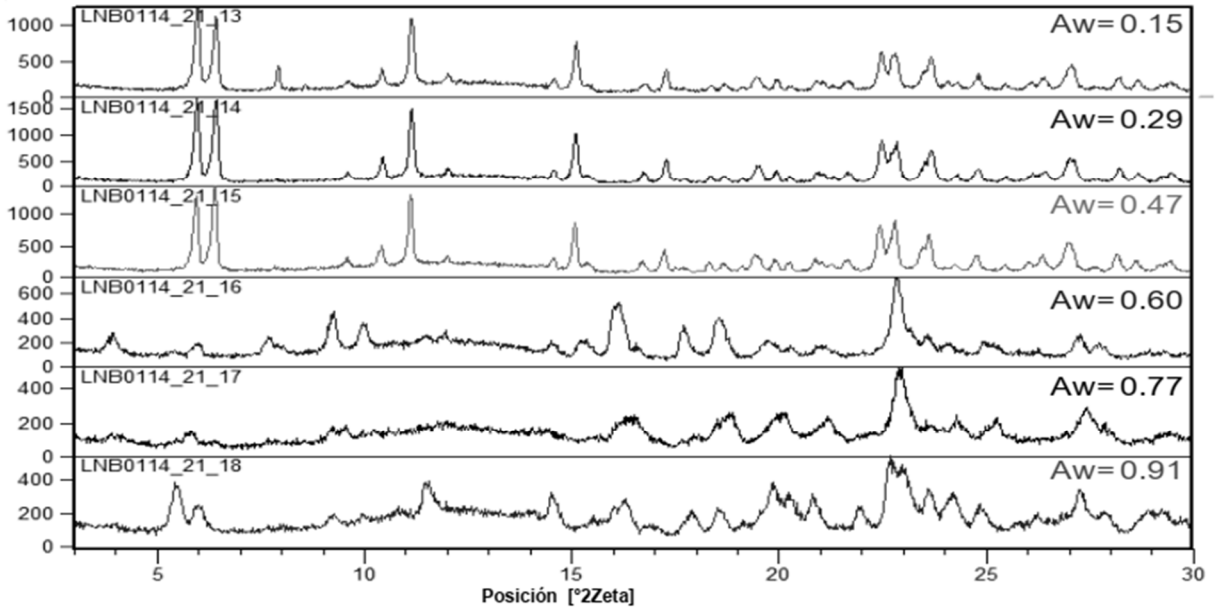
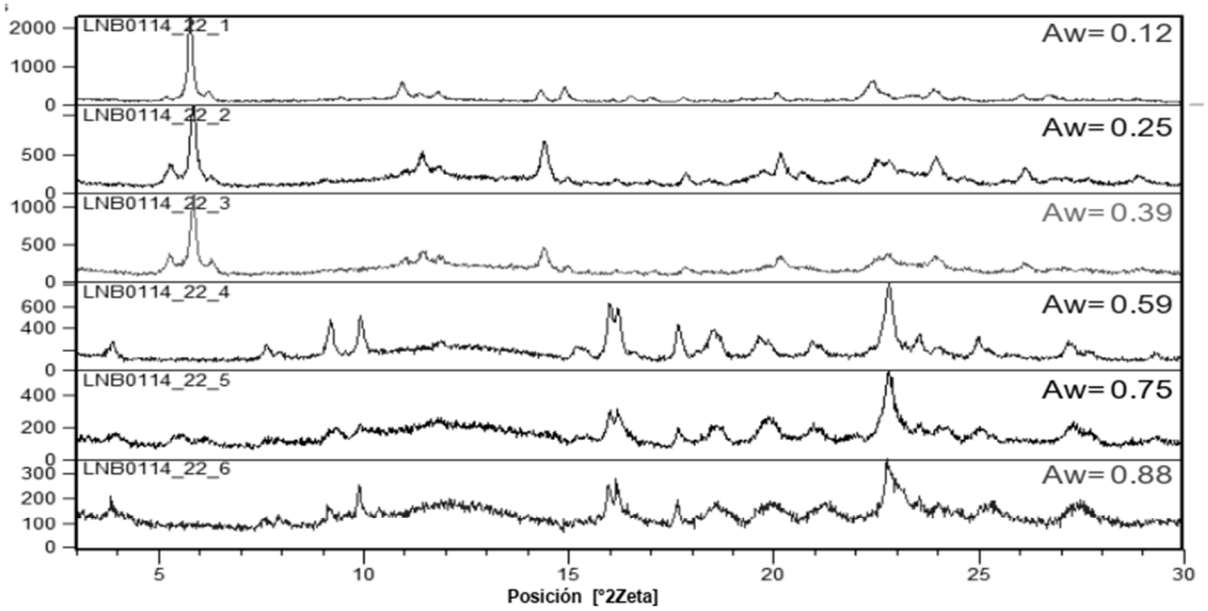


Figura 187

Acetona



Acetonitrilo

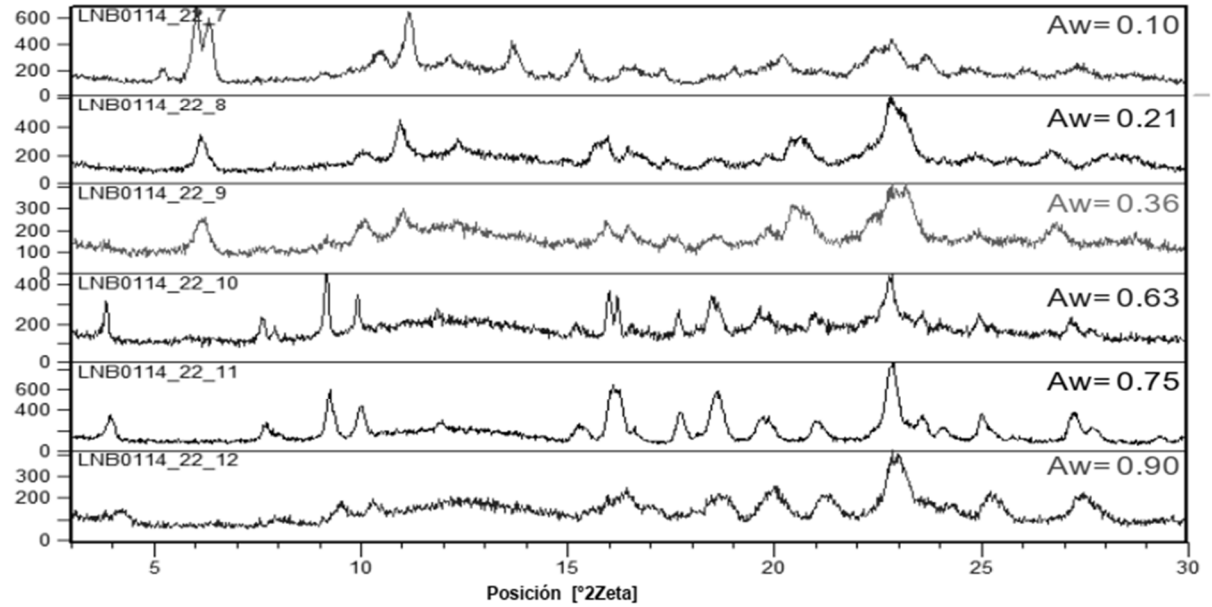


Figura 188

2-Propanol

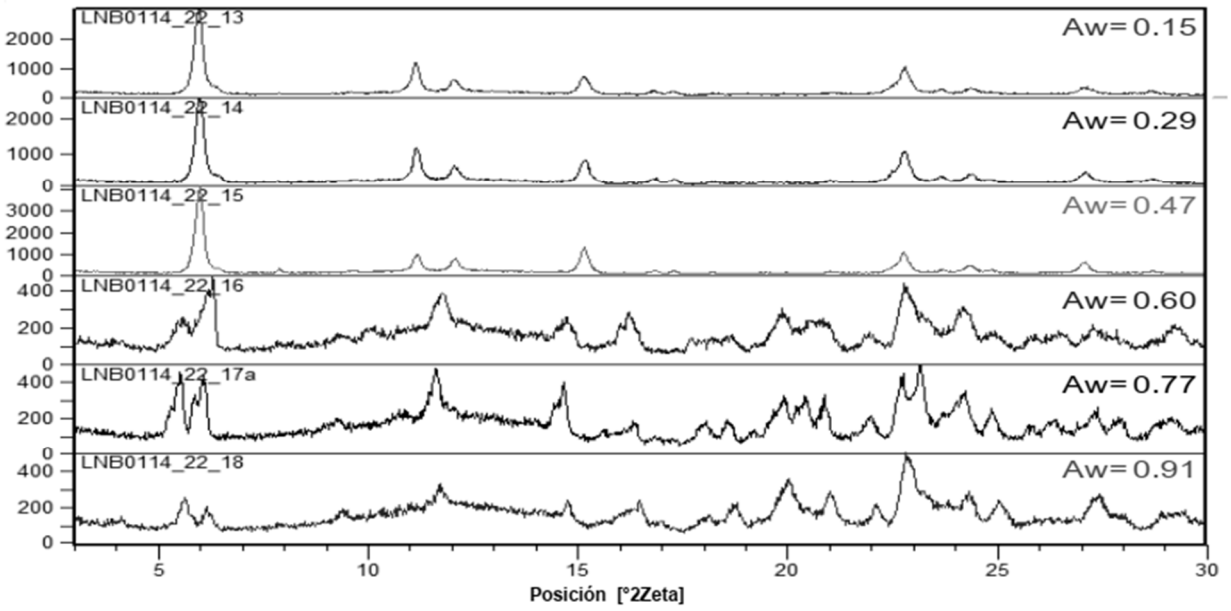


Figura 189

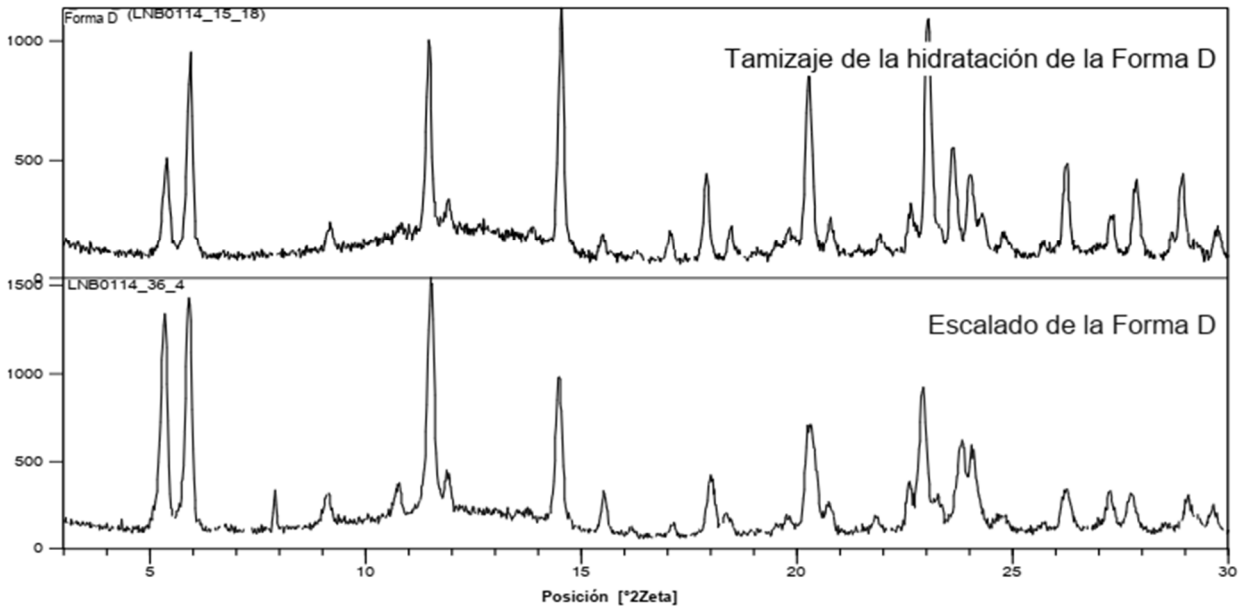


Figura 190

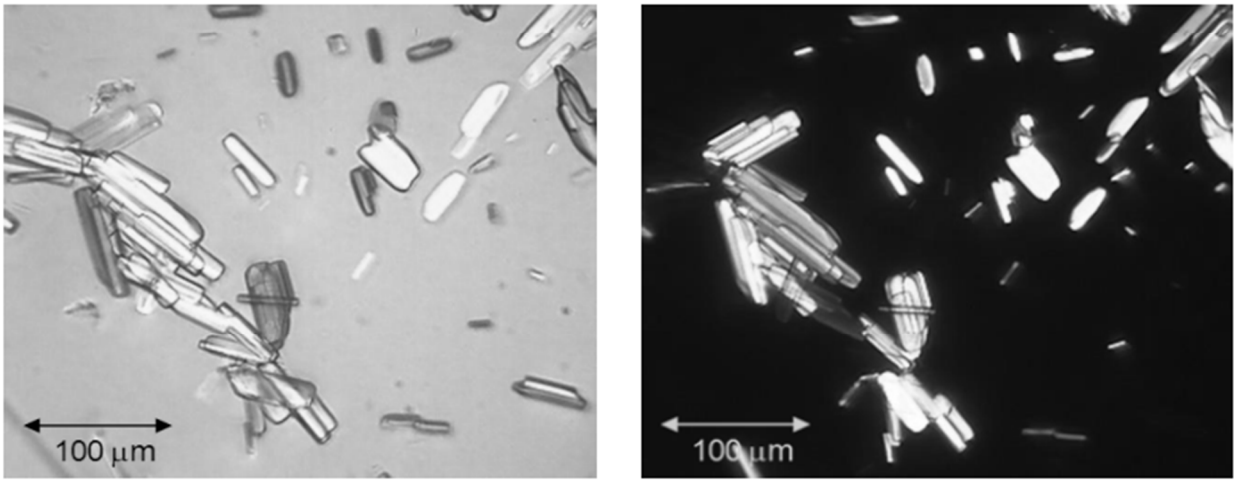


Figura 191

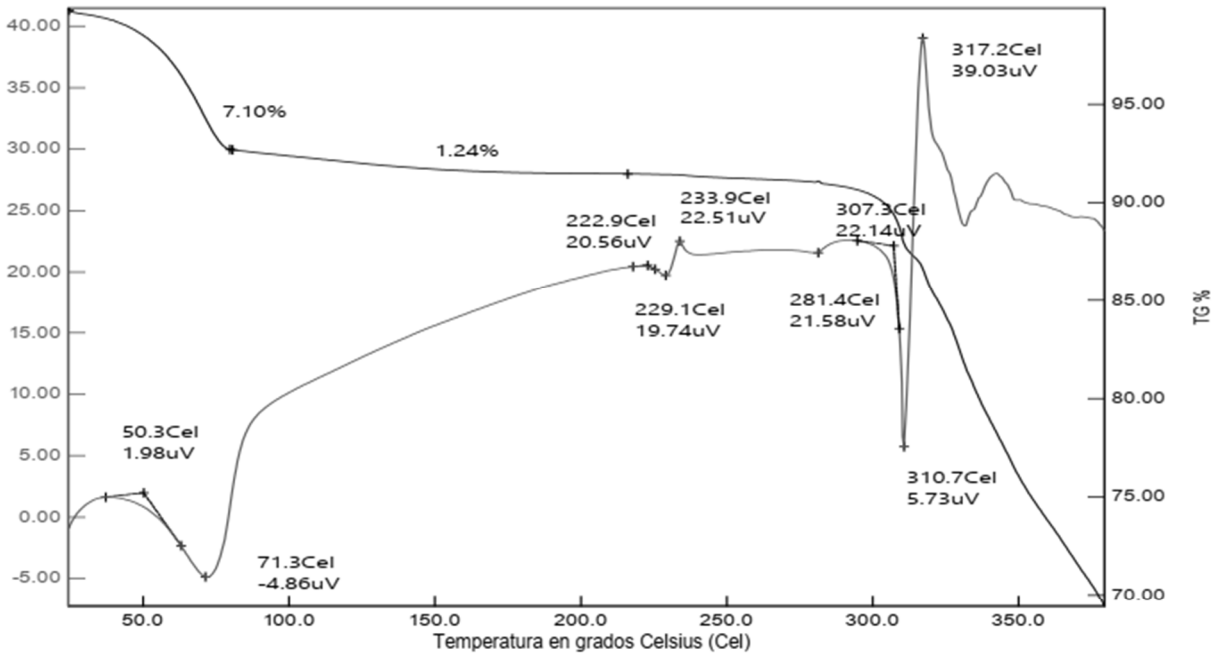


Figura 192

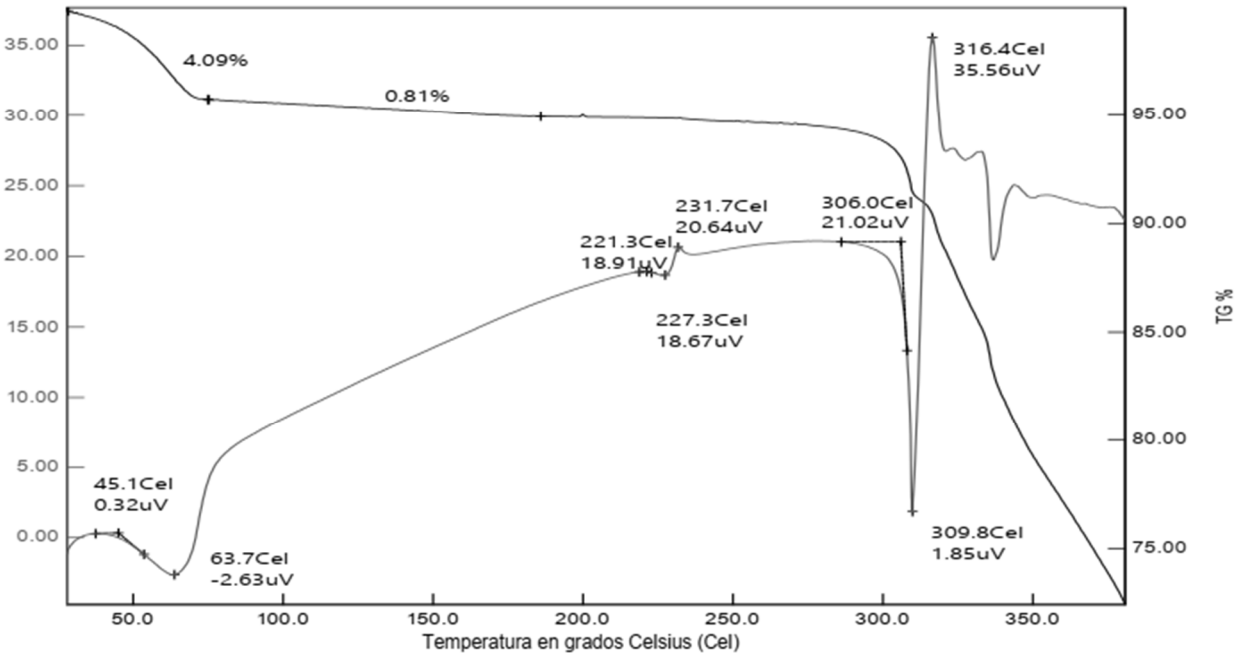


Figura 193

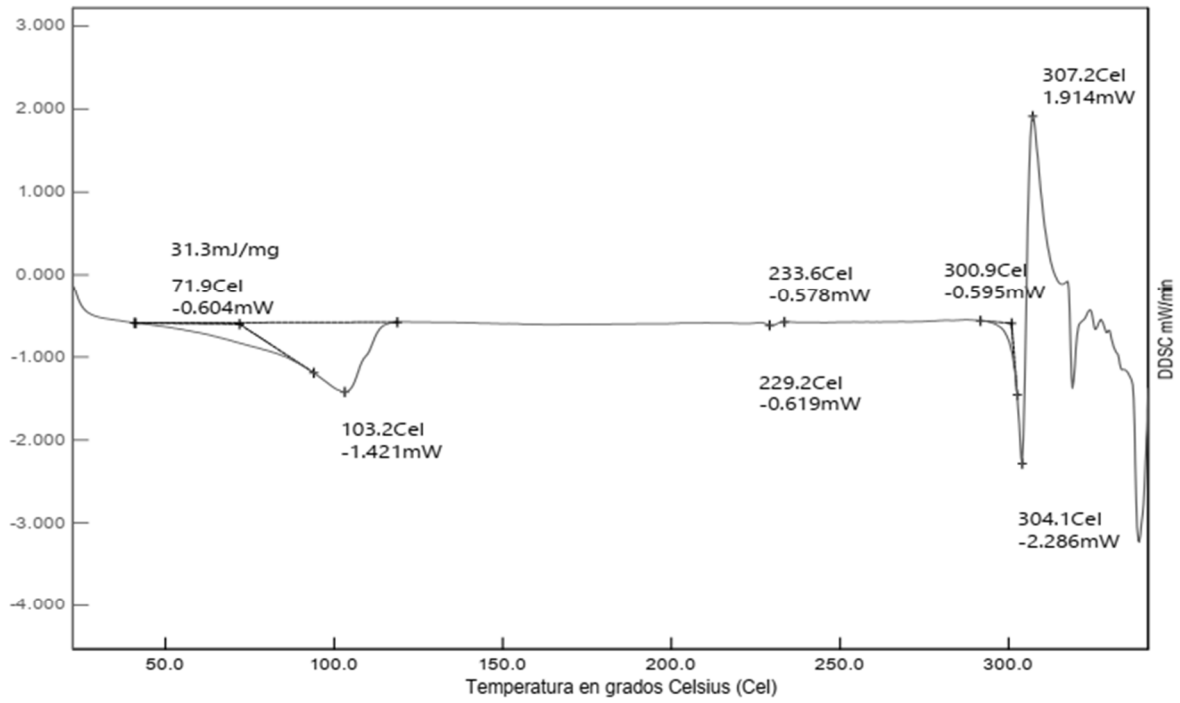


Figura 194

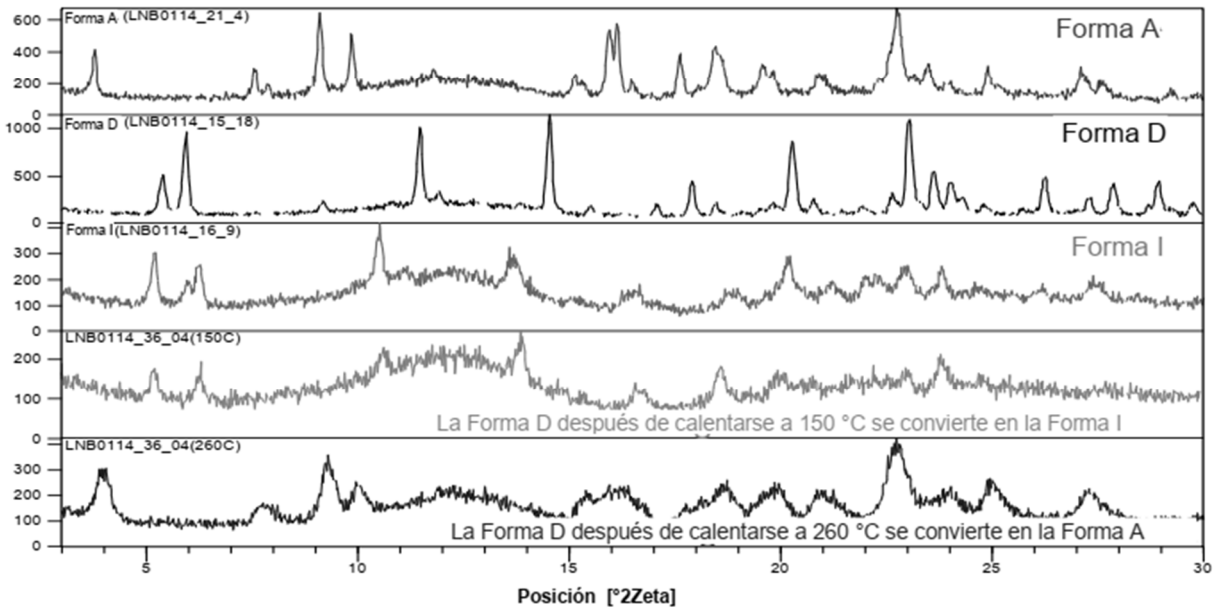


Figura 195

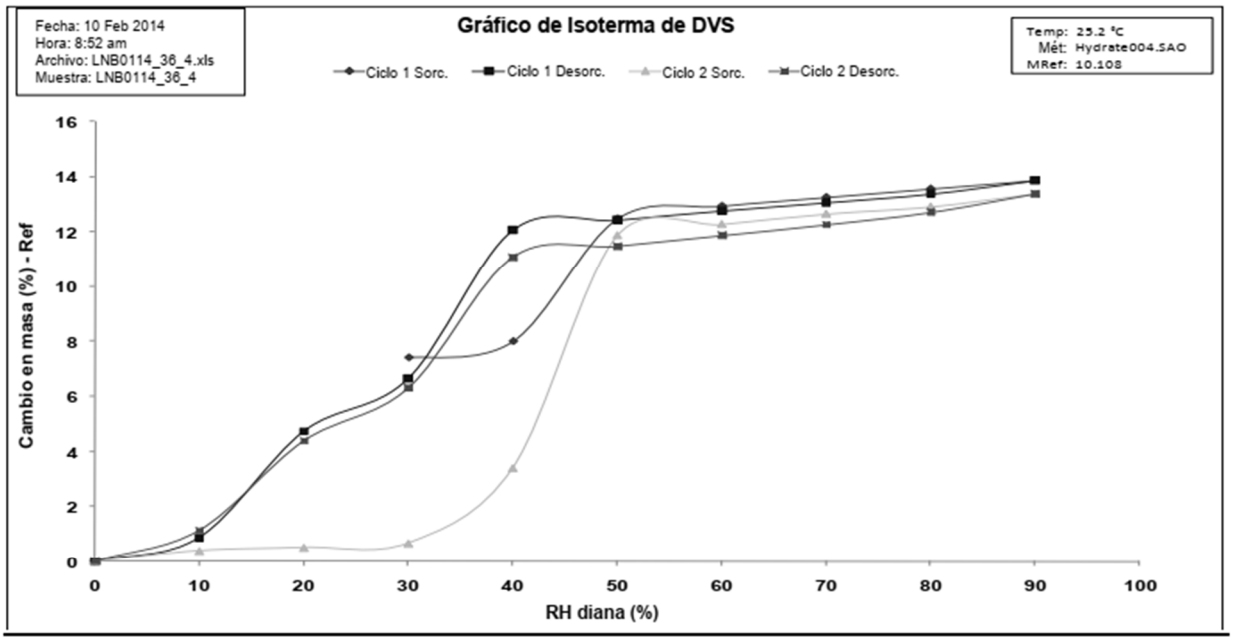


Figura 196

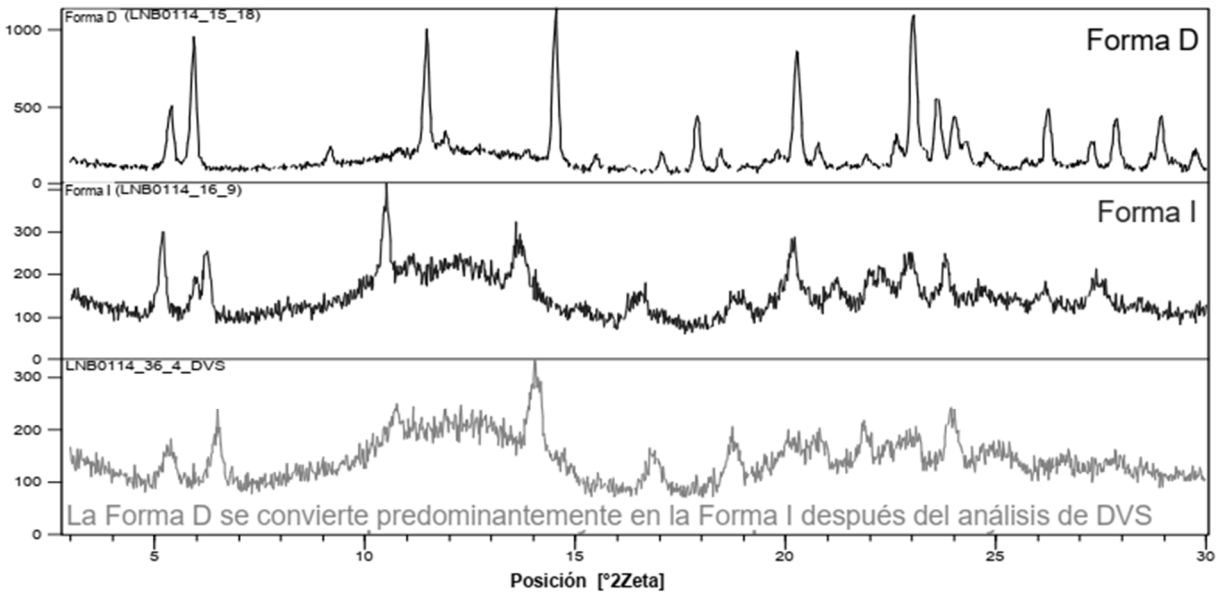


Figura 197

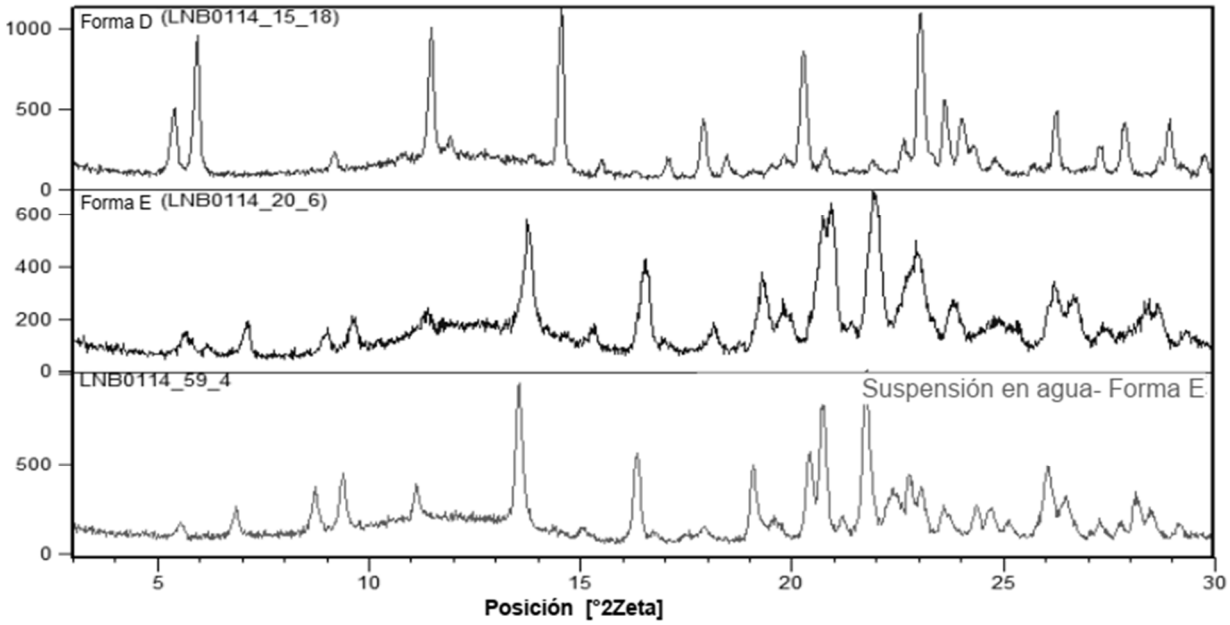
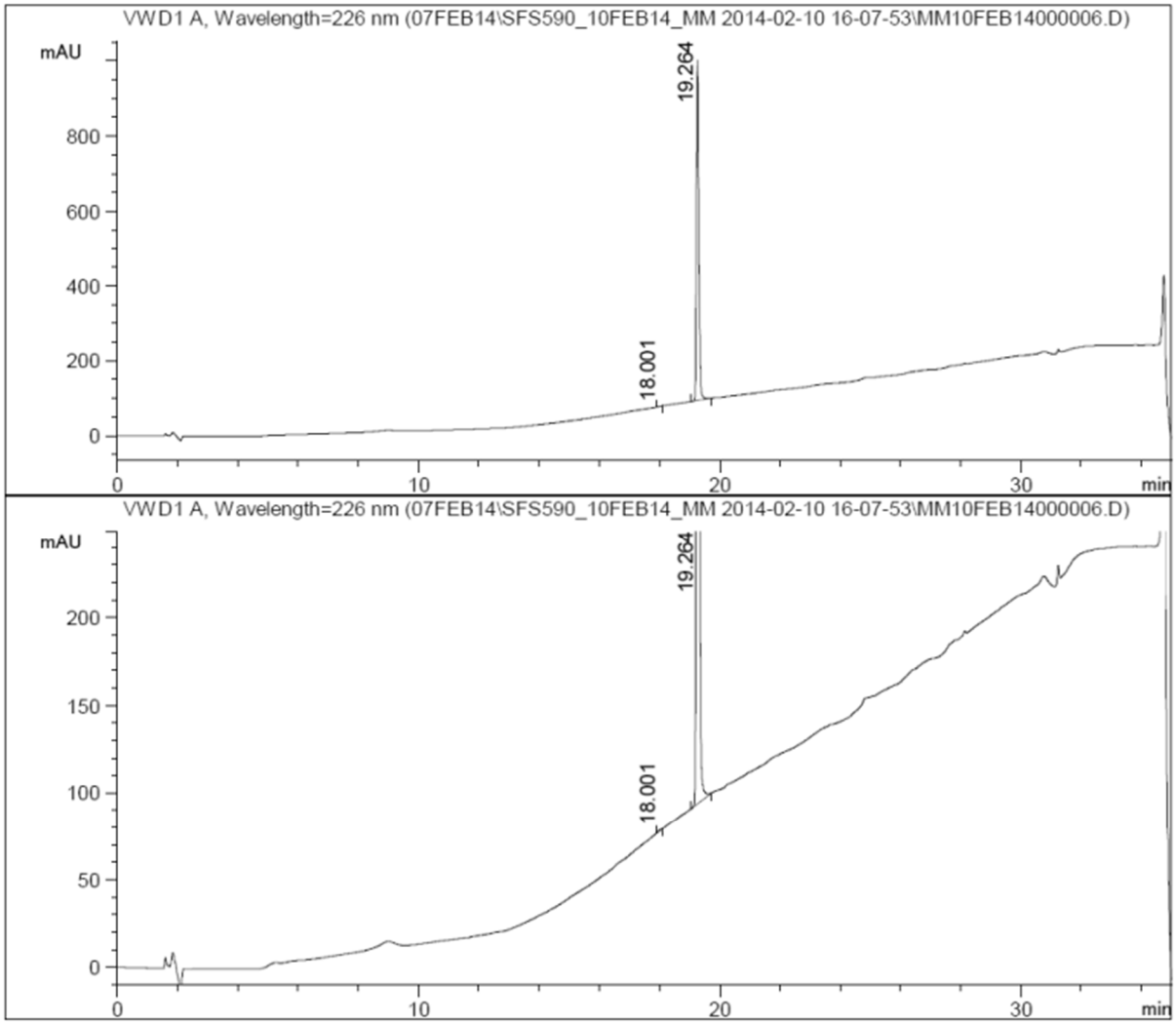
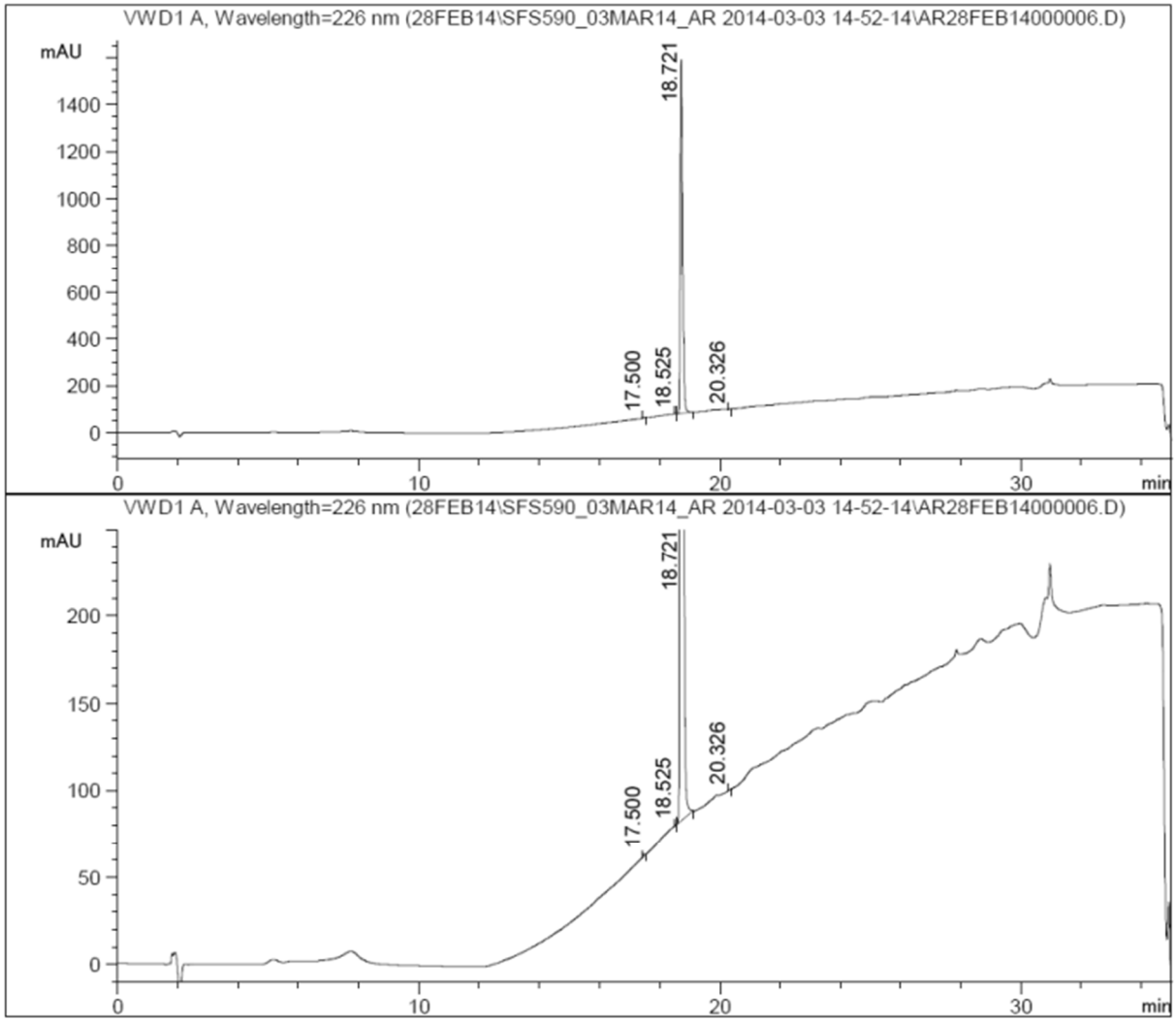

Forma D (LNB0114_15_18)
1000
500
0
Forma E (LNB0114_20_6)
600
400
200
0
LNB0114_59_4
Suspensión en agua- Forma E
500
0
5
10
15
20
25
30
Posición [°2Zeta]

Figura 198



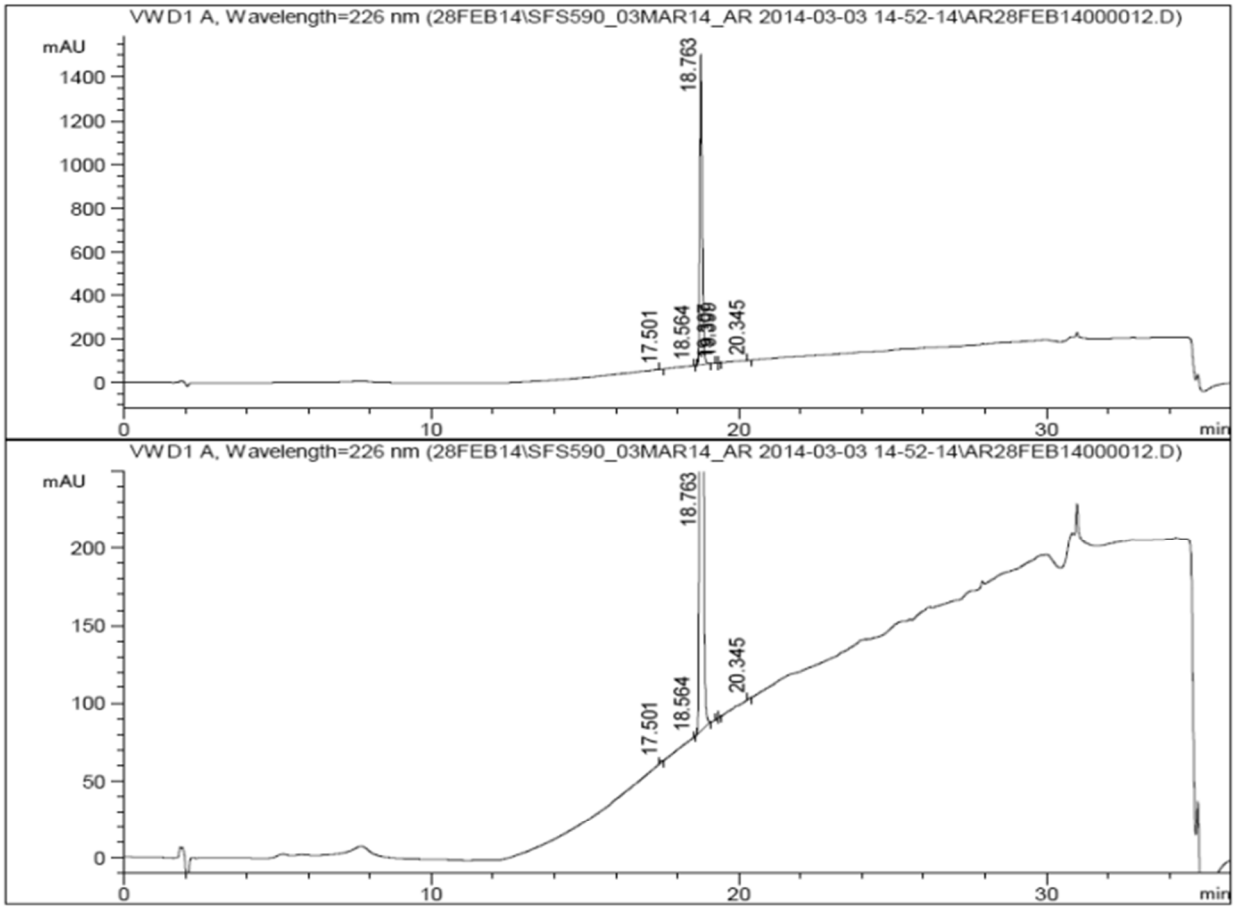
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	18.001	MM		6.77378	0.137	0.000
2	19.264	MM		4942.26318	99.863	0.737

Figura 199



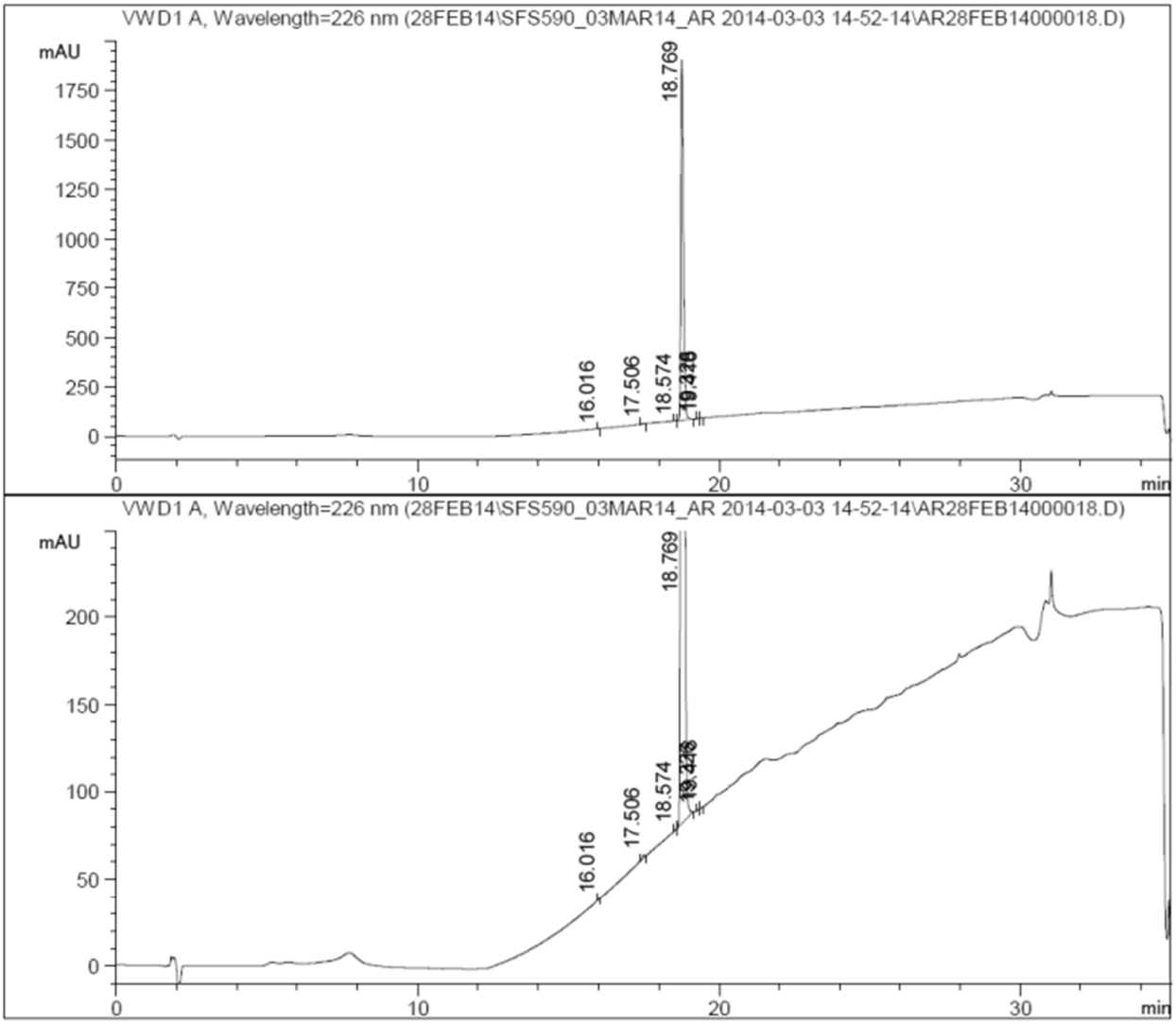
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.500	MM		5.45884	0.065	2.615
2	18.525	MF		1.28768	0.015	0.000
3	18.721	FM		8451.88477	99.904	0.696
4	20.326	MM		1.39830	0.017	0.000

Figura 200



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.501	MM		5.82323	0.072	2.245
2	18.564	MM		0.79058	0.010	0.000
3	18.763	MM		8117.07861	99.879	0.693
4	19.307	MF		1.14401	0.014	0.000
5	19.399	FM		0.98599	0.012	0.000
6	20.345	MM		1.11671	0.014	0.000

Figura 201



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.016	MM		0.82057	0.007	0.000
2	17.506	MM		8.85610	0.079	1.924
3	18.574	MF		3.18018	0.028	1.104e3
4	18.769	FM		1.11489e4	99.863	0.636
5	19.326	MF		1.03136	0.009	0.000
6	19.418	FM		1.41403	0.013	0.000

Figura 202

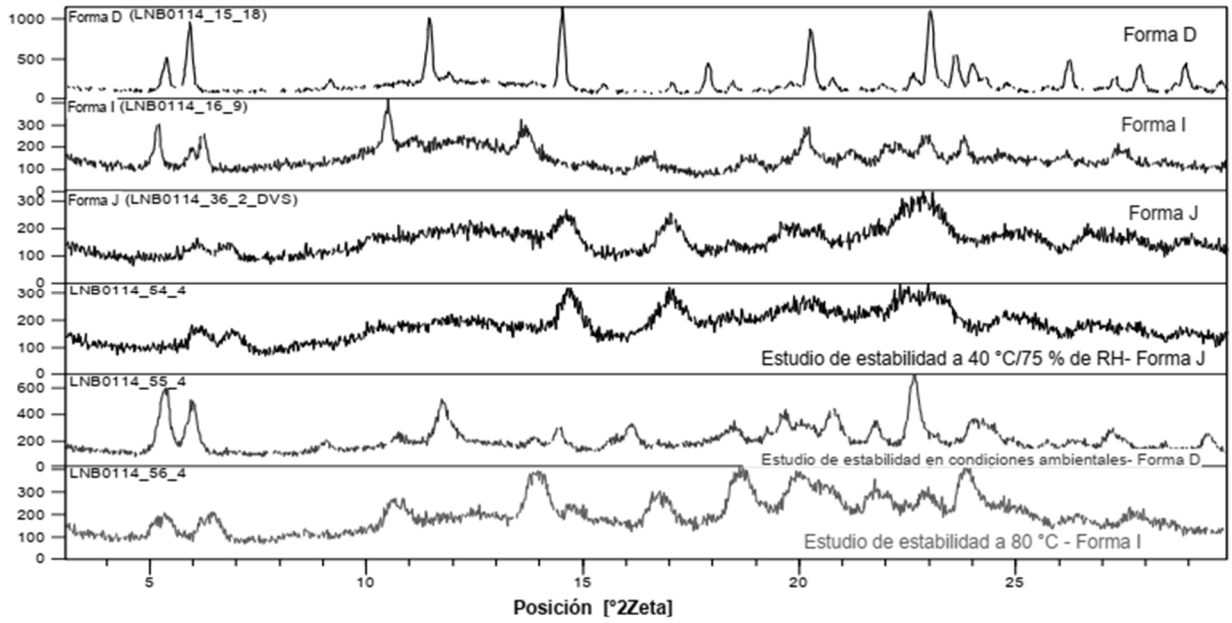


Figura 203

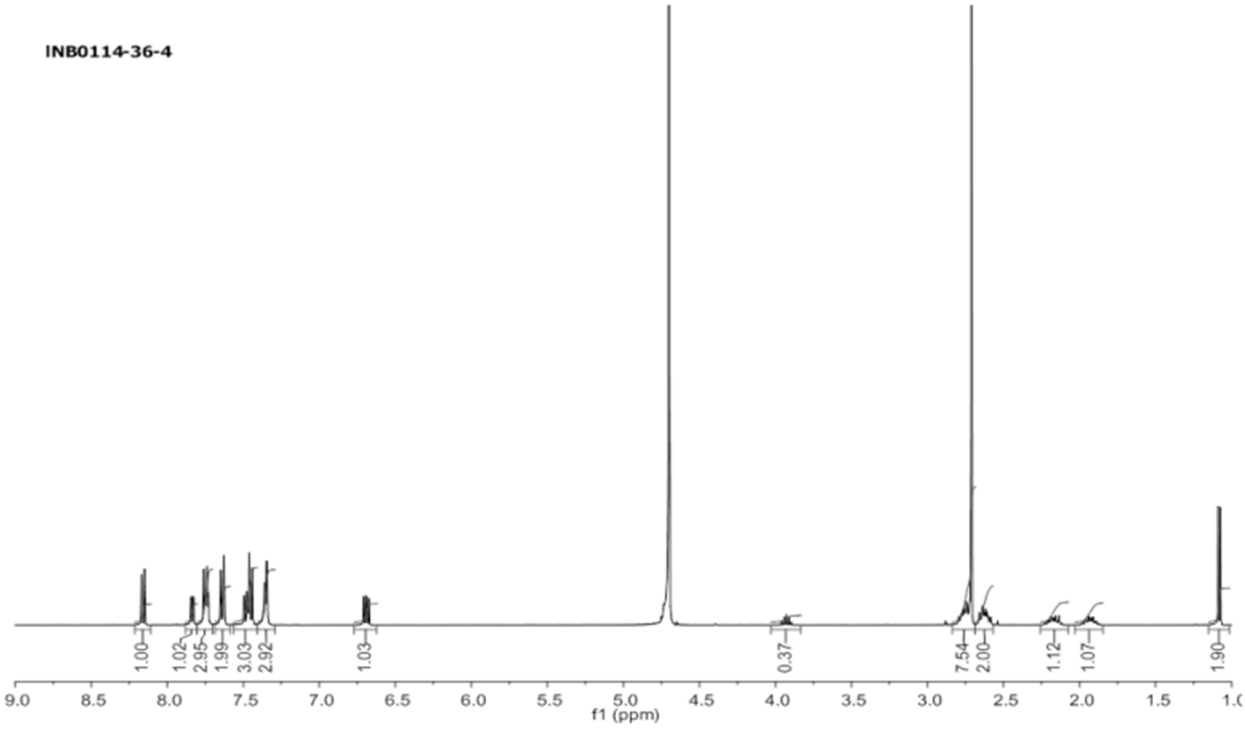


Figura 204

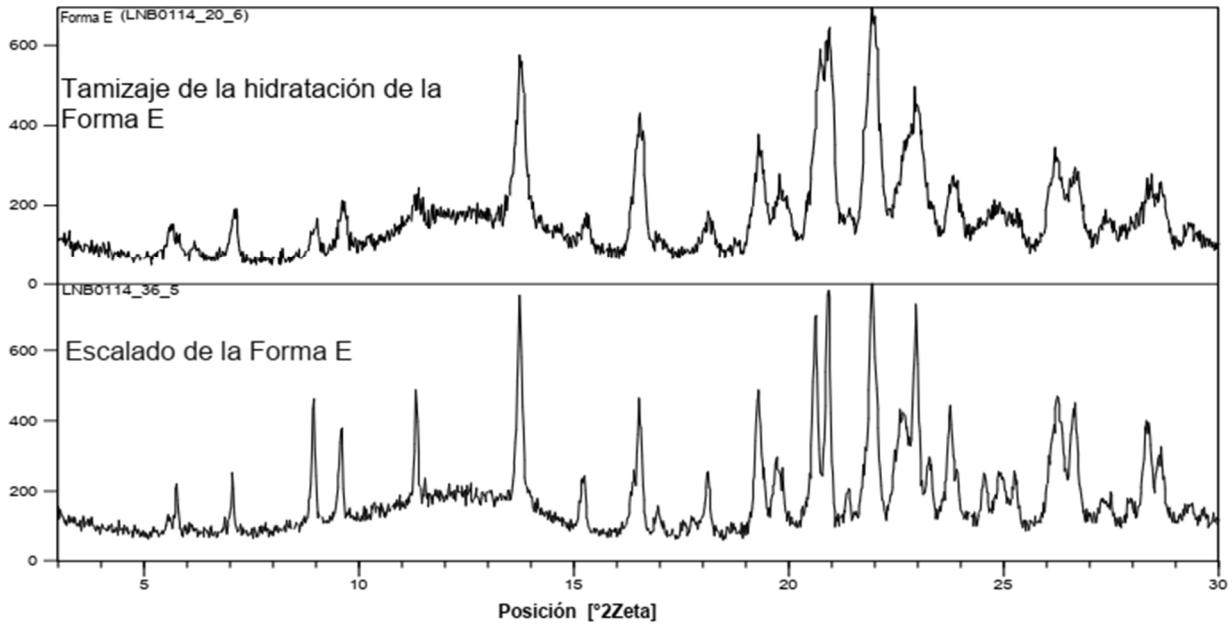


Figura 205

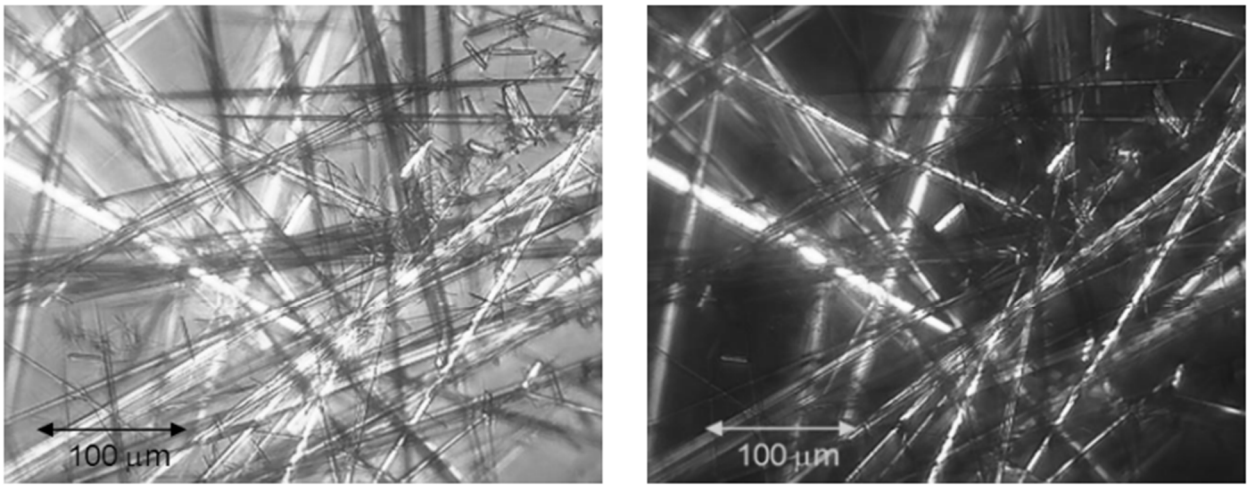


Figura 206

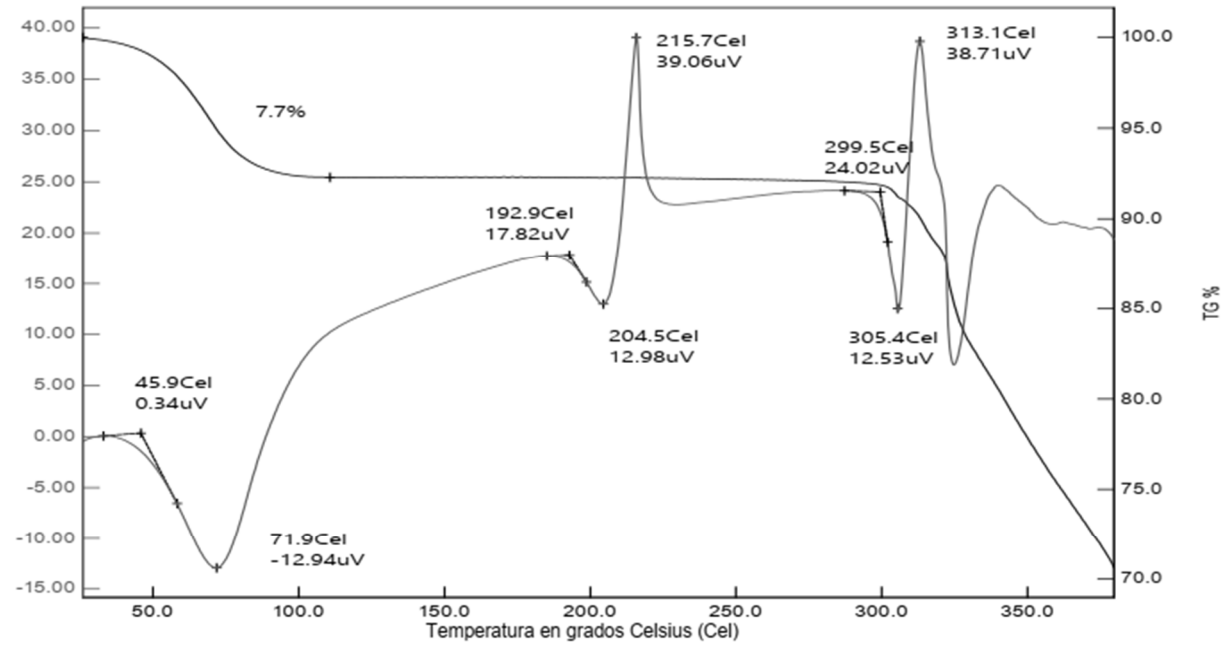


Figura 207

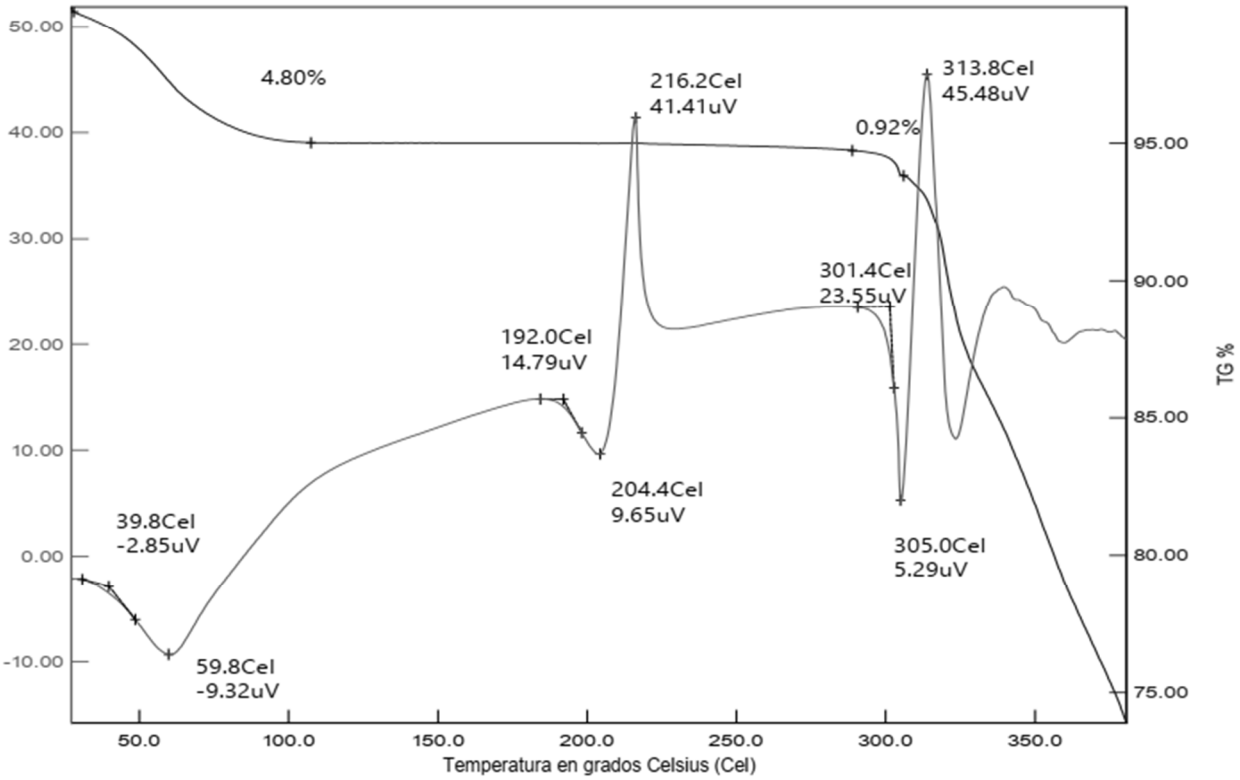


Figura 208

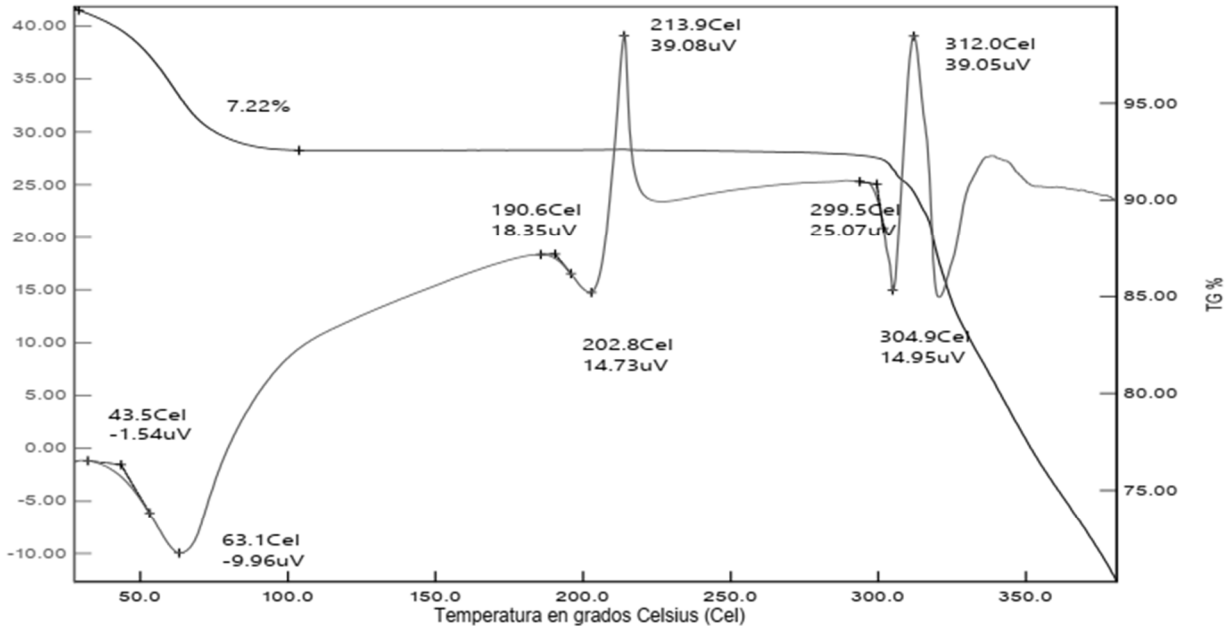


Figura 209

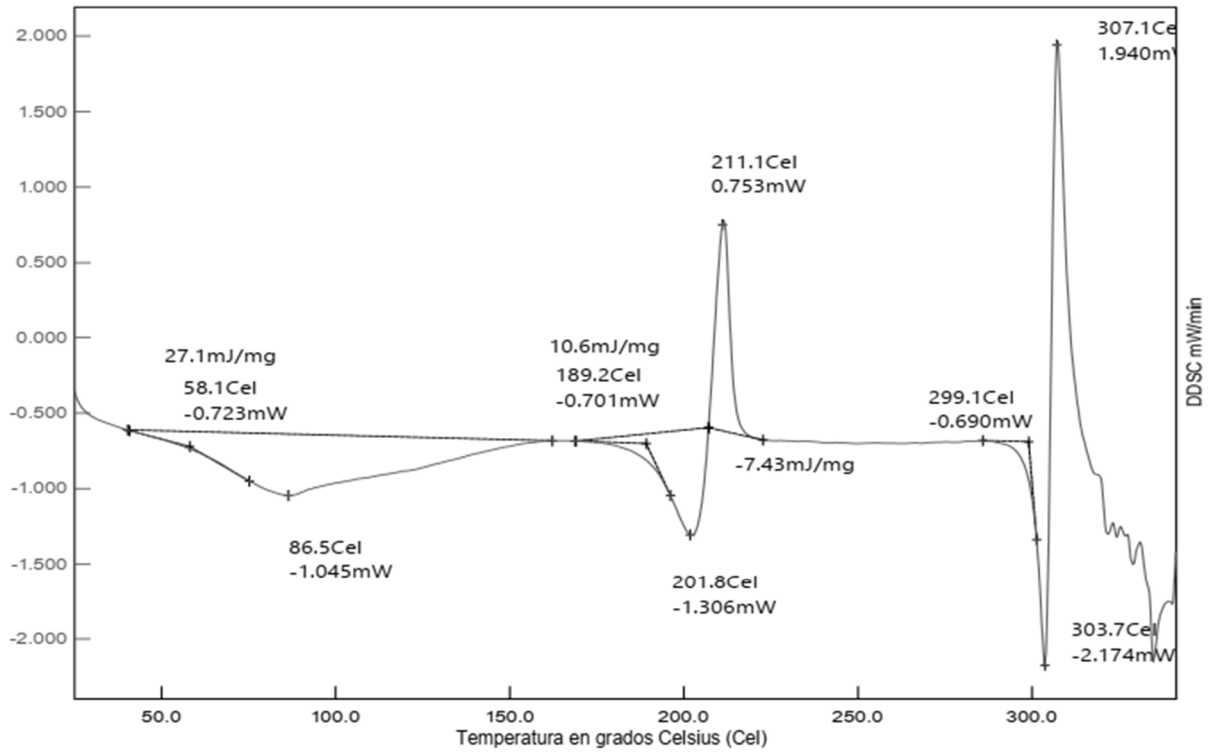


Figura 210

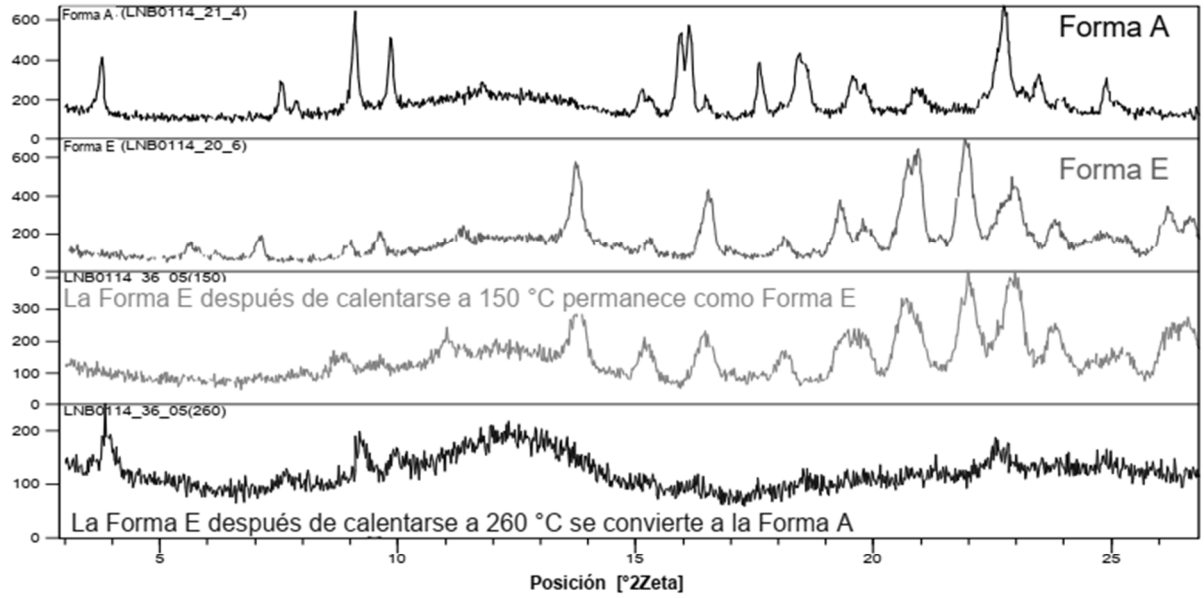


Figura 211

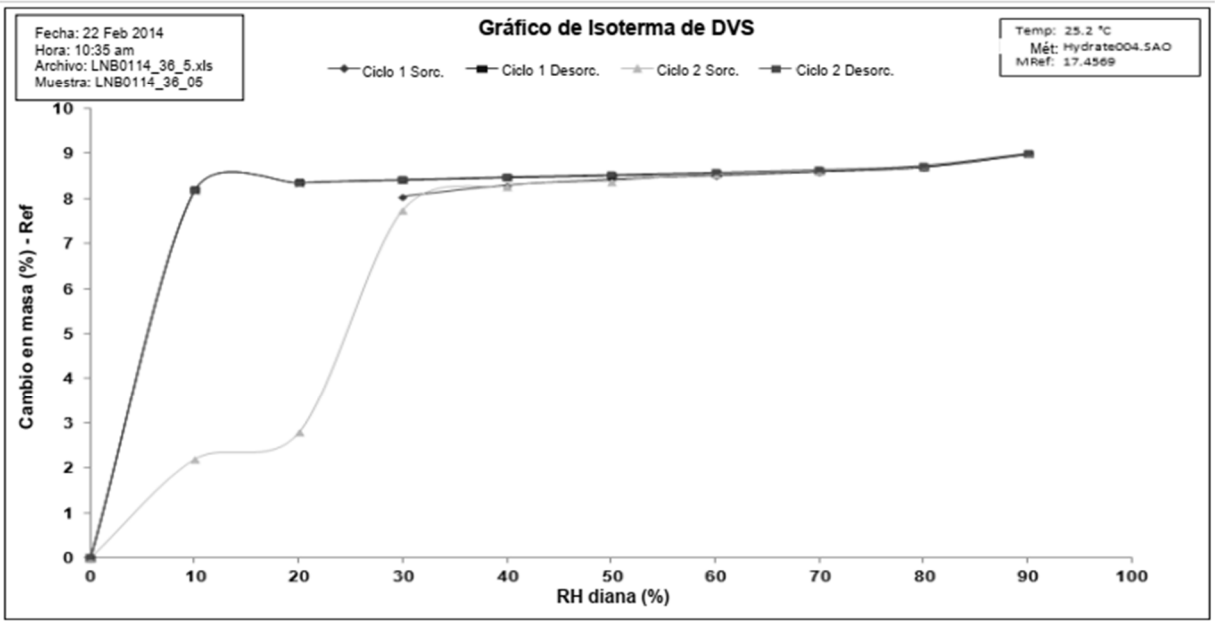


Figura 212

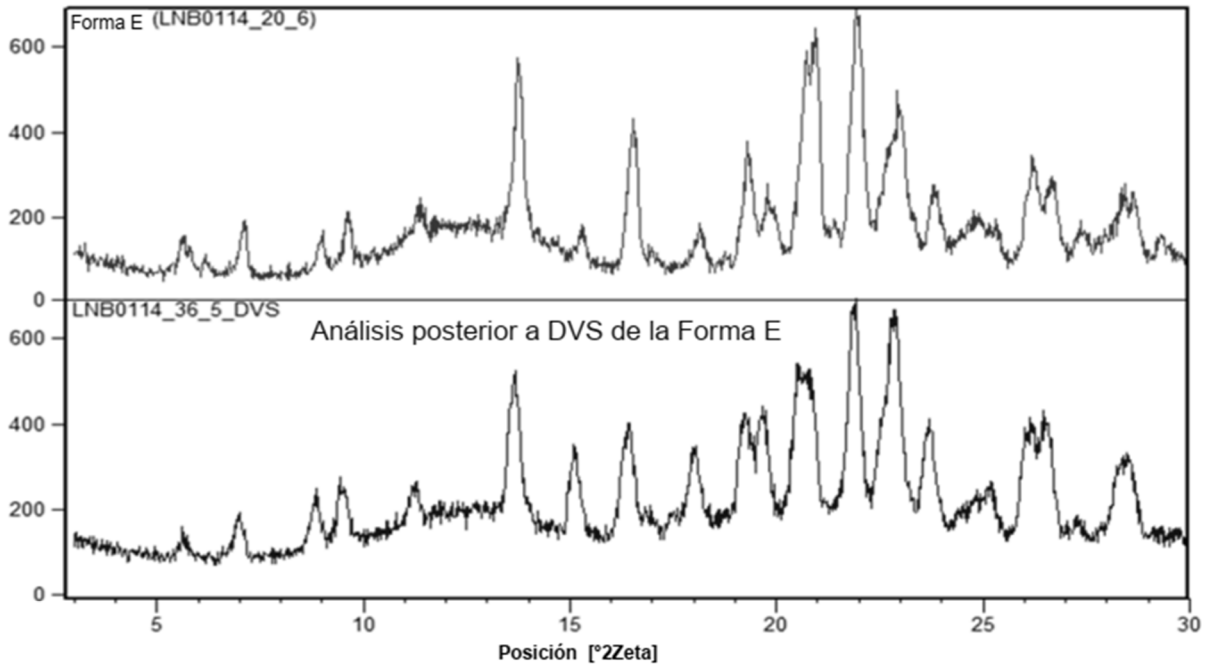


Figura 213

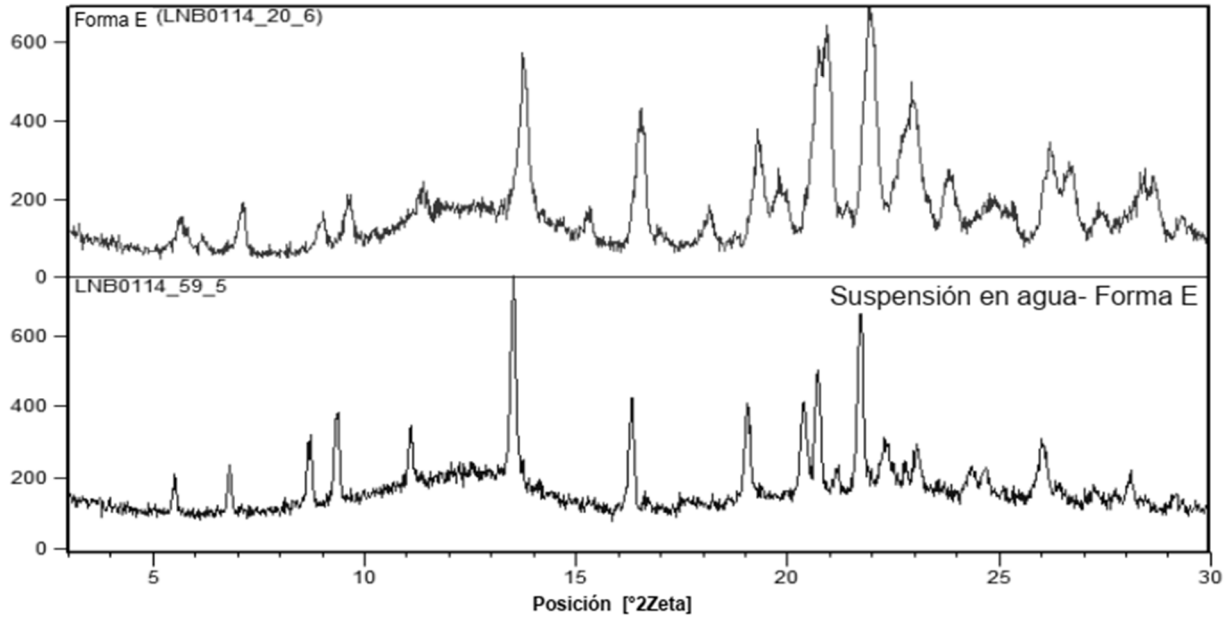
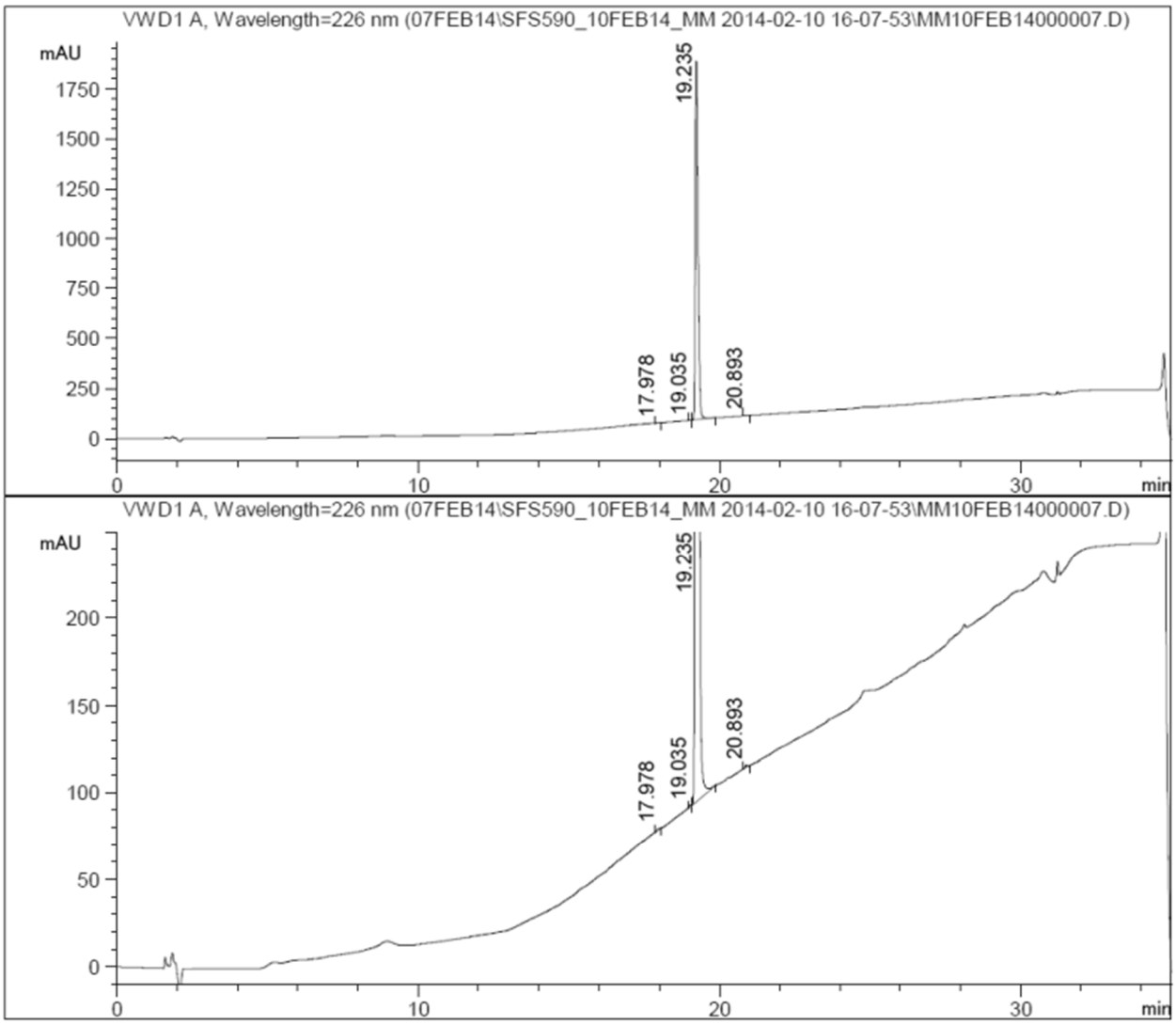
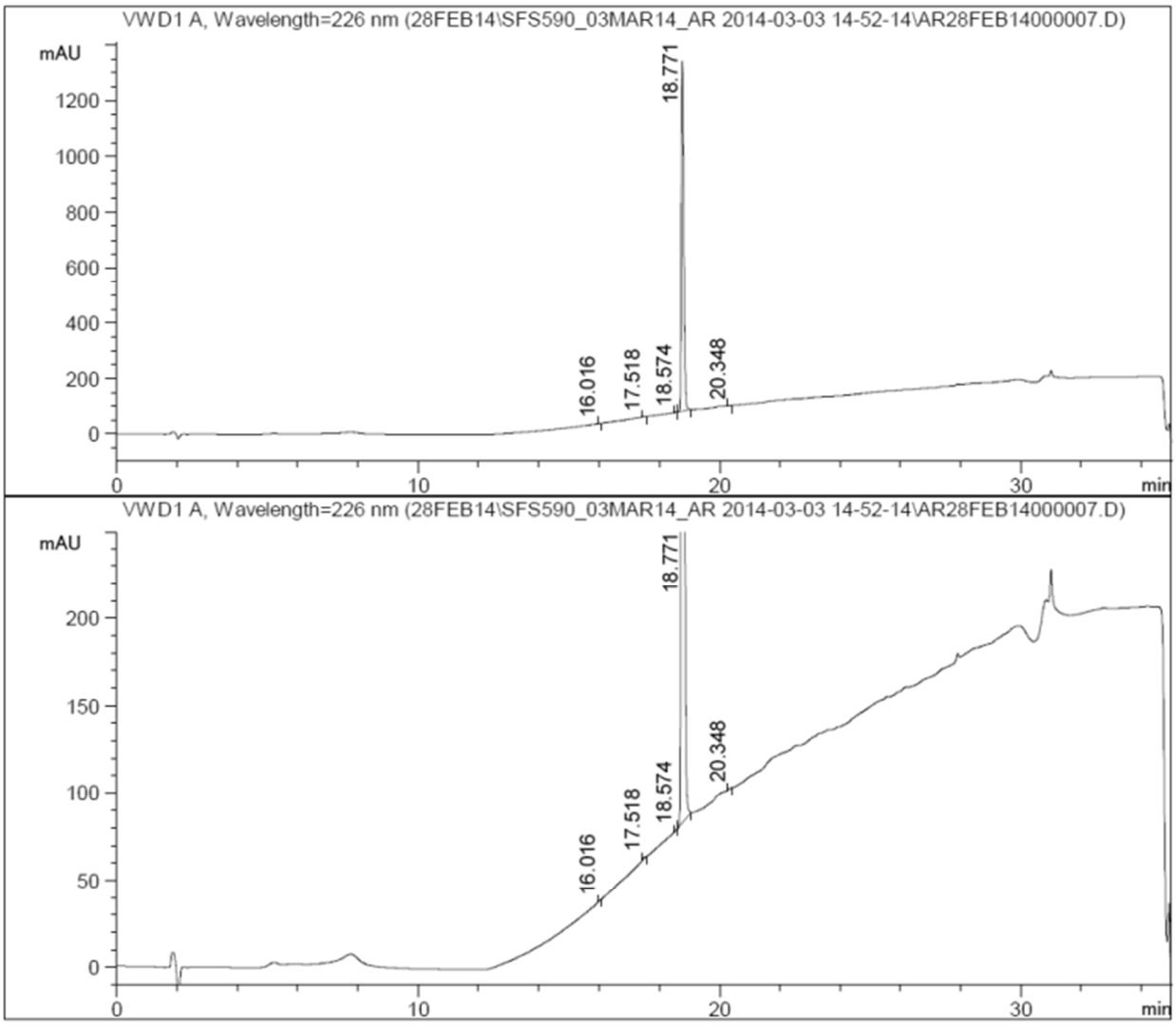


Figura 214



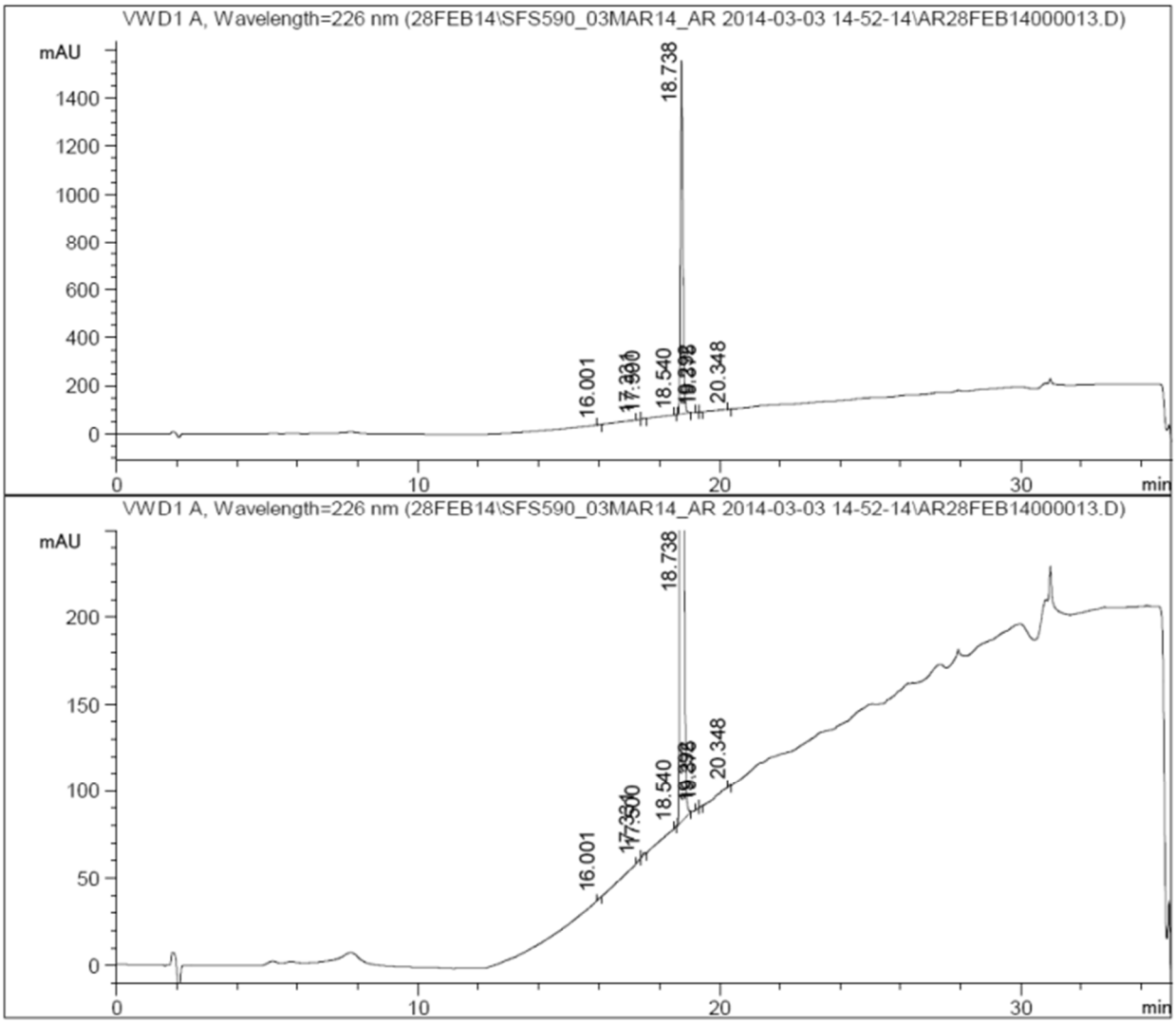
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.978	MM		6.61563	0.058	1.807
2	19.035	MF		5.38766	0.048	0.000
3	19.235	FM		1.13024e4	99.842	0.611
4	20.893	MM		5.89372	0.052	1.264

Figura 215



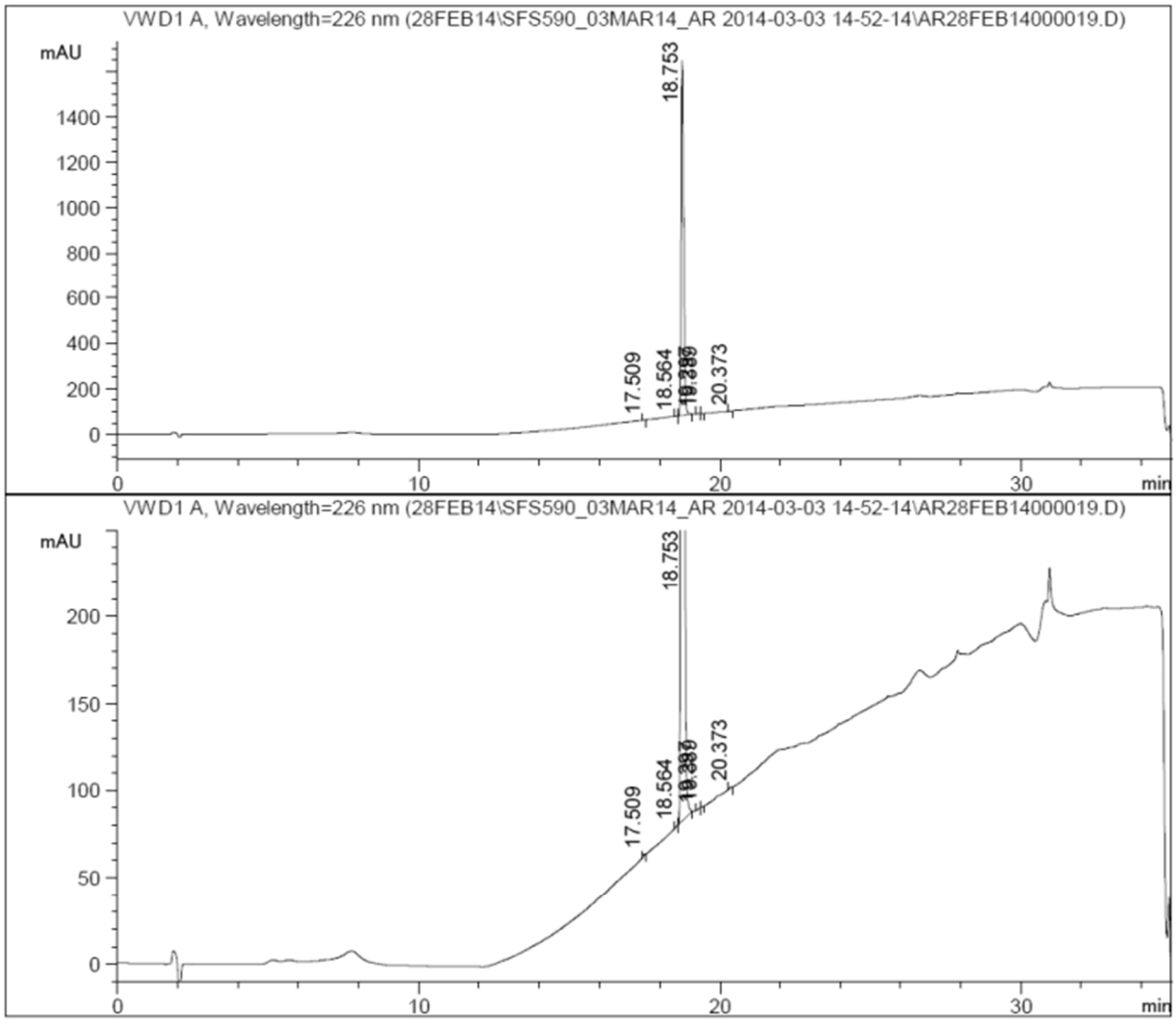
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.016	MM		1.94345	0.028	0.000
2	17.518	MM		4.97763	0.072	2.062
3	18.574	MM		1.25815	0.018	0.000
4	18.771	MM		6869.11426	99.795	0.725
5	20.348	MM		5.91966	0.086	1.295

Figura 216



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.001	MM		3.07441	0.036	0.000
2	17.331	MF		2.50828	0.029	0.000
3	17.500	FM		6.92760	0.081	3.600
4	18.540	MM		1.68364	0.020	0.000
5	18.738	MM		8494.62988	99.733	0.684
6	19.292	MF		1.74828	0.021	0.000
7	19.375	FM		1.81556	0.021	0.000
8	20.348	MM		4.99463	0.059	1.848

Figura 217



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.509	MM		5.29511	0.059	2.465
2	18.564	MF		2.46432	0.027	0.000
3	18.753	FM		9001.91406	99.837	0.675
4	19.297	MF		0.88743	0.010	0.000
5	19.389	FM		1.17576	0.013	0.000
6	20.373	MM		4.90683	0.054	1.795

Figura 218

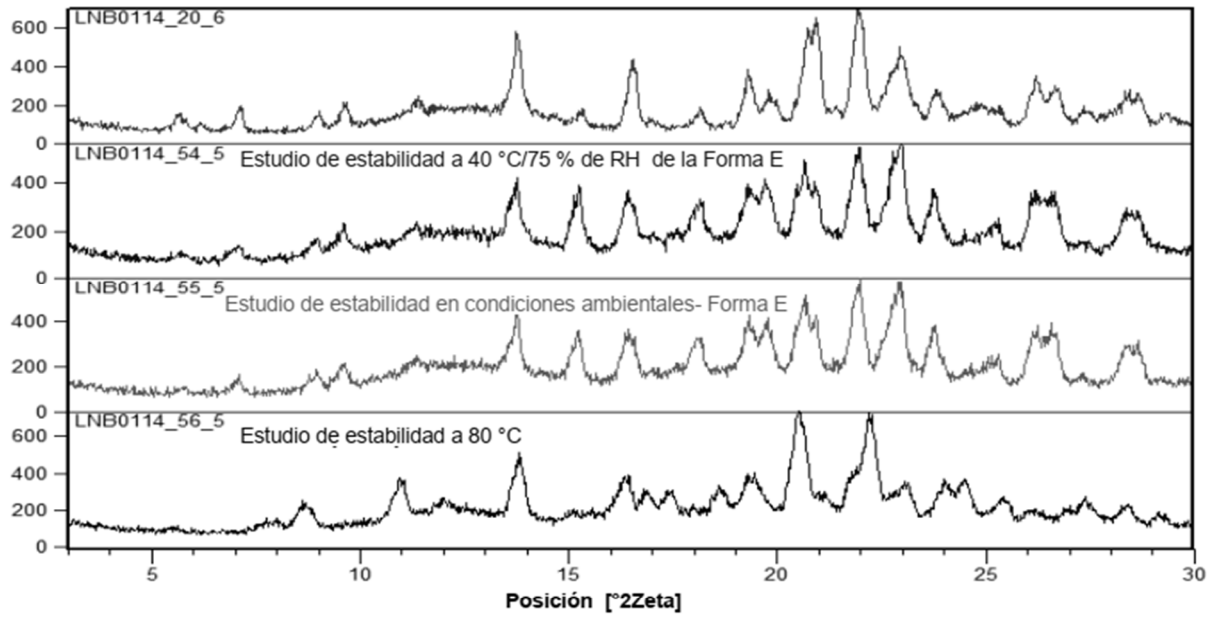


Figura 219

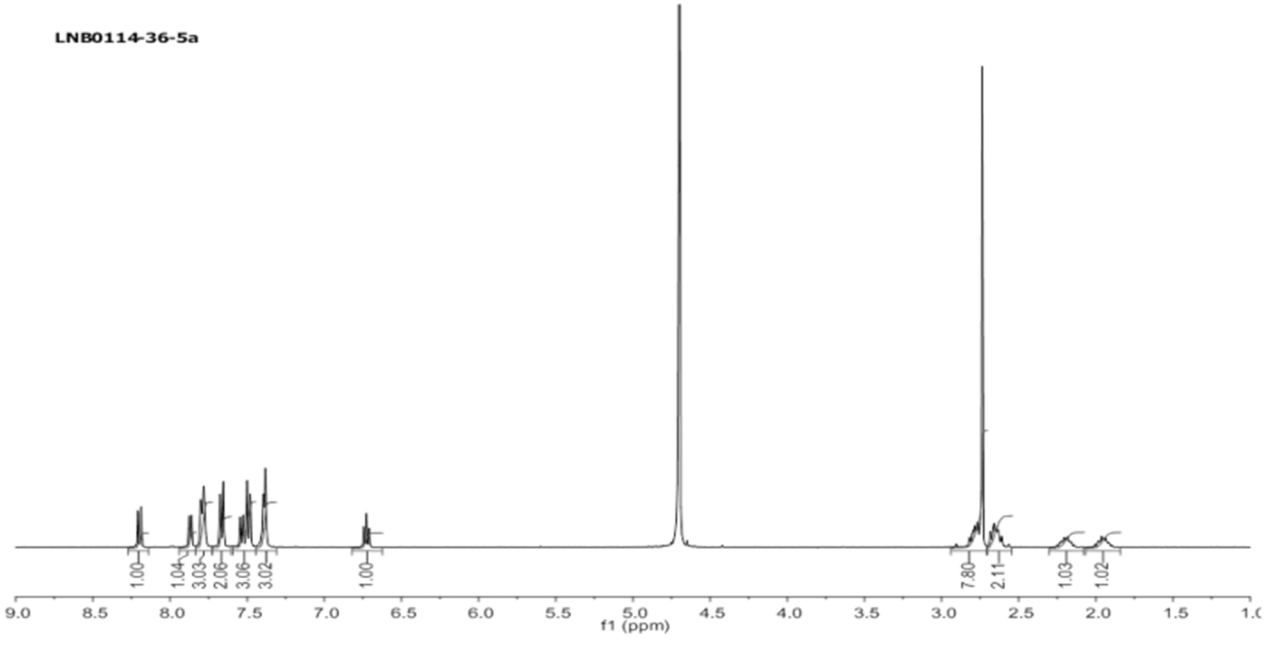


Figura 220

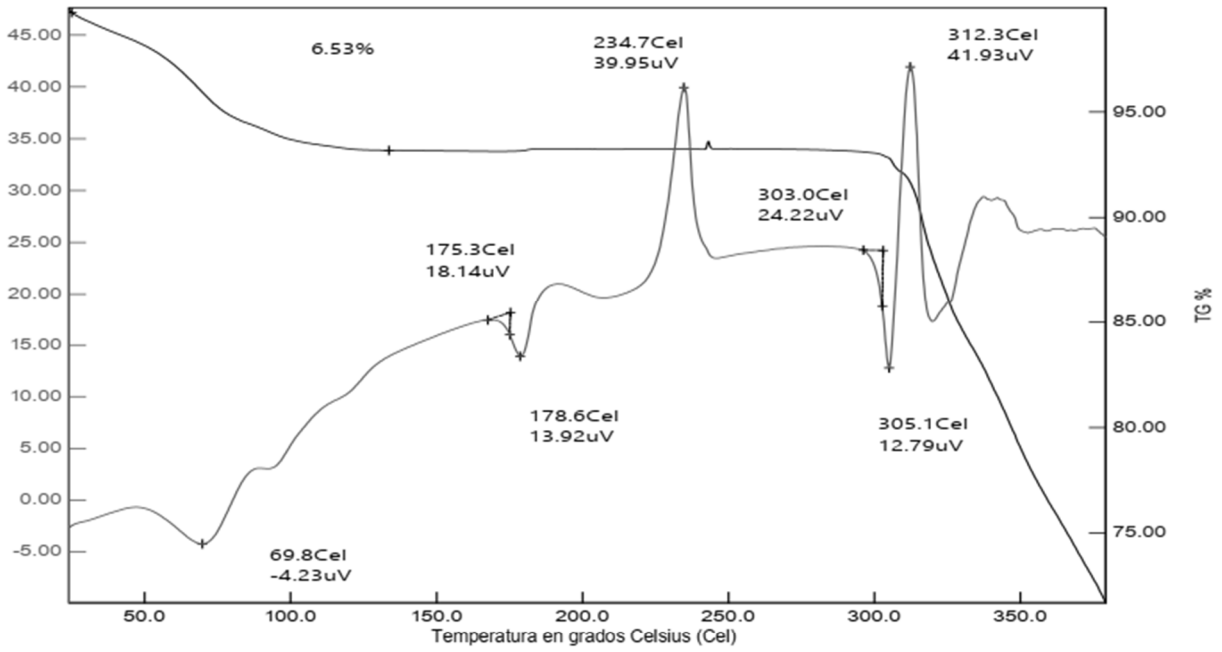


Figura 221

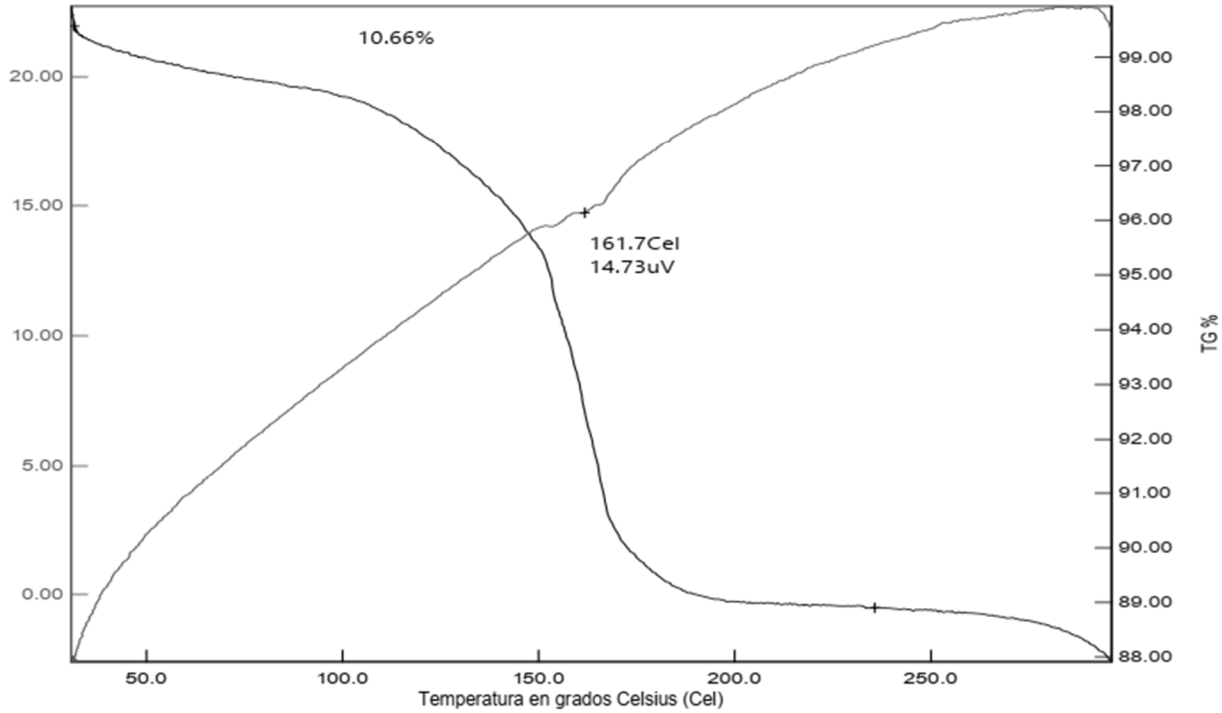


Figura 222

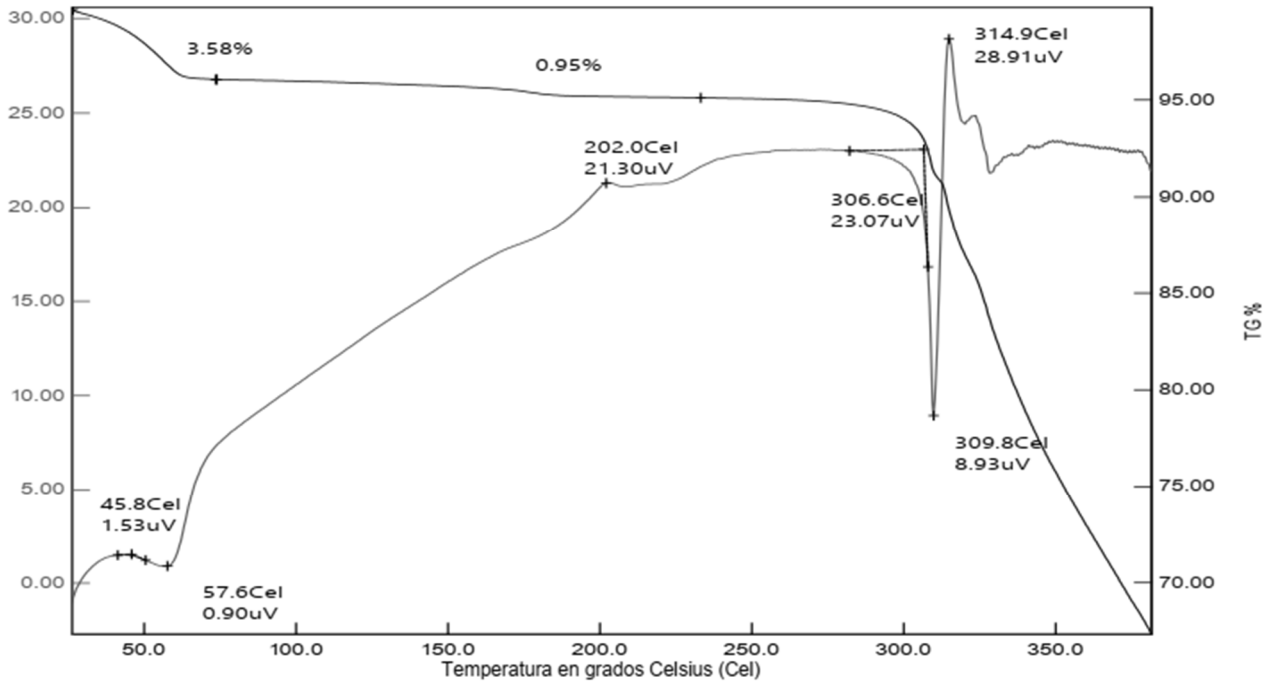

30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
95.00
90.00
85.00
80.00
75.00
70.00
TG %
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
350.0
Temperatura en grados Celsius (Cel)
3.58%
0.95%
314.9Cel
28.91uV
202.0Cel
21.30uV
306.6Cel
23.07uV
309.8Cel
8.93uV
45.8Cel
1.53uV
57.6Cel
0.90uV

Figura 223

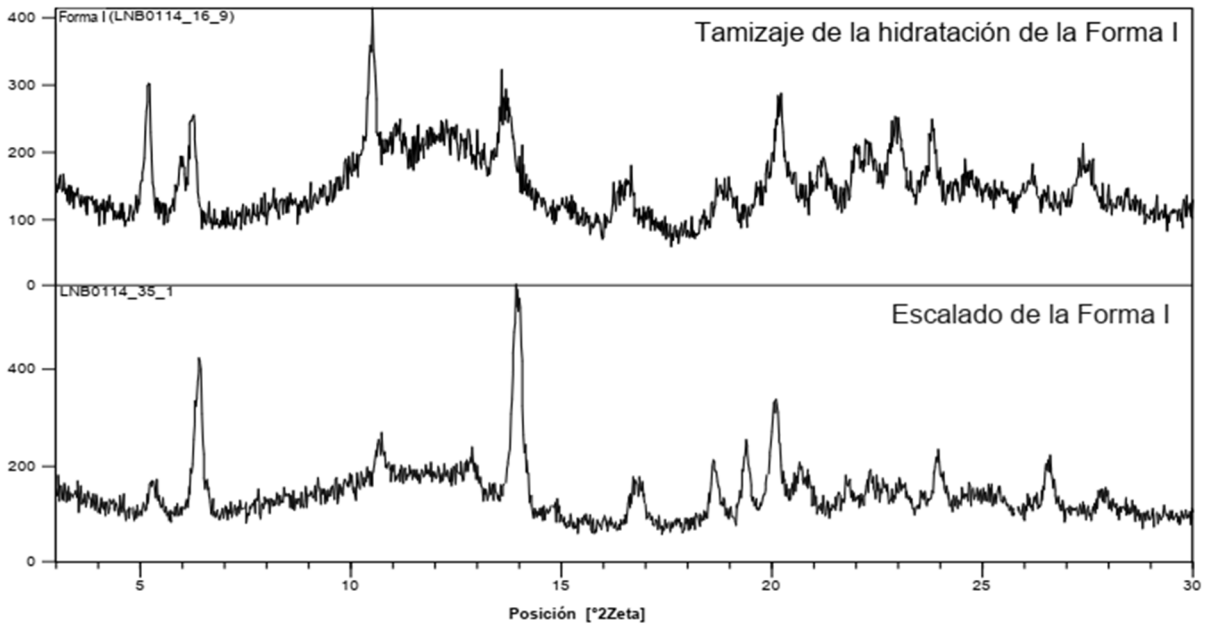


Figura 224

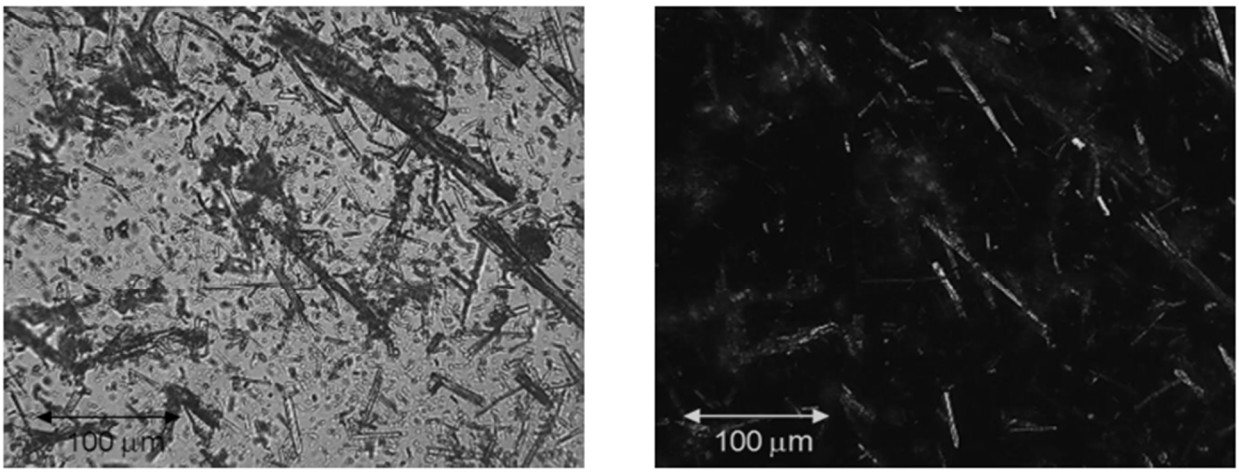


Figura 225

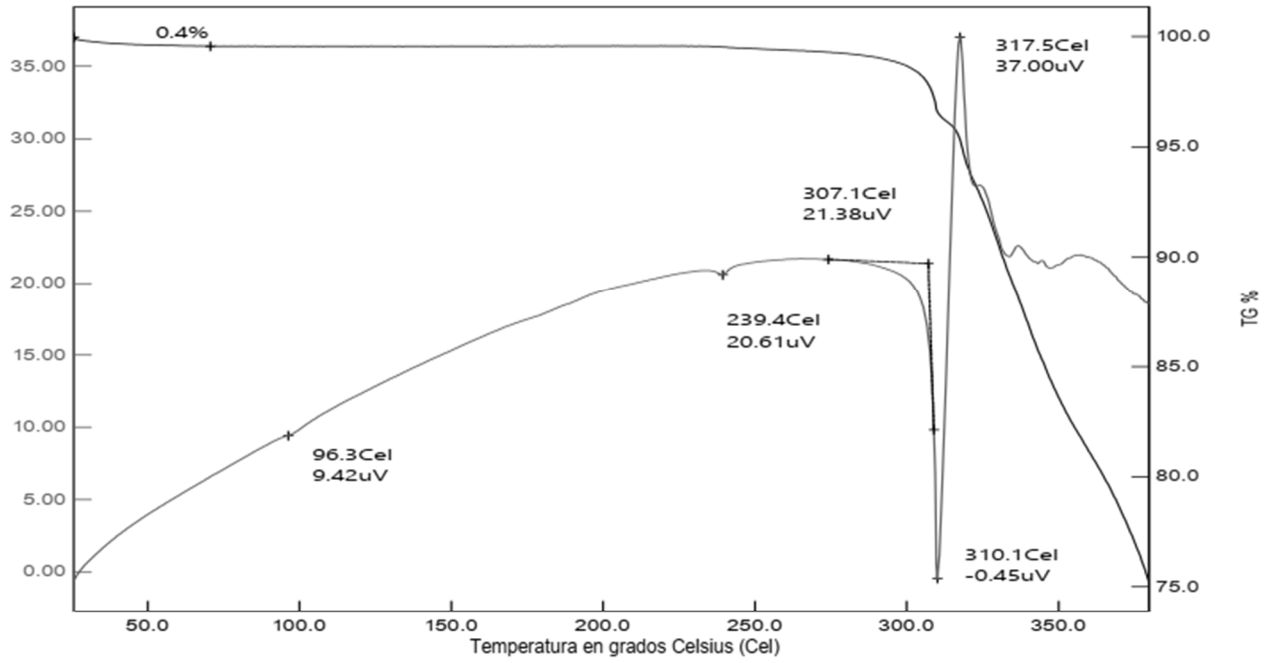


Figura 226

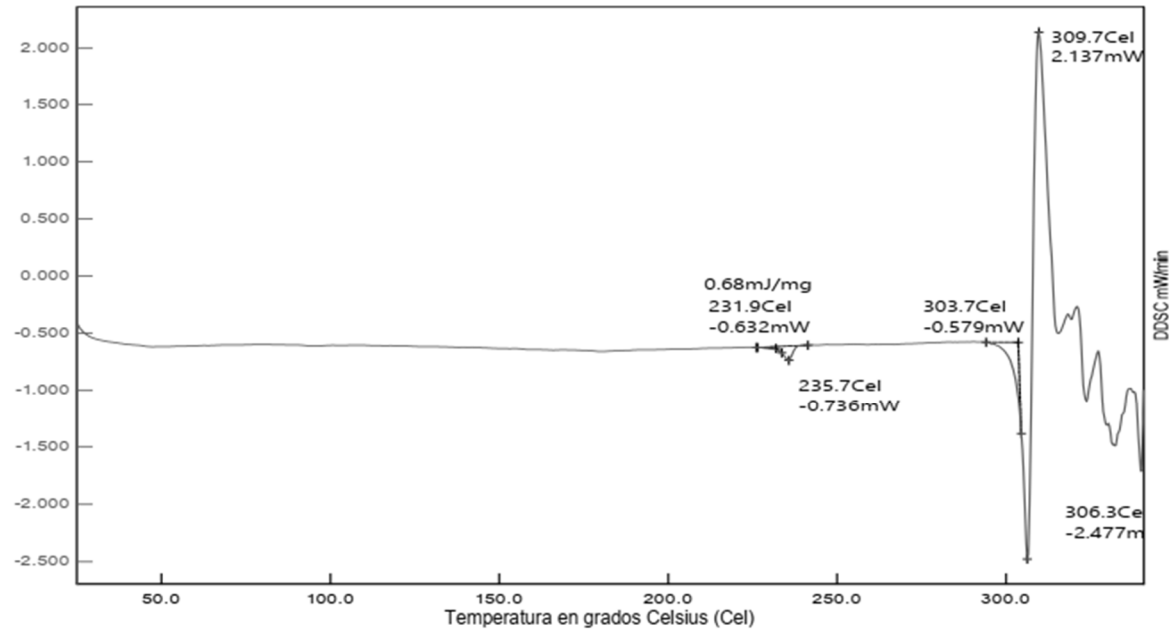


Figura 227

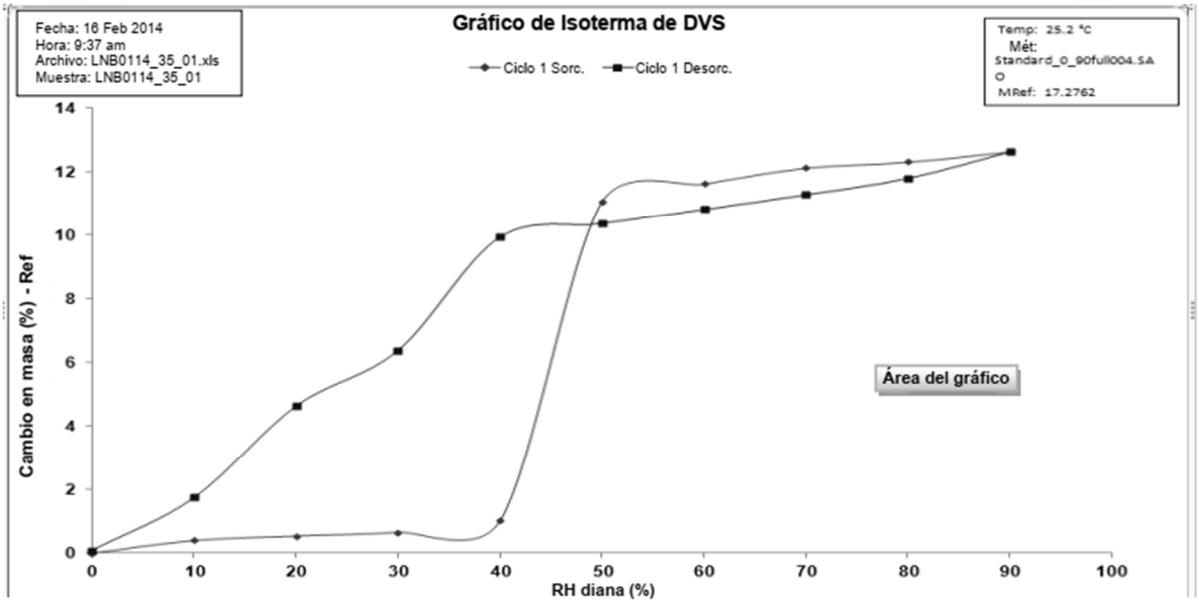

Fecha: 16 Feb 2014
Hora: 9:37 am
Archivo: LNB0114_35_01.xls
Muestra: LNB0114_35_01
Gráfico de Isoterma de DVS
Ciclo 1 Sorc.
Ciclo 1 Desorc.
Temp: 25.2 °C
Mét: Standard_0_90full004.SAO
MRef: 17.2762
Área del gráfico
Cambio en masa (%) - Ref
RH diana (%)
0
2
4
6
8
10
12
14
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Figura 228

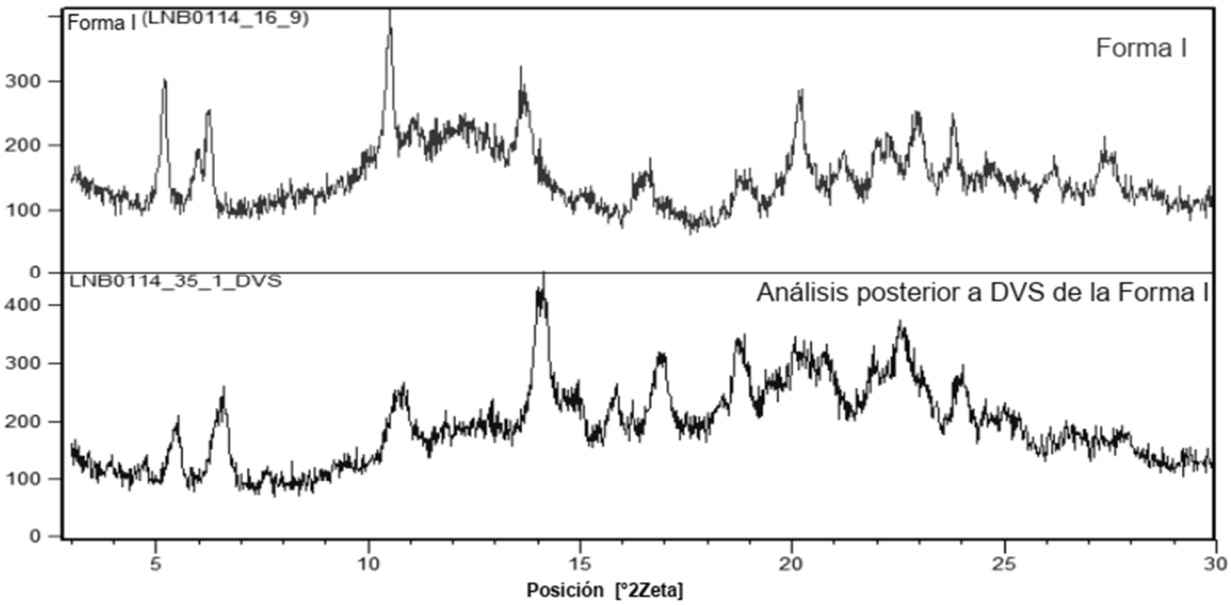


Figura 229

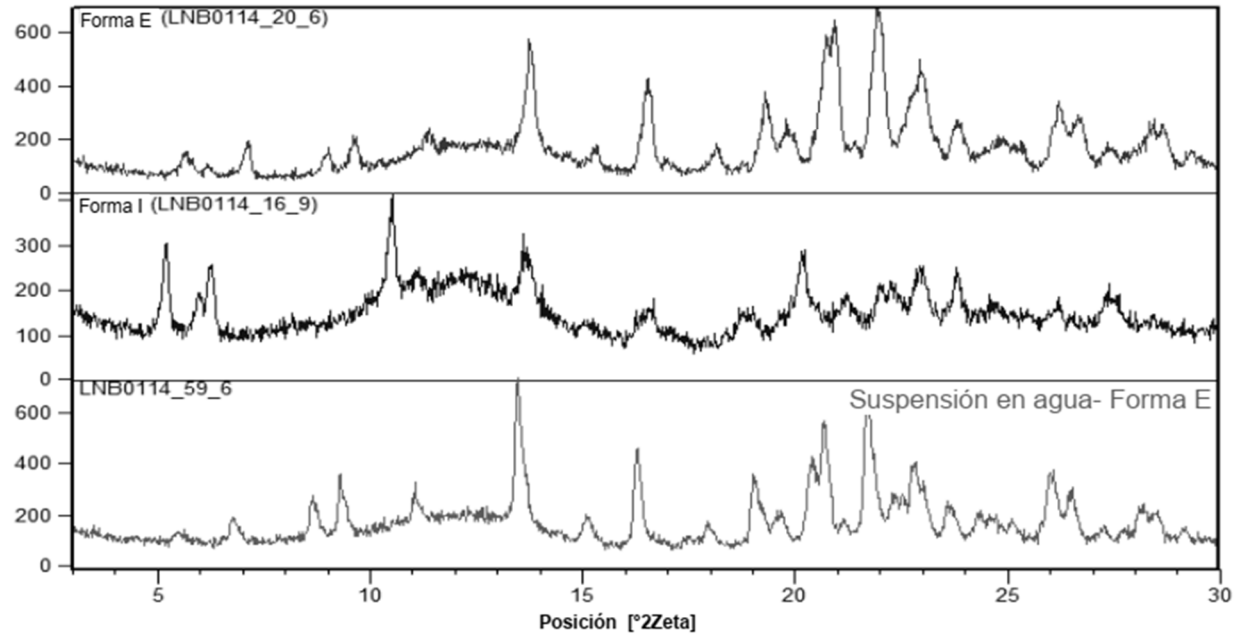
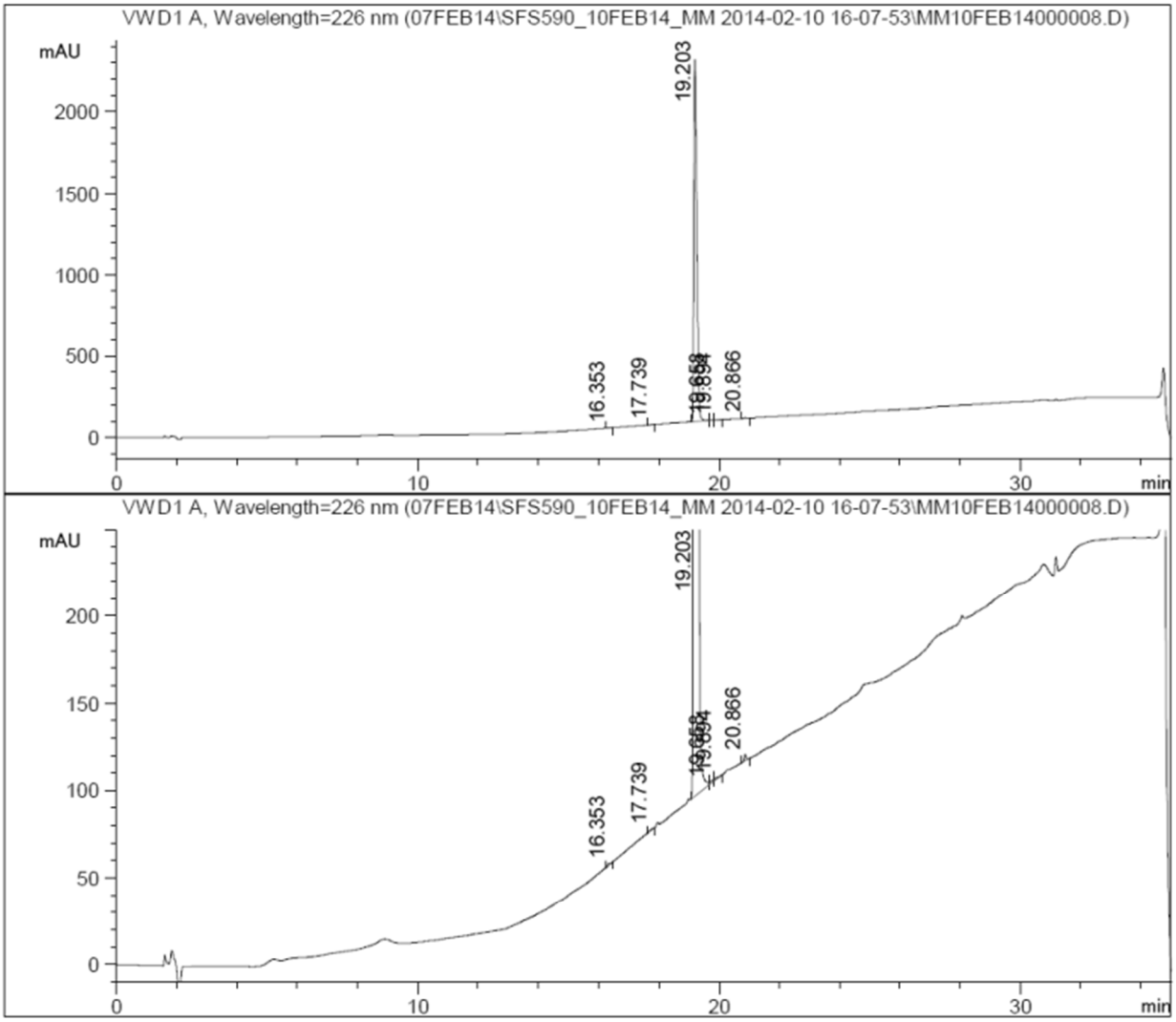
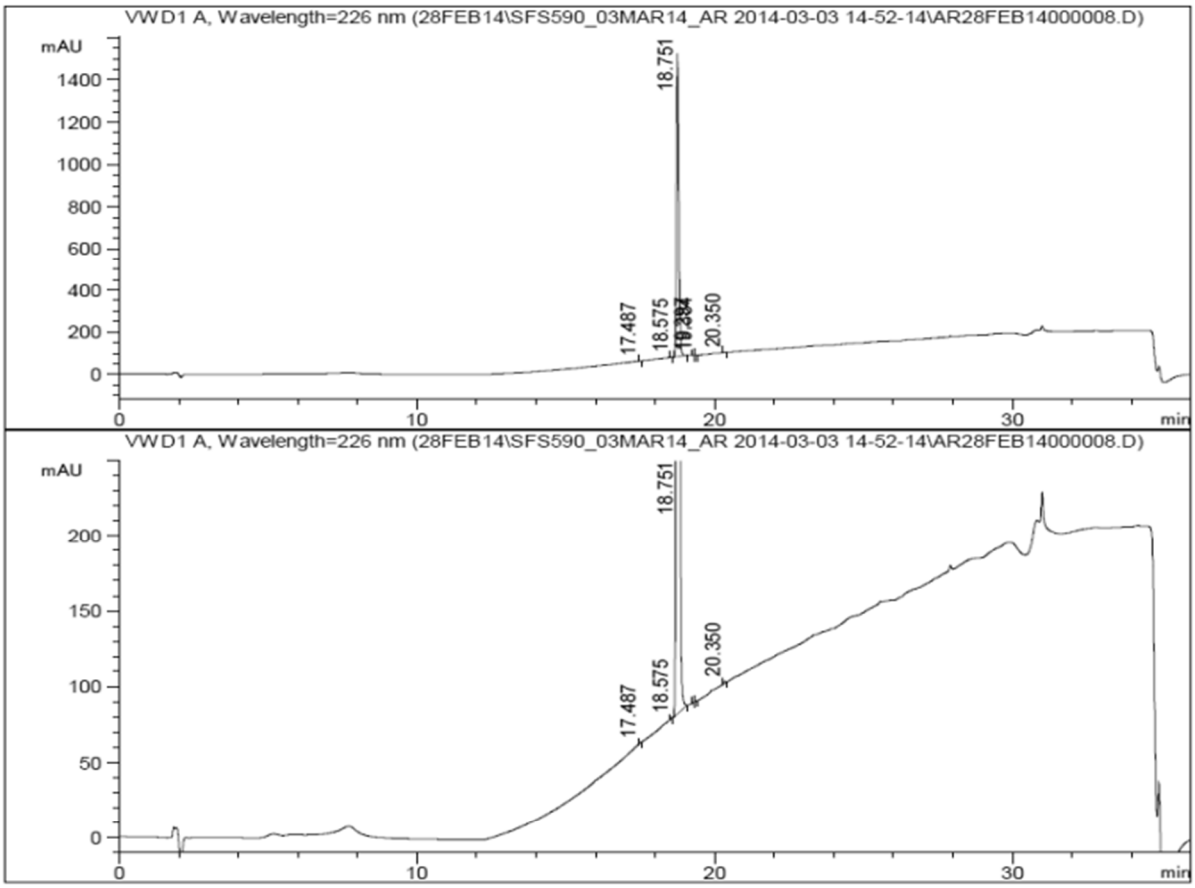


Figura 230



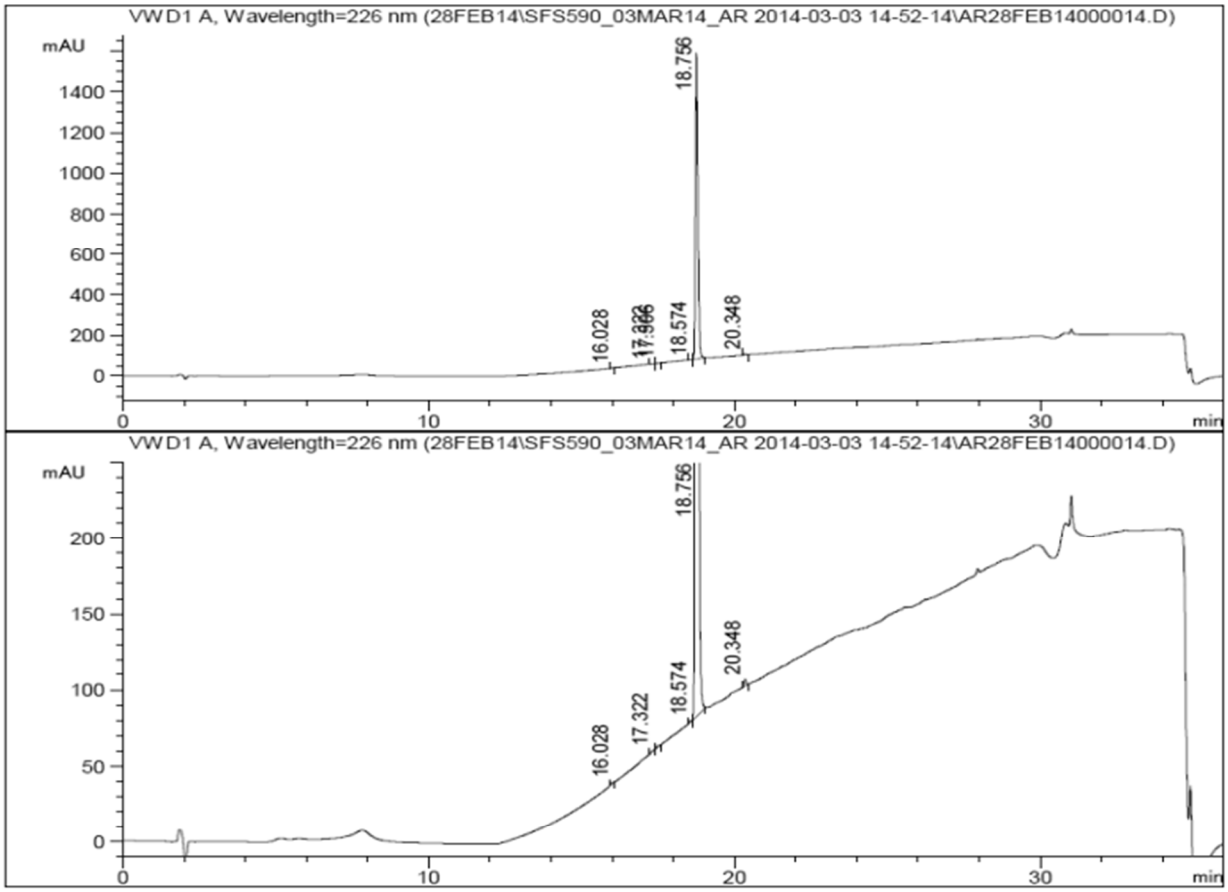
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.353	MM		10.06331	0.066	1.624
2	17.739	MM		5.85615	0.038	0.000
3	19.203	MF		1.52505e4	99.622	0.554
4	19.658	MF		15.98359	0.104	0.000
5	19.894	FM		8.98977	0.059	0.000
6	20.866	MM		17.03869	0.111	1.067

Figura 231



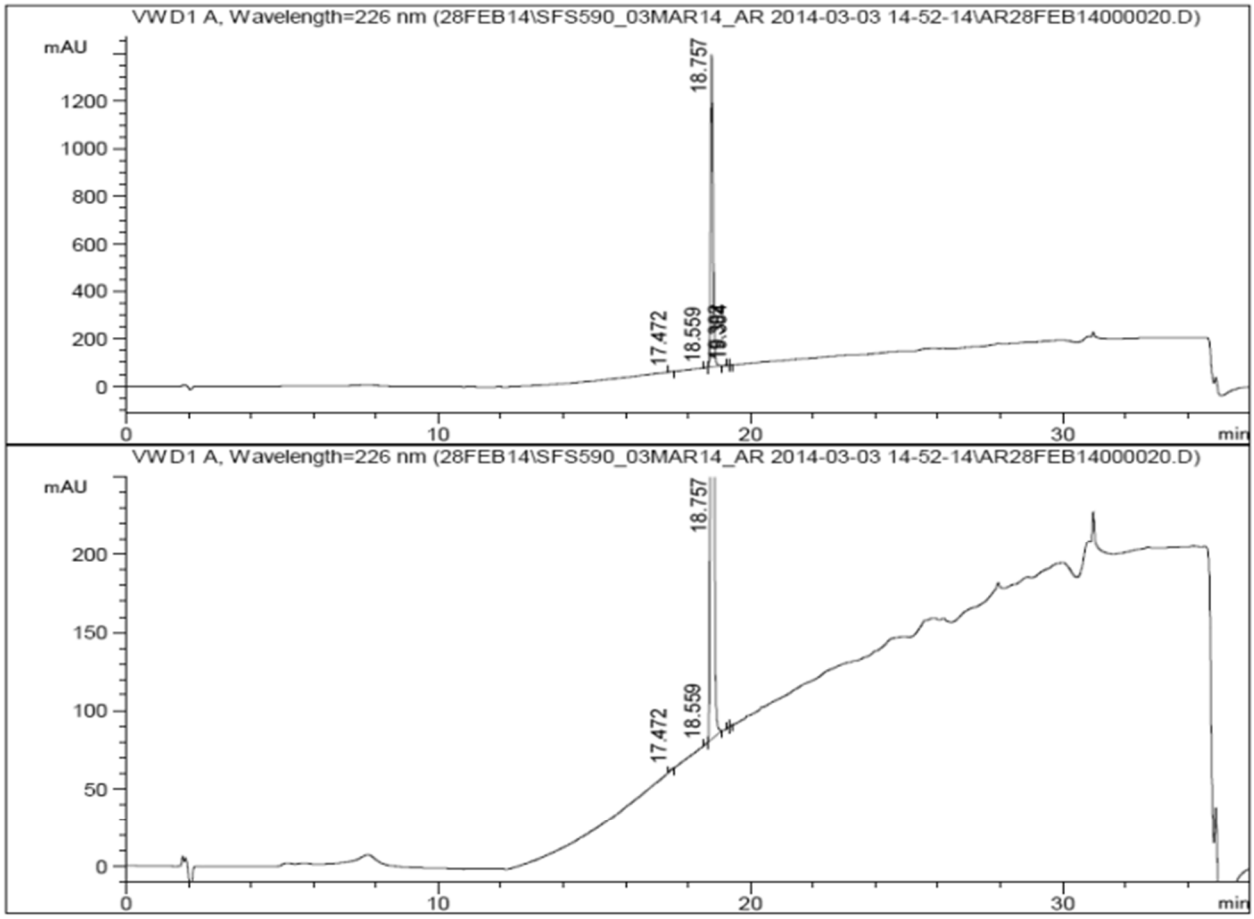
Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.487	MM		3.36924	0.041	0.000
2	18.575	MM		2.17864	0.027	6.605
3	18.751	MM		8192.27832	99.794	0.693
4	19.297	MF		1.08598	0.013	0.000
5	19.384	FM		1.72234	0.021	0.000
6	20.350	MM		8.57813	0.104	1.343

Figura 232



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	16.028	MM		4.36899	0.050	3.747
2	17.322	MF		3.21940	0.037	0.000
3	17.506	FM		6.78407	0.077	2.536
4	18.574	MM		3.87357	0.044	2.499
5	18.756	MM		8761.12988	99.553	0.677
6	20.348	MM		21.09533	0.240	1.119

Figura 233



Pico #	RT [min]	Tipo	Nombre	Área	Área %	Simetría
1	17.472	MM		5.74492	0.078	0.000
2	18.559	MM		1.66529	0.023	0.000
3	18.757	MM		7379.70703	99.858	0.705
4	19.302	MF		1.40561	0.019	0.000
5	19.384	FM		1.66567	0.023	0.000

Figura 234

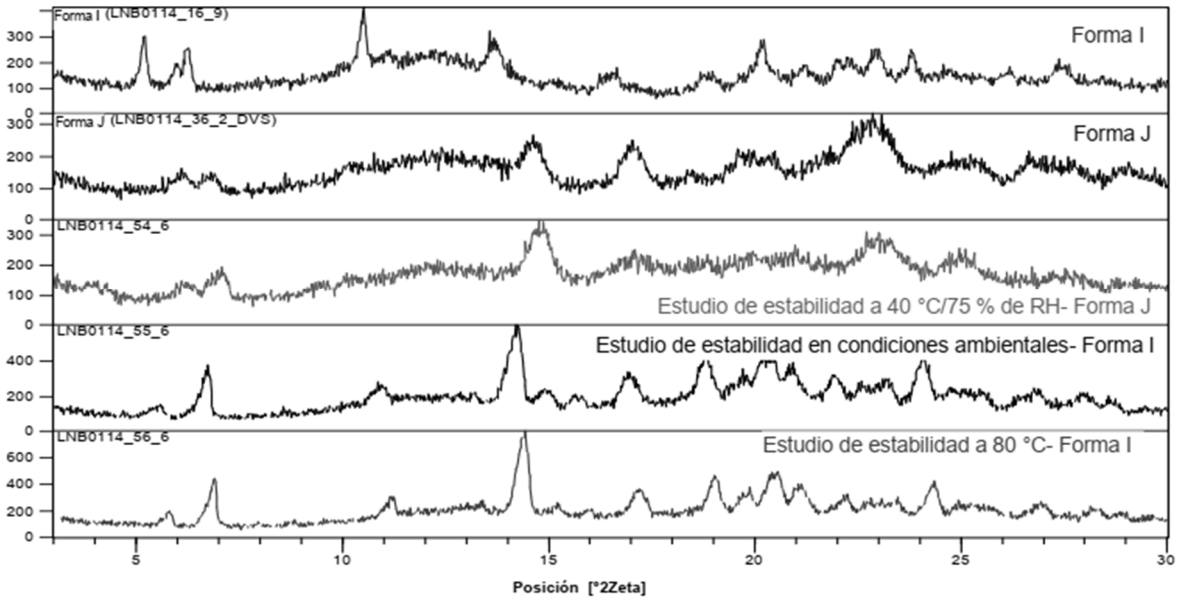


Figura 235

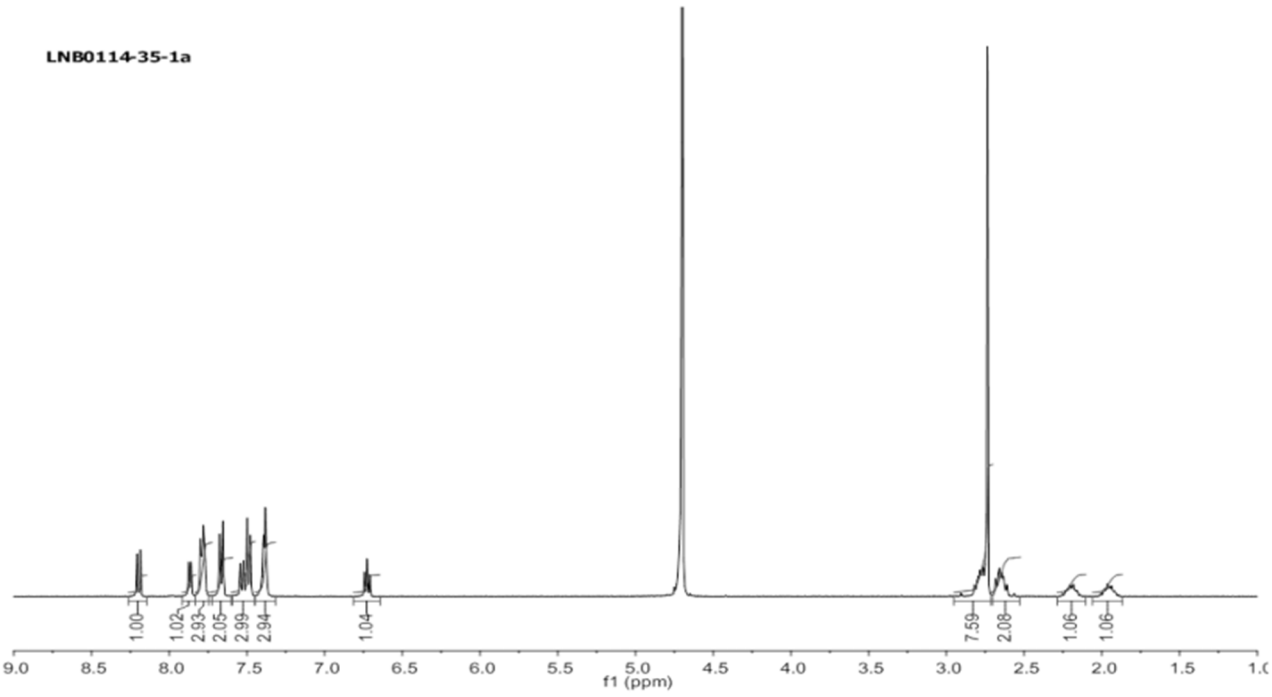


Figura 236

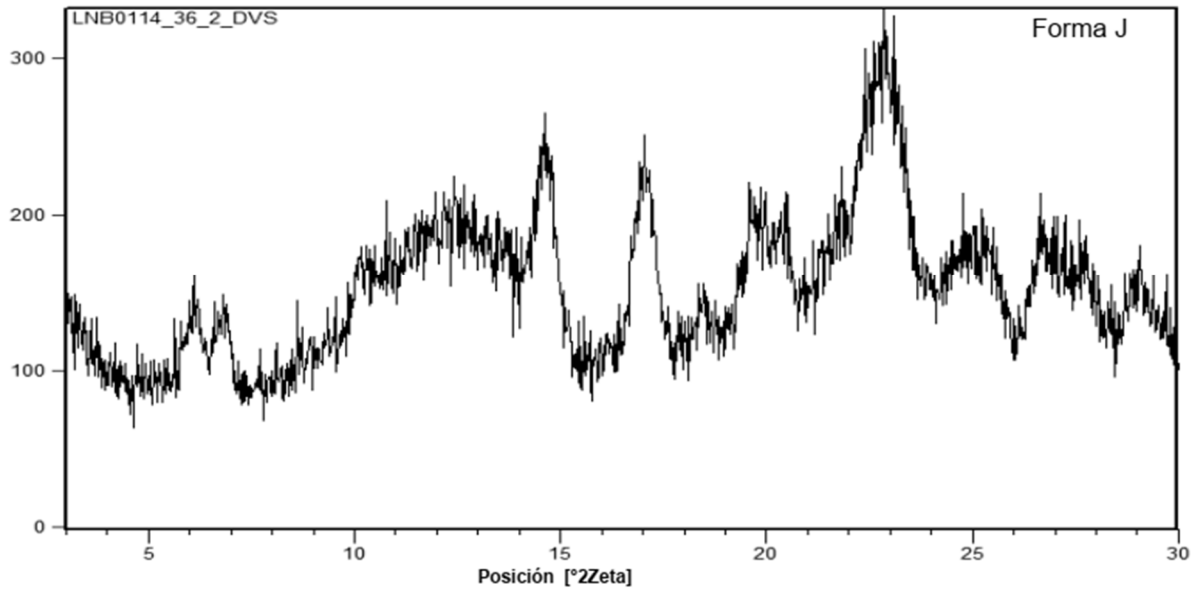


Figura 237

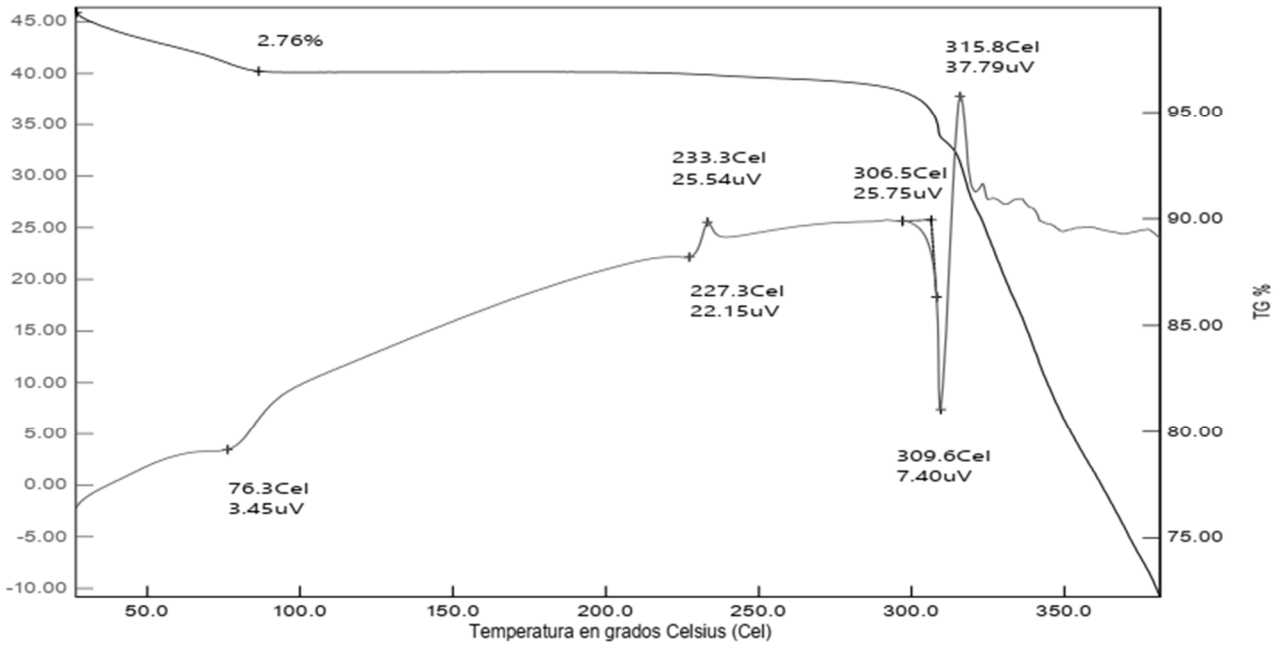


Figura 238

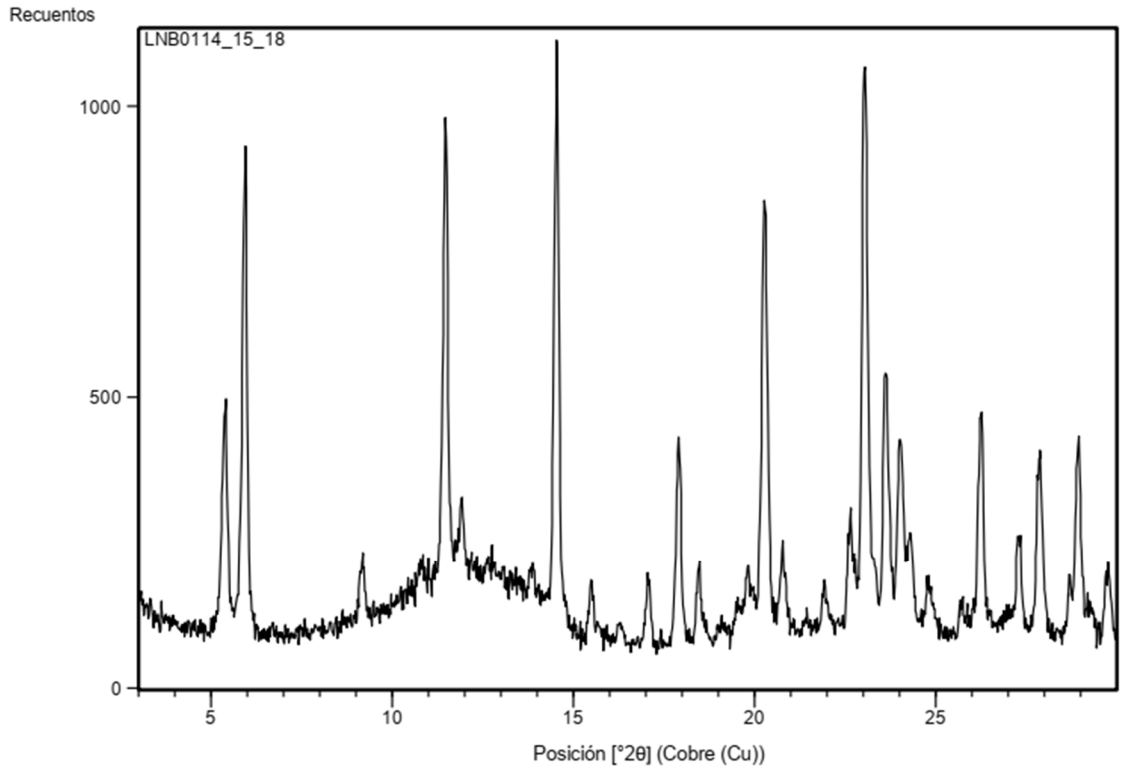


Figura 239

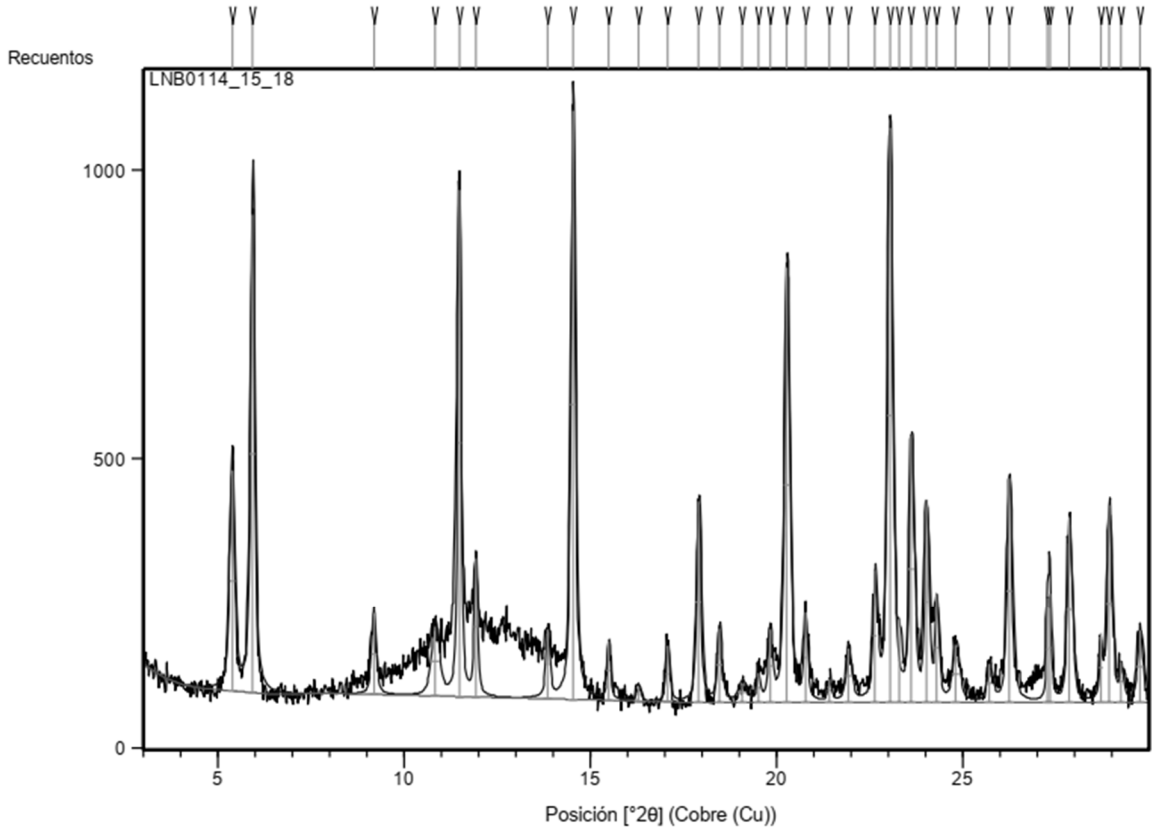


Figura 240

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int.
5,3834	389,47	37,49
5,9327	843,08	81,14
9,1787	143,44	13,81
10,8297	122,30	11,77
11,4709	894,85	86,13
11,9152	246,47	23,72
13,8445	121,40	11,68
14,5324	1038,98	100,00
15,4866	105,47	10,15
16,2854	26,79	2,58
17,0709	97,94	9,43
17,9070	355,32	34,20
18,4581	128,98	12,41
19,0700	32,97	3,17
19,5000	51,75	4,98
19,8136	127,97	12,32
20,2703	766,85	73,81
20,7622	158,23	15,23
21,4000	41,75	4,02
21,9239	94,93	9,14
22,6339	233,67	22,49
23,0314	1012,74	97,47
23,2800	147,63	14,21
23,6132	471,10	45,34
24,0146	356,66	34,33
24,2851	192,35	18,51
24,8004	101,34	9,75
25,6987	66,74	6,42
26,2402	395,80	38,09
27,2663	186,16	17,92
27,3305	192,76	18,55
27,8485	327,51	31,52
28,6886	122,06	11,75
28,9250	347,91	33,49
29,2400	71,75	6,91
29,7544	126,02	12,13

Figura 241

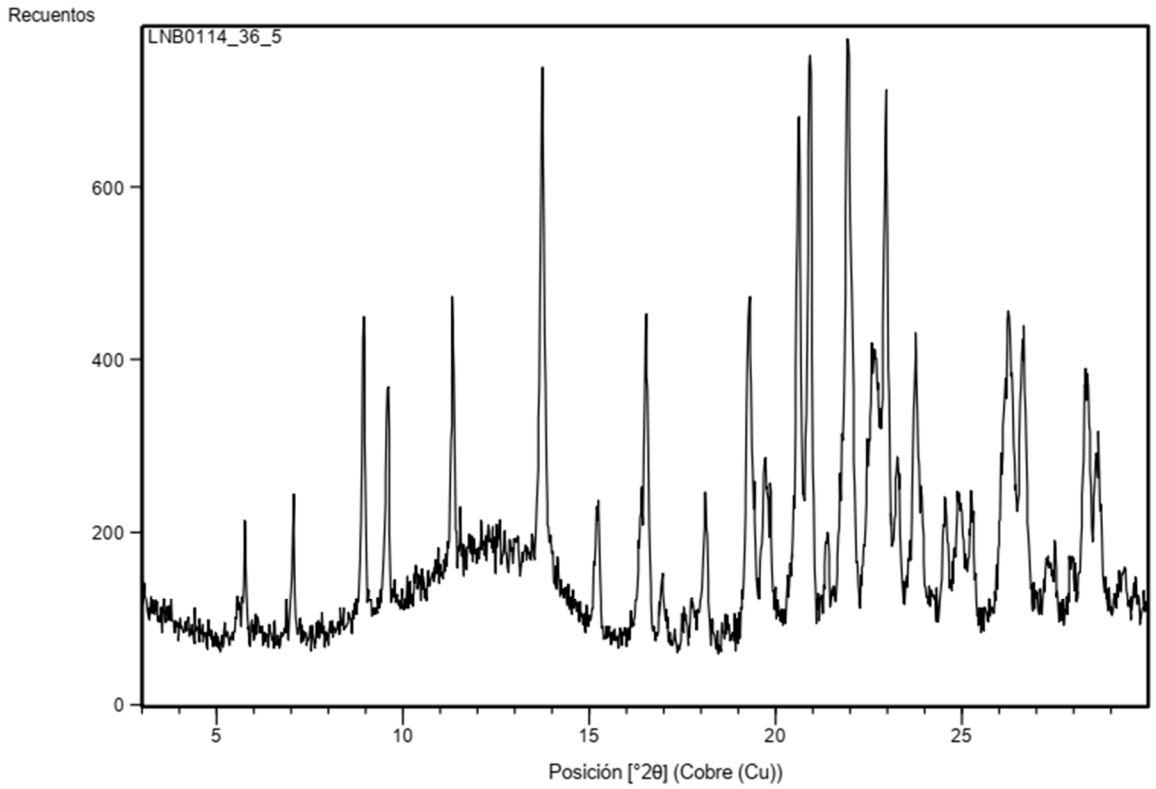


Figura 242

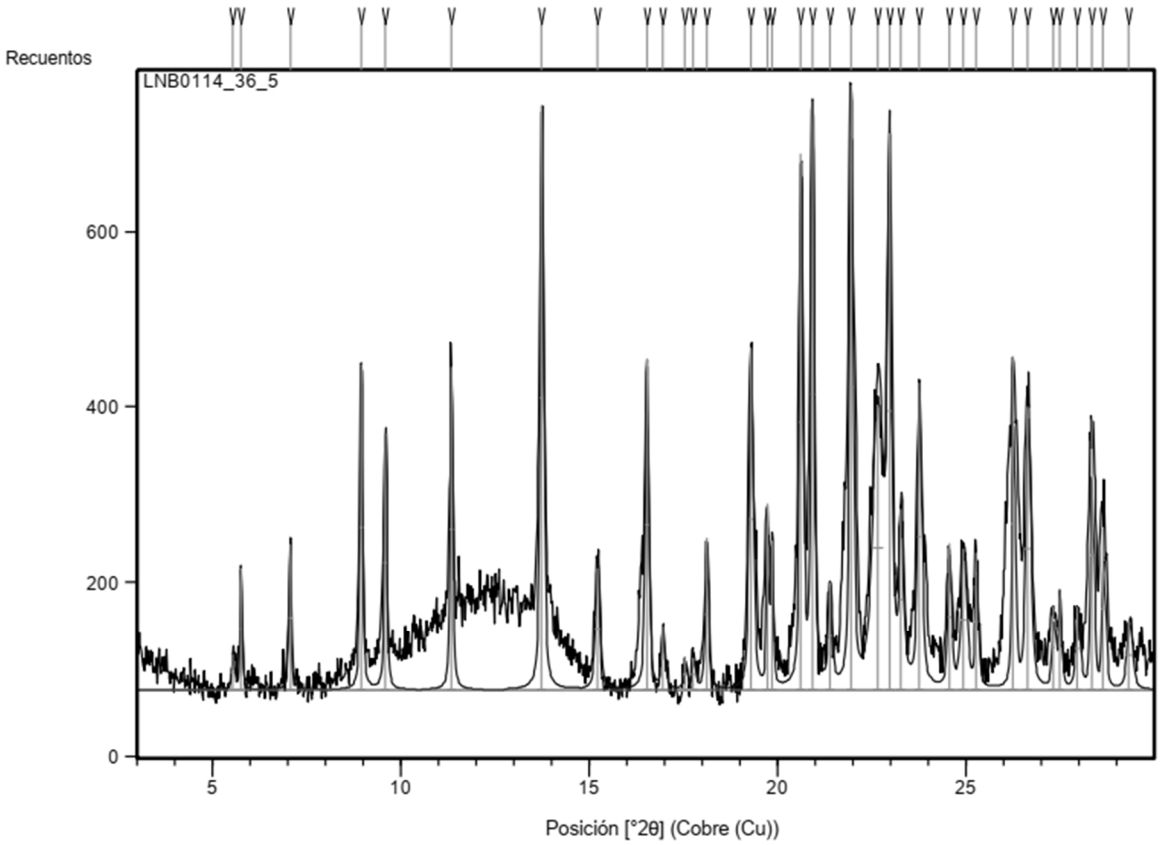


Figura 243

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
5,5400	41,47	5,87
5,7574	142,44	20,16
7,0563	170,28	24,10
8,9421	380,10	53,80
9,5861	299,17	42,35
11,3337	376,18	53,25
13,7350	681,45	96,45
15,2141	142,05	20,11
16,5184	385,60	54,58
16,9493	74,23	10,51
17,5400	37,47	5,30
17,7600	37,47	5,30
18,1137	178,24	25,23
19,2826	399,21	56,51
19,7142	217,86	30,84
19,8348	174,43	24,69
20,6141	625,06	88,47
20,9145	688,30	97,42
21,3756	125,20	17,72
21,9381	706,50	100,00
22,6487	332,61	47,08
22,9562	648,91	91,85
23,2707	210,89	29,85
23,7510	358,48	50,74
24,5449	171,06	24,21
24,9263	165,20	23,38
25,2628	160,60	22,73
26,2424	387,69	54,87
26,6329	330,71	46,81
27,3162	98,47	13,94
27,4834	118,91	16,83
27,9470	96,76	13,70
28,3260	315,00	44,59
28,6344	189,05	26,76
29,3200	80,94	11,46

Figura 244

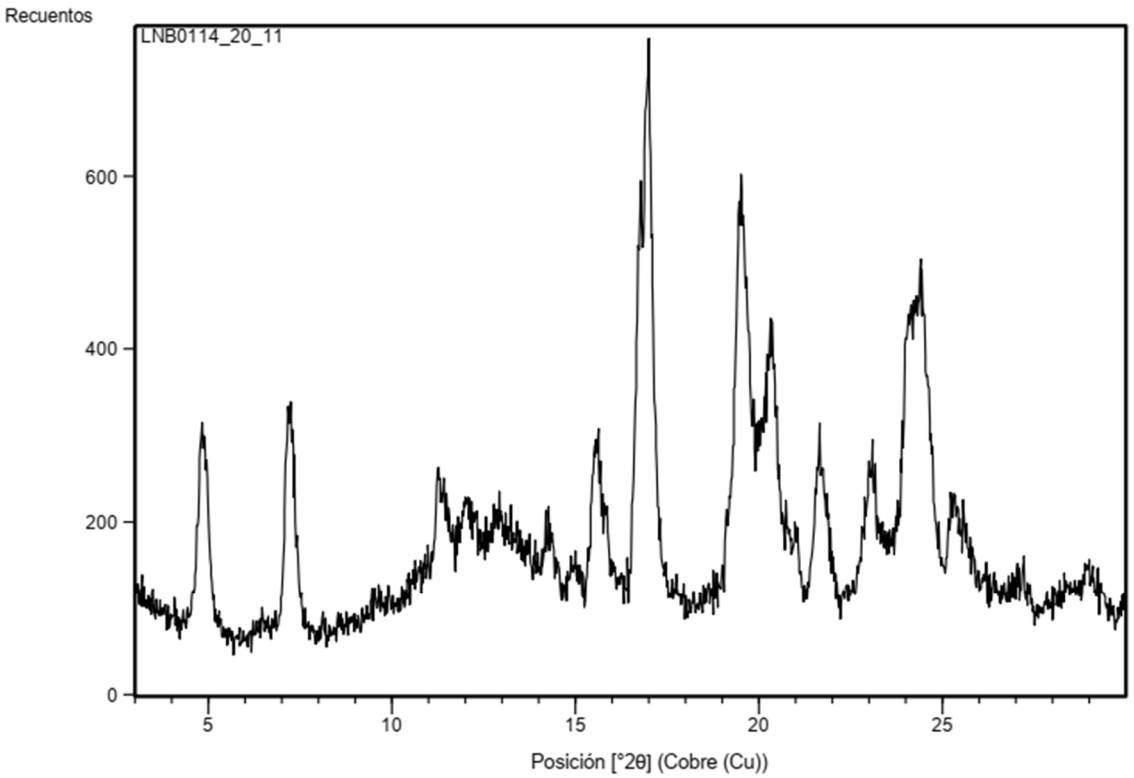


Figura 245

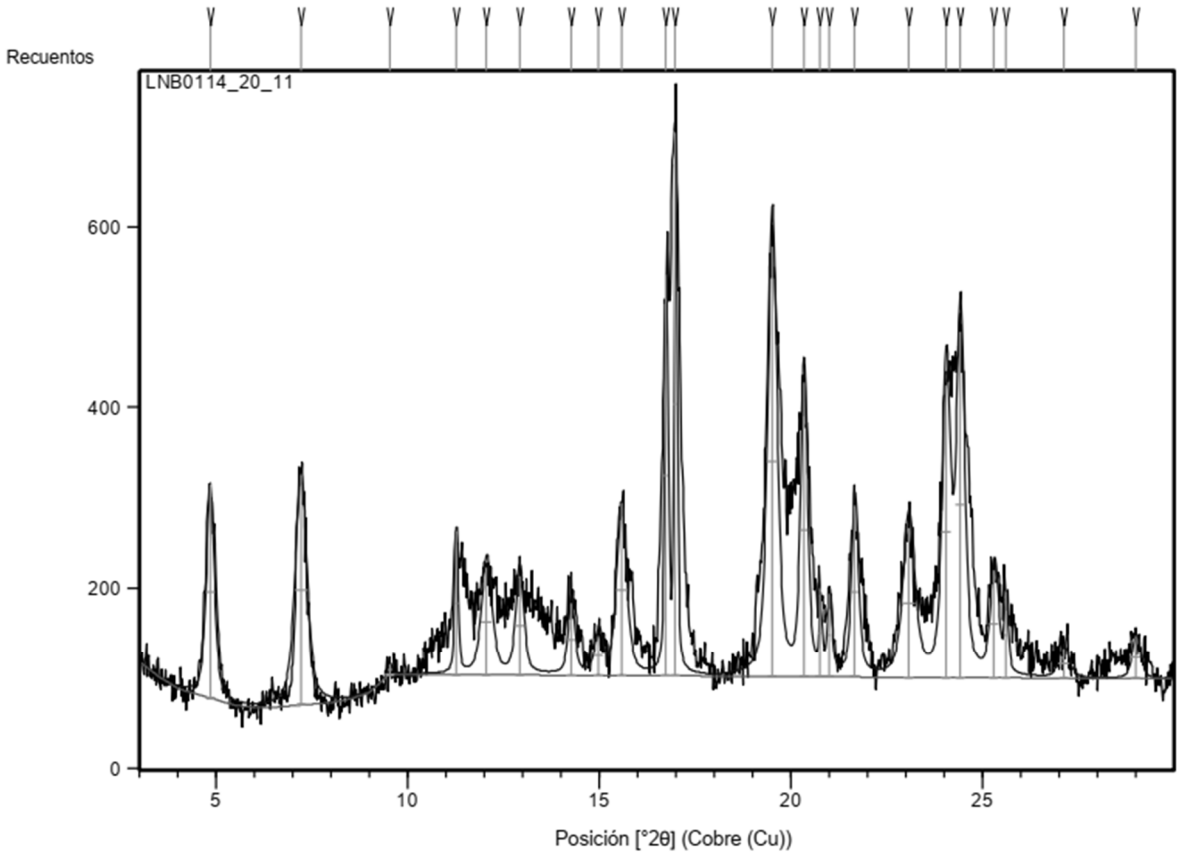


Figura 246

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
4,8431	242,03	39,39
7,2089	260,61	42,41
9,5400	11,51	1,87
11,2608	162,36	26,42
12,0534	121,96	19,85
12,9109	112,07	18,24
14,2584	82,50	13,43
14,9742	45,30	7,37
15,5678	195,62	31,84
16,7364	453,94	73,88
16,9771	614,48	100,00
19,4968	486,69	79,20
20,3243	331,76	53,99
20,7549	100,65	16,38
20,9930	94,59	15,39
21,6517	194,48	31,65
23,0578	169,04	27,51
24,0330	329,71	53,66
24,4015	391,30	63,68
25,2871	122,23	19,89
25,5997	98,70	16,06
27,1028	33,67	5,48
28,9886	49,34	8,03

Figura 247

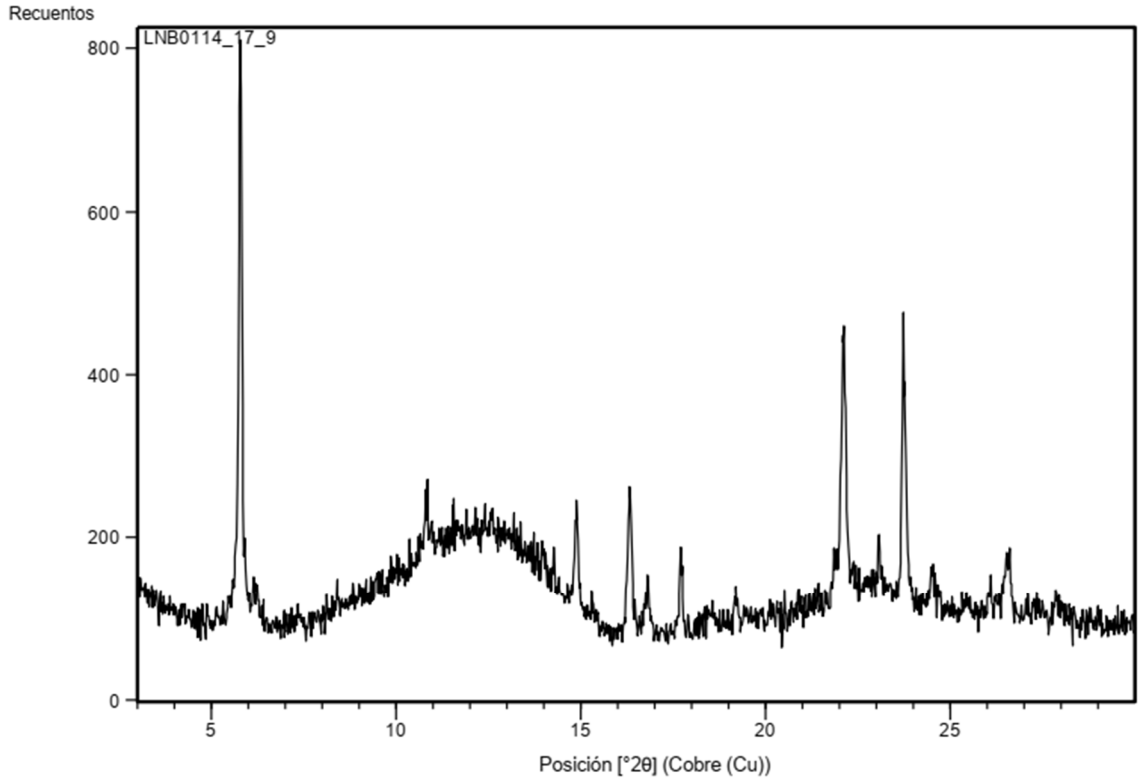


Figura 248

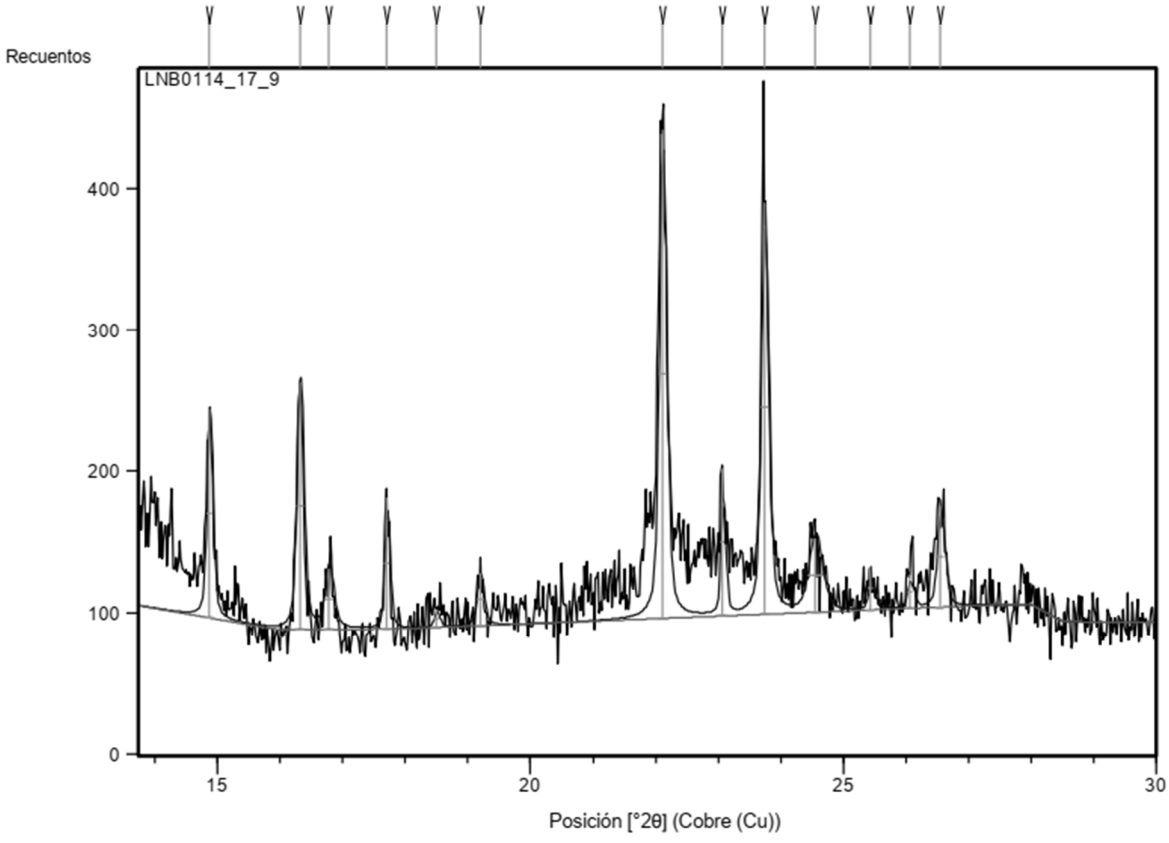


Figura 249

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
5,7794	730,13	100,00
6,1717	45,61	6,25
10,8269	120,78	16,54
14,8754	150,55	20,62
16,3195	178,09	24,39
16,7821	43,70	5,98
17,7081	94,48	12,94
18,5000	13,36	1,83
19,1961	37,39	5,12
22,1056	352,58	48,29
23,0640	105,81	14,49
23,7344	296,85	40,66
24,5429	52,88	7,24
25,4325	30,74	4,21
26,0600	24,59	3,37
26,5453	72,94	9,99

Figura 250

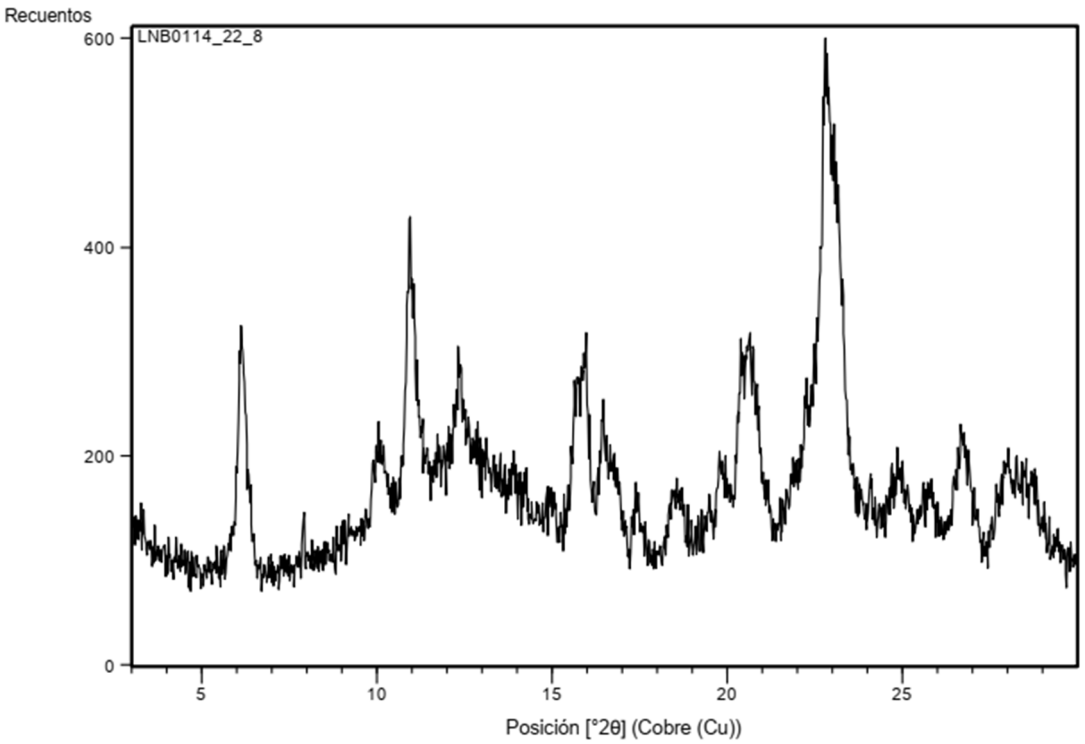


Figura 251

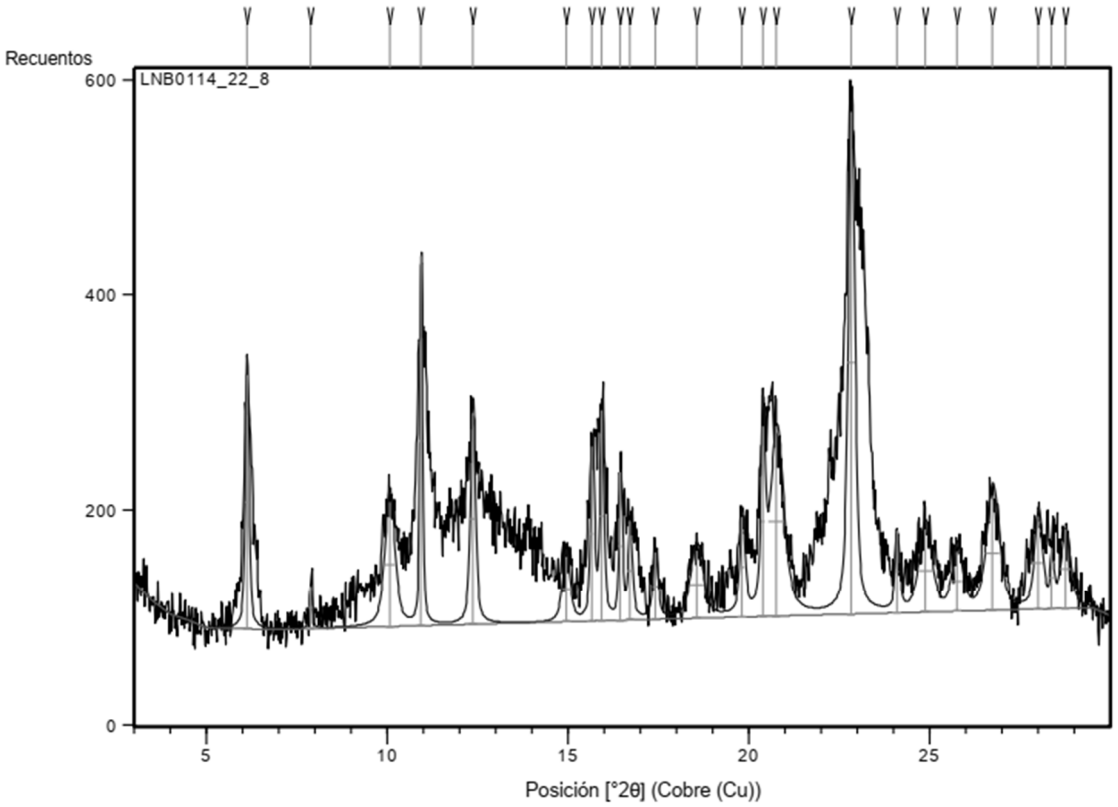


Figura 252

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
6,1202	241,52	50,61
7,8800	40,29	8,44
10,0633	118,75	24,89
10,9307	351,33	73,63
12,3580	200,86	42,09
14,9337	62,12	13,02
15,6612	166,22	34,83
15,9208	200,17	41,95
16,4433	141,26	29,60
16,7062	94,97	19,90
17,3969	64,10	13,43
18,5444	64,85	13,59
19,8025	95,13	19,94
20,3722	181,14	37,96
20,7600	180,17	37,76
22,8191	477,18	100,00
24,0858	78,86	16,53
24,8619	78,51	16,45
25,7424	57,41	12,03
26,7252	108,80	22,80
27,9847	88,71	18,59
28,3600	58,26	12,21
28,7419	75,91	15,91

Figura 253

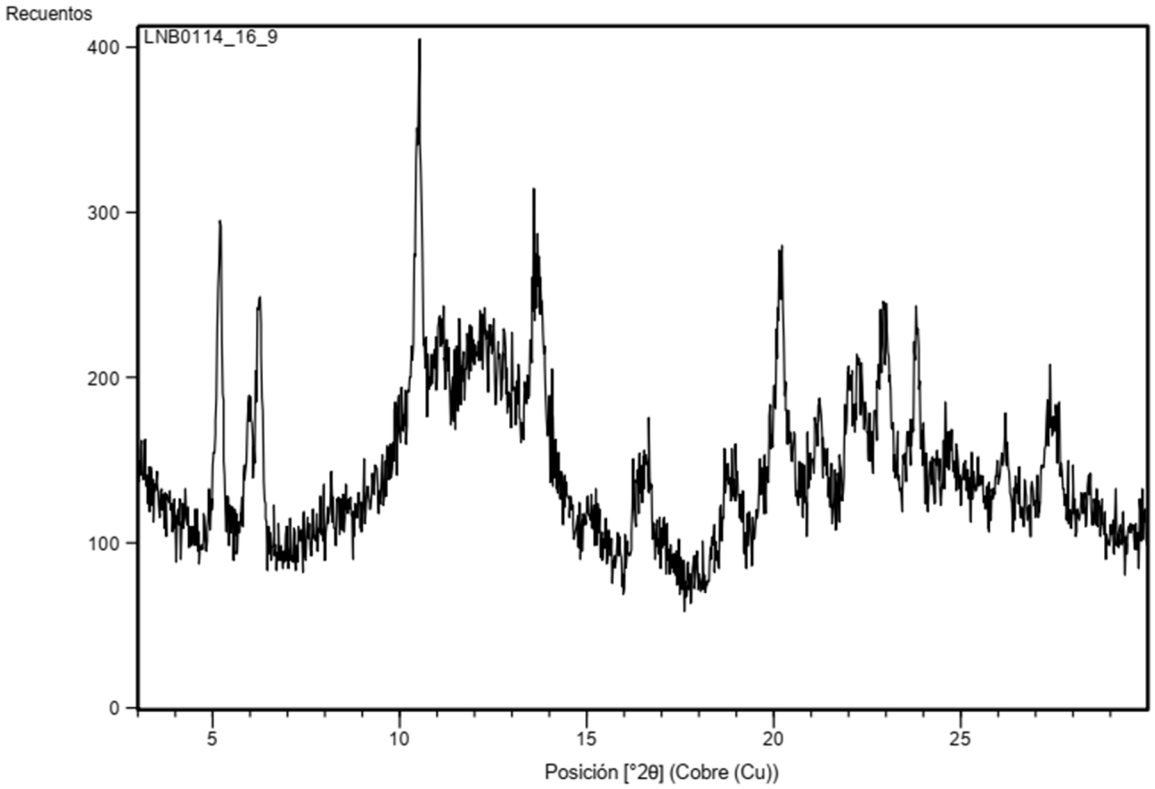


Figura 254

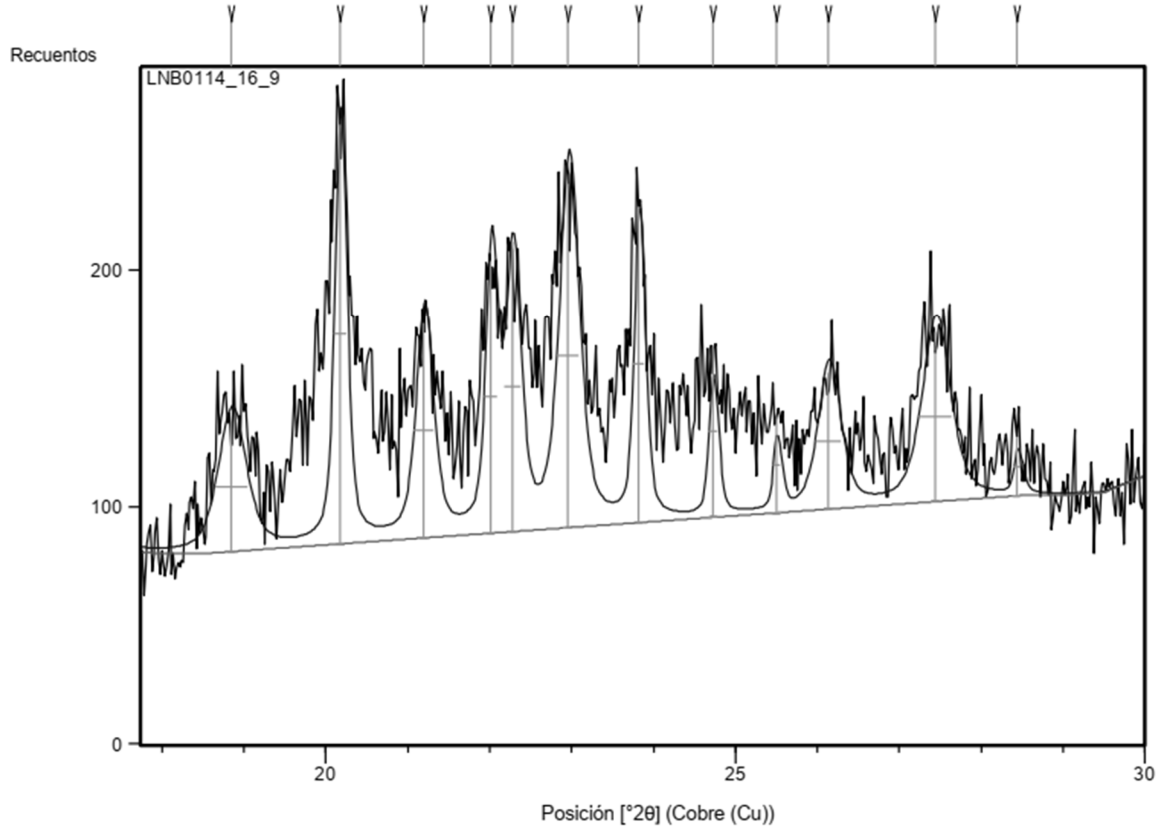


Figura 255

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
5,1895	196,38	69,18
5,9744	88,35	31,13
6,2267	146,71	51,68
10,5063	283,86	100,00
11,1000	125,42	44,18
13,6424	161,78	56,99
15,1200	37,63	13,26
16,5355	58,39	20,57
18,8455	55,65	19,60
20,1730	180,28	63,51
21,1955	92,16	32,47
22,0146	117,18	41,28
22,2750	124,73	43,94
22,9587	148,08	52,17
23,8192	136,17	47,97
24,7203	73,62	25,94
25,5000	40,68	14,33
26,1291	58,45	20,59
27,4329	72,91	25,69
28,4400	25,34	8,93

Figura 256

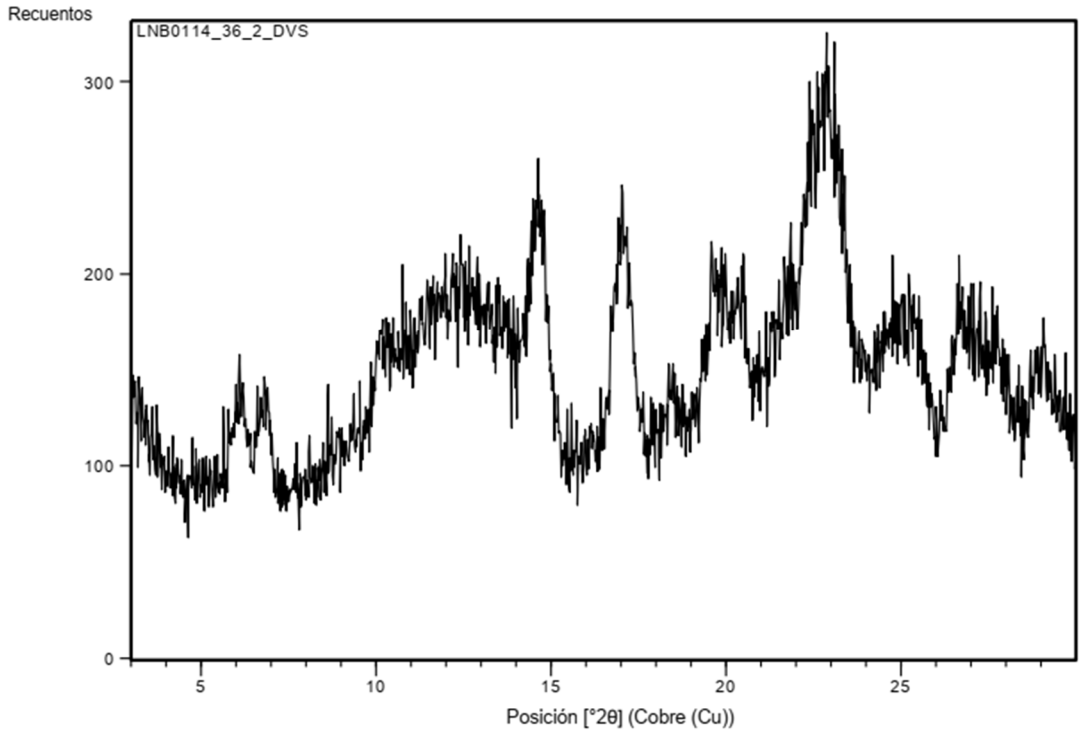


Figura 257

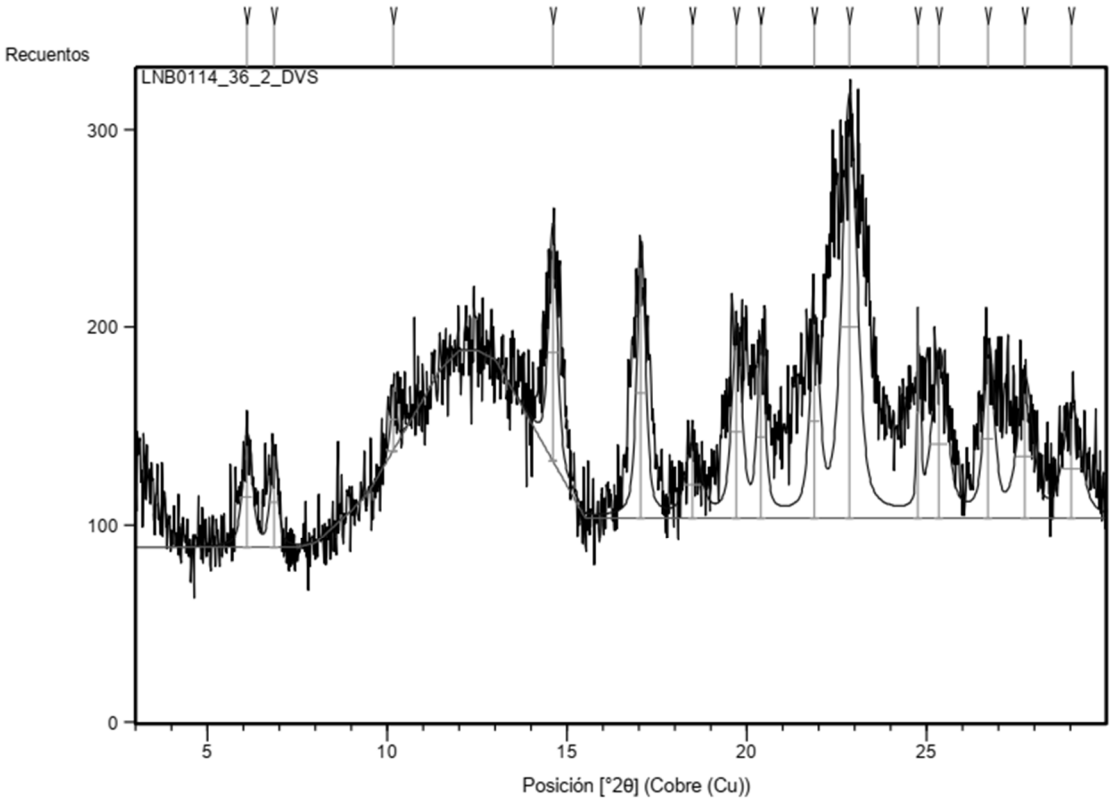


Figura 258

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
6,1049	52,72	26,82
6,8454	47,11	23,96
10,1539	33,09	16,84
14,5938	110,95	56,44
17,0474	128,82	65,53
18,4898	34,24	17,42
19,7007	88,13	44,83
20,3812	83,77	42,62
21,8652	99,40	50,56
22,8358	196,58	100,00
24,7587	108,26	55,07
25,3363	76,56	38,95
26,7084	81,81	41,62
27,7159	63,68	32,39
29,0174	51,08	25,98

Figura 259

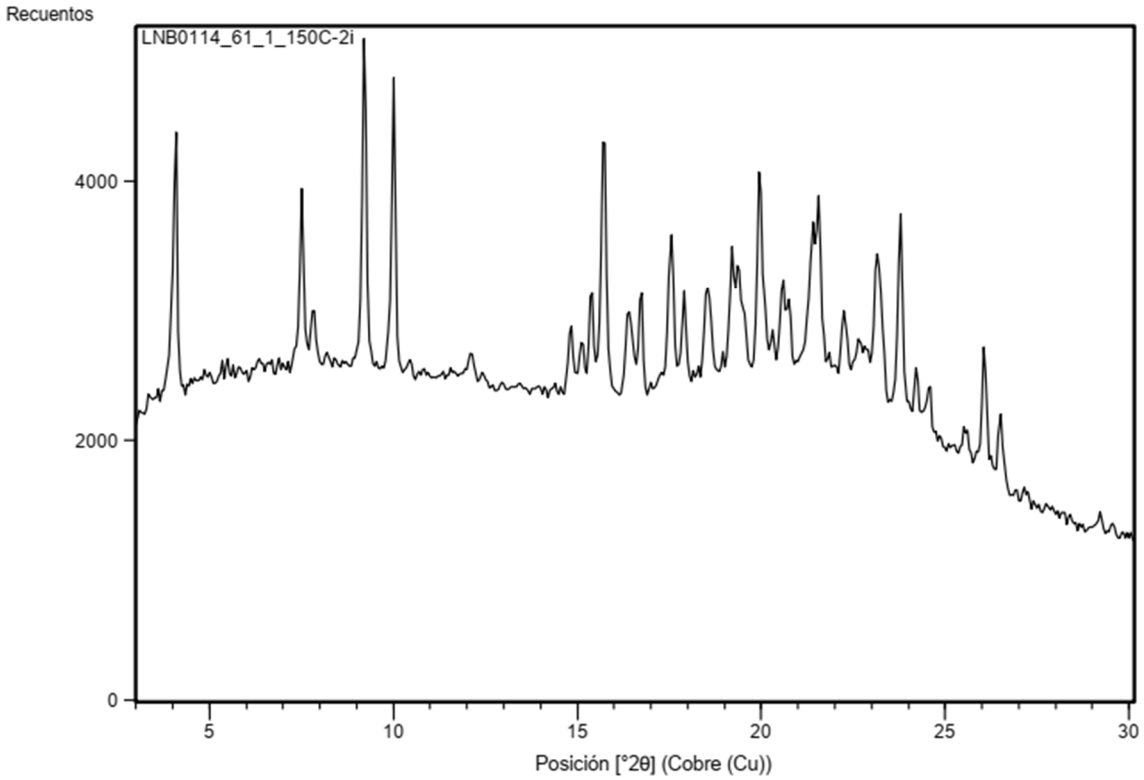


Figura 260

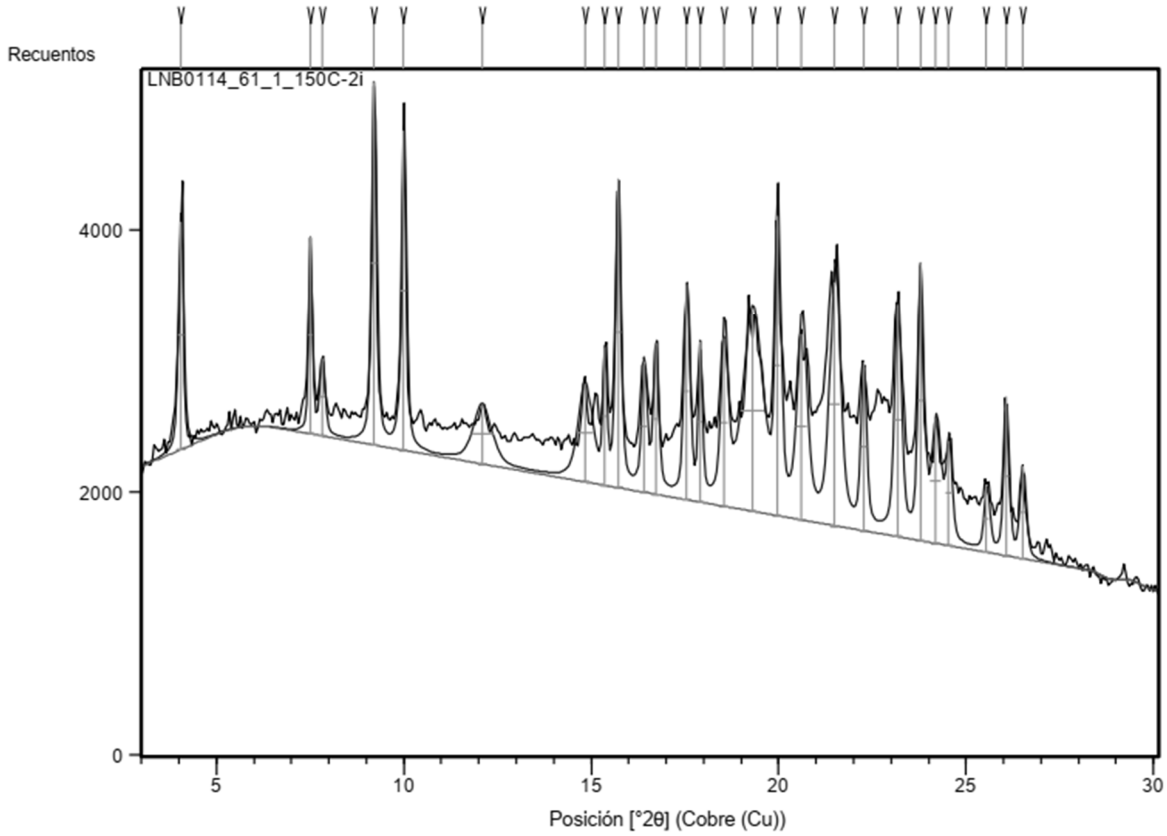


Figura 261

Pos. [°2θ]	Altura [cms]	Rel. Int. [%]
4,0579	1774,53	62,84
7,5015	1531,15	54,22
7,8239	598,00	21,18
9,2076	2823,72	100,00
9,9907	2489,52	88,16
12,0903	464,99	16,47
14,8351	758,11	26,85
15,3500	1072,73	37,99
15,7176	2405,15	85,18
16,4012	1008,92	35,73
16,7162	1170,28	41,44
17,5453	1675,56	59,34
17,8940	1246,03	44,13
18,5538	1308,18	46,33
19,3000	1557,44	55,16
19,9743	2327,01	82,41
20,6146	1438,72	50,95
21,4944	1893,01	67,04
22,2597	1310,37	46,41
23,1670	1806,52	63,98
23,7869	2161,85	76,56
24,1887	966,77	34,24
24,5332	805,33	28,52
25,5372	526,45	18,64
26,0639	1229,82	43,55
26,5022	718,12	25,43

Figura 262

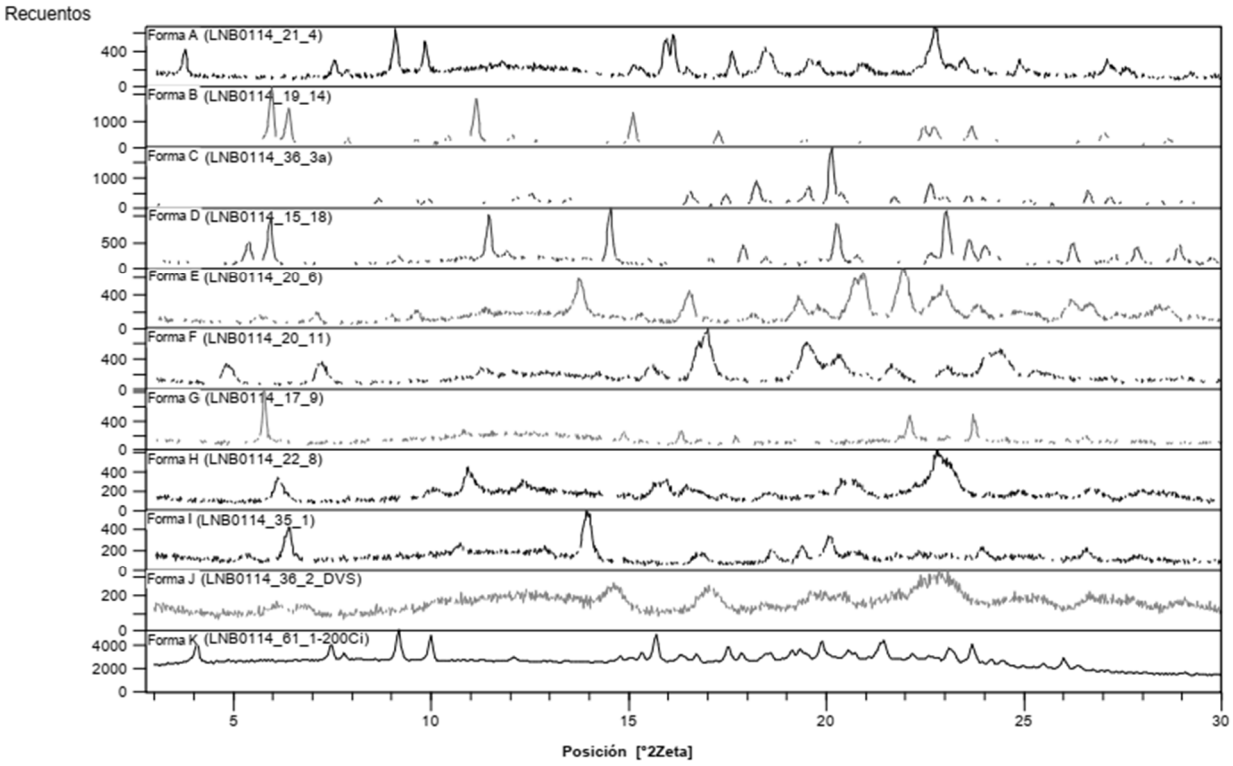

Recuentos
Forma A (LNB0114_21_4)
Forma B (LNB0114_19_14)
Forma C (LNB0114_36_3a)
Forma D (LNB0114_15_18)
Forma E (LNB0114_20_6)
Forma F (LNB0114_20_11)
Forma G (LNB0114_17_9)
Forma H (LNB0114_22_8)
Forma I (LNB0114_35_1)
Forma J (LNB0114_36_2_DVS)
Forma K (LNB0114_61_1-200Ci)
Posición [°2Zeta]

Figura 263