

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 495**

51 Int. Cl.:

C07D 235/14 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2017 PCT/US2017/030414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17192451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2017 E 17793075 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3452035**

54 Título: **Formas polimórficas de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y usos de las mismas**

30 Prioridad:

02.05.2016 US 201662330673 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2021

73 Titular/es:

**MEI PHARMA, INC. (100.0%)
11455 El Camino Real, Suite 250
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

DUNCAN, DAVID

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 886 495 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

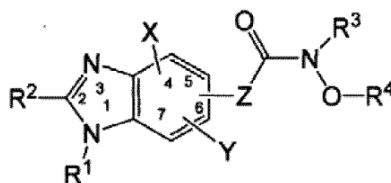
Formas polimórficas de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y usos de las mismas

5

Antecedentes

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo.

- 10 El documento de patente WO 2008/108741 A1 (Goh et al. - 12 de septiembre de 2008) describe composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer que comprenden una combinación de un agente antineoplásico de bencimidazol de la siguiente fórmula y un segundo agente antineoplásico.



Fórmula (1)

15

Byrn et al., Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, N.º 7, 945-954, es un artículo de revisión que trata de un enfoque conceptual para la caracterización de sólidos farmacéuticos, que incluyen polimorfos, hidratos, solvatos desolvatados y formas amorfas.

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un polimorfo cristalino de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida caracterizados por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 6,46, 20,26 y 26,68 °2θ ± 0,1°2θ.

25

En una realización, el polimorfo cristalino se caracteriza además por un pico en 22,27 °2θ ± 0,1°2θ.

En una realización, el polimorfo cristalino se caracteriza además por al menos dos picos en 9,78, 16,57 o 19,58 °2θ ± 0,1°2θ.

30

En una realización, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica sólida que comprende una cantidad eficaz de un polimorfo cristalino del primer aspecto y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

Un tercer aspecto de la invención es un proceso para la preparación de un polimorfo cristalino del primer aspecto, comprendiendo el proceso:

- 40 suspender diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en acetonitrilo;
calentar la suspensión a reflujo;
añadir agua hasta que la mezcla sea homogénea; y
precipitar el polimorfo cristalino en la solución.

45

Un cuarto aspecto de la invención es un polimorfo cristalino del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de cáncer.

En una realización, el cáncer es quimiorresistente, resistente o insensible a la quimioterapia.

50

En una realización, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o una combinación de los mismos.

En una realización, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, neuroblastoma, melanoma o un tumor maligno hematológico.

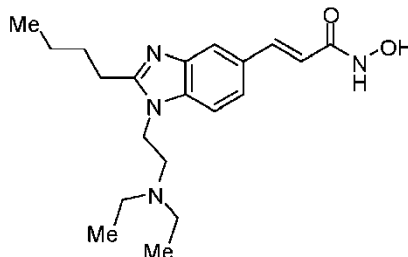
55

En una realización, el cáncer es síndrome mielodisplásico (SMD).

En una realización, el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA).

Descripción

En el presente documento se describen formas polimórficas de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida:



En el presente documento se describe un polimorfo cristalino de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 6,46, 20,26 y 26,68 °2θ±0,1°2θ. En realizaciones adicionales, dicho polimorfo cristalino se caracteriza además por un pico en 22,27 °2θ±0,1°2θ. En realizaciones aún adicionales, dicho polimorfo cristalino se caracteriza además por al menos dos picos en 9,78, 16,57 o 19,58 °2θ±0,1°2θ. En algunas realizaciones, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1. En algunas realizaciones, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similar al patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1. También se describe en el presente documento una forma 3 de polimorfo cristalino de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

En algunas realizaciones, se prepara una forma polimórfica cristalina de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida por un método que comprende la etapa de cristalizar diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en una mezcla de etanol y agua. En otras realizaciones, se prepara una forma polimórfica cristalina de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida por un método que comprende la etapa de cristalizar diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en una mezcla de acetonitrilo y agua.

También se describe en el presente documento en algunas realizaciones una forma polimórfica cristalina de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos los picos principales mostrados en la FIG. 1.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica sólida que comprende una cantidad eficaz de la forma de polimorfo cristalino anteriormente mencionada de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica sólida comprende una cantidad eficaz de la forma 3 de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como un principio activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica sólida contiene uno o más excipientes, tales como uno o más vehículos, uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más dispersantes, uno o más deslizantes, uno o más lubricantes, etc. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para el tratamiento de un cáncer.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la histona desacetilasa que comprende administrar una cantidad eficaz de la forma de polimorfo cristalino anteriormente mencionada de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es quimiorresistente, resistente o insensible a la quimioterapia con un agente distinto de la forma de polimorfo de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, neuroblastoma, melanoma, o un tumor maligno hematológico. En ciertas realizaciones, el cáncer es síndrome mielodisplásico (SMD). En otras realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA).

También se describe en el presente documento un proceso para la preparación de un polimorfo cristalino de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, comprendiendo el proceso cristalizar diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en una mezcla de acetonitrilo y agua. En algunas realizaciones, el polimorfo cristalino obtenido por el proceso se caracteriza por difracción de rayos X de polvo que tiene picos al menos en 6,46, 20,26 y

26,68 °2θ±0,1°2θ.

También se describe en el presente documento un proceso para la preparación de un polimorfo cristalino de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, comprendiendo el proceso cristalizar diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en una mezcla de etanol y agua. En algunas realizaciones, el polimorfo cristalino obtenido por el proceso se caracteriza por difracción de rayos X de polvo que tiene picos al menos en 6,46, 20,26 y 26,68 °2θ±0,1°2θ.

También se describe en el presente documento en algunas realizaciones un proceso para la preparación de un polimorfo cristalino de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, comprendiendo el proceso: suspender diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en acetonitrilo; calentar la suspensión a reflujo; añadir agua hasta que la mezcla sea homogénea; y precipitar el polimorfo cristalino en la solución (por ejemplo, enfriando y/o reduciendo el volumen de la solución). En una realización, el polimorfo cristalino obtenido por el proceso se caracteriza por difracción de rayos X de polvo que tiene picos al menos en 6,46, 20,26 y 26,68 °2θ±0,1°2θ. En una realización, el polimorfo cristalino obtenido por el proceso se caracteriza por al menos los principales picos de difracción de rayos X de polvo de la FIG. 1.

Breve descripción de los dibujos

Las novedosas características de la divulgación se exponen en el presente documento. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la divulgación por referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la divulgación, y los dibujos adjuntos de la que:

La **FIG. 1** representa el patrón de HR-XRPD de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 2** representa el análisis de DSC (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 3A** representa el análisis de TGA/SDTA (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 3B** representa el análisis de TGMS (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 4A** representa los ciclos de DSC de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) con un ciclo de temperatura de 25-125-25-300 °C.

La **FIG. 4B** representa los ciclos de DSC de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) con un ciclo de temperatura de 25-140-25-300 °C.

La **FIG. 5** representa la superposición de patrones de XRPD (de abajo a arriba): diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, 2,5 hidrato + forma de referencia 5 como se obtuvo después del ciclo de DSC 25-125-25 °C y la forma de referencia 5 como se obtuvo después del ciclo de DSC 25-140-25 °C.

La **FIG. 6** representa la superposición de patrones de XRPD obtenida de las mediciones de XRPD a temperatura variable de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida entre 25-130 °C (secuencia de abajo a arriba).

La **FIG. 7** representa la superposición de patrones de XRPD correspondiente a las nuevas formas sólidas de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida identificadas en las mediciones de XRPD a temperatura variable.

La **FIG. 8A** representa los datos de HPLC del diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3 de polimorfo).

La **FIG. 8B** representa los datos de EM del diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3 de polimorfo).

La **FIG. 9A** representa imágenes de microscopía electrónica de barrido de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (aumento 800x).

La **FIG. 9B** representa imágenes de microscopía electrónica de barrido de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (aumento 1000x).

La **FIG. 9C** representa imágenes de microscopía electrónica de barrido de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (aumento 1500x).

La **FIG. 10A** representa el análisis del gráfico de masa de DVS en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3).

La **FIG. 10B** representa el análisis del gráfico de isoterma de DVS en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3).

La **FIG. 11** representa el análisis del gráfico de masa de DVS en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida con un protocolo de secado al 0 % de HR durante 18

horas.

La **FIG. 12A** representa el análisis del gráfico de masa de DVS en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3).

La **FIG. 12B** representa el análisis del gráfico de isotermas de DVS en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3).

La **FIG. 13** representa una superposición de patrones de XRPD (de abajo a arriba): diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3), 2,5 hidrato (forma 3) como se obtuvo después del análisis de DVS 45-95-0-45 % de HR, forma 3 (2,5 hidrato) + forma de referencia 6 como se obtuvo después del análisis de DVS 0-95-0-95-0-95-0 % de HR y forma 3 (2,5 hidrato) + forma 6 como se obtuvo después del secado forma 3 (2,5 hidrato) después de 1100 min a 0 % de HR.

La **FIG. 14** representa una superposición de patrones de XRPD obtenida de las mediciones de XRPD a humedad variable de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) a 30 °C (secuencia de abajo a arriba). El número entre corchetes indica que las condiciones se mantuvieron con tiempo de espera de 45 minutos antes de la recogida de los datos de rayos X.

La **FIG. 15** representa una superposición de patrones de XRPD (zoom en la región 4-16°2 θ) obtenida de las mediciones de XRPD a humedad variable de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) a 30 °C (secuencia de abajo a arriba). El número entre corchetes indica que las condiciones se mantuvieron durante 15 min (por etapa) antes de grabar la difracción de rayos X.

La **FIG. 16** representa el patrón de HR-XRPD de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) como se obtuvo en el experimento de aumento (abajo) y diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como material de referencia (arriba).

La **FIG. 17** representa el análisis de DSC (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1).

La **FIG. 18A** representa el análisis de TGA/SDTA (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1).

La **FIG. 18B** representa el análisis de TGMS (con velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1).

La **FIG. 19** representa una superposición de patrones de XRPD obtenida de las mediciones de XRPD a temperatura variable de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) entre 25-155 °C (secuencia de abajo a arriba).

La **FIG. 20** representa una superposición de patrones de XRPD mediciones (zoom en la región 4-10°2 θ) obtenida de XRPD a variable temperatura de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) entre 25-155 °C (secuencia de abajo a arriba).

La **FIG. 21A** representa los datos de HPLC del diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1 de polimorfo).

La **FIG. 21B** representa los datos de EM del diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1 de polimorfo).

La **FIG. 22A** representa imágenes de microscopía electrónica de barrido de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) (aumento 800x).

La **FIG. 22B** representa imágenes de microscopía electrónica de barrido de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) (aumento 1000x).

La **FIG. 22C** representa imágenes de microscopía electrónica de barrido de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) (aumento 1500x).

La **FIG. 23A** representa el análisis del gráfico de masa de DVS en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1).

La **FIG. 23B** representa el análisis del gráfico de isotermas de DVS en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1).

La **FIG. 24A** representa los análisis de DVS en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) con un ciclo de sorción de 45-95 % de HR.

La **FIG. 24B** representa los análisis de DVS en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) con una sorción de 45-95 % de HR seguido por desorción de 95-0 % de HR.

La **FIG. 25** representa una superposición de patrones de XRPD (de abajo a arriba): diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3), 2,5 hidrato (forma 3) + hemihidrato (forma de referencia 10) como se obtuvo después del análisis de DVS 45-95-0-45 % de HR (dos ciclos), 2,5 hidrato (forma 3) como se obtuvo después del análisis de DVS 45-95 % de HR y 2,5 hidrato (forma 3) + hemihidrato (forma de referencia 10) como se obtuvo después de DVS análisis 45-95-0 % de HR.

La **FIG. 26** representa una superposición de patrones de XRPD obtenida de las mediciones de XRPD a humedad variable de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) a 30 °C (secuencia de abajo a arriba). El número entre corchetes indica que las condiciones se mantuvieron durante 15 min (por etapa) antes de la recogida de los datos de rayos X.

La **FIG. 27** representa una superposición de patrones de XRPD (zoom en la región 4-16°2 θ) obtenida de las mediciones de XRPD a humedad variable de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) a 30 °C (secuencia de abajo a arriba). Marcado con una forma ovalada están los principales desplazamientos de los picos de difracción observados a una

humedad relativa inferior al 10 %.

La **FIG. 28** representa los resultados de la forma sólida obtenidos en los experimentos de ciclado térmico en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) y monohidrato (forma de referencia 1) en varias mezclas de etanol/agua. Parece que la forma 3 (2,5 hidrato) es la más estable en un amplio intervalo de mezclas de etanol/agua. Cuando no está presente el agua en la mezcla, la forma de referencia 1 de monohidrato transforma en la forma de referencia 9 anhidra y el 2,5 hidrato (forma 3) en el monohidrato (forma de referencia 1) (marcado con una forma ovalada).

La **FIG. 29** representa los resultados de la forma sólida obtenidos en los experimentos de ciclado térmico en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) y monohidrato (forma de referencia 1) en varias mezclas de etanol/agua. Parece que la forma 3 (2,5 hidrato) es la forma más estable en un amplio intervalo de mezclas de etanol/agua. Cuando no está presente el agua en la mezcla, la forma de 3 (2,5 hidrato) se convierte en la forma de referencia 1 de monohidrato (marcado con una forma ovalada).

La **FIG. 30A** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) en condiciones ambiente en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 30B** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) en condiciones ambiente en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 30C** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) a vacío en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 30D** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) a vacío en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 31A** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) en condiciones ambiente en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 31B** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) en condiciones ambiente en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 31C** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) a vacío en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 31D** representa los resultados de los experimentos de conversión de suspensión en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) a vacío en mezclas de etanol/agua.

La **FIG. 32** representa la asignación de formas sólidas (sólidos secados en condiciones ambiente) para los experimentos de conversión de suspensión competitivos realizados en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) y 2,5 hidrato (forma 3) en mezclas de etanol/agua después de la suspensión de una semana, por temperatura y por contenido de agua como se ha determinado por el análisis de Karl Fischer.

La **FIG. 33** representa la asignación de formas sólidas para los experimentos de conversión de suspensión competitivos realizados en diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) y 2,5 hidrato (forma 3) en mezclas de etanol/agua después de la suspensión de una semana, por temperatura y por contenido de agua como se ha determinado por el análisis de Karl Fischer. Los experimentos realizados a condiciones ambiente condujeron a una solución transparente en todos los casos.

La **FIG. 34** representa la superposición de patrones de HT-XRPD (de abajo a arriba): diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) como se produjo por el experimento de conversión de suspensión en etanol/agua (86,4/1,6, v/v) a 50 °C y el material de referencia de forma 1 (lote DBDE8002).

La **FIG. 35** representa el análisis de DSC (con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de material de referencia de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) (lote DBDE8002). Se observa una primera endoterma ancha a 93,9 °C, seguido por dos eventos exotérmicos anchos a 128,2 °C y 192,3 °C. Los eventos exotérmicos bruscos observados a 227,6 °C se atribuyen a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato.

La **FIG. 36A** representa el análisis de TGA/SDTA del material de referencia de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) (lote DBDE8002). La señal de TGA muestra una pérdida de masa del 4,5 % que basada en la señal de EM corresponde al agua (4,5 % de agua corresponde a 1,1 moléculas de agua por molécula de API).

La **FIG. 36B** representa el análisis de TGMS de material de referencia de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-

1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) (lote DBDE8002).

La **FIG. 37** representa una superposición de patrones de HT-XRPD (de abajo a arriba) forma 3 de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y forma de referencia 9 anhidra de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. La forma de referencia 9 se identificó en varios experimentos realizados en la forma de referencia 1 y la forma 3 en etanol absoluto o extraseco.

La **FIG. 38** representa el patrón de XRPD de alta resolución de la forma de referencia 9 anhidra como se obtuvo en el experimento de conversión de suspensión en etanol extraseco.

La **FIG. 39** representa el análisis de DSC (con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de la forma de referencia 9 anhidra de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. Se observó una única endoterma a 191,8 °C, seguido por un acontecimiento exotérmico a 204,9 °C atribuido a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato.

La **FIG. 40A** representa el análisis de TGA/SDTA de la forma de referencia 9 anhidra de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 40B** representa el análisis de TGMS de la forma de referencia 9 anhidra de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 41** representa una superposición de patrones de HT-XRPD (de abajo a arriba): forma 3 y forma 2 como se obtuvieron después del experimento de conversión de suspensión en la forma 1 en metanol/agua (75/25) a 50 °C.

La **FIG. 42** representa el análisis de DSC (con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de la forma de referencia 2.

La **FIG. 43A** representa el análisis de TGA/SDTA de la forma de referencia 2 de diclorhidrato trihidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 43B** representa el análisis de TGMS de la forma de referencia 2 diclorhidrato trihidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 44** representa una superposición de patrones de HT-XRPD (de abajo a arriba): forma 3 y forma de referencia 4 como se obtuvieron después de la forma 3 de suspensión en etanol en condiciones ambiente durante 2 horas.

La **FIG. 45** representa el análisis de DSC (con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de la forma de referencia 4 de diclorhidrato 1,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 46A** representa el análisis de TGA/SDTA de la forma de referencia 4 de diclorhidrato 1,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 46B** representa el análisis de TGMS de la forma de referencia 4 de diclorhidrato 1,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

La **FIG. 47** representa una superposición de patrones de HT-XRPD (de abajo a arriba) forma 3, forma de referencia 8 como se obtuvo en el sólido húmedo después de 20 horas de suspensión de la forma 3 de 2,5 hidrato en etanol absoluto en condiciones ambiente y solvato de 0,5 EtOH (forma de referencia 7) después del secado los sólidos húmedos durante 2 horas a 10 mbar.

La **FIG. 48A** representa el análisis de TGA/SDTA del solvato de 0,5 EtOH de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 7).

La **FIG. 48B** representa el análisis de TGMS del solvato de 0,5 EtOH de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 7).

La **FIG. 49** representa una superposición de patrones de HT-XRPD (de abajo a arriba) forma 3 y la forma de referencia 10. Esta forma se obtuvo por liofilización de una solución acuosa.

La **FIG. 50** representa el análisis de DSC (con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min) de la forma de referencia 10. Se observa una primera endoterma a 146,0 °C, seguido por un evento exotérmico a 199,9 °C que se podría atribuir a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato.

La **FIG. 51A** representa el análisis de TGA/SDTA de la forma de referencia 10.

La **FIG. 51B** representa el análisis de TGMS de la forma de referencia 10.

La **FIG. 52** representa el perfil de temperatura de los experimentos de ciclado térmico.

Descripción detallada

Definiciones

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes en plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, referencia a "un agente" incluye una pluralidad de dichos agentes, y referencia a "la célula" incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidas para los expertos en la técnica, etc. Cuando se usan intervalos en el presente documento para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en el presente documento. El término "aproximadamente", cuando se refiere a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico mencionado es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y así el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$ de un número o valor establecido. El término

"que comprende" (y términos relacionados, tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método, o proceso, o similares, descrita en el presente documento, "consista en" o "consista esencialmente en" las características descritas.

5 El término "paciente", como se usa en el presente documento en referencia a individuos que padecen una enfermedad o trastorno, y similares, engloba mamíferos y no mamíferos. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

10 El término "sujeto", como se usa en el presente documento en referencia a individuos administrados con un compuesto o composición como se describe en el presente documento, engloba mamíferos y no mamíferos. En algunas realizaciones, el mamífero es humano.

15 Los términos "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad de al menos un agente o compuesto que se administra que es suficiente para tratar o prevenir la enfermedad o afección particular. El resultado es la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para los usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis.

20 Una "cantidad subterapéutica" de un agente o terapia es una cantidad inferior a la cantidad eficaz para ese agente o terapia, pero cuando se combina con una cantidad eficaz o subterapéutica de otro agente o terapia puede producir un resultado deseado por el médico, debido a, por ejemplo, la sinergia en los efectos eficaces resultantes, o efectos secundarios reducidos.

30 Una cantidad terapéutica "sinérgicamente eficaz" de un agente o terapia es una cantidad que, cuando se combina con una cantidad eficaz o subterapéutica de otro agente o terapia, produce un mayor efecto que cuando se usa solo cualquiera de los dos agentes. En algunas realizaciones, una cantidad terapéutica sinérgicamente eficaz de un agente o terapia produce un mayor efecto cuando se usa en combinación que los efectos aditivos de cada uno de los dos agentes o terapias cuando se usan solos. El término "mayor efecto" engloba no solo una reducción en los síntomas del trastorno que se va a tratar, sino también un perfil mejorado de efectos secundarios, tolerabilidad mejorada, cumplimiento mejorado del paciente, eficacia mejorada, o cualquier otro desenlace clínico mejorado.

35 Los términos "sinérgico" y "sinérgicamente", como se aplican al efecto de dos o más principios farmacéuticamente activos usados en combinación (tanto simultáneamente como uno detrás de otro), se refieren a un mayor efecto que cuando se usa solo cualquiera de los dos agentes.

40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden presentar su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden ser enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominantemente encontrado en la naturaleza. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, tanto radiactivos como no, están englobadas dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos naturales, llamados ^1H (protio), ^2H (deuterio) y ^3H (tritio). El protio es el isótopo más abundante del hidrógeno en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como elevada semivida *in vivo* y/o exposición, o puede proporcionar un compuesto que es útil para la investigación *in vivo* de vías de eliminación y metabolismo de fármacos. Los compuestos enriquecidos isotópicamente se pueden preparar por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o productos intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento contienen una o más variantes isotópicas (por ejemplo, deuterio, tritio, ^{13}C y/o ^{14}C).

55 Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento, en ciertas realizaciones, existen como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH.

60 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento pretende englobar todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

65 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las

propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y. aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Por lo tanto, las sales a modo de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science", 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan, en algunas realizaciones, poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal según los métodos y las técnicas con las que está familiarizado un experto.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman, en algunas realizaciones, con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos, o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., arriba.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar", se usan indistintamente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se indica la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose. Por tanto, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente está todavía afectado por el trastorno subyacente. Por beneficio profiláctico, las composiciones se administran, en algunas realizaciones, a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que comunica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aún cuando todavía no se ha hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

Se indica que "profármaco" indica un compuesto que, en algunas realizaciones, se convierte en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco es normalmente inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco ofrece frecuentemente ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam)).

El término "que es sustancialmente el mismo que", como se usa en el presente documento, se refiere a un patrón de difracción de rayos X de polvo, termograma de DSC, patrón de TGA/SDTA o patrón de TGMS que es idéntico o no idéntico a los representados en el presente documento, pero que entra dentro de los límites del error experimental, cuando se considera por un experto habitual en la técnica.

El término "sustancialmente similar a", como se usa en el presente documento, se refiere a un patrón de difracción de rayos X de polvo, termograma de DSC, patrón de TGA/SDTA o patrón de TGMS que es no idéntico a los representados en el presente documento, y comparte la mayoría de los picos principales, que entran dentro de los límites de error experimental, cuando se considera por un experto habitual en la técnica.

Polimorfos

En el presente documento se describen formas polimórficas de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, que se sabe que modula las actividades de histona desacetilasa (HDAC).

El término "forma de referencia 1 de polimorfo" o "forma de referencia 1" se refiere a una forma cristalina de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 16 y/o la FIG. 34, y/o un termograma de DSC que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 17 y/o un trazado de TGA/SDTA que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 18A y/o un trazado de TGMS que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 18B.

El término "forma 3 de polimorfo" o "forma 3" o se refiere a una forma cristalina de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 1, y/o un termograma de DSC que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 2 y/o un trazado de TGA/SDTA que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 3A y/o un trazado de TGMS que es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 3B. En algunas realizaciones, un polimorfo de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida se caracteriza por los picos principales de la FIG. 1. En algunas realizaciones, los picos principales son los picos de al menos 20 %, al menos 15 % o al menos 10 % de intensidad máxima en el patrón de XRPD de la FIG. 1.

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas sólidas, que comprenden, como principio activo, una cantidad eficaz de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la forma 3 de polimorfo cristalino.

En el presente documento también se describen métodos de prevención o tratamiento de enfermedades, que comprenden administrar una cantidad eficaz de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, como la forma 3 de polimorfo cristalino. En el presente documento se describe el uso de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la forma 3 de polimorfo cristalino, como se define anteriormente en este documento, para su uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer. También se describe en el presente documento el uso de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la forma 3 de polimorfo cristalino, como se define anteriormente en este documento en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia. También se describe en el presente documento el uso de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la forma 3 de polimorfo cristalino, como se define anteriormente en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las que la modulación de histona desacetilasa es beneficiosa. También se describe en el presente documento el uso de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la forma 3 de polimorfo cristalino como se define anteriormente en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En el presente documento también se describen procesos para la preparación de la forma de referencia 1 de polimorfo cristalino y la forma 3.

3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

En el presente documento se describen formas de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida que se sabe que modulan actividades de histona desacetilasa (HDAC). La 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y compuestos relacionados se describen en las publicaciones de solicitud de patente US 2009/0048300, WO2008108741 y US 2015/0258068.

La 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y las realizaciones desveladas en el presente documento inhiben las histona desacetilasas. En ciertas realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interactúa con y/o reduce la actividad de más de una histona desacetilasa conocida en la célula, que puede ser o de la misma clase de histona desacetilasa o de diferentes clases de histona desacetilasas. En algunas otras realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interactúa y reduce la actividad de predominantemente una histona desacetilasa, por ejemplo HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 o HDAC-8, que pertenece a las enzimas HDAC de clase I. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento tienen significativos efectos antiproliferativos y promueven la diferenciación, la parada del ciclo celular en la fase G1 o G2, e inducen la apoptosis.

Forma de referencia 1 de polimorfo (monohidrato)

La forma de referencia 1 de polimorfo de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en las Tablas 1A y 1B. La forma de referencia 1 de polimorfo de diclorhidrato

monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o la Tabla 1B. La forma de referencia 1 de polimorfo de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o la Tabla 1B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o la Tabla 1B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 7 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, o al menos 9 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A.

Tabla 1A

Forma de referencia 1 de monohidrato			
ID de pico	Ángulo (2θ)	Separación d	Intensidad
1	7,94	11,13	37,97
2	9,74	9,07	9,81
3	13,76	6,43	12,28
4	18,71	4,74	23,13
5	19,63	4,52	11,52
6	20,06	4,42	15,55
7	20,5	4,33	12,53
8	24,46	3,63	10,41
9	25,02	3,56	92,88

Tabla 1B

Forma de referencia 1 de monohidrato			
ID de pico	Ángulo (2θ)	Separación d	Intensidad
1	7,94	11,13	37,97
4	18,71	4,74	23,13
6	20,06	4,42	15,55
7	20,5	4,33	12,53
9	25,02	3,56	92,88

En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 7,94, 18,71, y 25,02 $^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 7,94, 18,71, 20,06 y 25,02 $^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 13,76, 19,63, 20,5 o 24,46 $^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 13,76, 19,63, 20,5 o 24,46 $^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 13,76, 19,63, 20,5 o 24,46 $^\circ 2\theta \pm 0,1^\circ 2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 16.

En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo se produce por conversión de suspensión de 2,5 hidrato en etanol/agua (98,4/1,6) a 50 $^\circ\text{C}$. En una divulgación, la forma de referencia 1 de polimorfo es higroscópica e inestable.

En una divulgación, la forma de referencia 1 de monohidrato se produce con la conversión de suspensión de 2,5 hidrato (forma 3) en etanol/agua 98,4/1,6. En una divulgación, mientras se agita a 50 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas, ocurre la precipitación y el análisis de HT-XRPD del sólido confirma la formación del monohidrato.

Forma de referencia 2 de polimorfo (trihidrato)

La forma de referencia 2 de polimorfo del diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en las Tablas 2A y 2B. La forma de referencia 2 de polimorfo del diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B. La forma de referencia 2 de polimorfo del diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B, al menos 7 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B, al menos 9 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A o la Tabla 2B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 25 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A, o al menos 30 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 2A.

Tabla 2A

Forma de referencia 2 de trihidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	4,46	19,79	38,33
2	4,54	19,45	36,21
3	6,46	13,67	12,08
4	6,58	13,42	11,84
5	7,42	11,9	14,6
6	7,58	11,64	23,13
7	7,69	11,48	14,67
8	8,82	10,01	14,6
9	8,89	9,93	11,51
10	11,12	7,94	56,01
11	11,58	7,63	15,12
12	11,87	7,45	34,1
13	13,3	6,65	11,46
14	19,41	4,57	11,98
15	20,39	4,35	11,17
16	20,86	4,25	41,96
17	22,03	4,03	29,4
18	22,3	3,98	22,36
19	22,66	3,92	15,77
20	22,82	3,89	13,38
21	22,94	3,87	17,97
22	23,06	3,85	15,55
23	24,83	3,58	58,24
24	24,91	3,57	64,44
25	25,22	3,53	39,83
26	25,35	3,51	38,44
27	25,42	3,5	39,99
28	25,55	3,48	42,64
29	25,66	3,47	44,16
30	25,98	3,43	19,55
31	40,58	2,22	12,8

Tabla 2B

Forma de referencia 2 de trihidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	4,46	19,79	38,33
2	4,54	19,45	36,21
10	11,12	7,94	56,01
12	11,87	7,45	34,1
16	20,86	4,25	41,96
23	24,83	3,58	58,24
24	24,91	3,57	64,44
25	25,22	3,53	39,83
26	25,35	3,51	38,44
27	25,42	3,5	39,99
28	25,55	3,48	42,64
29	25,66	3,47	44,16

5

En una divulgación, la forma de referencia 2 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 11,12, 24,83 y 24,91 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 2 de polimorfo se

caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 11,12, 20,86, 24,83, 24,91 y 25,66 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 2 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 4,46, 4,54, 11,87, 25,22, 25,35 o 25,42 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 2 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 4,46, 4,54, 11,87, 25,22, 25,35 o 25,42 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 2 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 4,46, 4,54, 11,87, 25,22, 25,35 o 25,42 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 2 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 41.

Forma 3 de polimorfo (2,5 hidrato)

En una realización, la forma 3 de polimorfo de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en las Tablas 3A o 3B. En algunas realizaciones, la forma 3 de polimorfo de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida comprende al menos 3 picos de (±0,1°2 θ) de las Tablas 3A o 3B.

En ciertas realizaciones, la forma 3 de polimorfo de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida comprende al menos 4 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 3A o la Tabla 3B, al menos 5 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 3A, al menos 6 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 3A, o al menos 7 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 3A.

Tabla 3A

Forma 3 de 2,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	6,46	13,66	95,9
2	9,78	9,04	9,8
3	16,57	5,35	13,65
4	19,58	4,53	12,11
5	20,26	4,38	26,77
6	22,27	3,99	23,28
7	26,68	3,34	37,99

Tabla 3B

Forma 3 de 2,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	6,46	13,66	95,9
5	20,26	4,38	26,77
6	22,27	3,99	23,28
7	26,68	3,34	37,99

En una realización, la forma 3 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 6,46, 20,26 y 26,68 °2 θ ±0,1°2 θ . En una realización, la forma 3 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 6,46, 20,26, 22,27 y 26,68 °2 θ ±0,1°2 θ . En una realización, la forma 3 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 9,78, 16,57 o 19,58 °2 θ ±0,1°2 θ . En una realización, la forma 3 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 9,78, 16,57 o 19,58 °2 θ ±0,1°2 θ . En una realización, la forma 3 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 9,78, 16,57 o 19,58 °2 θ ±0,1°2 θ . En una realización, la forma 3 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1.

En una realización, la forma 3 de polimorfo es un 2,5 hidrato. En una realización, la forma 3 de polimorfo es no higroscópica. En una realización, la forma 3 de polimorfo es físicamente estable en condiciones húmedas (por ejemplo, que varía desde 10-95 HR). En una realizaciones, la forma 3 tiene las propiedades físicas deseadas que incluyen forma cristalina, punto de fusión y sorción de humedad para que sea conforme a las prácticas correctas de fabricación (GMP) para la fabricación de fármacos.

En ciertos casos, se encuentra que la forma 3 de polimorfo cristalino presenta un aumento de la estabilidad en comparación con las otras formas en estado sólido de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunos casos, la estabilidad mejorada del diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida proporciona la preparación de formas de administración farmacéuticas que presentan variabilidad reducida en la dosis presente en una forma farmacéutica dada, reducción en presencia de impurezas en el producto farmacéutico final, y una estabilidad en almacén

mejorada de las formas farmacéuticas formuladas cuando se compara con la forma de administración farmacéutica preparada con otras formas en estado sólido de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunas realizaciones, la forma 3 no demuestra degradación (por ejemplo, inferior al 0,01 %, inferior al 0,1 %, inferior al 0,5 % en peso) durante al menos 2 días en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40 °C/70 % de HR), durante al menos 1 semana en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40 °C/70 % de HR), durante al menos 1 mes en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40 °C/70 % de HR) y/o durante al menos 12 meses en condiciones a largo plazo (por ejemplo, 25 °C/60 % de HR), durante al menos 18 meses en condiciones a largo plazo (por ejemplo, 25 °C/60 % de HR), o durante al menos 24 meses en condiciones a largo plazo (por ejemplo, 25 °C/60 % de HR).

En ciertos casos, la forma 3 presenta una higroscopicidad reducida en comparación con otras formas en estado sólido. Esta propiedad de higroscopicidad reducida ayuda enormemente en la preparación de formas sólidas de administración farmacéutica.

En una realización, la forma 3 de polimorfo se produce a partir de la recristalización de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en mezclas de etanol y agua que contienen más del 3 % de agua en condiciones ambiente. En una realización, la forma 3 se produce a partir de la recristalización de la forma 1 en acetonitrilo y agua.

En ciertas realizaciones, la forma 3 comprende opcionalmente una cierta cantidad de la forma 1 (por ejemplo, inferior al 25 % peso de la combinación de polimorfos, inferior al 15 % peso de la combinación de polimorfos, inferior al 10 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 5 % peso de la combinación de polimorfos, inferior al 3 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 1 % en peso de la combinación de polimorfos, o inferior al 0,5 % en peso de la combinación de polimorfos). En otras realizaciones, la forma 3 comprende opcionalmente una cierta cantidad de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida amorfo (por ejemplo, inferior al 25 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 15 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 10 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 5 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 3 % en peso de la combinación de polimorfos, inferior al 1 % en peso de la combinación de polimorfos, o inferior al 0,5 % en peso de la combinación de polimorfos).

Forma de referencia 4 de polimorfo (1,5 hidrato)

La forma de referencia 4 de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en las Tablas 4A y 4B. La forma de referencia 4 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A o 4B. La forma de referencia 4 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A o la Tabla 4B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A, al menos 7 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A, al menos 9 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A, o al menos 10 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 4A.

Tabla 4A

Forma de referencia 4 de 1,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2θ)	Separación d	Intensidad
1	5,34	16,53	17,87
2	6,97	12,66	49,18
3	10,66	8,29	80,01
4	11,46	7,71	10,13
5	12,07	7,32	10,92
6	12,14	7,28	11,38
7	22,3	3,98	13,87
8	22,38	3,97	13,9
9	22,46	3,95	15,21
10	24,76	3,59	35,47
11	25,84	3,44	33,27
12	26,62	3,34	13,79
13	27,46	3,24	14,58
14	27,57	3,23	13,63

Tabla 4B

Forma de referencia 4 de 1,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
2	6,97	12,66	49,18
3	10,66	8,29	80,01
10	24,76	3,59	35,47
11	25,84	3,44	33,27

En una divulgación, la forma de referencia 4 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 6,97, 10,66 y 24,76 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 4 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 6,97, 10,66, 24,76 y 25,84 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 4 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 5,34, 12,14, 22,3, 22,38, 22,46, 26,62, 27,46 o 27,57 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 4 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 5,34, 12,14, 22,3, 22,38, 22,46, 26,62, 27,46 o 27,57 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 4 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 5,34, 12,14, 22,3, 22,38, 22,46, 26,62, 27,46 o 27,57 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 4 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 44.

Forma de referencia 5 de polimorfo (derivado anhidro de la deshidratación de la forma 3 a 140 $^{\circ}\text{C}$)

La forma de referencia 5 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en las Tablas 5A y 5B. La forma de referencia 5 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de las Tablas 5A o 5B. La forma de referencia 5 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o la Tabla 5B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o la Tabla 5B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o la Tabla 5B, al menos 7 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o la Tabla 5B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o la Tabla 5B, al menos 9 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o la Tabla 5B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, al menos 25 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, o al menos 30 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A.

Tabla 5A

Forma de referencia 5 (anhidra)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	6,87	12,85	60,19
2	6,94	12,72	59,95
3	7,26	12,17	33,91
4	9,7	9,11	19,5
5	11,34	7,79	55,56
6	13,41	6,59	17,8
7	13,57	6,52	11,62
8	17,26	5,13	10,84
9	17,71	5	13,67
10	17,78	4,98	14,44
11	17,86	4,96	16,05
12	18,99	4,67	12,5
13	19,1	4,64	16,26
14	19,94	4,45	49,33
15	20,3	4,37	23,03
16	20,58	4,31	27,91
17	20,66	4,29	29,78
18	20,9	4,25	20,01
19	21,17	4,19	10,3
20	21,78	4,08	10,33
21	21,87	4,06	10,36
22	21,94	4,05	12,12
23	22,11	4,02	13,85

(continuación)

Forma de referencia 5 (anhidra)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
24	23,91	3,72	11,49
25	24,1	3,69	10,02
26	24,91	3,57	13,43
27	25,06	3,55	11,53
28	25,59	3,48	68,74
29	26,5	3,36	13,65
30	26,62	3,34	11,83
31	26,95	3,3	27,08
32	27,05	3,29	23,95
33	27,74	3,21	18,51
34	27,82	3,2	18,08
35	27,94	3,19	18,35
36	28,06	3,18	18,07

Tabla 5B

Forma de referencia 5 (anhidra)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	6,87	12,85	60,19
2	6,94	12,72	59,95
3	7,26	12,17	33,91
5	11,34	7,79	55,56
14	19,94	4,45	49,33
15	20,3	4,37	23,03
16	20,58	4,31	27,91
17	20,66	4,29	29,78
18	20,9	4,25	20,01
28	25,59	3,48	68,74
31	26,95	3,3	27,08
32	27,05	3,29	23,95

- 5 En una divulgación, la forma de referencia 5 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 6,87, 6,94, 11,34 y 25,59 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 5 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 6,87, 6,94, 11,34, 19,94 y 25,59 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 5 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 7,26, 20,3, 20,58, 20,66, 20,9, 26,95 o 27,05 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 5 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 7,26, 20,3, 20,58, 20,66, 20,9, 26,95 o 27,05 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 5 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 7,26, 20,3, 20,58, 20,66, 20,9, 26,95 o 27,05 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 5 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 5.

15

Forma de referencia 7 de polimorfo (solvato de hemietanol)

- La forma de referencia 7 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 6A y la Tabla 6B. La forma de referencia 7 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de (±0,1°2 θ) de las Tablas 6A y 6B. La forma de referencia 7 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A o la Tabla 6B, al menos 5 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A, al menos 6 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A, al menos 7 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A, al menos 8 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A, al menos 9 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A, al menos 10 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A, o al menos 11 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 6A.

25

Tabla 6A

Forma de referencia 7 (solvato de hemietanol)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	4,90	18,01	94,74
2	8,34	10,59	15,69
3	8,82	10,01	8,57
4	9,90	8,92	23,02
5	12,58	7,03	9,38
6	14,10	6,27	10,39
7	24,54	3,62	8,33
8	24,7	3,6	9,16
9	25,53	3,48	44,72
10	26,51	3,36	27,41
11	26,58	3,35	28,01
12	27,14	3,28	14,05

Tabla 6B

Forma de referencia 7 (solvato de hemietanol)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	4,90	18,01	94,74
9	25,53	3,48	44,72
10	26,51	3,36	27,41
11	26,58	3,35	28,01

- 5 En una divulgación, la forma de referencia 7 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 4,90, 25,53 y 26,58 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 7 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 4,90, 25,53, 26,51 y 26,58 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 7 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 8,34, 9,90, 14,10 o 27,14 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 7 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 8,34, 9,90, 14,10 o 27,14 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una realización, la forma 7 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 8,34, 9,90, 14,10 o 27,14 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una realización, la forma de referencia 7 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por la FIG. 47.

15 **Forma de referencia 9 de polimorfo (anhidra)**

- La forma de referencia 9 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 7A y la Tabla 7B. La forma de referencia 9 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de las Tablas 7A y 7B. La forma de referencia 9 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A o la Tabla 7B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A o la Tabla 7B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A o la Tabla 7B, al menos 7 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A o la Tabla 7B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A, al menos 9 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A, o al menos 20 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 7A.

Tabla 7A

Forma de referencia 9 (anhidra)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	3,55	24,88	33,37
2	8,88	9,95	34,98
3	10,08	8,76	22,58
4	11,38	7,77	14,61
5	14	6,32	25,06
6	14,18	6,24	65,17
7	14,64	6,04	21,64
8	18,7	4,74	16,76
9	19,3	4,59	29,73

(continuación)

Forma de referencia 9 (anhidra)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
10	20,01	4,43	21,1
11	20,18	4,4	10,08
12	21,32	4,16	35,65
13	21,77	4,08	11,49
14	22,1	4,02	16,52
15	22,36	3,97	17,08
16	23,23	3,82	42,31
17	24,54	3,62	22,45
18	24,83	3,58	25,52
19	25,65	3,47	55,41
20	25,71	3,46	60,69
21	25,93	3,43	19,2
22	26,58	3,35	90,47
23	26,86	3,31	12,87
24	27,62	3,23	18

Tabla 7B

Forma de referencia 9 (anhidra)			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	3,55	24,88	33,37
2	8,88	9,95	34,98
6	14,18	6,24	65,17
12	21,32	4,16	35,65
16	23,23	3,82	42,31
19	25,65	3,47	55,41
20	25,71	3,46	60,69
22	26,58	3,35	90,47

- 5 En una divulgación, la forma de referencia 9 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 14,18, 25,71 y 26,58 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 9 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 14,18, 25,65, 25,71 y 26,58 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 9 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 3,55, 8,88, 21,32 o 23,23 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 9 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 3,55, 8,88, 21,32 o 23,23 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 9 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 3,55, 8,88, 21,32 o 23,23 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En una divulgación, la forma de referencia 9 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 37 o 38.

15 **Forma de referencia 10 de polimorfo (hemihidrato)**

- La forma de referencia 10 de polimorfo de referencia de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 8A y Tabla 8B. La forma de referencia 10 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 3 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B. La forma de referencia 10 de polimorfo de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede comprender al menos 4 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 7 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 9 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A o la Tabla 8B, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A, al menos 25 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A, o al menos 30 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 8A.

Tabla 8A

Forma de referencia 10 de 0,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
1	4,43	19,92	22,12

(continuación)

Forma de referencia 10 de 0,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
2	4,54	19,45	21,94
3	6,98	12,64	12,5
4	7,06	12,5	12,38
5	7,34	12,04	16,23
6	10,79	8,19	52,23
7	10,86	8,14	53,67
8	10,93	8,08	52,46
9	12,02	7,35	25,17
10	12,14	7,28	25,83
11	12,26	7,21	23,85
12	15,38	5,75	11,85
13	15,46	5,72	12,25
14	20,83	4,26	19,63
15	20,9	4,25	21,53
16	21,31	4,17	10,42
17	21,66	4,1	14,87
18	21,98	4,04	16,41
19	22,07	4,02	19,31
20	22,18	4	18,61
21	22,74	3,91	17
22	22,9	3,88	19,11
23	23,18	3,83	17,89
24	23,4	3,8	24,91
25	24,78	3,59	72,74
26	24,85	3,58	71,88
27	25,35	3,51	31,75
28	25,49	3,49	30,54
29	25,58	3,48	28,45
30	29,18	3,06	13,35

Tabla 8B

Forma de referencia 10 de 0,5 hidrato			
ID de pico	Ángulo (2 θ)	Separación d	Intensidad
6	10,79	8,19	52,23
7	10,86	8,14	53,67
8	10,93	8,08	52,46
9	12,02	7,35	25,17
10	12,14	7,28	25,83
25	24,78	3,59	72,74
26	24,85	3,58	71,88
27	25,35	3,51	31,75
28	25,49	3,49	30,54
29	25,58	3,48	28,45

- 5 En una divulgación, la forma de referencia 10 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 10,86, 24,78 o 24,85 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 10 de polimorfo se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X de polvo en 10,79, 10,86, 10,93, 24,78 o 24,85 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 10 de polimorfo se caracteriza además por al menos un pico en 12,02, 12,14, 25,35, 25,49 o 25,58 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 10 de polimorfo se caracteriza además por al menos dos picos en 12,02, 12,14, 25,35, 25,49 o 25,58 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 10 de polimorfo se caracteriza además por al menos tres picos en 12,02, 12,14, 25,35, 25,49 o 25,58 °2 θ ±0,1°2 θ . En una divulgación, la forma de referencia 10 de polimorfo presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 49.

Resumen de análisis y patrones cristalinos

La siguiente Tabla 9 resume los análisis y patrones cristalinos identificados. Los sólidos se analizaron para su estabilidad física en condiciones de envejecimiento acelerado (40 °C/70 % de HR) durante 48 horas. Después de la exposición, la forma física se determinó otra vez por análisis de HT-XRPD. La caracterización fisicoquímica de las formas se hizo por análisis de TGMS para determinar el estado de solvatación de la forma y los eventos térmicos y por el análisis de DSC para confirmar los eventos térmicos observados en la señal de SDTA de TGA (véanse los ejemplos para detalles).

Tabla 9

Forma sólida	Condiciones de cristalización	Estabilidad	Naturaleza	Endotermas (°C)
Forma 3	Material de partida	Estable	2,5 hidrato (9,3 % de agua por TGMS)	121,5, 131,8, 137,7, 157,8
Forma de referencia 1	Suspensión de 2,5 hidrato en EtOH/agua (98,4/1,6, v/v)	Inestable	Monohidrato (3,1 % de agua por TGMS)	25-120 (ancha), 228,8
Forma de referencia 4	Suspensión de 2,5 hidrato en EtOH durante 2 horas	Inestable	1,5 hidrato (6,1 % de agua por TGMS)	136,3, 156,8
Forma de referencia 2	Suspensión de monohidrato en MeOH/agua (75/25,v/v)	Inestable	Trihidrato (10,5 % de agua por TGMS)	80,3, 116,9, 146
Forma de referencia 10	Liofilización de una solución acuosa	Inestable	Hemihidrato (2,6 % de agua por TGMS)	146,0
Forma de referencia 7	Suspensión de 2,5 hidrato en EtOH durante 18 horas	-	Solvato de hemietanol (5,1 % de etanol por TGMS)	-
Forma de referencia 5	Deshidratación de 2,5 hidrato	Inestable	Anhidra	156,3
Forma de referencia 9	Suspensión de 2,5 hidrato o monohidrato en EtOH absoluto	Inestable	Anhidra	191,8

Métodos

En el presente documento también se describen métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la histona desacetilasa, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

En el presente documento también se describen métodos de tratamiento de un trastorno provocado por, asociado a o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis que incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

En el presente documento también se describen agentes para el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado a o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis. En algunas realizaciones, los agentes son una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren al uso de una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado a o acompañado por alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis. En una realización, el trastorno es un trastorno proliferativo. En una realización específica, el trastorno es un cáncer.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que se puede tratar por la inhibición de la histona desacetilasa que incluye administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

En el presente documento también se describen agentes para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que se puede tratar por la inhibición de la histona desacetilasa. En una realización, el agente es un agente antineoplásico. En algunas realizaciones, el agente es una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la proliferación celular que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de 3-

[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de cáncer quimiorresistente que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un agente hipometilante de ADN y un compuesto de la fórmula (I). En algunas realizaciones, el cáncer es resistente, insensible o resistente a la quimioterapia. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente, insensible o resistente al trasplante de células madre haploidenticas. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, SGI-110, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos.

En una realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en, pero no se limita a, cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemia, linfomas, cánceres de ovario, neuroblastomas, melanoma). En otra realización, el trastorno es un trastorno proliferativo. En una realización, el trastorno proliferativo es cáncer. El cáncer puede incluir tumores sólidos o tumores malignos hematológicos.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de diversos cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cánceres de huesos que incluyen sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores del cerebro y del SNC que incluyen neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores del cerebro, tumores de la médula espinal, cánceres de mama que incluyen adenocarcinoma ductal, carcinoma de mama ductal metastásico, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, cánceres de colon, cánceres endocrinos que incluyen carcinoma adenocortical, cáncer pancreático, cáncer hipofisario, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de timo, neoplasia endocrina múltiple, cánceres gastrointestinales que incluyen cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer de los conductos biliares extrahepáticos, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios que incluyen cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de próstata, cánceres ginecológicos que incluyen cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer vaginal, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de las trompas de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello que incluyen cáncer de la cavidad bucal, cáncer de labio, cáncer de la glándula salival, cáncer de laringe, cáncer de hipofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer de nasofaringe, leucemias que incluyen leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, eritroleucemia, mielomas, trastornos hematológicos que incluyen síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenström, cánceres de pulmón que incluyen cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, linfomas que incluyen enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma periférico de linfocitos T, linfoma relacionado con el sida, linfoma de linfocitos B, linfoma de Burkitt, cánceres oculares que incluyen retinoblastoma, melanoma intraocular, cánceres de piel que incluyen melanoma, cáncer de piel distinto de melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de células de Merkel, sarcomas de tejido blando, tales como sarcoma de tejido blando infantil, sarcoma de tejido blando del adulto, sarcoma de Kaposi, cánceres del aparato urinario que incluyen cáncer de riñón, tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de uretra y cáncer de células de transición.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno asociado a la desregulación de la histona desacetilasa es el cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor maligno hematológico. En algunas realizaciones, el tumor maligno hematológico es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia trombolítica, un síndrome mielodisplásico (SMD), un trastorno mieloproliferativo, anemia resistente, un síndrome preleucémico, una leucemia linfocítica, linfoma, linfoma no hodgkiniano, o una leucemia no diferenciada. En algunas realizaciones específicas, el cáncer es síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA). Los ejemplos no limitantes de linfoma no hodgkiniano incluyen linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (LCM) y leucemia linfocítica crónica (LLC).

Otros cánceres a modo de ejemplo que se pueden tratar por los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, leucemias tales como eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda de linfocito T y linfoma, tal como linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de Burkitt), linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) y linfoma periférico de linfocitos T.

Ciertos cánceres a modo de ejemplo que se pueden tratar por los métodos descritos en el presente documento incluyen tumores sólidos y tumores malignos hematológicos. En otra realización, los cánceres preferidos que se pueden tratar con los compuestos como se describe en el presente documento son cáncer de colon, cáncer de próstata, hepatoma y cáncer de ovario.

Composiciones farmacéuticas

El compuesto, las formas de compuesto y las composiciones descritas en el presente documento se administran solas o en combinación con adyuvantes, vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica habitual. En ciertas realizaciones, una forma de polimorfo

de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como se describe en el presente documento se administra como una sustancia química pura. En otras realizaciones, una forma de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como se describe en el presente documento se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado basándose en una vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida para la forma 3, como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la forma de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como se describe en el presente documento es sustancialmente pura. En algunas realizaciones, la forma de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida contiene menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 1 % o menos de aproximadamente el 0,1 %, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como productos intermedios no reaccionados o subproductos de síntesis que se crean en, o se olvidan por, por ejemplo, una o más de las etapas de un método de síntesis.

En otras realizaciones o realizaciones adicionales, una forma de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como se describe en el presente documento es polimórficamente pura, en donde la forma está sustancialmente libre de otras formas de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunas realizaciones, "polimórficamente pura" se refiere a una forma de polimorfo que contiene menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 2 %, menos de aproximadamente el 0,5 %, menos de aproximadamente el 0,2 %, menos de aproximadamente el 0,1 % o menos de aproximadamente el 0,05 % de otras formas polimórficas. En algunas realizaciones, "polimórficamente pura" se refiere a una forma de polimorfo que contiene entre 0,2 % y 10 %, entre 0,2 % y 5 %, o entre 0,2 % y 2 %, entre 0,2 y 1 %, entre 0,1 % y 10 %, entre 0,1 % y 5 %, entre 0,1 % y 2 %, o entre 0,1 % y 1 % en peso de otras formas de polimorfo.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende la forma 3 de polimorfo de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida, en donde la forma 3 es polimórficamente pura. En algunas realizaciones, la forma 3 polimórficamente pura contiene menos del 2 % en peso de la forma de referencia 1 como se ha determinado por difracción de rayos X de polvo. En algunas realizaciones, la forma 3 polimórficamente pura contiene menos del 10 %, menos del 5 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 %, menos del 0,2 % o menos del 0,1 % en peso de la forma de referencia 1, como se ha determinado por difracción de rayos X de polvo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan como formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el tubo digestivo. En algunas realizaciones, se usan vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21ª ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))).

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a pacientes (por ejemplo, seres humanos), para el tratamiento de una o más enfermedades, como se describe en el presente documento. La dosis de la composición que comprende al menos una forma de polimorfo de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como se describe en el presente documento difiere dependiendo de la afección del paciente (por ejemplo, humano), es decir, estadio de la enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores.

Las composiciones farmacéuticas se administran de un modo apropiado para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como la afección del paciente, el tipo y la intensidad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el método de administración. En general, una dosis apropiada y pauta de tratamiento proporciona la(s) composición (composiciones) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un desenlace clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o supervivencia sin enfermedad y/o global prolongada, o una reducción de la intensidad de los síntomas. Las dosis óptimas se determinan, en general, usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o la volemia del paciente.

Las dosis orales para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento pueden variar desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día. En algunas realizaciones, la dosis oral se basa en el área superficial del paciente y está en un intervalo de 0,1 a 1000 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis oral está en un intervalo de 1 a 250, 1 a 150, o 1 a 100 mg/m² por día. En algunas realizaciones, la dosis oral está en el intervalo de 0,1 a 1000 mg por día, administrada en una dosis única o en dos a cuatro dosis divididas. En algunas realizaciones, la dosis oral es 1 a 200 mg por día, 1 a 100 mg por día, 10 a 100 mg por día, 10 a 90 mg por día, 10 a 80 mg por día, 20 a 100 mg por día, 20 a 90 mg por día o 20 a 80 mg por día. En algunas realizaciones, la dosis oral comprende diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3), como se describe en el presente documento, y opcionalmente uno o más excipientes, tales como uno o más vehículos, uno o más diluyentes, uno o más lubricantes, uno o más dispersantes o uno o más deslizantes.

Terapia de combinación

Se puede usar cualquier agente hipometilante adecuado en combinación con una forma de polimorfo como se describe en el presente documento de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. Los agentes hipometilantes de ADN para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, 5-azacitidina (azacitidina), 5-azadesoxicitidina (decitabina), SGI-110, zebularina y procaína. En ciertas realizaciones específicas, el agente hipometilante de ADN es 5-azacitidina (azacitidina).

Modos de administración

El compuesto, las formas de compuesto y las composiciones descritas en el presente documento se administran o solas, o en combinación con, adyuvantes, vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica habitual.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están, por ejemplo, en una forma adecuada para administración por vía oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica está, en algunas realizaciones, en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración de dosis precisas. Las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto o forma de compuesto como se describe en el presente documento como un principio activo, y un vehículo farmacéutico o excipiente convencional. En algunas realizaciones, estas composiciones incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos adicionales, vehículos, adyuvantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas se presentan convenientemente en forma farmacéutica unitaria.

En algunas realizaciones, se preparan con una cantidad específica de compuesto activo por cualquiera de los métodos bien conocidos o evidentes para los expertos en la técnicas farmacéuticas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran aún más la divulgación. En particular, las condiciones de procesamiento son simplemente a modo de ejemplo y pueden ser fácilmente cambiadas por un experto habitual en la técnica.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en un orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, está previsto simplemente para aclarar mejor la divulgación. A menos que se defina de otro modo, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de la forma de referencia 1 de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Se intentaron varios ensayos para producir la forma monohidratada de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida que se va a usar en el cribado de polimorfo. Los intentos se presentan en la Tabla 10. Se suspendió aproximadamente 1 g de material de partida de la forma 3 de 2,5 hidrato en 15 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la suspensión formó un 'sólido'. Posteriormente, se añadió 5 ml de etanol absoluto para preparar otra vez una suspensión. El experimento se agitó en condiciones ambiente durante 12 horas. Los sólidos se aislaron de las aguas madre por centrifugación y se secaron a vacío profundo. Se obtuvo una nueva forma sólida designada la forma de referencia 9 (anhidra).

Otros intentos para producir el monohidrato consistieron en variar el tiempo de suspensión en etanol absoluto. Se realizaron dos experimentos tras la suspensión durante dos horas y 12 horas. El primer experimento condujo a la

identificación del 1,5 hidrato (forma de referencia 4). La suspensión después de 12 horas condujo a la identificación de una nueva forma sólida designada la forma de referencia 7, un hemisolvato de etanol.

Un último intento consistió en la preparación de material amorfo por liofilización y luego suspensión del polvo amorfo en una mezcla de etanol/agua. Sin embargo, el experimento de liofilización condujo a la formación de lo que parece ser un hemihidrato (forma de referencia 10).

El protocolo que condujo a la fabricación de la forma de referencia 1 de monohidrato fue tras la conversión de suspensión de 2,5 hidrato (forma 3) en etanol/agua 98,4/1,6. Se suspendieron dos gramos de la forma 3 de 2,5 hidrato en 40 ml de etanol/agua (98,4/1,6) a 50 °C. Después de 10 minutos, la suspensión se disolvió completamente. El experimento se agitó a 50 °C durante 12 horas. Durante este tiempo ocurrió la precipitación y el análisis de HT-XRPD del sólido confirmó la formación del monohidrato. Se recuperaron aproximadamente 1,2 g de los 2 gramos iniciales (rendimiento 60 %).

Tabla 10

Disolvente	Método de cristalización	Masa (mg)	Volumen de disolvente (mL)	Disuelto a la temperatura inicial	Forma
Etanol	Suspensión	1001	15 + 5	No	Forma 9 anhidra (*)
Etanol	Suspensión (2 horas)	50	1,0	Sí	Forma 4 de 1,5 hidrato (*)
Etanol	Suspensión (18 horas)	51	1,0	Sí	Forma 7 de solvato de 0,5 etanol (*)
Agua	Liofilización	28	0,165	Sí	Forma 10 de hemihidrato (*)
Agua	Liofilización	26	0,155	Sí	Forma 10 de hemihidrato
Etanol	Suspensión (50 °C)	51	1,0	No	Forma 9 anhidra (*)
Etanol/ agua (98,4/1,6)	Suspensión (50 °C)	53	1,0	No	Forma 1 de monohidrato (*)
Etanol/ agua (98,4/1,6)	Suspensión (50 °C)	2000	40	No	Forma de 1 monohidrato (*)
Etanol/ agua (98,4/1,6)	Suspensión (50 °C)	1023	15	No	Forma de 1 monohidrato (*)
Etanol/ agua (98,4/1,6)	Suspensión (50 °C)	1003	15	No	Forma de 1 monohidrato (*)

(*) indica una forma de referencia polimórfica.

Ejemplo 2: Preparación de la forma 3 de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

Se suspendió 5 g de la forma de referencia 1 de monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (lote DBDERP8001) en acetonitrilo (80 ml) y se calentó con un reflujo suave. Se añadió agua (~20 ml) hasta que la mezcla se volvió homogénea. La solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 18 h. Los cristales que se formaron se separaron por filtración y se recogieron sin secar. Se determinó que los cristales tenían el mismo tiempo de retención por HPLC y la XRPD coincidió con el patrón de XRPD de la forma 3.

Ejemplo 3: Análisis de la forma 3 de polimorfo de 2,5 hidrato

Difracción de rayos X de polvo de la forma 3

El análisis de HR-XRPD mostró que el diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida consistió en una fase monocristalina. El difractograma de HR-XRPD se presenta en la FIG. 1.

El indexado de los patrones de HR-XRPD produjo los parámetros celulares de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. Esta forma cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial C2/c. Los parámetros calculados de la celdilla se presentan en la Tabla 11. El contenido de agua de 2,5 moléculas de agua por molécula de API fue según la densidad calculada del cristal.

Tabla 11

Código de identificación	2,5 hidrato
Fórmula empírica	$C_{20}H_{32}N_4O_2^+ \cdot 2Cl^- \cdot 2,5 H_2O$
Fw	476,44
Fórmula empírica	-
Fw	-
T [K]	296(2)
λ [Å]	1,5418
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Dimensiones de la celdilla unidad	
a [Å]	20,158(4)
b [Å]	18,980(4)
c [Å]	13,559(2)
β [°]	99,441(9)
V [Å³]	5117,4(9)
Z (Z')	8(1)
D_c [g/cm³]	1,237
D_c [g/cm³]	-
Tamaño capilar [mm²]	0,3 x 8
Tamaño de etapa 2θ [°]	0,016
N.º de etapas	2377
Tiempo por etapa [s]	4
Intervalo 2θ [°]	4 → 41,5
R_{exp}	5,45
R_{wp}	6,05
R_p	4,59
GOF	1,11
R_{Brag}	0,27
Contenido amorfo [%]	No determinado

Análisis térmico de la forma B

- 5 El termograma de DSC mostró varias endotermas, que se atribuyen lo más probablemente al contenido de agua. Las cuatro endotermas se observaron en 121,5 °C, 131,8 °C, 137,7 °C y 157,8 °C (véase la FIG. 2). Las tres primeras endotermas observadas en el trazado de DSC correspondieron a la pérdida de agua.

- 10 El análisis de TGMS mostró una pérdida de masa del 9,3 % en dos etapas consecutivas (véase la FIG. 3B). Una pérdida de masa del 9,3 % de agua corresponde a 2,5 moléculas de agua. Basándose en la evaluación de la señal de EM, las dos pérdidas de masa se atribuyen al agua y al etanol. La tercera pérdida de masa se atribuye probablemente a la desproporción de la sal de clorhidrato.

- 15 Para confirmar la naturaleza de los eventos térmicos, se realizaron cuatro experimentos cíclicos de DSC. Se calentaron dos muestras de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida hasta 125 °C y 140 °C y luego se enfriaron hasta 25 °C. Los sólidos obtenidos se analizaron por HT-XRPD. Se trataron idénticamente otras dos muestras, con la excepción de que las muestras se calentaron otra vez hasta 300 °C después del enfriamiento (véanse la FIG. 4A y la FIG. 4B).

- 20 Después de los ciclos de calentamiento iniciales, el análisis de XRPD de los sólidos indicó que había ocurrido la conversión en una nueva forma sólida. Esta nueva forma sólida se designó la forma de referencia 5. Basándose en el comportamiento térmico en el segundo ciclo de DSC, esta forma es una forma anhidra con una temperatura de fusión de 156 °C. Tras la deshidratación del 2,5 hidrato ocurrió la conversión de la forma de referencia 5 anhidra. Se proporciona una superposición de los patrones de XRPD de la forma 3 de polimorfo y la forma de referencia 5 (véase la FIG. 5).

- 30 El análisis de Karl Fischer confirmó la naturaleza hidratada del material de partida con un contenido de agua del 8,7 %, que corresponde a 2,3 moléculas de agua por molécula de API. La ligera diferencia en el contenido de agua entre los análisis de TGMS y KF (9,3 % frente a 8,7 %, respectivamente) se atribuye a cierto etanol residual presente en el material de partida.

Análisis de XRPD a temperatura variable de la forma 3

Para investigar las interconversiones de fases tras la exposición a temperatura, se realizó un análisis XRPD a temperatura variable en el diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. El experimento se realizó entre 25 °C y 130 °C enfriando de nuevo hasta 25 °C al final. A 60 °C, empezaron a aparecer picos adicionales correspondientes a una nueva forma sólida. A 70 °C, se completó la conversión en esta forma novedosa. A 100 °C, se observó una segunda conversión que se completó a 110 °C. Parece que la última forma sólida es la forma 5 anhidra. Después de alcanzar una temperatura de 130 °C, el material se enfrió de nuevo hasta 25 °C. Tras enfriarse no se registró conversión de la forma sólida, que indica que el proceso de deshidratación/hidratación no era reversible. Los datos se presentan en la FIG. 6. La conversión en una nueva forma sólida se observó inicialmente a 60 °C y se observó conversión completa a 70 °C. A 100 °C, se identificó una nueva transición que corresponde a la forma de referencia 5 previamente identificada en los análisis cíclicos de DSC. Una superposición de patrones de XRPD correspondiente a las nuevas formas sólidas de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida identificadas en las mediciones de XRPD a temperatura variable se presenta en la FIG. 7.

Análisis de HPLC

El trazado de HPLC de la forma 3 de polimorfo se muestra en la FIG. 8A. Se observó el pico principal a un tiempo de retención de 5,7 min con una pureza química de 99,5 % (% de área). El listado de picos para el trazado se da en la siguiente tabla.

N.º de pico	Tiempo de retención (min)	Tipo	Anchura (min)	Área (mUA*s)	Altura (mUA)	Área (%)
1	5,671	BV	0,0474	4642,60937	1489,93054	99,4514
2	6,419	VV	0,0368	10,52158	3,63135	0,2254
3	6,486	VB	0,0583	8,90586	1,88013	0,1908
4	7,839	BB	0,0657	6,18187	1,36780	0,1324

Análisis de espectrometría de masas

Los picos de EM para la forma 3 de polimorfo se muestran en la FIG. 8B. La señal de EM confirmó el peso molecular de 358 g/mol correspondiente al peso molecular de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la base libre.

Análisis de microscopía electrónica de barrido

Se sometió una muestra del material de partida a obtención de imágenes por microscopía electrónica de barrido. El aumento de 1000 veces proporcionó una buena imagen del material. El material se presentó a sí mismo como partículas columnares (véase la FIG. 9).

Estudios de sorción de humedad

Se realizó un estudio de sorción de humedad para investigar la estabilidad física del diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida tras la exposición a varios perfiles de humedad relativa. Los análisis de HT-XRPD se realizaron en el material sólido obtenido después de los análisis de DVS. El método analítico se describe en el presente documento.

El primer experimento de sorción de humedad consistió en cuatro ciclos de sorción-desorción entre 0-95-0 % de HR. Este análisis indica que el diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida no cambia en los valores de humedad relativa entre 25-95 %. Sin embargo, por debajo del 15 % de HR se pierde gradualmente el agua. Al 0 % de HR se observó una pérdida de masa de aproximadamente el 2 % (véase la FIG. 10A y la FIG. 10B). Tras aumentar la humedad relativa, se invierte la pérdida de agua y se recuperó la forma inicial. Un ciclo de sorción-desorción 0-95-0 % de HR fue seguido por desorción desde el 95 % de HR hasta el 0 % de HR con un tiempo de fase de 60 min por etapa. Este ciclo se repitió 4 veces. A 0 % de HR se observó una pérdida de agua de aproximadamente 2 %. A 5 % de HR, el agua se absorbe otra vez. Se observó un cambio similar en el perfil de masa durante los cuatro ciclos de sorción-desorción.

Para investigar el perfil de desorción observado a 0 % de HR, se realizó un análisis de DVS a un nivel de humedad relativa constante (véase la FIG. 11). Se expuso diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida a 0 % de HR durante 18 horas. En las primeras 5 horas, se observó una pérdida gradual de agua (8 %). A partir de aquí no se registró cambio en la masa. El análisis de HT-XRPD de los sólidos recuperados indicó que el 2,5 hidrato se había convertido en una nueva forma sólida designada la forma de referencia 6. La forma de referencia 6 tuvo estabilidad limitada y, tan pronto como la humedad relativa fue superior al 5 %, tuvo lugar la conversión en el 2,5 hidrato.

Este resultado se confirmó con un experimento de DVS realizado en el 2,5 hidrato (forma 3 de polimorfo). Este

análisis consistió en dos ciclos de sorción-desorción de 45-95-0-95-0-45 % de HR (véase la FIG. 12A y la FIG. 12B). Un ciclo de sorción de 45-95 % de HR fue seguido por la desorción desde el 95 % de HR hasta el 0 %, sorción hasta el 95 % de HR, desorción hasta el 0 % de HR y sorción hasta el 45 % de HR. Se observó una pérdida de agua de aproximadamente 2 % entre 5-0 % de HR. El agua se absorbe nuevamente tras aumentar la humedad relativa.

Después de este perfil de humedad relativa, se recuperó el 2,5 hidrato (véase la FIG. 13). Estos resultados indican que el 2,5 hidrato no es higroscópico.

Análisis de XRPD a temperatura y humedad variables de la forma 3 de polimorfo

Se analizó el diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3 de polimorfo) por XRPD a humedad variable para investigar con más detalle la dinámica de la conversión de forma tras la exposición a niveles relativos de humedad variable. El método analítico se describe en el presente documento.

Los análisis de XRPD a humedad variable indicaron que entre el 85-10 % de HR el diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3 de polimorfo) es físicamente estable. Tras la desorción a valores de humedad relativa inferiores al 10 %, fueron visibles picos de difracción adicionales. Estos picos de difracción correspondieron a una nueva fase cristalina. El pico de difracción principal de esta nueva fase cristalina se localizó en $6,8^{\circ}2\theta$ y correspondió con la forma de referencia 6. Esta forma fue físicamente estable a valores de humedad relativa inferiores al 10 %. A valores superiores al 10 % de HR, la forma de referencia 6 se convirtió en el 2,5 hidrato (forma 3 de polimorfo). Los patrones de XRPD recogidos se muestran en la FIG. 14 y la FIG. 15. FIG. 14: A valores de humedad relativa entre 85-10 % de HR, el 2,5 hidrato (forma 3) parece ser físicamente estable. Se hizo un intento por conseguir una humedad relativa inferior al 10 % secando la muestra a 45°C . Tras la exposición a estas condiciones, fue visible una contaminación de fase (pico de difracción a $6,8^{\circ}2\theta$). FIG. 15: El pico principal correspondiente a la contaminación de fases fue visible a $6,8^{\circ}2\theta$. Después de 45 min a 10 % de HR, se observó inicialmente la contaminación de fases. Tras el secado de la muestra a 45°C , aumentó la contaminación de fases. Sin embargo, no se completó la conversión completa en esta nueva fase después de 3 horas a 45°C y <10 % de HR. El aumento de la humedad relativa hasta el 10 % de HR conduce al 2,5 hidrato puro (forma 3) que se observa.

Los resultados obtenidos durante los análisis de XRPD y DVS a humedad variable indican que el diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) es físicamente estable a niveles de humedad relativa superiores al 10 %. Por debajo del 10 % de HR, parte del 2,5 hidrato se convierte en la forma de referencia 6.

Ejemplo de referencia 4: Análisis de la forma de referencia 1 de polimorfo de monohidrato

Difracción de rayos X de polvo de la forma de referencia 1

Se registraron tanto HR-XRPD como HT-XRPD del diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida obtenido (véase la FIG. 16). La HR-XRPD confirmó una única fase. Los parámetros de la celdilla se determinaron indexando el patrón de HR-XRPD. Basándose en la densidad calculada de la celdilla cristalina, se estimó que el contenido de agua era una molécula de agua por molécula de API, lo que confirmó la naturaleza de monohidrato de esta forma. Los parámetros de la celdilla determinados se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12

Código de identificación	Monohidrato
Fórmula empírica	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2^+ \cdot 2\text{Cl}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$
Fw	449,32
Fórmula empírica	$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2^+ \cdot 2\text{Cl}^- \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$
Fw	440,41
T [K]	296(2)
λ [Å]	1,5418
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n

(continuación)

Código de identificación	Monohidrato
Dimensiones de la celdilla unidad	
a [Å]	7,2627(6)
b [Å]	27,148(3)
c [Å]	12,3879(2)
β [°]	98,360(6)
V [Å ³]	2416,5(4)
Z (Z')	4(1)
D _c [g/cm ³]	1,235
D _c [g/cm ³]	1,210
Tamaño capilar [mm ²]	0,3 x 8
Tamaño de la etapa 2 θ [°]	0,016
N.º de etapas	2377
Tiempo por etapa [s]	20
Intervalo 2 θ [°]	4 → 41,5
R _{exp}	1,79
R _{wp}	3,14
R _p	2,44
GOF	1,75
R _{Brag}	0,09
Contenido amorfo [%]	No determinado

Análisis térmicos de la forma de referencia 1

- 5 El trazado de DSC mostró una endoterma ancha que se observó entre 25-120 °C, seguido por un evento exotérmico a 228,8 °C, lo más probablemente correspondiente a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato (véase la FIG. 17). El análisis de TGMS confirmó la naturaleza hidratada (véase la FIG. 18A y la FIG. 18B). Se observó una pérdida de masa del 3,1 % durante el intervalo de temperatura 25-200 °C. Esta pérdida de masa correspondió a 0,8 moléculas de agua por molécula de API. El análisis de Karl Fischer indicó que este material contuvo 3,3 % de agua, que fue igual a 0,8 moléculas de agua.

- 15 El análisis de TGMS realizado en el material de referencia en el lote DBDE8002 mostró una pérdida de masa del 4,3 % correspondiente a 1,1 moléculas de agua. El análisis de Karl Fischer también confirmó un contenido de agua del 4,4 % (correspondiente a 1,1 moléculas de agua). Por lo tanto, parece que la forma monohidratada de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida puede tener un contenido variable de agua (3,3-4,3 % de agua). Véanse las FIG. 34-37 para el análisis del material de referencia de forma de referencia 1 (difracción de rayos X de polvo, análisis de DSC, análisis de TGA/SDTA y análisis de TGMS).

Análisis de XRPD a temperatura variable de la forma de referencia 1

- 20 Se realizó un experimento de XRPD a temperatura variable con diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida para investigar la conversión de forma sólida que ocurrió tras el calentamiento. El experimento se realizó entre 25 °C y 143 °C, seguido por enfriamiento hasta 25 °C, recalentamiento hasta 155 °C y luego enfriamiento otra vez hasta 25 °C (véase la FIG. 19).

- 25 No se observaron conversiones de la forma sólida. No se apreciaron pequeños desplazamientos en los picos de difracción del monohidrato tras el calentamiento que fueran más intensos a 155 °C (véase la FIG. 20). La línea vertical recalca los picos de difracción desplazados observados a 155 °C. Parece que a temperaturas elevadas la celdilla cristalina se encogió debido lo más probablemente a la pérdida parcial de agua. Tan pronto como la temperatura disminuye, la celdilla recupera su tamaño inicial.

Análisis de HPLC

- 35 El trazado de HPLC de la forma de referencia 1 de polimorfo se muestra en la FIG. 21A. Se observó el pico principal a un tiempo de retención de 5,6 min con una pureza química del 99,5 % (% de área). El listado de picos para el trazado se da en la tabla a continuación.

Pico N.º	Tiempo de retención (min)	Tipo	Anchura (min)	Área (mUA*s)	Altura (mUA)	Área (%)
1	4,823	BB	0,0306	6,03995	2,98612	0,0944
2	5,607	BV	0,0484	6366,15771	1885,48840	99,4799
3	6,424	VB	0,1150	27,24646	2,94199	0,4258

Análisis de espectrometría de masas

Los picos de EM para la forma de referencia 1 de polimorfo se muestran en la FIG. 21B. La señal de EM confirmó el peso molecular de 358 g/mol correspondiente al peso molecular de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida como la base libre.

Microscopía electrónica de barrido

Se analizó por microscopía electrónica de barrido una muestra de la forma de referencia 1 de monohidrato. El aumento de 800 veces indicó que el material cristalizó como cubos de diferentes tamaños y dimensiones (véase la FIG. 22).

Estudios de sorción de humedad

Se estudió el comportamiento higroscópico de la forma de referencia 1 de polimorfo por varios experimentos de DVS. La humedad relativa se repitió en ciclos entre 45-95-0-45 % durante dos ciclos (véase la FIG. 23A y la FIG. 23B). Un ciclo de sorción del 45-95 % de HR fue seguido por desorción desde el 95 % de HR hasta el 0 %, sorción hasta el 95 % de HR, desorción hasta el 0 % de HR y sorción hasta el 45 % de HR. Se observó una captación de agua del 17 % entre 85-95 % de HR. Durante la desorción se registró una pérdida de peso del 7 % entre 95-75 % de HR y del 10 % entre 15-0 % de HR. Se observó un comportamiento de higroscopicidad similar en el segundo ciclo. En el primer ciclo, se registró una captación de agua del 18 % al 75 % de HR que fue completamente reversible cuando la humedad disminuyó otra vez. Sin embargo, la pérdida de peso se registró en dos etapas – el 7 % desde 95-75 % de HR y aproximadamente el 10 % entre 15-0 % de HR. Entre 75-15 % de HR, no se registraron cambios significativos en el peso. En el segundo ciclo, se observó un perfil de absorción y desorción de agua similar. Después del análisis de DVS, el sólido se analizó por HT-XRPD, lo que confirmó una conversión principalmente en el 2,5 hidrato (forma 3). Sin embargo, se observaron algunos picos de difracción adicionales. Esta contaminación de fases se podría atribuir a una forma de hemihidrato (forma de referencia 10), descubierta durante los intentos por producir el monohidrato (forma de referencia 1).

Para investigar la conversión de forma sólida de la forma 1 de monohidrato a niveles de humedad relativa superiores al 75 %, se realizó un segundo análisis de DVS aumentando la humedad relativa desde el 45 % hasta el 95 % y manteniendo la muestra al 95 % de HR durante 10 horas (véase la FIG. 24A y la FIG. 24B). Se registró una captación de agua del 18 % entre 85-95 % de HR. Sin embargo, después del envejecimiento al 95 % de HR durante 2 horas, se observó una pérdida de peso de aproximadamente 12 %. Este acontecimiento se atribuyó a la recristalización del monohidrato (forma de referencia 1) en el 2,5 hidrato (forma 3). El 2,5 hidrato (forma 3) se recuperó después de este análisis de DVS, lo que confirmó que el monohidrato (forma de referencia 1) se convirtió en el 2,5 hidrato (forma 3) a niveles de humedad relativa superiores al 85 % (véase la FIG. 25).

Se realizó un análisis de DVS para investigar la conversión de forma sólida que ocurrió tras la desorción. La humedad relativa varió de 45-95-0 % de HR con envejecimiento durante 5 horas a 0 % de HR. El perfil de higroscopicidad fue similar al previamente obtenido. El sólido recuperado analizado por HT-XRPD fue el 2,5 hidrato (forma 3) con una pequeña contaminación del hemihidrato (forma de referencia 10). Pareció que el hemihidrato (forma de referencia 10) se formaba cuando se alcanzaba el 0 % de HR. Sin embargo, esta forma fue físicamente inestable y en condiciones ambiente se convirtió en el 2,5 hidrato (forma 3).

Análisis de XRPD a temperatura y humedad variables de la forma 1 de polimorfo

Se analizó diclorhidrato monohidrato de pracinostat (forma de referencia 1) por XRPD a humedad variable para investigar con más detalle la dinámica de la conversión de formas tras la exposición a niveles de humedad relativa variable. El método analítico se describe en el presente documento.

La XRPD a humedad variable no mostró ninguna conversión de forma sólida entre 10-85 % de HR a 30 °C (véase la FIG. 26). El controlador de humedad de XRPD no puede alcanzar niveles de humedad relativa por encima del 85 % de HR. Por lo tanto, la conversión del monohidrato (forma de referencia 1) en el 2,5 hidrato (forma 3) que ocurre a HR superior al 85 % en el DVS no fue visible en este experimento. La condición más seca (HR<10 %) se alcanzó tras aumentar la temperatura hasta 45 °C. Esta condición se mantuvo durante 1 hora. No se observaron cambios significativos a este bajo nivel de humedad relativa, excepto por un pequeño desplazamiento en los picos de difracción (véase la FIG. 27). Este desplazamiento indicó que la celda cristalina se había encogido lo más probablemente debido a una pérdida de agua parcial. Tan pronto como la humedad relativa aumentó al 10 %, la celdilla volvió a sus dimensiones iniciales.

El experimento de XRPD a humedad variable indicó que el diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) fue físicamente estable en condiciones de humedad relativa entre 10-85 % de HR a 30 °C.

Ejemplo 5: Evaluación de polimorfos**Estudios de ciclado térmico**

- 5 Se prepararon suspensiones de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma de referencia 1) y 2,5 hidrato (forma 3) en 12 sistemas de de disolventes relevantes para el proceso. Las suspensiones se sometieron a ciclos entre 5 °C y 50 °C, seguido por envejecimiento a 25 °C durante 72 horas. Las mezclas se sometieron a un perfil de temperatura como se presenta en la FIG. 52. Tras completarse el tiempo de incubación, los sólidos se recogieron, se secaron en condiciones ambiente y se secaron a bajo vacío antes de ser analizados por HT-XRPD. Todos los sólidos medidos se expusieron a condiciones de envejecimiento acelerado (2 días a 40 °C/70 % de HR), seguido por re-análisis por HT-XRPD.

La forma 3 de 2,5 hidrato se encontró en la mayoría de los experimentos de ciclado térmico. En la mayoría de las mezclas de metanol/agua probadas, la forma 3 de 2,5 hidrato parece ser la forma más estable. Sin embargo, en metanol puro, se obtuvo el monohidrato (forma de referencia 1).

En etanol, absoluto o extraseco, la forma de referencia de monohidrato 1 se transformó en la forma de referencia anhidra 9 y la forma 3 de 2,5 hidrato se convirtió en la forma de referencia de monohidrato 1. En casi todas las mezclas de etanol/agua, la forma 3 de 2,5 hidrato es la forma más estable.

Después de las condiciones de envejecimiento aceleradas aplicadas durante 2 días, todas las muestra de la forma de referencia 1 de monohidrato y la forma de referencia 9 anhidra se habían convertido en la forma 3 de 2,5 hidrato. Una representación gráfica de los resultados obtenidos en estos experimentos de ciclado térmico en diferentes mezclas de agua se presenta en la FIG. 28 y la FIG. 29.

Estudios de suspensión a largo plazo

- Se llevaron a cabo experimentos de conversión de suspensión a largo plazo preparando suspensiones de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) y monohidrato (forma de referencia 1) en 12 disolventes diferentes y mezclas de disolventes. Se administraron aproximadamente 30 mg de la forma específica en vial de HPLC habitual y alícuotas de 100 µl de disolvente hasta que se formó una suspensión. Las suspensiones se agitaron durante 2 semanas a temperatura ambiente y durante 1 semana a 50 °C. Los sólidos se aislaron de las mezclas madre y se analizaron por HT-XRPD después de un secado suave en condiciones ambiente (ambiente) y después de un secado exhaustivo a vacío (vacío). Todos los sólidos se expusieron a condiciones de envejecimiento acelerado (2 días a 40 °C/70 % de HR) y se volvieron a analizar por HT-XRPD.

En la mayoría de los experimentos realizados en mezclas de etanol/agua, se obtuvo la forma 3 de 2,5 hidrato. Sin embargo, en ausencia de agua a ambas temperaturas, se encontró la forma de referencia 9 anhidra. A 50 °C, se encontró la forma trihidratada (forma de referencia 2) en mezclas de agua que contenían 50 % de agua.

La forma de referencia 1 de monohidrato se transformó en el 2,5 hidrato (forma 3) en todas las mezclas de etanol/agua y de metanol/agua en condiciones ambiente. Cuando no estuvo presente agua en el sistema de disolventes, se observó la conversión en la forma de referencia 9 anhidra. La forma de referencia 1 de monohidrato se aisló en mezclas de etanol/agua que contenían menos del 5 % de agua a 50 °C y en metanol puro en condiciones ambiente. La forma de referencia 2 trihidratada se encontró otra vez en mezclas de metanol/agua y de etanol/agua que contenían 50 % de agua.

La forma de referencia 1 de monohidrato disuelta en casi todas las mezclas de metanol/agua a 50 °C que tras la evaporación condujeron a diferentes formas sólidas, concretamente a la forma de referencia 2 de trihidrato, la forma de referencia 4 de 1,5 hidrato o la forma 3 de 2,5 hidrato.

No se apreciaron cambios significativos tras el secado de los sólidos a vacío. La forma de referencia 2 de trihidrato parece ser físicamente inestable y tras el secado se convirtió en la forma 3 de 2,5 hidrato. Después de la exposición a condiciones de estrés durante 2 días, todas las formas sólidas se convirtieron en el 2,5 hidrato (forma 3).

Una representación gráfica de la forma sólida obtenida en los diferentes sistemas de disolventes se presenta en la FIG. 30 y la FIG. 31.

Estudios de desolvatación

- Se ha informado del uso de equilibrado con disolventes de hidratos en disolventes de alto punto de ebullición como un método de obtención de formas desolvatadas. Las suspensiones de diclorhidrato 2,5 hidrato (forma 3) y monohidrato (forma de referencia 1) de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida se equilibraron a 125 °C en cuatro disolventes de alto punto de ebullición durante dos días. Los experimentos empezaron con aproximadamente 50 mg de material y 100 µl de disolvente. Después del equilibrado, los sólidos se

aislaron de las disoluciones por centrifugación. Se dejó que los sólidos se secaran en condiciones ambiente antes de que se realizara el análisis de HT-XRPD. Los sólidos húmedos se analizaron por HT-XRPD inmediatamente para evitar la hidratación en condiciones ambiente o a vacío.

- 5 La Tabla 13 presenta las formas sólidas como se evalúa por HT-XRPD de experimentos de desolvatación iniciados con la forma 3.

Tabla 13

Disolvente	Sólidos después del perfil de T	Concentración (mg/ml)	Forma en ambiente	Forma en AAC* ambiente
Anisol	Sí	525	Mono	2,5
Cumeno	Sí	519	Mono	2,5 + Mono
p-Xileno	Sí	563	Mono	2,5
N-Metil-2-pirrolidona	Sí	504	Mono	2,5

*ACC: Condiciones de envejecimiento acelerado

- 10 La Tabla 14 presenta las formas sólidas como se evalúa por HT-XRPD de experimentos de desolvatación iniciados con la forma de referencia 1.

Tabla 14

Disolvente	Sólidos después del perfil de T	Concentración (mg/mL)	Forma en ambiente	Forma en AAC* ambiente
Anisol	Sí	245,5	Mono	2,5
Cumeno	Sí	254	Mono	2,5
p-Xileno	Sí	265,5	Mono	2,5
N-Metil-2-pirrolidona	Sí	248,5	Sin sólidos	N/A

*ACC: Condiciones de envejecimiento acelerado

- 15 Los experimentos de desolvatación en diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (forma 3) condujeron en todos los casos a la forma de referencia 1 monohidratada. La forma de referencia 1 de diclorhidrato monohidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida no cambió con el tiempo de equilibrado. Después de la exposición a condiciones de envejecimiento acelerado, la forma de referencia 1 de monohidrato obtenida se convirtió en la forma 3 de 2,5 hidrato.

Estudios de suspensión competitivos

Se empezaron experimentos de conversión de suspensión con cantidades equimolares de la forma 3 de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y la forma de referencia 1 de monohidrato. Se administraron aproximadamente 50 mg de cada forma sólida en un vial de HPLC habitual, seguido por adición de disolvente.

Se realizaron experimentos de suspensión competitivos en mezclas de etanol/agua y mezclas de metanol/agua dentro de un intervalo de actividad del agua de 0-0,2. Se administraron aproximadamente 50 mg de cada forma sólida de diclorhidrato de pracinostat 2,5 hidrato y monohidrato en viales de HPLC de 1,8 ml. Se añadieron alícuotas de 100 µl de las diferentes mezclas de agua hasta que aproximadamente la mitad de la cantidad de sólido estuvo en solución. Posteriormente, los viales se agitaron durante una semana a 5 °C, 21 °C y 50 °C. Tras completarse el tiempo de equilibrado, los sólidos se separaron de los líquidos por centrifugación. Los sólidos se secaron en condiciones ambiente (ambiente) y se secaron a vacío (vacío) antes del análisis de HT-XRPD. Todas las muestras sólidas se expusieron a condiciones de envejecimiento acelerado (40 °C y 70 % de HR) durante dos días (AAC). El contenido de agua en la fase líquida se determinó por el análisis de Karl Fischer.

En la FIG. 32 y la FIG. 33, se representa la designación de forma sólida en las diferentes temperaturas de suspensión frente al contenido de agua determinado para cada sistema de disolventes.

El estudio de estabilidad termodinámica de las formas sólidas de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en etanol/agua mostró que la forma de referencia 1 monohidratada es la forma termodinámicamente más estable en un intervalo muy limitado de actividad de agua: A 5 °C cuando el contenido de agua en el sistema de disolventes es inferior al 2 %; en condiciones ambiente parece que la forma anhidra (forma de referencia 9) y de monohidrato (forma de referencia 1) están coexistiendo en el mismo intervalo de contenido de agua (2,5 % de agua); a temperaturas elevadas cuando el contenido de agua es entre 2-4 % de agua.

La forma de referencia 9 anhidra fue la forma más estable en condiciones ambiente en mezclas de etanol/agua que contienen menos del 2,5 % de agua. A 50 °C, esta forma parece ser estable en mezclas que contienen menos del 1,5 % de agua en la mezcla.

La forma 3 de 2,5 hidrato se obtuvo en mezclas de etanol/agua que contenían por encima del 3 % de agua en condiciones ambiente. A temperatura inferior a la ambiente, el contenido de agua en la mezcla de disolventes necesita ser superior al 2 %.

Las mezclas de metanol/agua condujeron en la mayoría de los casos a disoluciones transparentes, que después de la evaporación produjeron la forma 3 de 2,5 hidrato. A 5 °C, la forma de referencia 1 monohidratada parece ser la forma más estable en todas las mezclas de metanol/agua que contienen menos del 6 % de agua.

Ejemplo de referencia 6: Análisis de la forma de referencia 9 de polimorfo anhidra

Difracción de rayos X de polvo de la forma de referencia 9

Se registró HR-XRPD de la forma de referencia 9 anhidra de diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida obtenida (obtenida en los experimentos de conversión de suspensión en etanol extraseco) (véanse las FIG. 37 y 38). Los parámetros de la celdilla determinados se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15

Código de identificación	Forma de referencia 9 anhidra
Fórmula empírica	$C_{20}H_{32}N_4O_2^+ \cdot 2Cl^-$
Fw	431,40
T [K]	296(2)
λ [Å]	1,54056
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de la celdilla unidad	
a [Å]	8,9892(2)
b [Å]	11,3280(2)
c [Å]	22,1009(4)
β [°]	102,5527(8)
V [Å ³]	2196,74(6)
Z (Z')	4(1)
D _c [g/cm ³]	1,304
D _c [g/cm ³]	
Tamaño capilar [mm ²]	0,3 x 8
Tamaño de etapa 2 θ [°]	0,016
N.º de etapas	2408
Tiempo por etapa [s]	10
Intervalo 2 θ [°]	3,5 → 41,5
R _{exp}	1,59
R _{wp}	2,11
R _p	1,60
GOF	1,33
R _{Brag}	0,06
Contenido amorfo [%]	No determinado
Impurezas [%]	~0,1 %

Análisis térmicos de la forma de referencia 9

Se realizó el análisis de DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con la forma de referencia 9 de polimorfo según los métodos descritos en el presente documento. Se observó una única endoterma a 191,8 °C, seguido por un evento exotérmico a 204,9 °C atribuido a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato (véase la FIG. 39). El análisis de TGA/SDTA y de TGMS de la forma de referencia 9 anhidra indicó que no hubo pérdida de masa significativa antes de la descomposición térmica (véanse la FIG. 40A y la FIG. 40B). Este comportamiento térmico confirmó la naturaleza anhidra de esta forma.

Ejemplo 7: Análisis de la forma de referencia 2 de polimorfo de trihidrato

Difracción de rayos X de polvo de la forma de referencia 2

Se registró HT-XRPD de la forma 2 obtenida de diclorhidrato trihidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (obtenida en los experimentos de conversión de suspensión en la forma de referencia 1 de monohidrato en metanol/agua (75/25) a 50 °C). La FIG. 41 representa la superposición de patrones

de HT-XRPD de forma de referencia 2 y la forma 3.

Análisis térmicos de la forma de referencia 2

- 5 Se realizó el análisis de DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con la forma de referencia 2 de polimorfo según los métodos descritos en el presente documento. Se observó una primera endoterma ancha a 80,3 °C, seguido por dos endotermas pequeñas a 116,9 °C y 146,0 °C. Siguió un evento exotérmico a 200,7 °C, que se atribuyó a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato (véase la FIG. 42). Se realizó el análisis de TGA/SDTA y de TGMS de la forma de referencia 2 anhidra. La señal de TGA indicó una pérdida de masa de 10,5 %
10 que basándose en la señal de EM se puede atribuir al agua (10,5 % de agua corresponde a 2,8 moléculas de agua por molécula de API) (véanse las FIG. 43A y FIG. 43B). Este evento térmico confirmó la naturaleza de trihidrato de esta forma.

Ejemplo de referencia 8: Análisis de la forma de referencia 4 de polimorfo de 1,5 hidrato

Difracción de rayos X de polvo de la forma de referencia 4

- Se registró HT-XRPD de la forma de referencia 4 de diclorhidrato 1,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida obtenida (obtenida en los experimentos de conversión de suspensión en la forma 3 de 2,5 hidrato en etanol en condiciones ambiente durante 2 horas). La FIG. 44 representa la superposición de patrones de HT-XRPD de la forma de referencia 4 y la forma 3.

Análisis térmicos de la forma de referencia 4

- 25 Se realizó el análisis de DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con la forma de referencia 4 de polimorfo según los métodos descritos en el presente documento. Se observó una primera endoterma a 136,3 °C, seguido por una segunda endoterma a 156,8 °C. Siguió un evento exotérmico a 200,0 °C, que se atribuyó a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato (véase la FIG. 45). Se realizó el análisis de TGA/SDTA y de TGMS de la forma de referencia 4 anhidra. La señal de TGA indicó una pérdida de masa del 6,1 % que basándose en la señal de EM se puede atribuir al agua y al etanol (1,6 moléculas de agua o 0,6 moléculas de etanol por molécula de API) (véanse las FIG. 46A y la FIG. 46B).

Ejemplo de referencia 9: Análisis de la forma de referencia 7 de polimorfo de solvato de hemietanol (0,5 etanol)

Difracción de rayos X de polvo de la forma de referencia 7

- Se registró HT-XRPD de la forma de referencia 7 de diclorhidrato solvato de hemietanol de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida obtenida y la forma de referencia 8 de sólidos húmedos (obtenida en el sólido húmedo después de 20 horas de suspensión de la forma 3 en etanol absoluto en condiciones ambiente después del secado de los sólidos húmedos durante 2 horas a 10 mbar). La FIG. 47 representa la superposición de patrones de HT-XRPD de la forma de referencia 7, la forma de referencia 8 y la forma 3.

Análisis térmicos de la forma de referencia 7

- 45 Se realizó el análisis de TGA/SDTA y de TGMS de la forma de referencia 7 de solvato de hemietanol. Se observó una pérdida de masa del 5,1 % en el intervalo de temperatura de 25-180 °C. Esta pérdida de masa corresponde a 0,5 moléculas de etanol por molécula de API (véase la FIG. 48A y la FIG. 48B).

Ejemplo de referencia 10: Análisis de la forma de referencia 10 de polimorfo de hemihidrato (0,5 agua)

Difracción de rayos X de polvo de la forma de referencia 10

- Se registró HT-XRPD de la forma de referencia 10 de diclorhidrato hemihidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida obtenida (obtenida por liofilización de una solución acuosa). La FIG. 49 representa la superposición de patrones de HT-XRPD de la forma de referencia 10 y la forma 3.

Análisis térmicos de la forma de referencia 10

- 60 Se realizó el análisis de DSC con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con la forma de referencia 10 de polimorfo según los métodos descritos en el presente documento. Se observó una primera endoterma a 146,0 °C seguido por un evento exotérmico a 199,9 °C, que se atribuyó a la descomposición térmica de la sal de clorhidrato (véase la FIG. 50). Se realizó el análisis de TGA/SDTA y de TGMS de la forma de referencia 10 de hemihidrato. Se observó una pérdida de masa del 2,6 % en el intervalo de temperatura 25-160 °C. Esta pérdida de masa
65 corresponde a 0,5 moléculas de agua por molécula de API (véase la FIG. 51A y la FIG. 51B).

Ejemplo 11: Técnicas analíticas**Difracción de rayos X de polvo de alto rendimiento**

- 5 Se montaron placas en un sistema de difracción de detector de área general (GADDS) de Bruker equipado con un detector de área de gases VANTEC-500 corregido para la intensidad y variaciones geométricas. La calibración de la exactitud de la medición (posición de picos) se realizó usando la norma SRM1976 de NIST (corindón).

10 La recogida de datos se llevó a cabo a temperatura ambiente usando radiación monocromática de $\text{CuK}\alpha$ en la región 2 θ entre 1,5° y 41,5°, que es la parte más distintiva del patrón de XRPD. El patrón de difracción de cada pocillo se recogió en dos intervalos 2 θ (1,5° ≤ 2 θ ≤ 21,5° para el primer marco, y 19,5° ≤ 2 θ ≤ 41,5° para el segundo) con un tiempo de exposición de 90 s para cada marco. No se aplicó resta de fondo o suavizado de la curva a los patrones de XRPD.

- 15 El material de vehículo usado durante los análisis de XRPD fue transparente a los rayos X y solo contribuyó ligeramente al fondo.

Difracción de rayos X de polvo de alta resolución

20 Se recogieron los datos de polvo en un difractómetro D8 Advance usando radiación de $\text{Cu K}\alpha_1$ (1,54016 Å) con un monocromador de germanio a temperatura ambiente. Los datos se recogieron en modo de 2 θ solo (barrido del detector) desde 4 hasta 45° (2 θ), usando una anchura de etapa de 0,016°, midiendo durante 3426,5 segundos por etapa usando un detector LynxEye de estado sólido. La muestra se midió en un capilar de vidrio de 8 mm de largo con 0,5 mm de diámetro externo. Se realizaron cálculos de Rietveld usando el paquete Topas 4-2.

25 En resumen, los sólidos fueron finamente triturados en un mortero con mano de mortero. Posteriormente se cortó un capilar de vidrio de boro (0,3 mm de diámetro) con el compuesto y se dispuso cuidadosamente en el difractómetro. Cada etapa se midió durante 0,05 segundos.

30 Se obtuvieron los parámetros de la celdilla, así como el sistema cristalino, usando el programa de indexado LSI-Index (Coelho, 2003; Coelho & Kern, 2005). Se seleccionó el grupo espacial basándose en las condiciones de reflexión, así como la simetría de la molécula. En este caso, debido a que el compuesto no es quirral ni el cristal tiene ninguna de las propiedades ópticas lineales en cada caso, se seleccionaron los grupos espaciales centrosimétricos. El cálculo de la densidad del cristal se basó en el peso molecular informado en la bibliografía, así como de mediciones de HPLC. Se refinaron los parámetros de la celdilla, la pureza, así como los parámetros del instrumento, usando el método de descomposición de patrones de polvo completos (Pawley). Se usaron los siguientes criterios de ajuste:

- $Y_{o,m}$ y $Y_{c,m}$ son los datos de cálculo observados y calculados, respectivamente, en el punto de datos m ,
- M el número de puntos de datos,
- P el número de parámetros,
- w_m la ponderación dada al punto de datos m que para las estadísticas de recuento viene dada por $w_m = 1/\sigma(Y_{o,m})^2$ donde $\sigma(Y_{o,m})$ es el error en $Y_{o,m}$,

45
$$R_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{M - P}{\sum w_m Y_{o,m}^2}}; R_{\text{wp}} = \sqrt{\frac{\sum w_m (Y_{o,m} - Y_{c,m})^2}{\sum w_m Y_{o,m}^2}}; R_p = \sqrt{\frac{\sum |Y_{o,m} - Y_{c,m}|}{\sum Y_{o,m}}}$$

$$GOF = \chi^2 = \frac{R_{\text{wp}}}{R_{\text{exp}}} = \sqrt{\frac{\sum w_m (Y_{o,m} - Y_{c,m})^2}{M - P}}$$

XRPD a temperatura y humedad variables

50 Para los experimentos a humedad y temperatura variables, se usó la cámara ANSYCO HT, instalada dentro del difractómetro del sistema D8 Advance (Bruker) diseñado con geometría de Bragg-Brentano y equipado con el detector de estado sólido LynxEye. La radiación usada para recoger los datos fue $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,54056$ Å) monocromatizado por cristal de germanio. El material se puso en un portamuestras fijo que se montó en el interior de la cámara.

55 **VH-XRPD:** La humedad se aplicó localmente y varió desde el 10 hasta el 85 % (punto de rocío). Los patrones se recogieron en el intervalo 4 - 41° 2 θ , con una etapa de 0,01571° 2 θ (para VH-XRPD) y tiempo de medición por etapa de 0,5 s (para la medición de la forma 3 de 2,5 hidrato) o 0,85 s (para la medición de la forma de referencia 1 de monohidrato). La recogida de datos se inició después de 15 min de estabilización de la humedad en cada etapa.

Todos los patrones se tomaron a 30 °C.

VT-XRPD: La tasa de variación de temperatura fue 10 °C/min y el tiempo de equilibrado, antes de empezar la recogida de datos a cada temperatura, fue 8 min. Los patrones se recogieron en el intervalo 4 - 41° 2 θ , con una etapa de 0,01573 °2 θ y un tiempo de medición por etapa de 1 s. El tiempo de recopilación de datos, por temperatura, fue 40 min.

Análisis térmico

Análisis de DSC: Se obtuvieron las propiedades de fusión de termogramas de DSC, se registraron con un instrumento DSC822e de flujo de calor (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). Se calibró el DSC822e para temperatura y entalpía con un trozo pequeño de indio (punto de fusión a 156,6 °C; $\Delta H_f = 28,45 \text{ J.g}^{-1}$). Las muestras se taparon en platillos habituales de 40 μl , se perforaron con un alfiler y se calentaron en DSC desde 25 °C hasta 300 °C, a una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹. Se usó gas N2 seco, a un caudal de 50 ml min⁻¹, para purgar el equipo de DSC durante la medición.

Análisis de TGMS: La pérdida de masa debido a la pérdida de disolvente o agua de los cristales se determinó por TGA/SDTA. Monitorización del peso de muestra, durante el calentamiento en un instrumento de TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza), que produjo una curva de peso frente a temperatura. Se calibró el TGA/SDTA851e con muestras de indio y aluminio. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio de 100 μl y se sellaron. Los sellos se perforaron con un alfiler y los crisoles se calentaron en el TGA desde 25 hasta 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹. Se usó gas N2 seco para el purgado. Los gases procedentes de las muestras de TGA se analizaron por un espectrómetro de masas Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Alemania). El último es un espectrómetro de masas de cuadrupolo, que analiza las masas en el intervalo de 0-200 uma.

Análisis de Karl Fischer

Se determina el contenido de agua por medio de una valoración coulombimétrica directa de Karl Fischer con un SI analytics TitroLine 7500 KF Trace equipado con un electrodo generador TZ 1753 con un diafragma. Como referencia, se usó el patrón HYDRANAL-Water Standard 1.0 Liquid con un contenido de agua de 1,0 mg/g (0,1 %) para validar el rendimiento del sistema.

Microscopía óptica electrónica de barrido

Se hicieron fotografías de microscopía electrónica de barrido con un microscopio Zeiss Sigma-300 equipado con una fuente de emisión de campo. En la imagen se indica qué detector se usó (después de la señal A). La distancia de trabajo (WD) y la tensión de aceleración usada (EHT) también se dan en la propia imagen.

Análisis de DVS

Las diferencias en la higroscopicidad (captación de humedad) de las diversas formas de un material sólido proporcionaron una medida de su estabilidad relativa a humedad relativa creciente. Se obtuvieron isotermas de sorción de humedad de muestras pequeñas usando un sistema DVS-1 de Surface Measurement Systems (Londres, GB); este instrumento es adecuado para su uso con tan solo algunos miligramos de muestra, con una exactitud de 0,1 μg . Se aplicaron varios perfiles de humedad como se describe en cada experimento individual. Las etapas consistieron en 10 % de HR. Se estableció el equilibrado de peso por etapa con un tiempo de mantenimiento mínimo de 1 hora (etapa de 10 % de humedad relativa). Al final de los experimentos de DVS, el material sólido recuperado se midió por HT-XRPD.

Método de HPLC analítica

Sistema de HPLC: Agilent 1200; detector 1: DAD establecido a 248 nm; detector 2: HP1100 EM/CLD en modo de barrido positivo.

Condiciones de HPLC: Temp. del inyector automático: 15 °C; columna: Waters Sunfire C18 (100 x 4,6 mm; 3,5 μm); temp. de la columna: 35 °C; celda de flujo: paso de 10 mm; gradiente: fase móvil A: fase de acetato de amonio 10 mM, fase móvil B: acetonitrilo calidad para EM/CL; flujo: 1,0 ml/min

Gradiente:	Tiempo [min]:	Eluyente A:	Eluyente B:
	0	90 %	10 %
	1	90 %	10 %
	6	10 %	90 %
	9	10 %	90 %
	10	90 %	10 %

Muestra: Concentración: aprox. 0,5 mg/ml; disolvente: acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (50:50 v/v); volumen de

inyección: 5 µl

La integridad del compuesto se expresa como un porcentaje de área del pico, calculado a partir del área de cada pico en el cromatograma, excepto el 'pico de inyección', y el área total de picos, del siguiente modo:

5

$$\text{Área del pico (\%)} = \frac{\text{área del pico}}{\text{área total de todos los picos}} \cdot 100 \%$$

El porcentaje de área del pico del compuesto de interés se emplea como una indicación de la pureza del componente en la muestra.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de diclorhidrato 2,5 hidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 6,46, 20,26 y 26,68 °2θ ± 0,1°2θ.
5
2. Un polimorfo cristalino según la reivindicación 1, **caracterizado** además **por** un pico en 22,27 °2θ ± 0,1°2θ.
3. Un polimorfo cristalino según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** además **por** al menos dos picos en 9,78, 16,57 o 19,58 °2θ ± 0,1°2θ.
10
4. Un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que es el mismo que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1.
5. Una composición farmacéutica sólida que comprende una cantidad eficaz de un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
15
6. Un proceso para la preparación de un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el proceso:
20
 - suspender diclorhidrato de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en acetoniitrilo;
 - calentar la suspensión a reflujo;
 - añadir agua hasta que la mezcla sea homogénea; y
 - precipitar el polimorfo cristalino en la solución.
25
7. Un polimorfo cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de tratamiento de cáncer.
8. Un polimorfo cristalino para su uso según la reivindicación 7, en donde el cáncer es quimiorresistente, resistente o insensible a la quimioterapia.
30
9. Un polimorfo cristalino para su uso según la reivindicación 8, en donde el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127 o una combinación de los mismos.
35
10. Un polimorfo cristalino para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, neuroblastoma, melanoma, o un tumor maligno hematológico.
11. Un polimorfo cristalino para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el cáncer es síndrome mielodisplásico (SMD).
40
12. Un polimorfo cristalino para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA).
45

FIG. 1

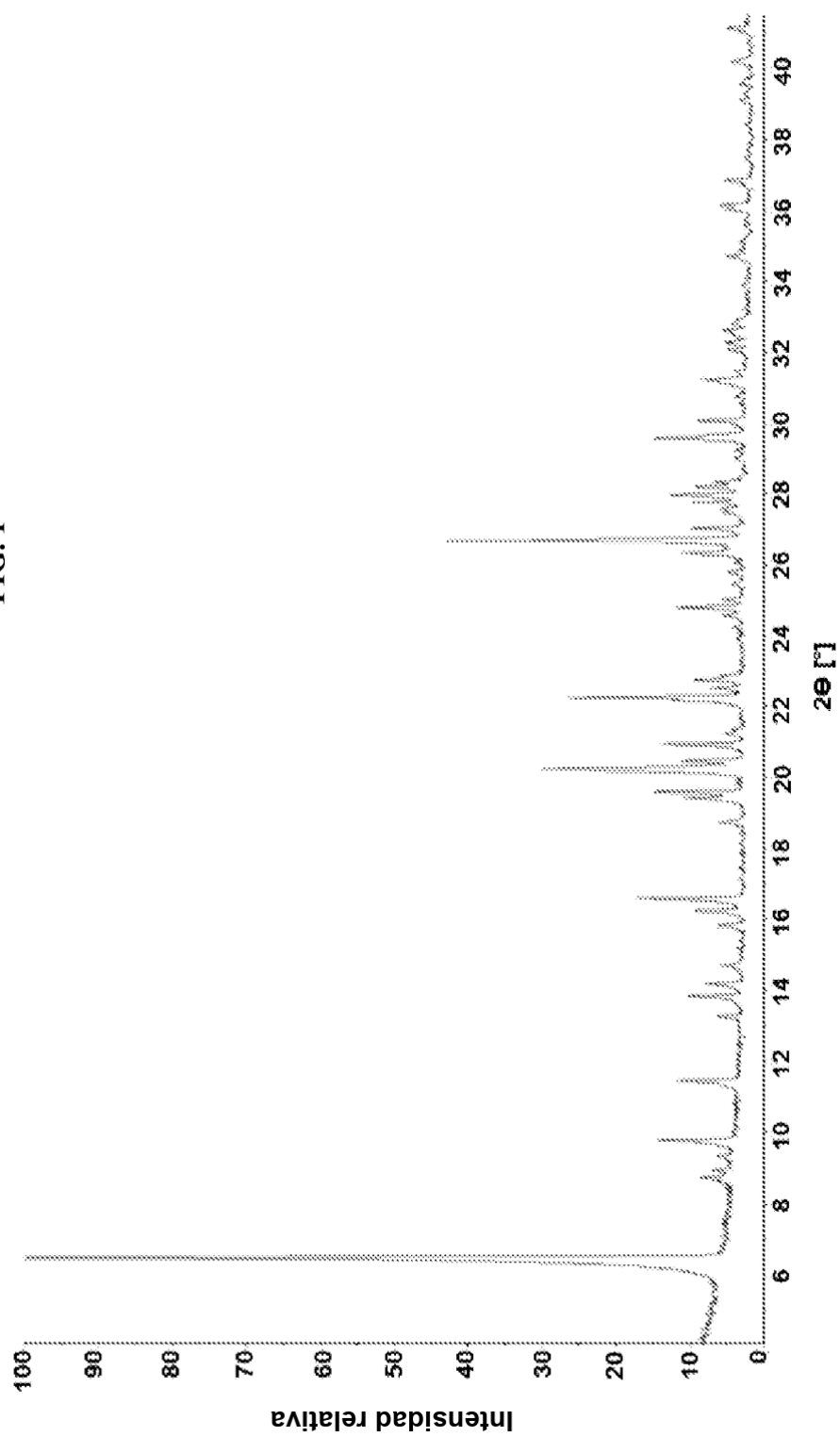


FIG. 2

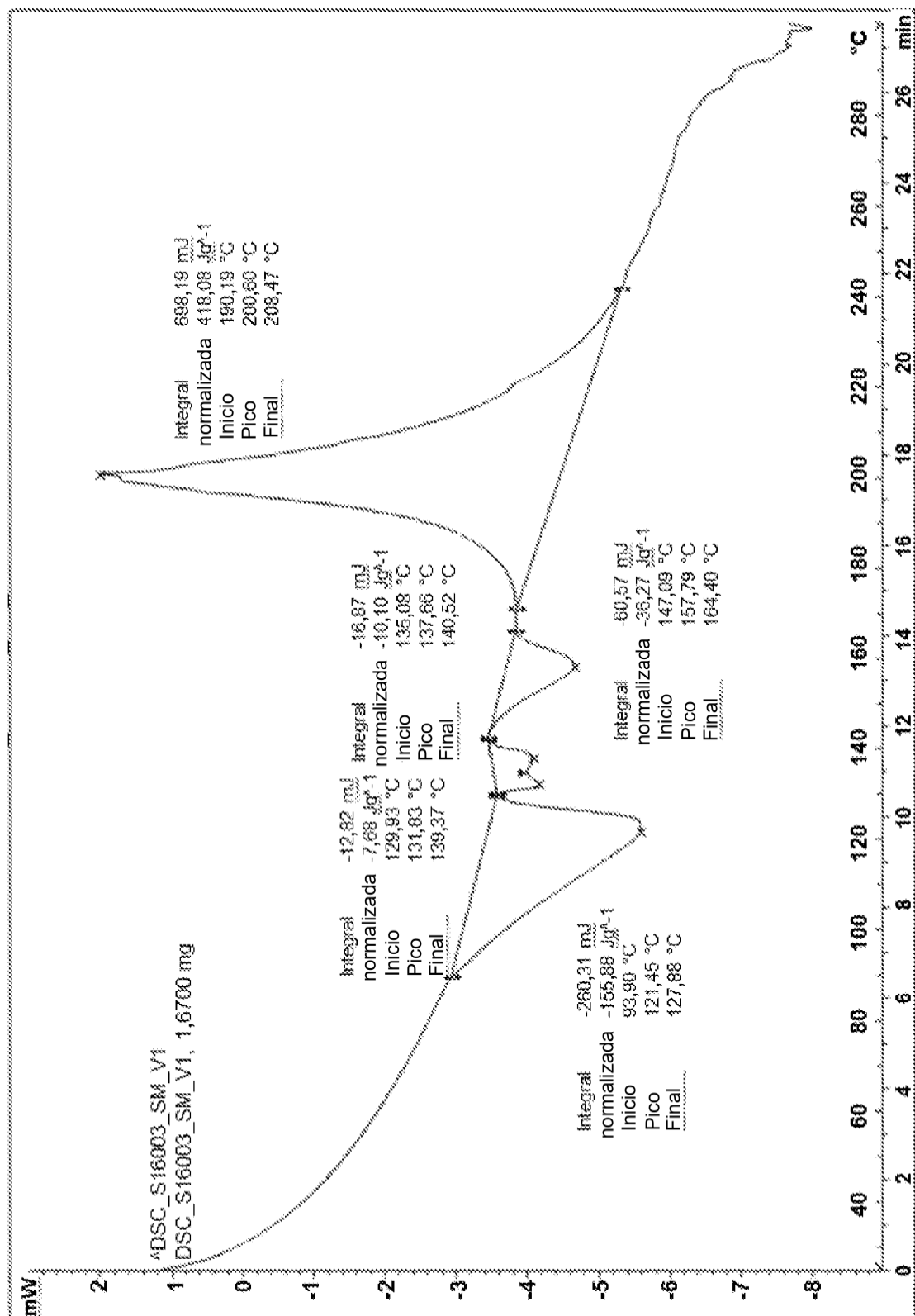


FIG. 3A

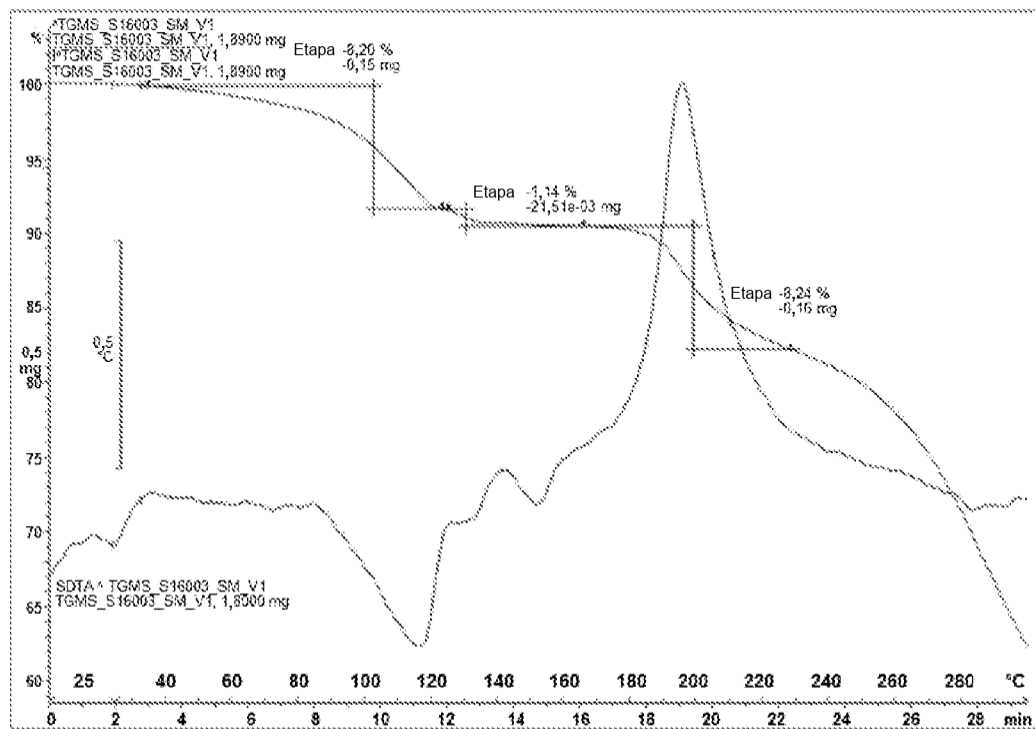


FIG. 3B

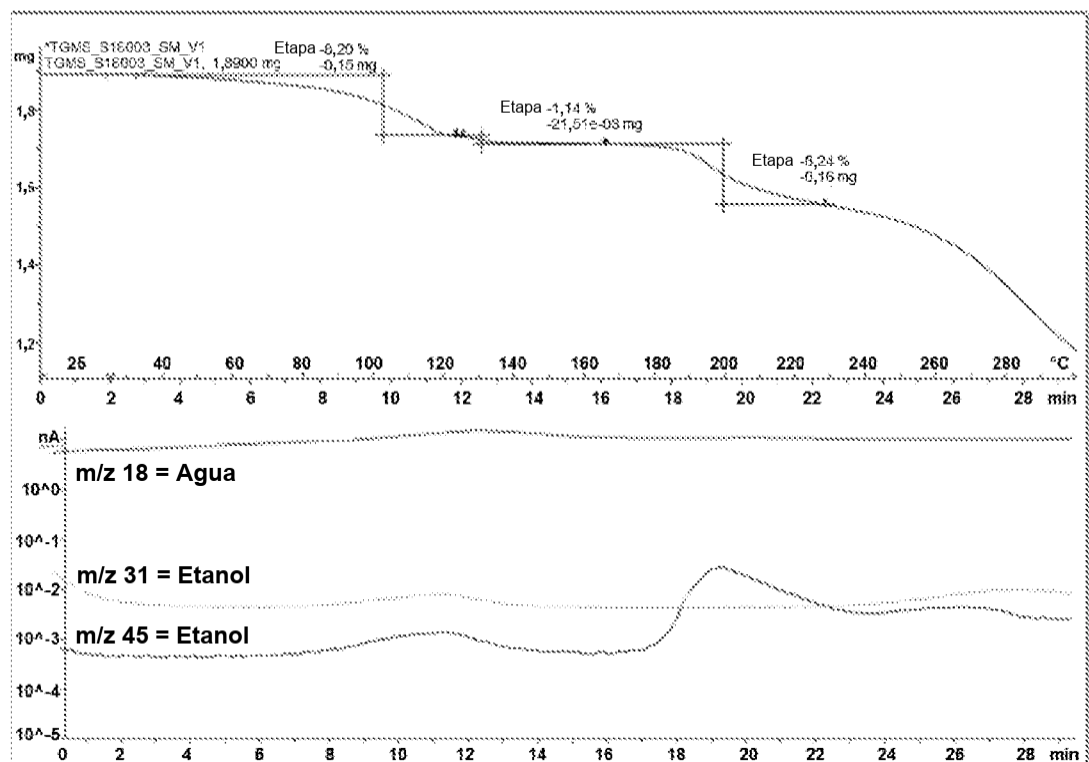


FIG. 4A

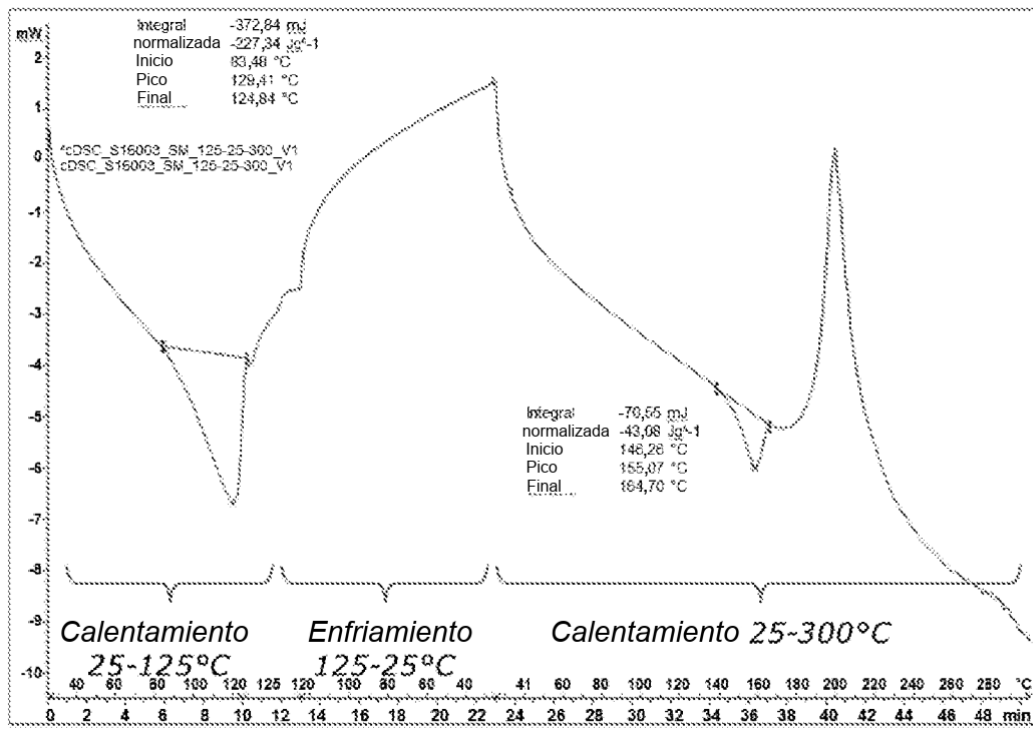


FIG. 4B

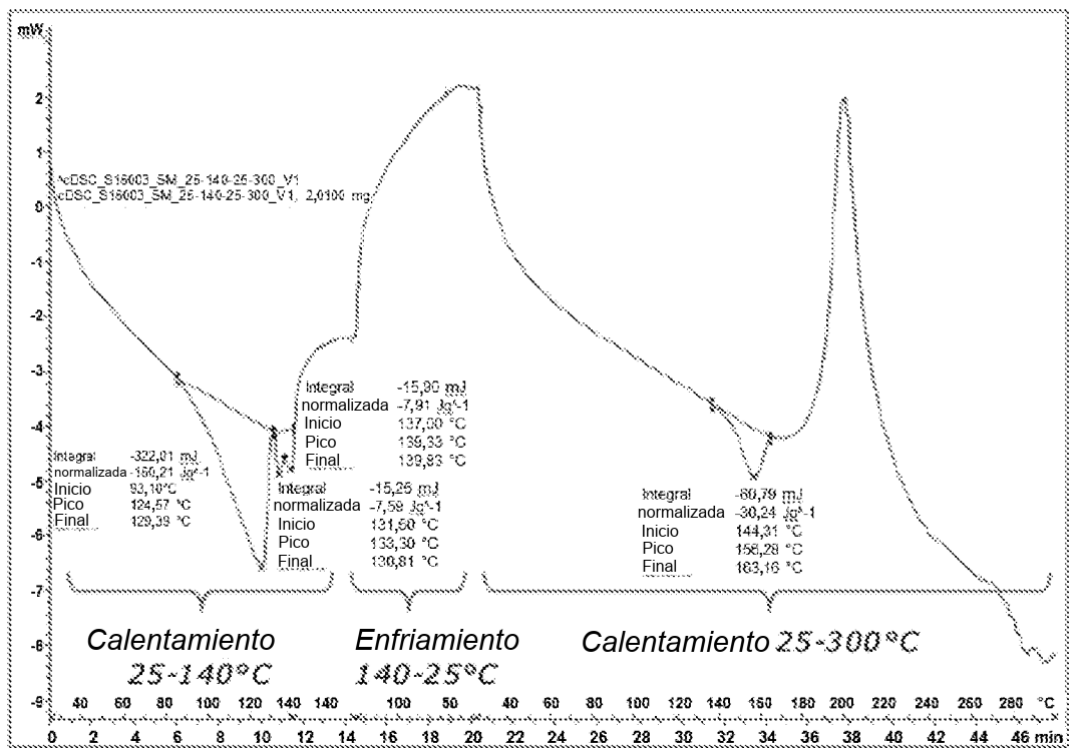


FIG. 5

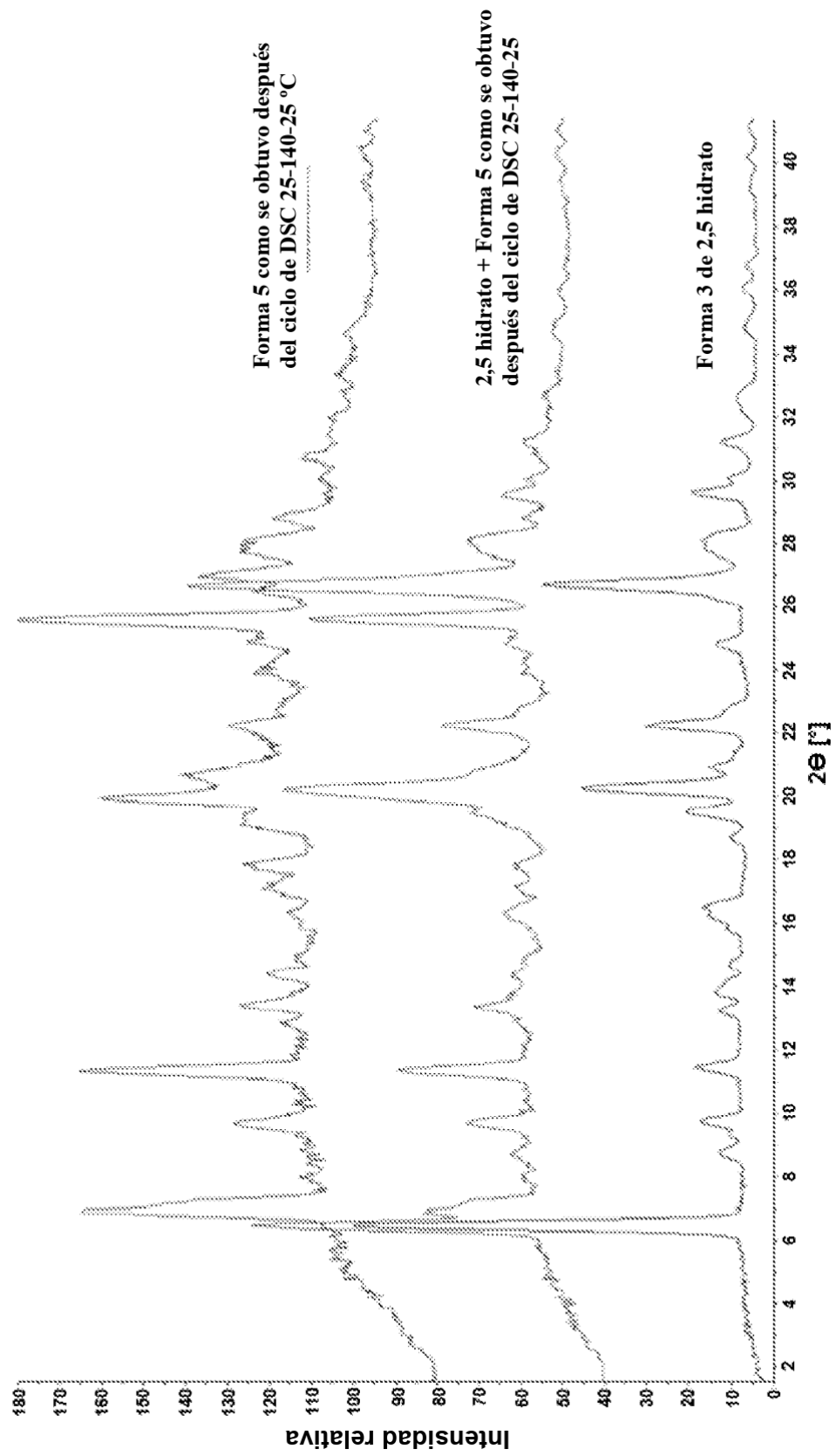
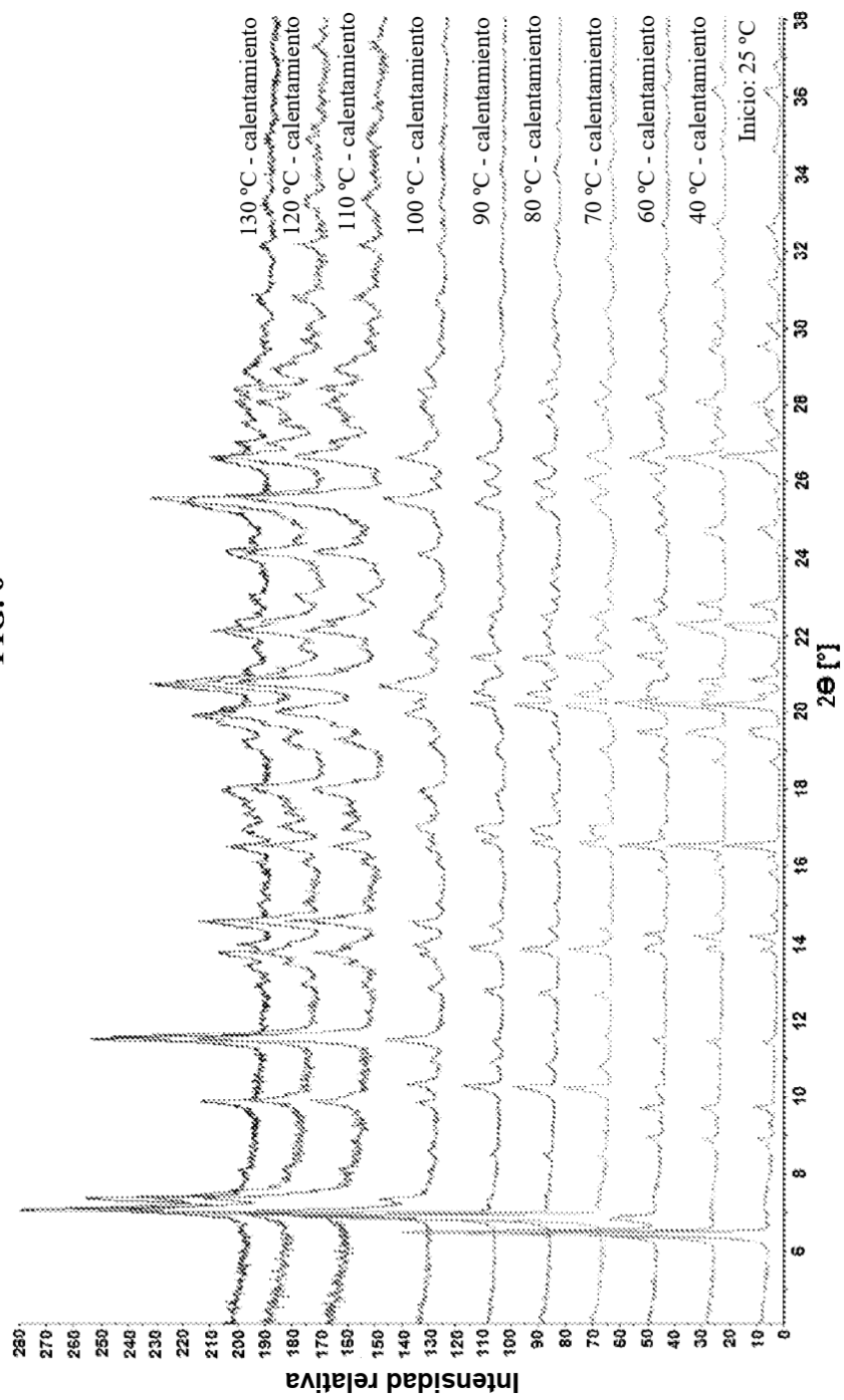


FIG. 6



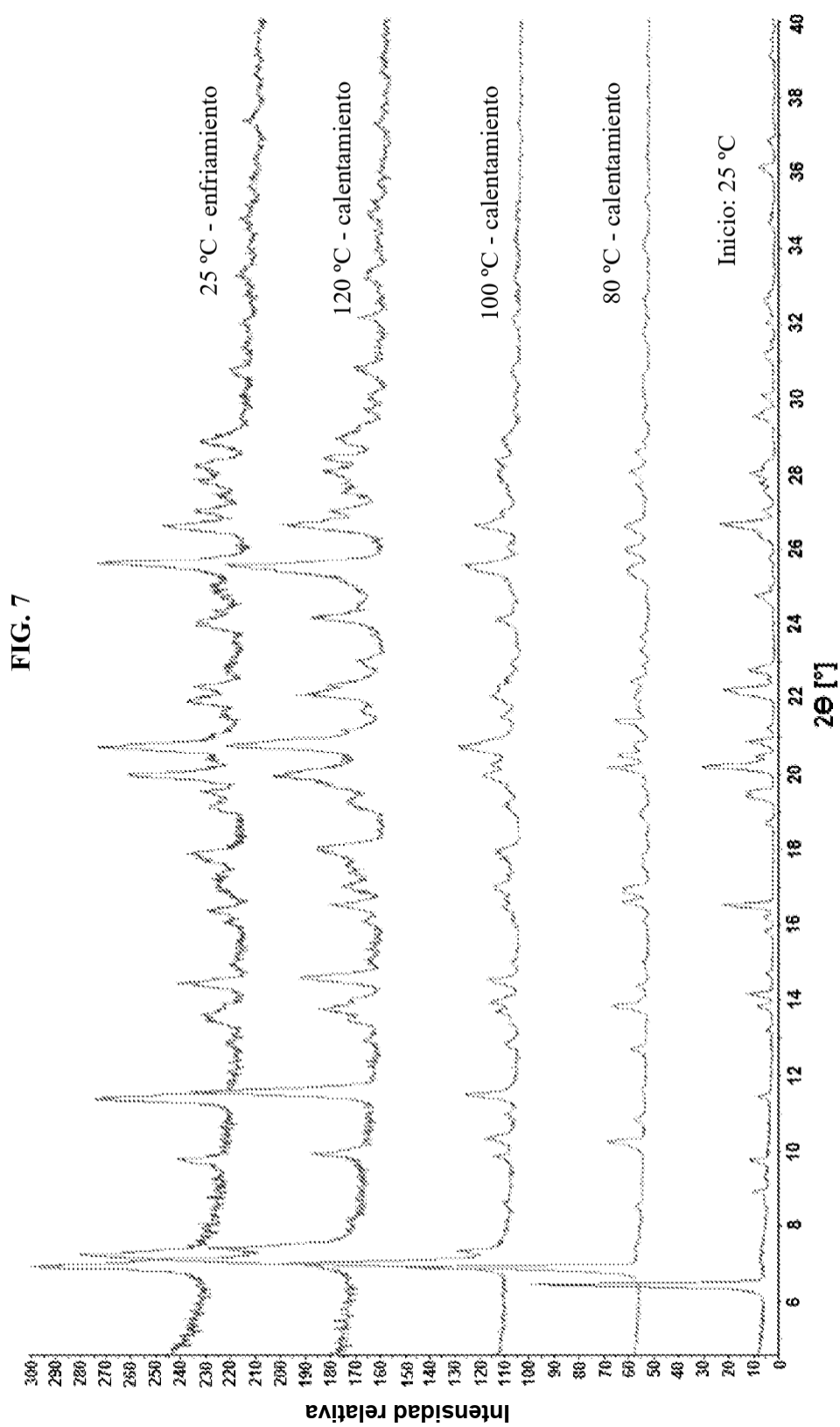


FIG. 8A

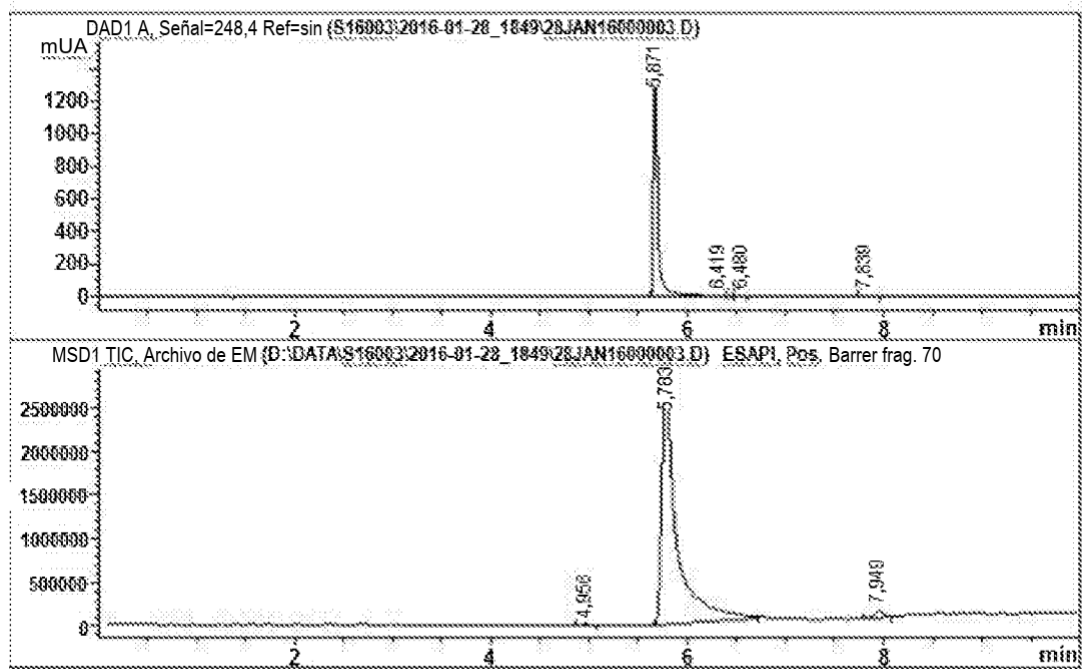


FIG. 8B

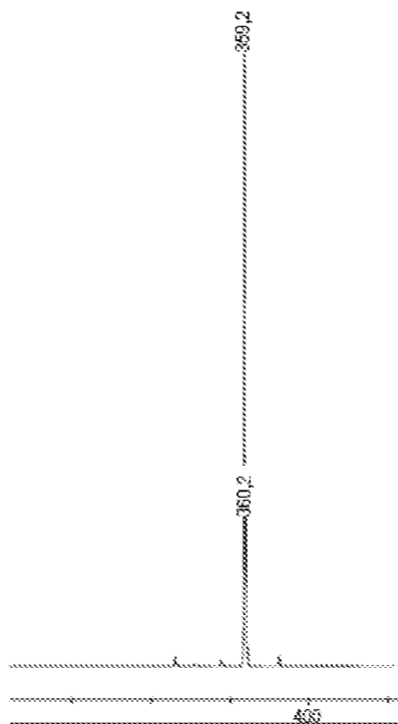


FIG. 9A

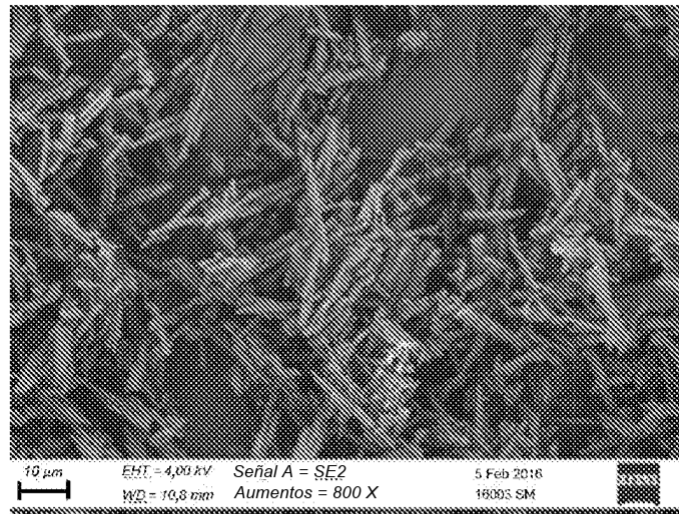


FIG. 9B

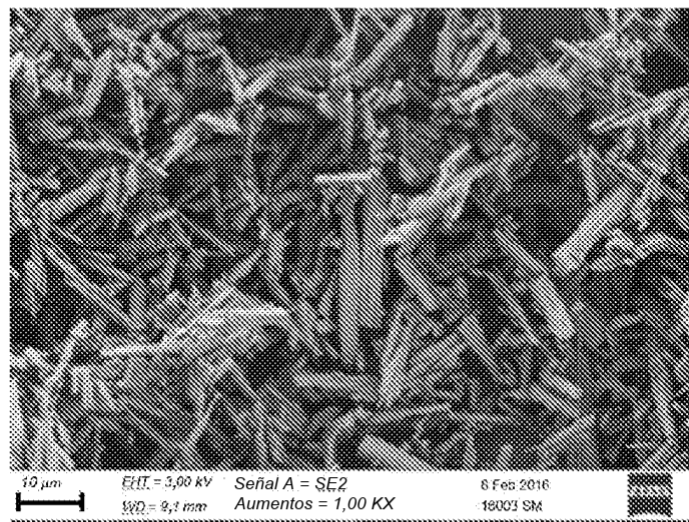


FIG. 9C

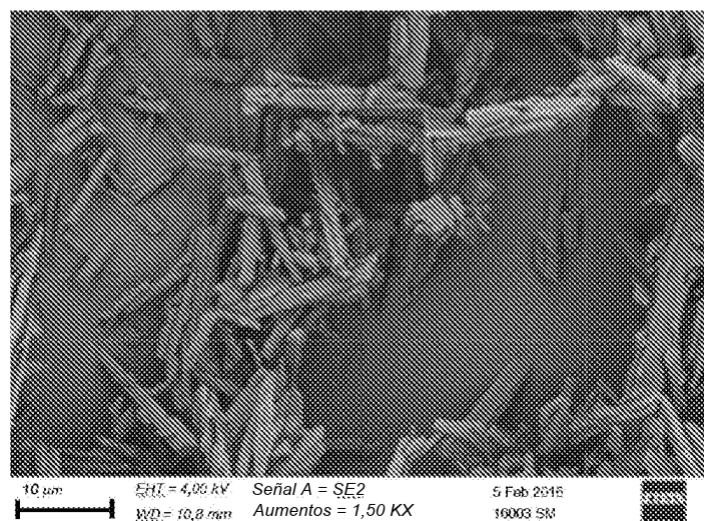


FIG. 10A

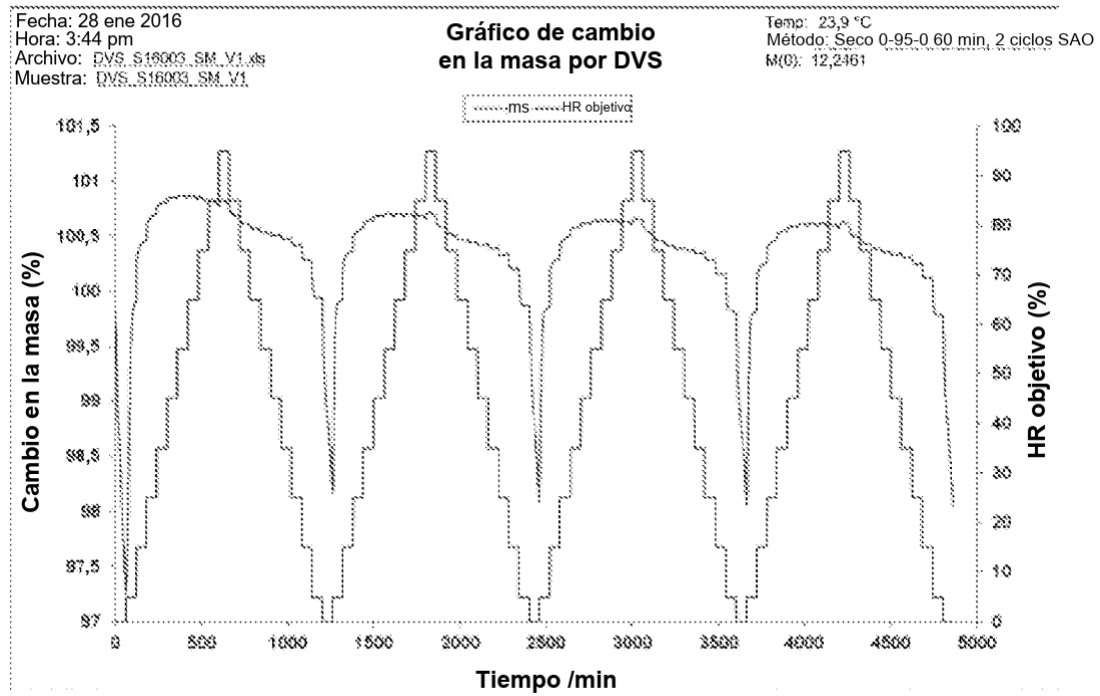


FIG. 10B

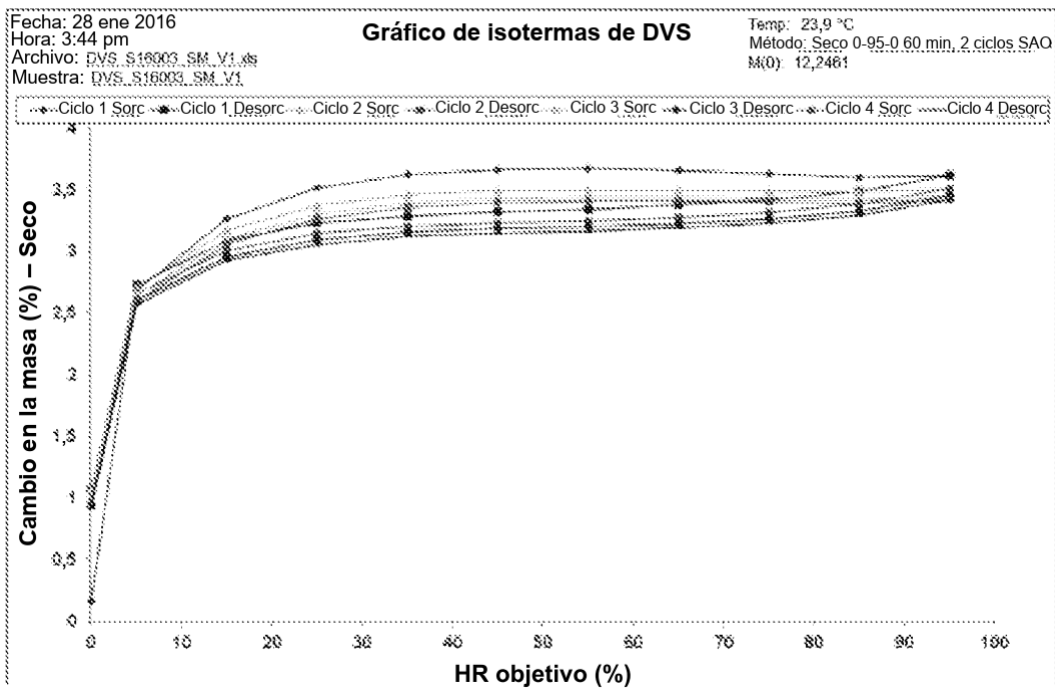


FIG. 11

**Gráfico de cambio
en la masa por DVS**

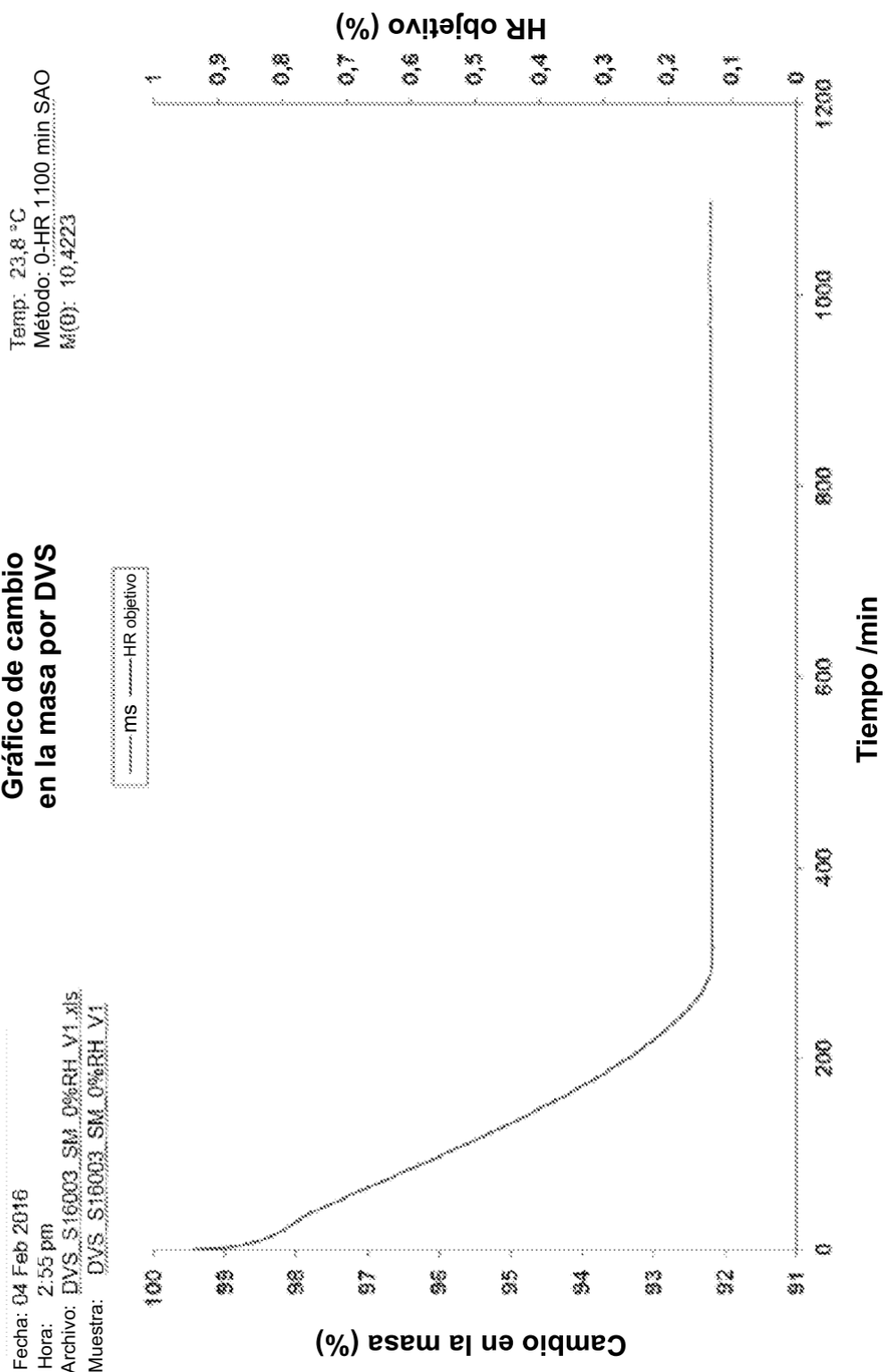


FIG. 12A

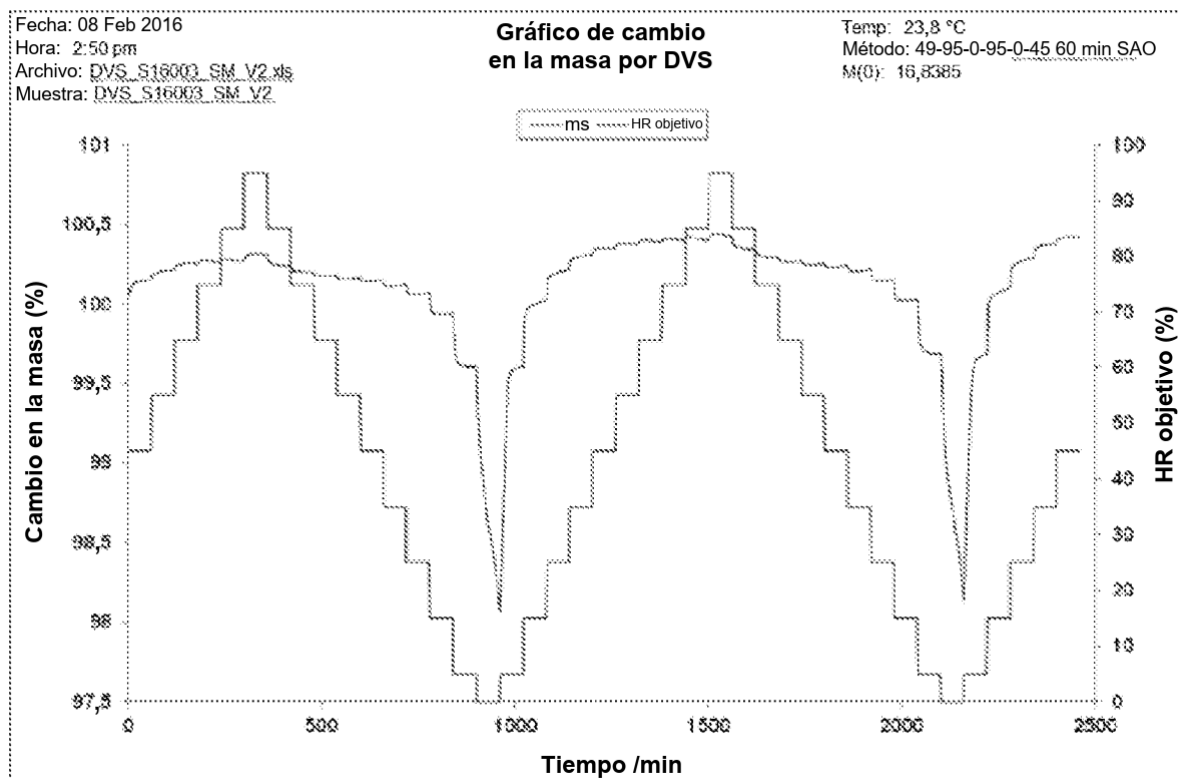
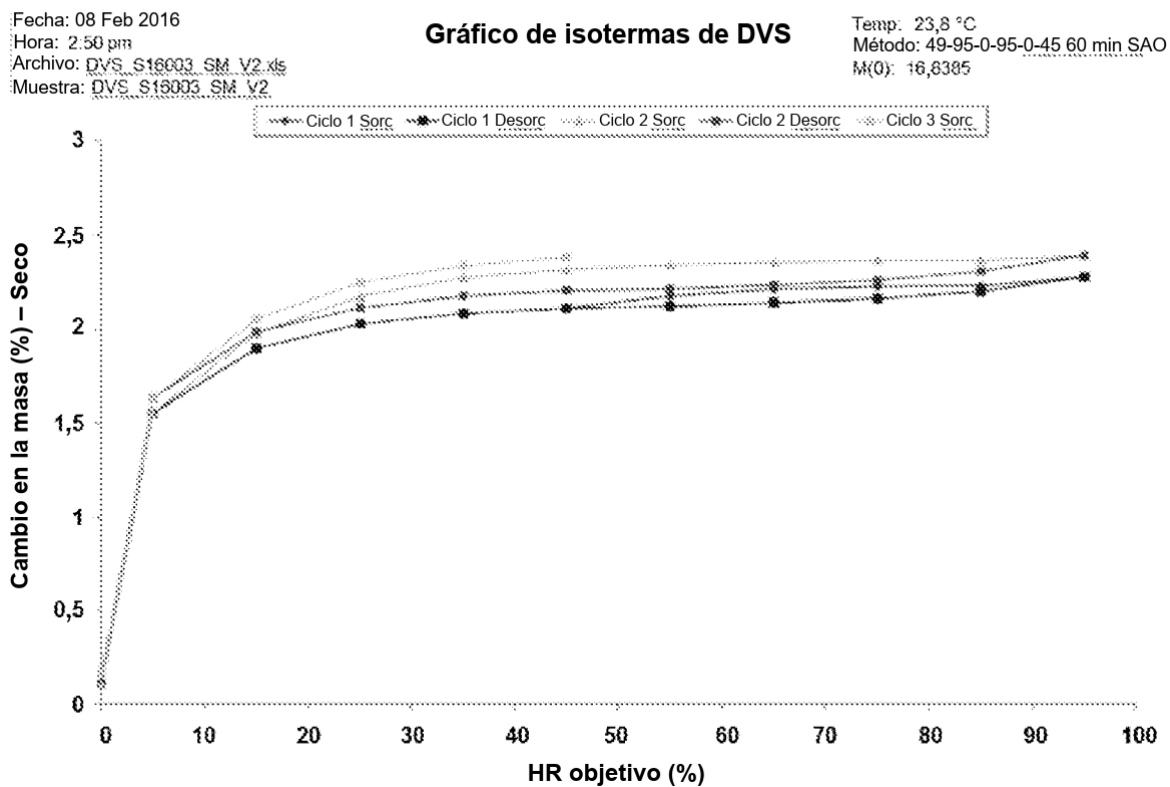


FIG. 12B



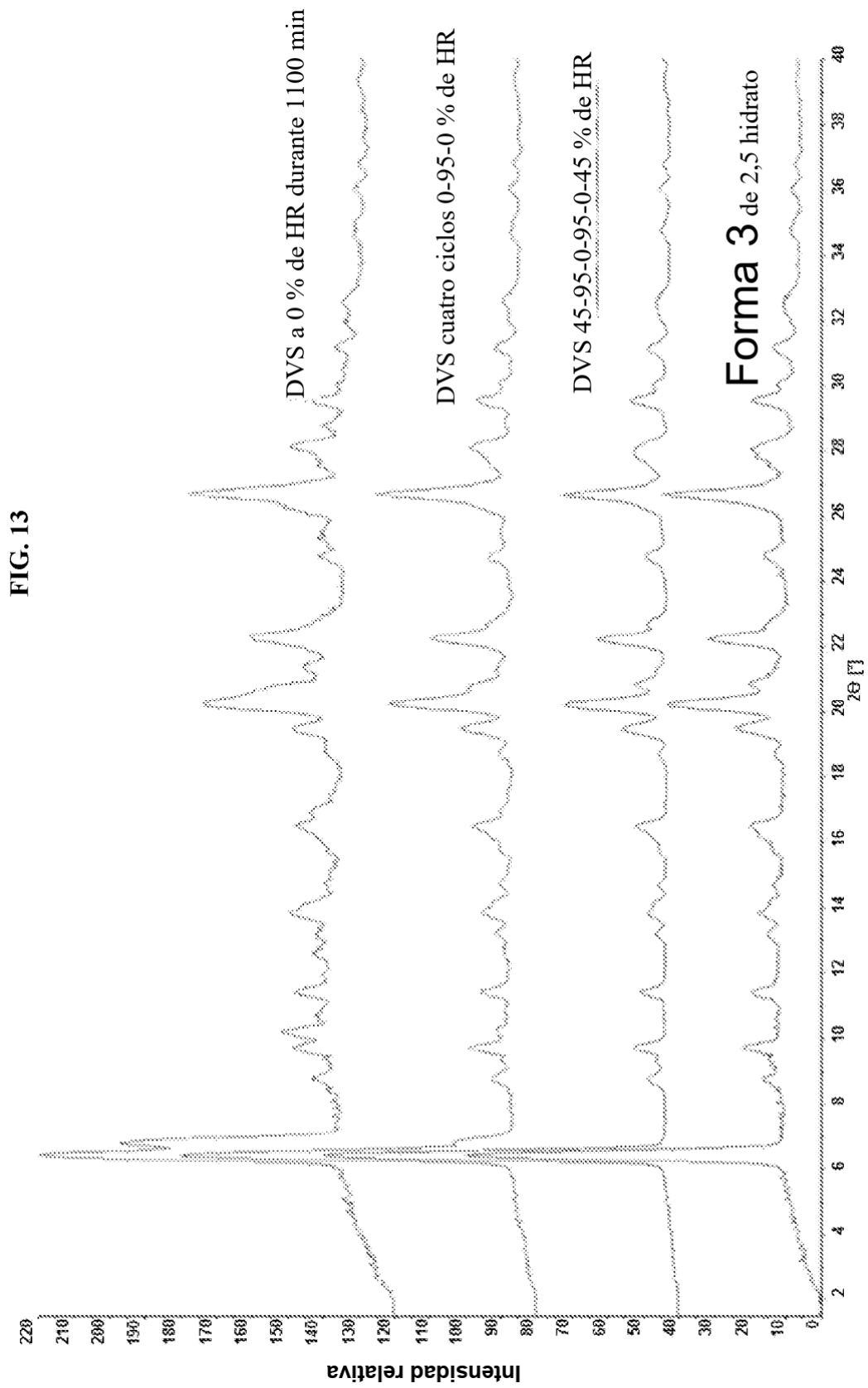


FIG. 14

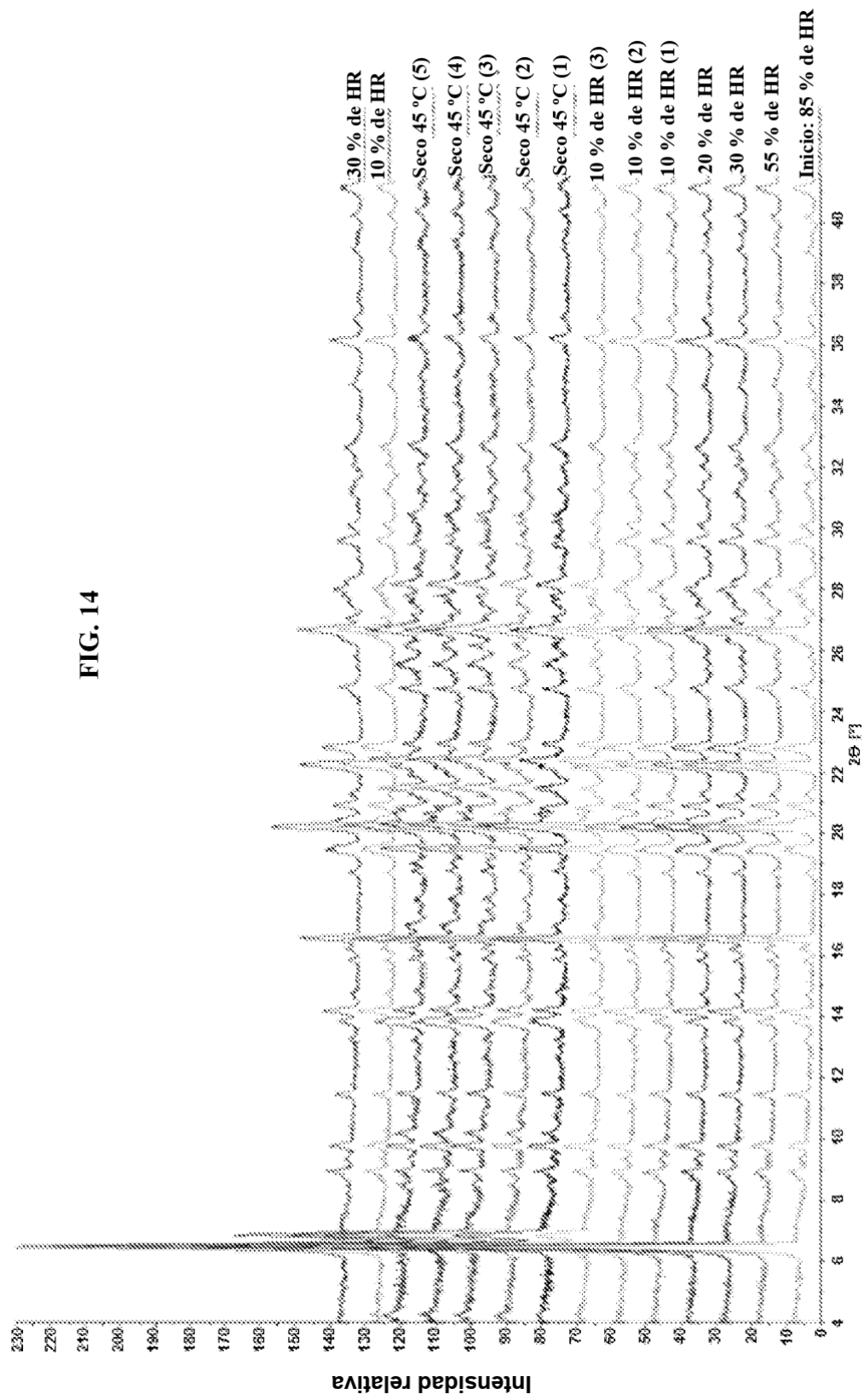


FIG. 15

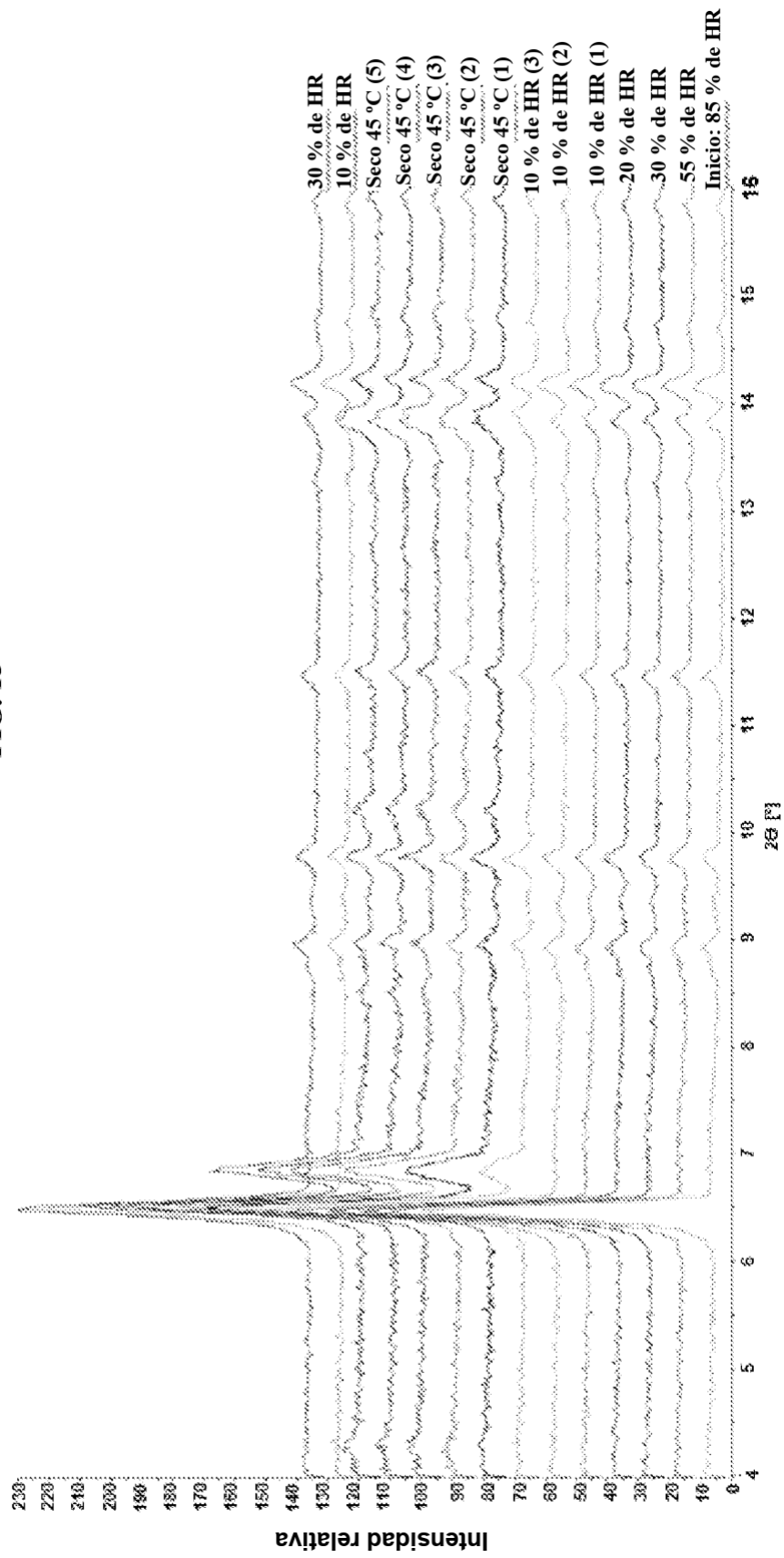


FIG. 16

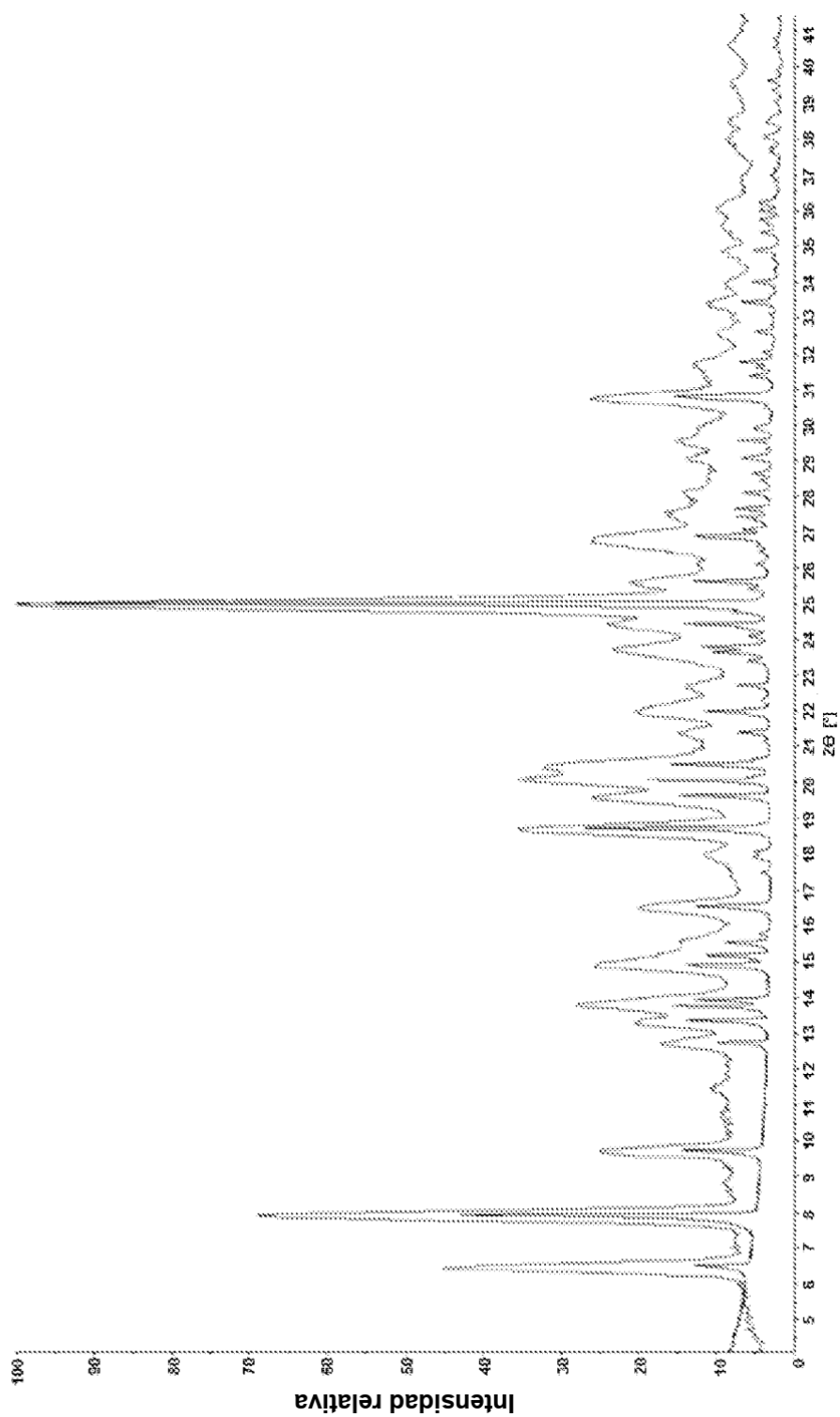


FIG. 17

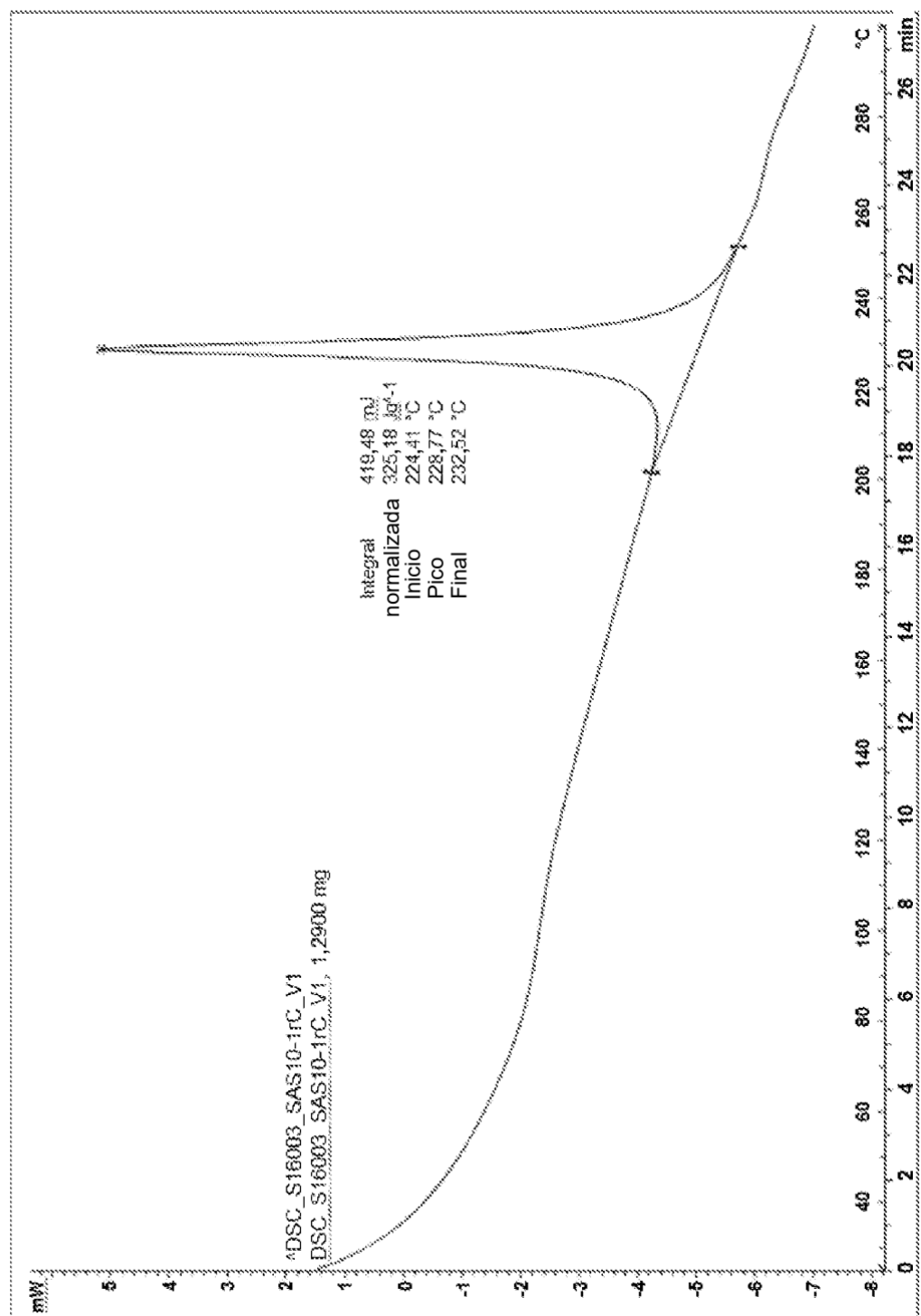


FIG. 18A

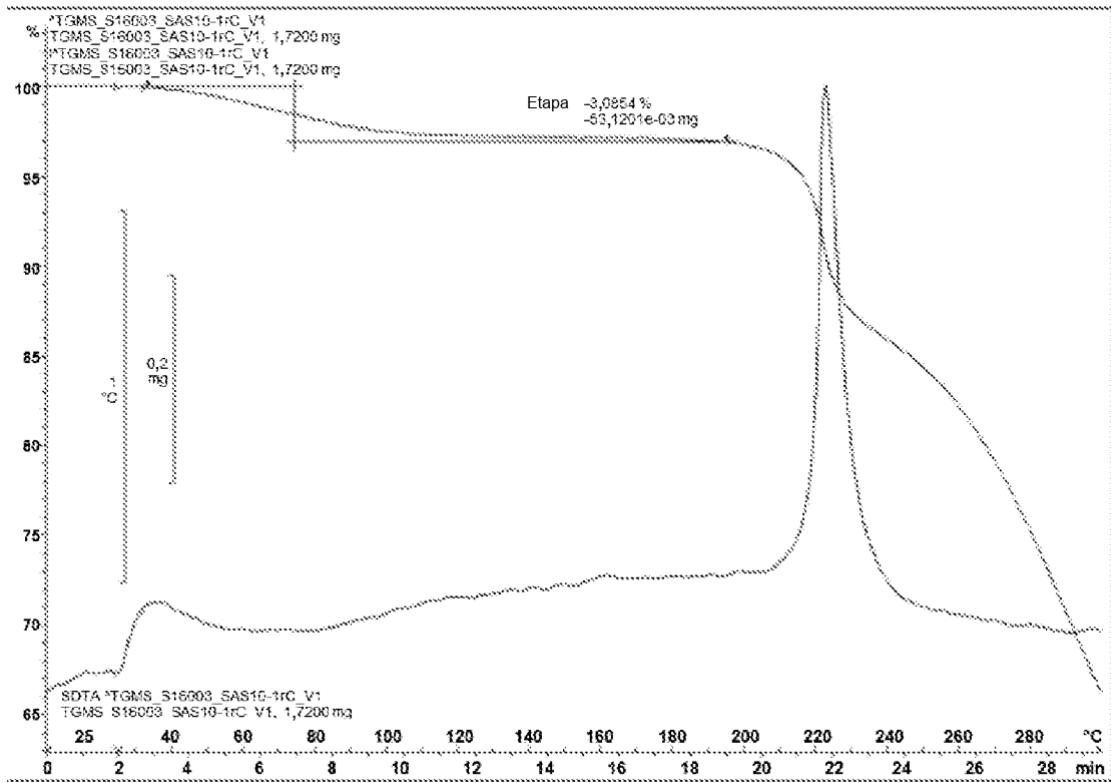
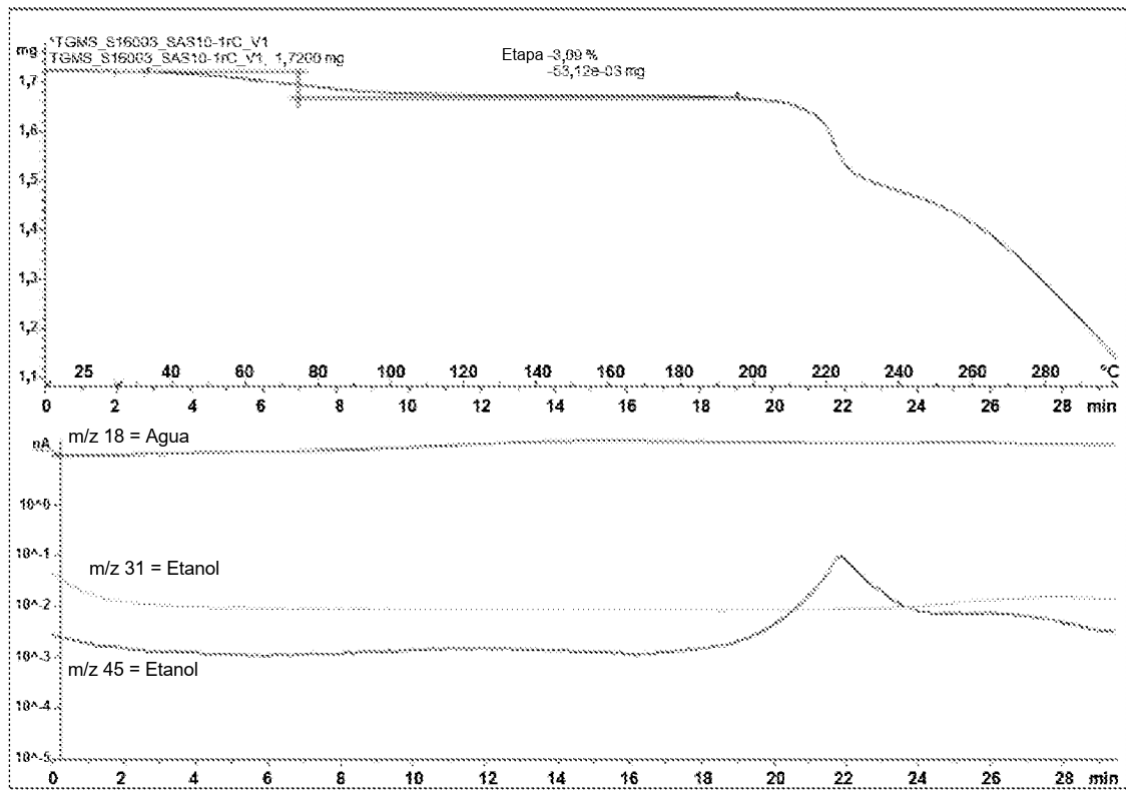
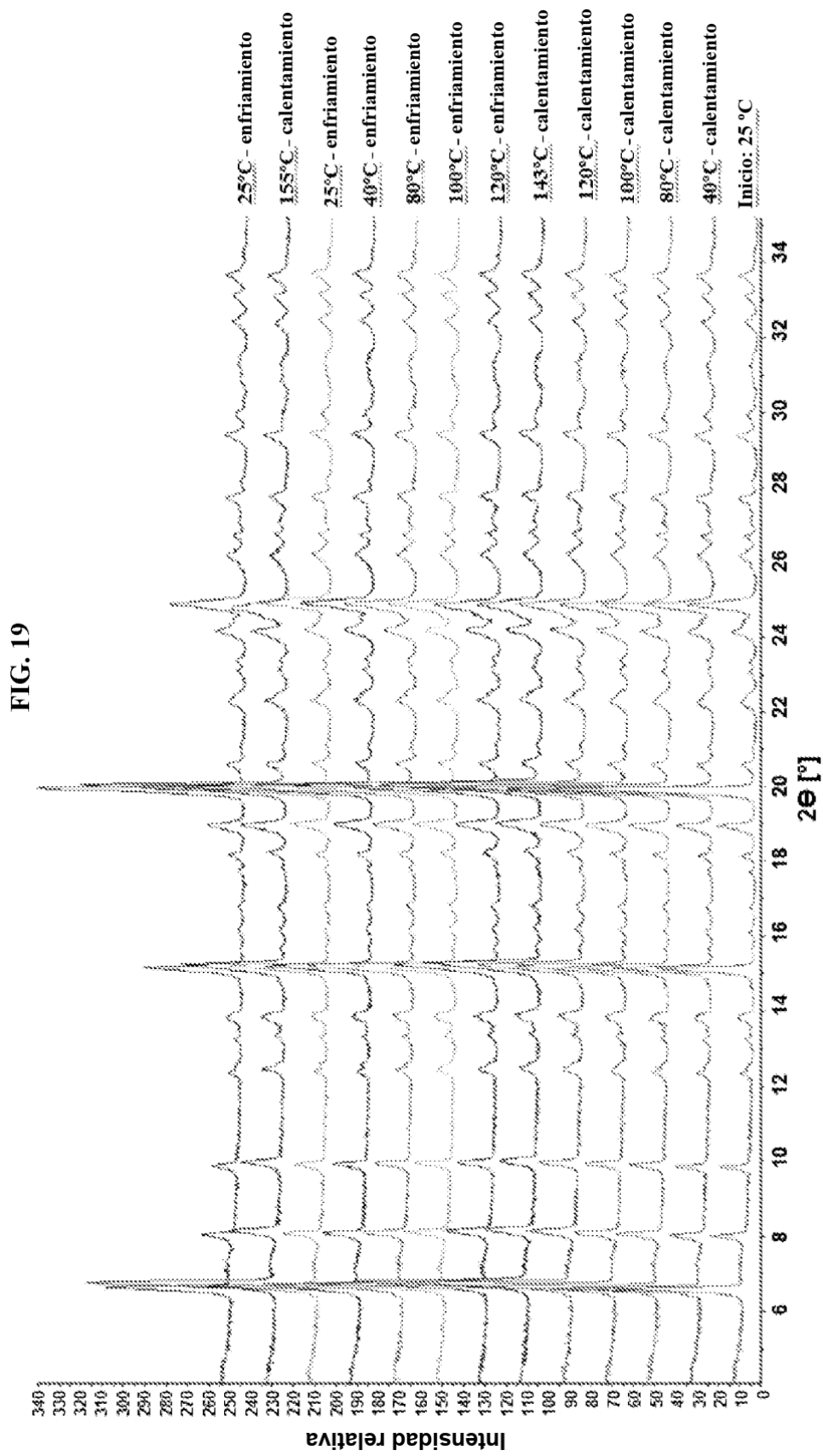


FIG. 18B





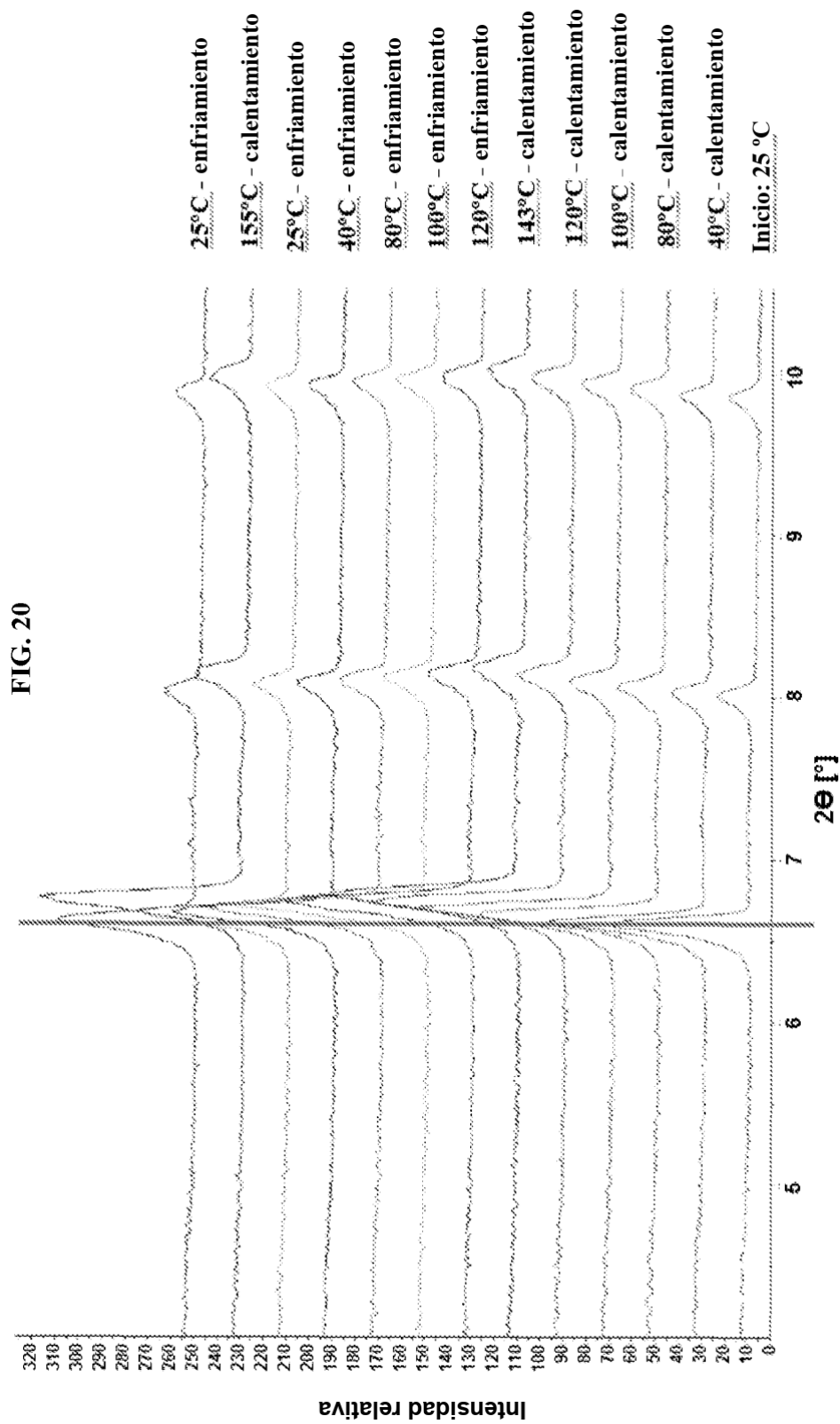


FIG. 21A

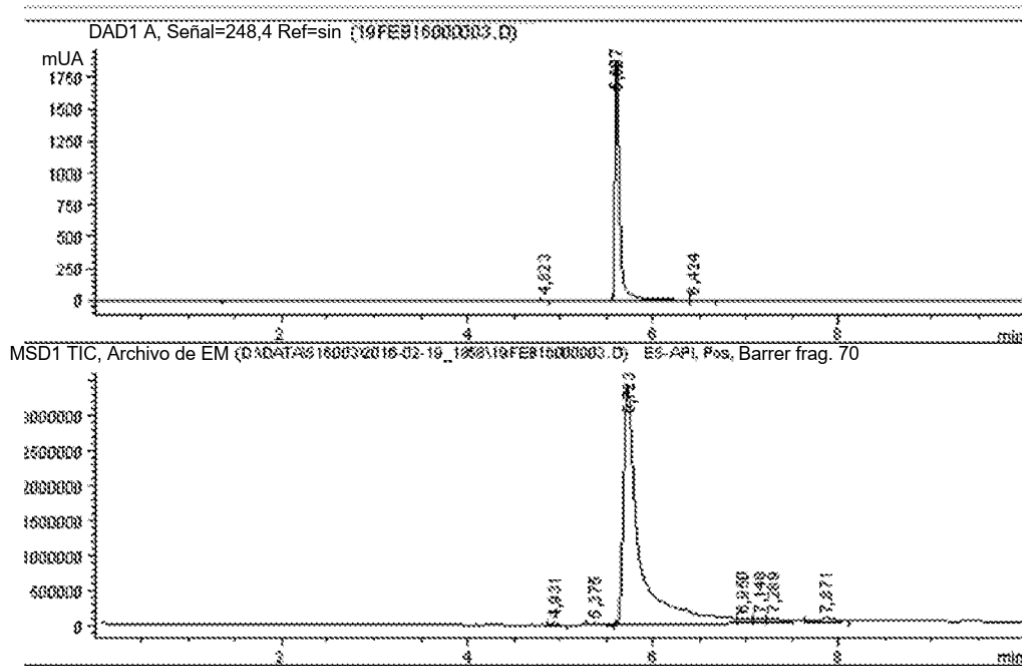


FIG. 21B



FIG. 22A

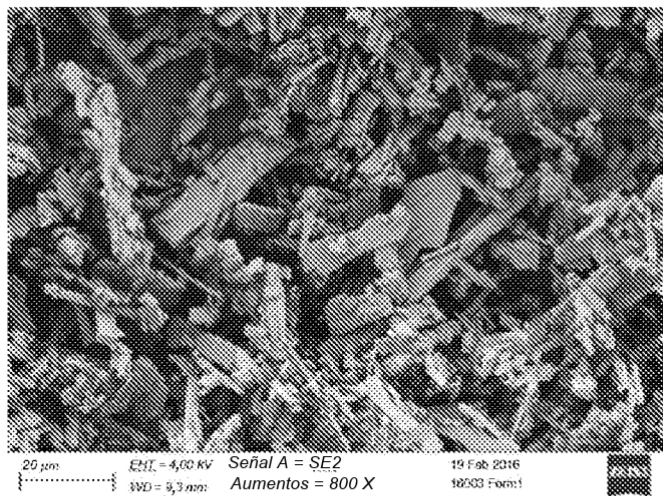


FIG. 22B

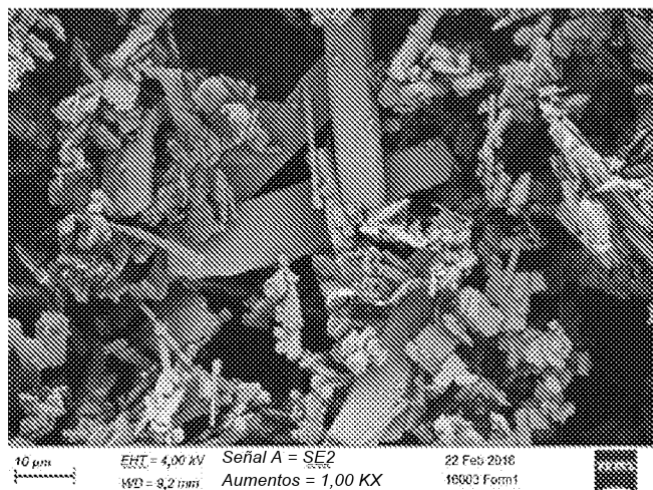


FIG. 22C

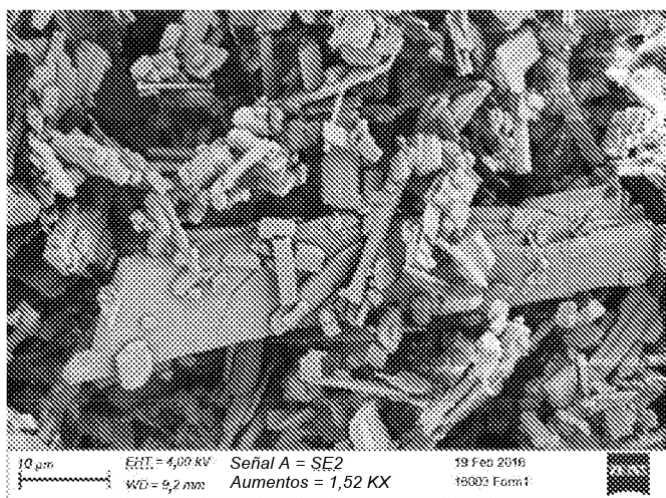


FIG 23A

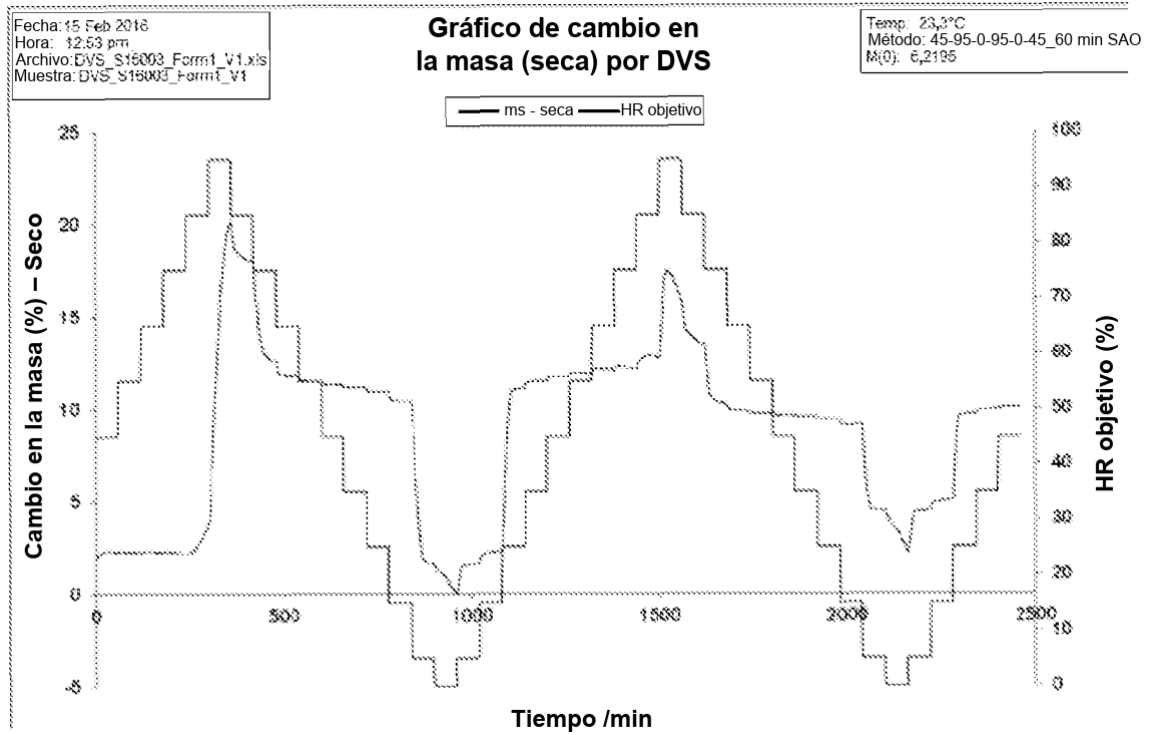


FIG. 23B

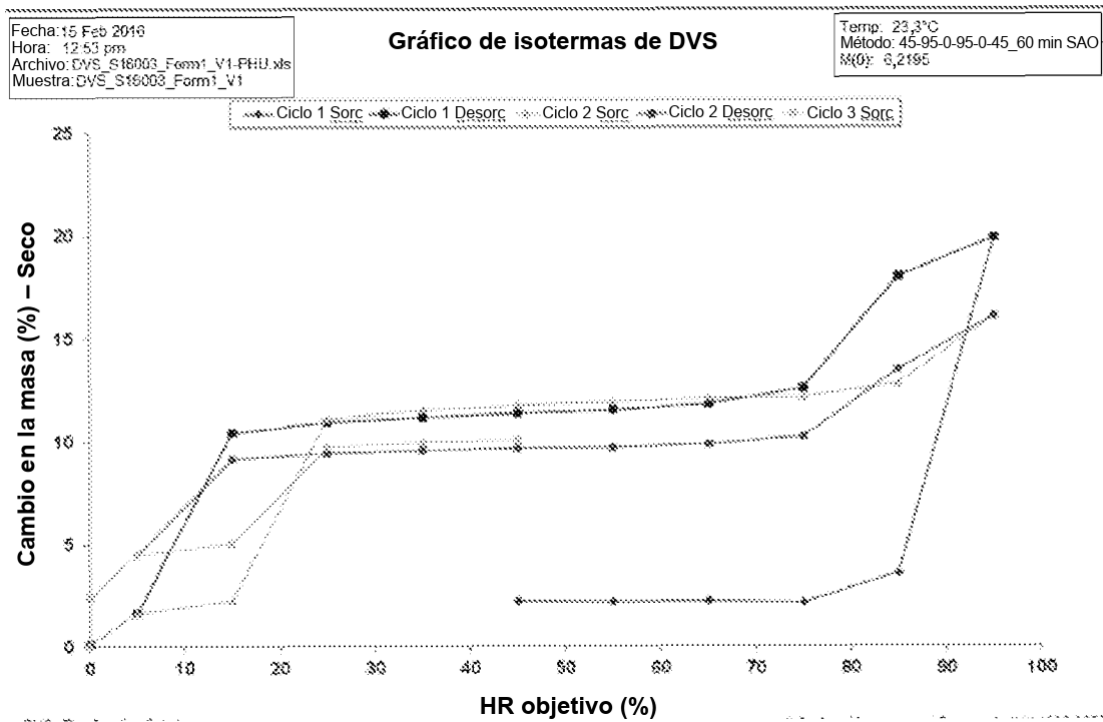


FIG. 24A

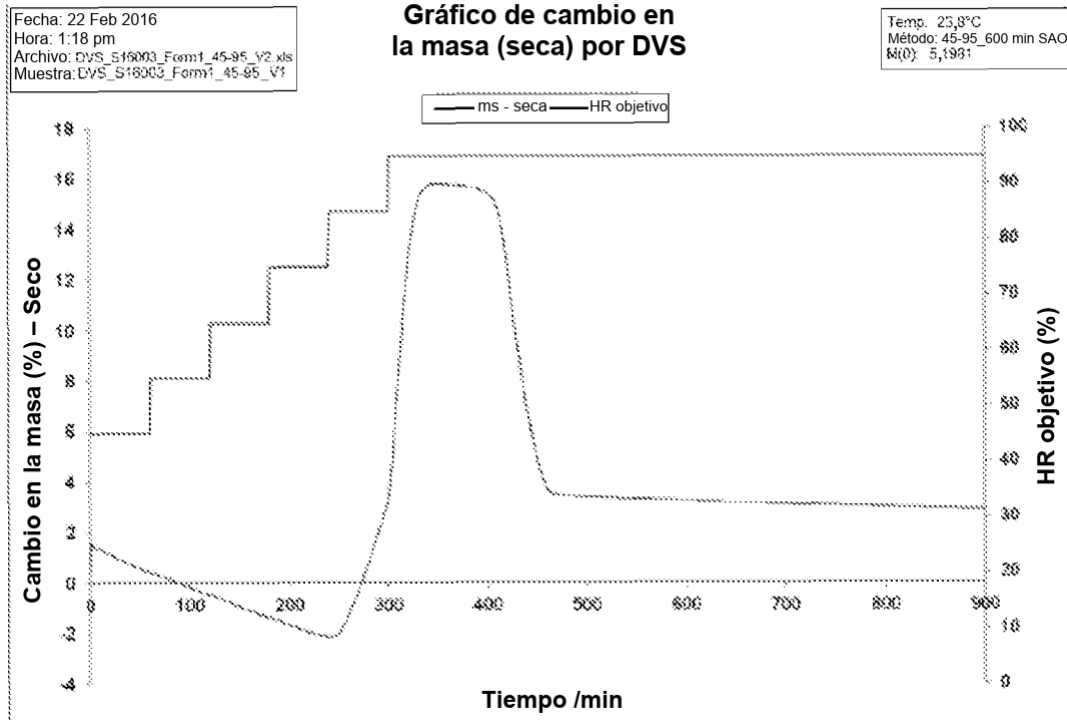
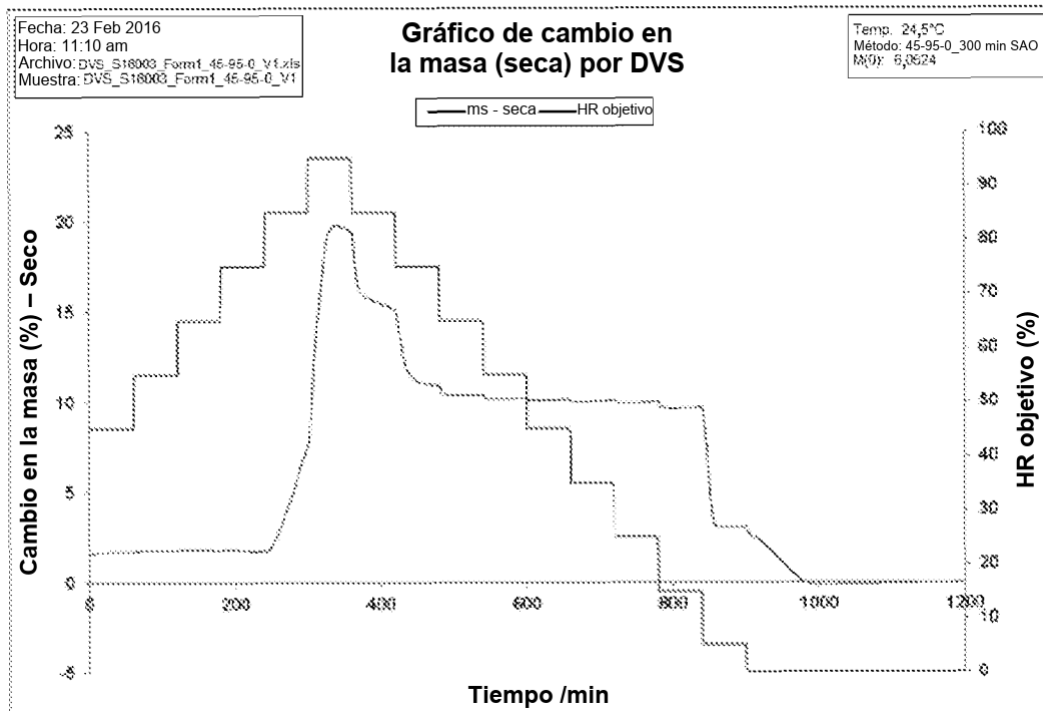


FIG. 24B



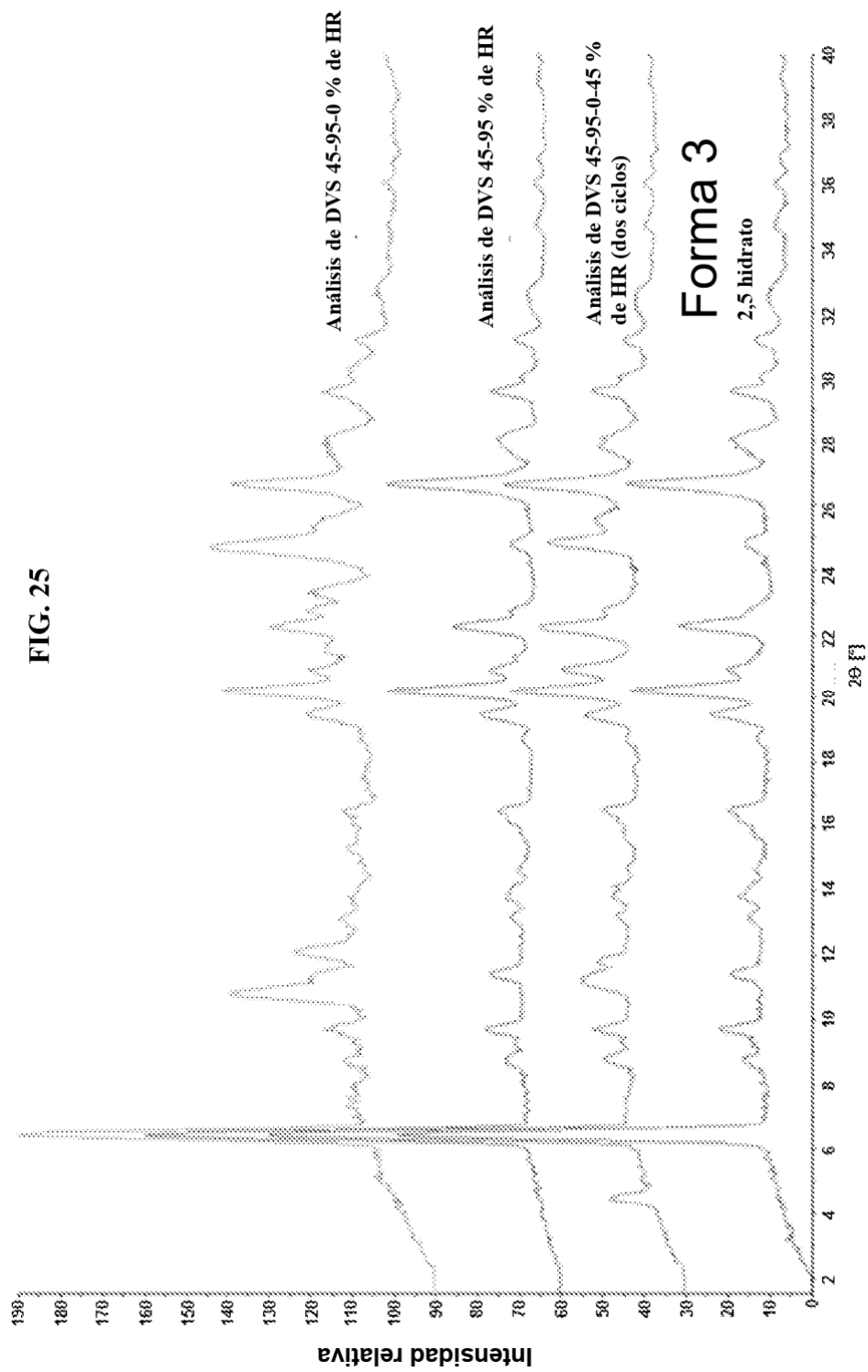


FIG. 26

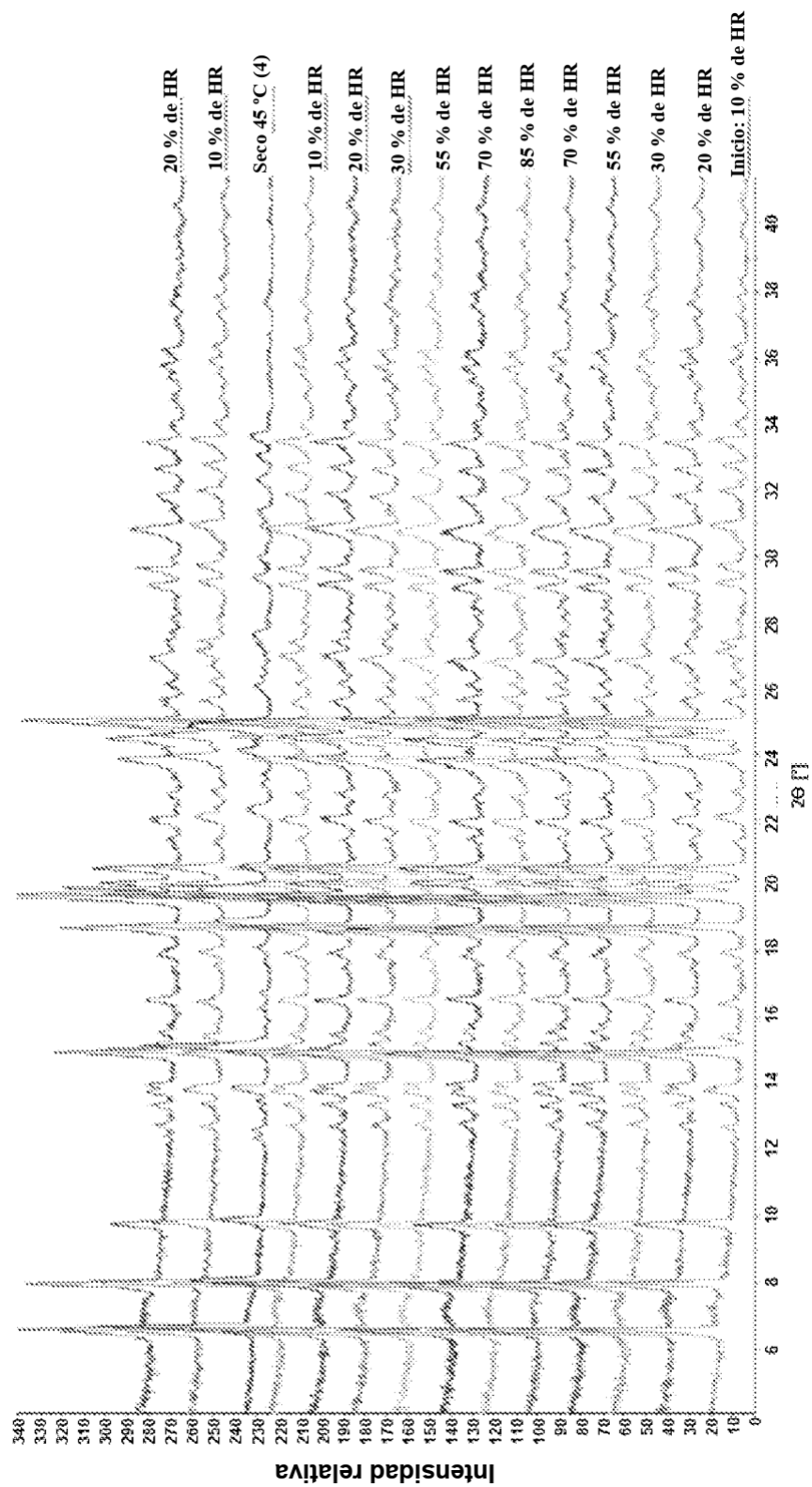


FIG. 27

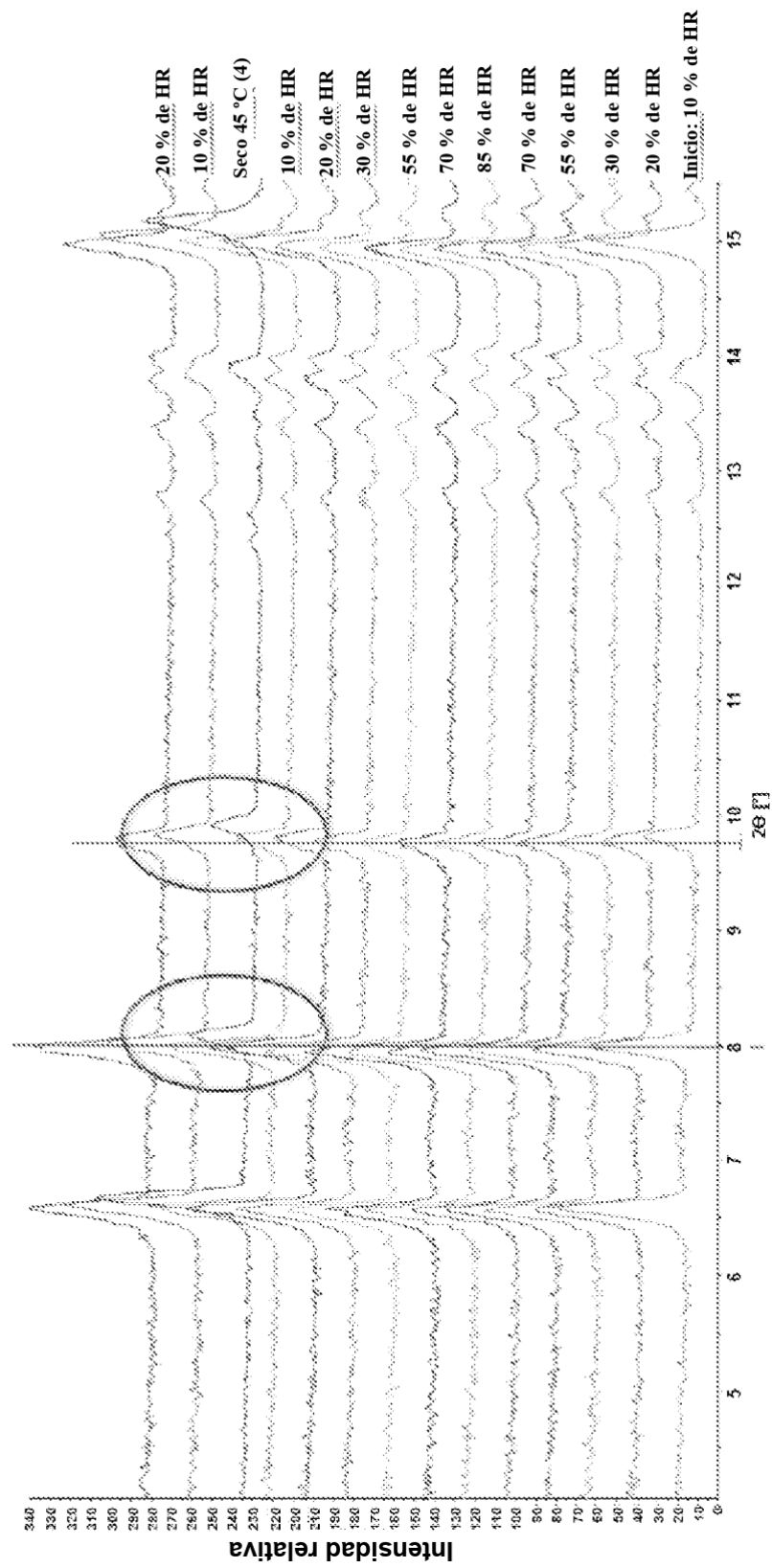


FIG. 28

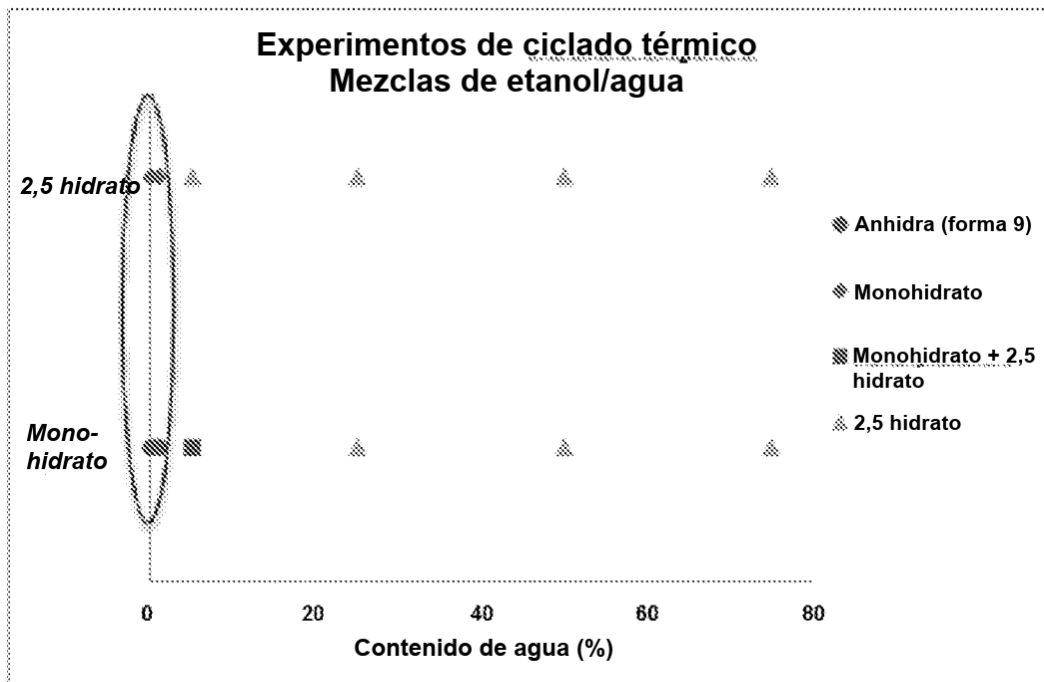


FIG. 29

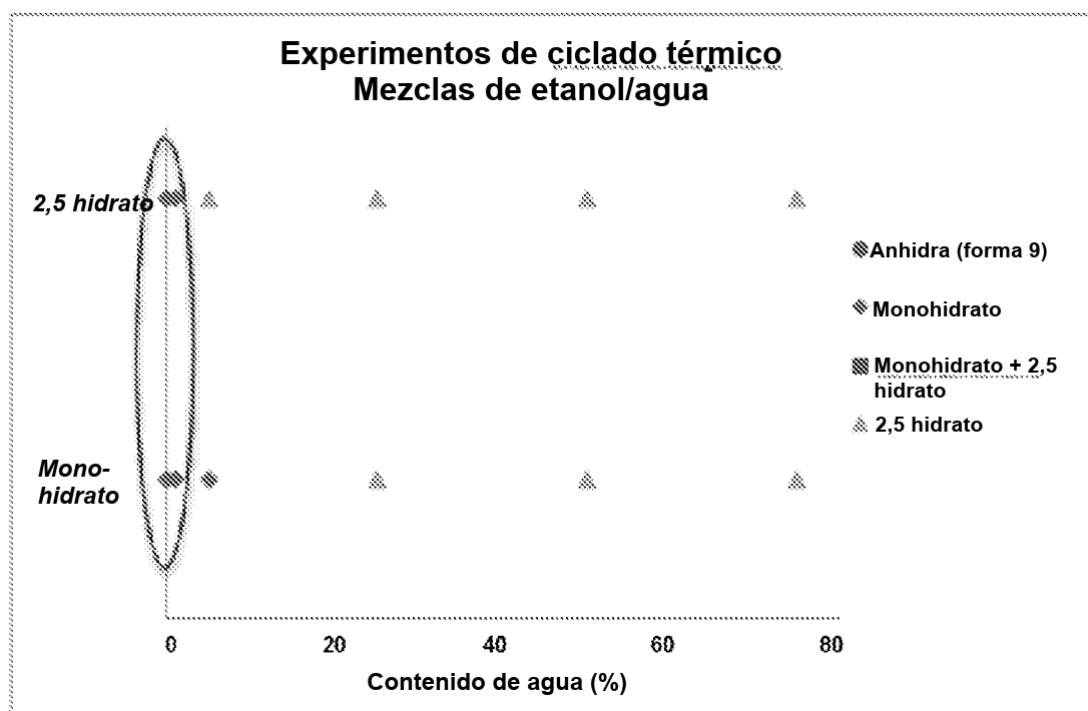


FIG. 30A

Suspensiones de 2,5 hidrato en mezclas de etanol/agua (ambiente)

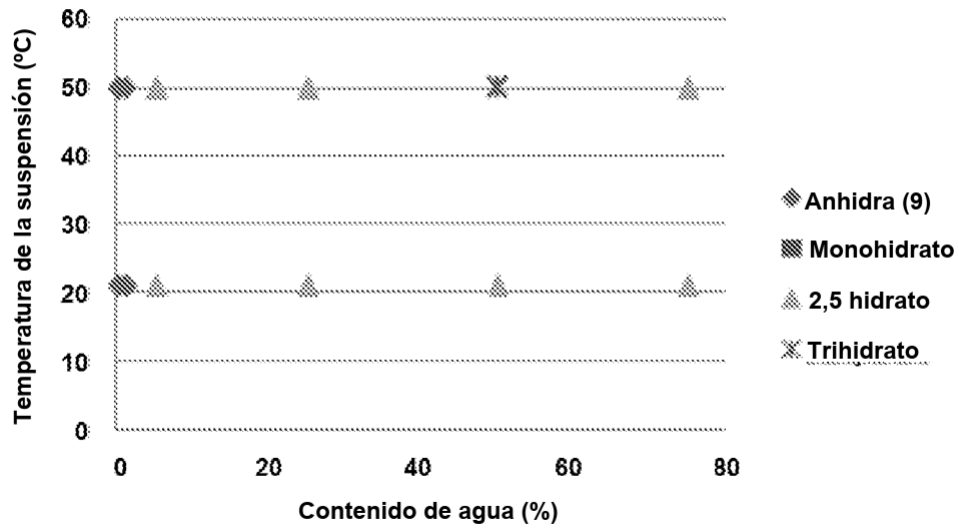


FIG. 30B

Suspensiones de 2,5 hidrato en mezclas de metanol/agua (ambiente)

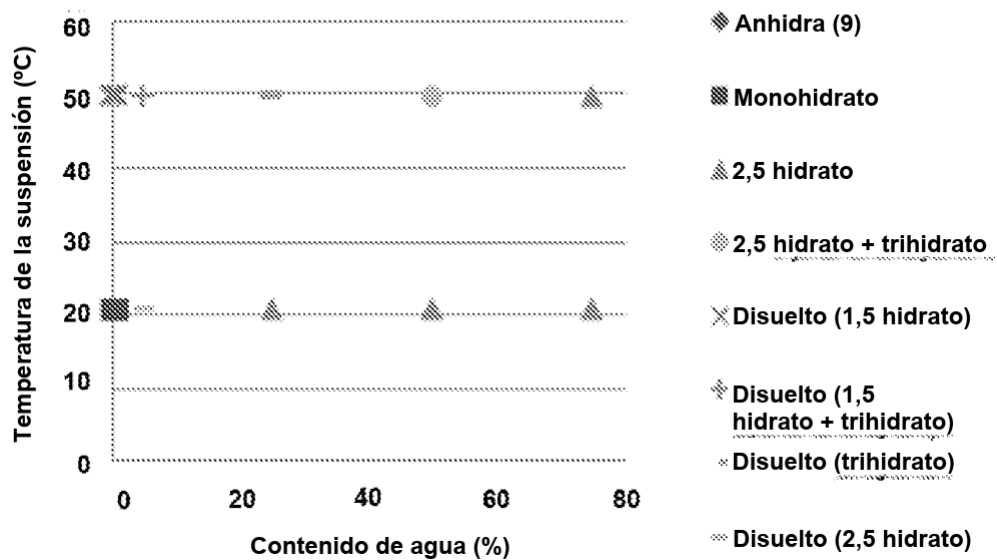


FIG. 30C

Suspensiones de 2,5 hidrato en mezclas de etanol/agua (vacío)

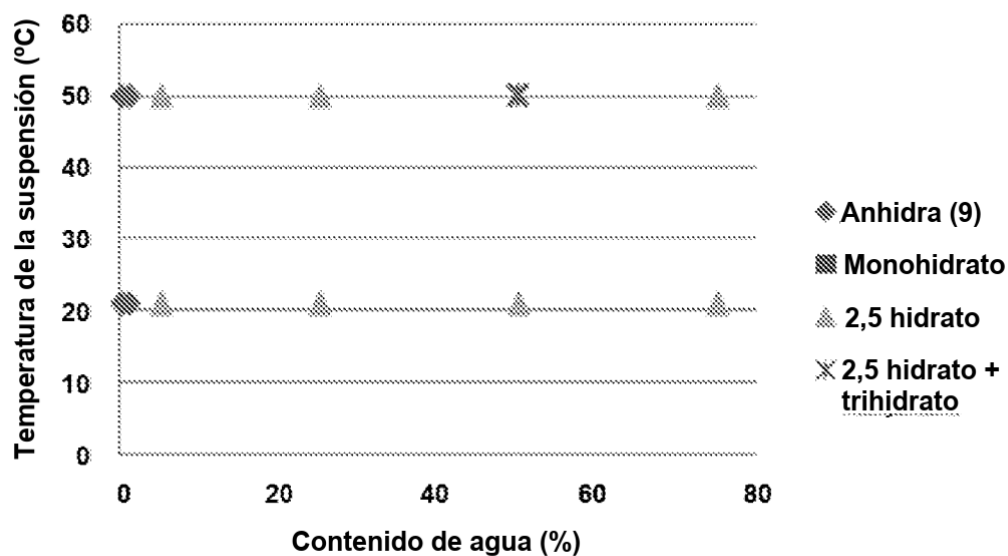


FIG. 30D

Suspensiones de 2,5 hidrato en mezclas de metanol/agua (vacío)

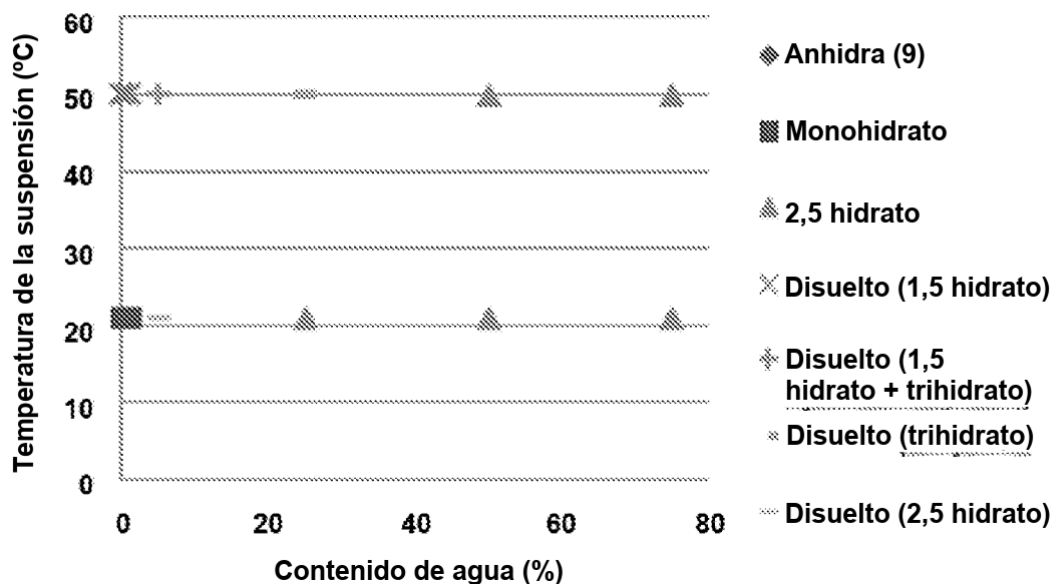


FIG. 31A

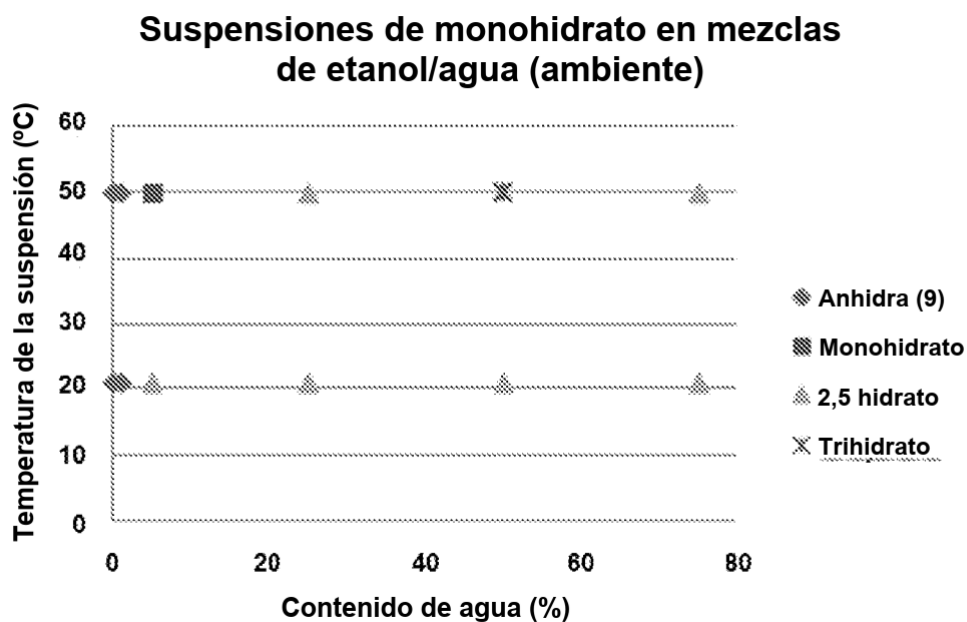


FIG. 31B

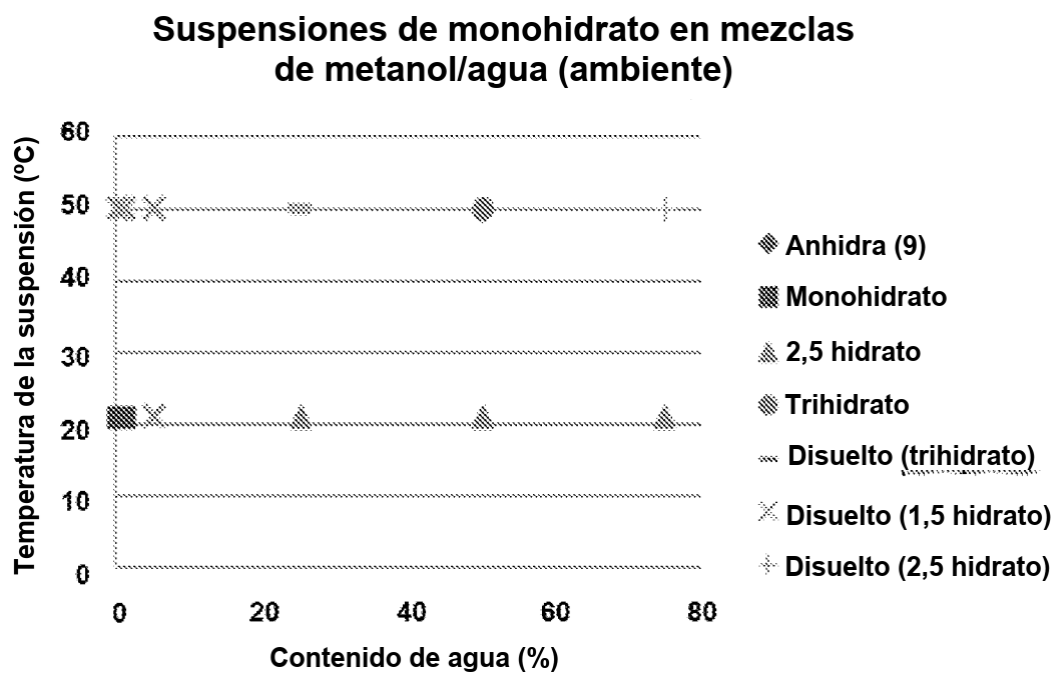


FIG. 31C

Suspensiones de monohidrato en mezclas de etanol/agua (vacío)

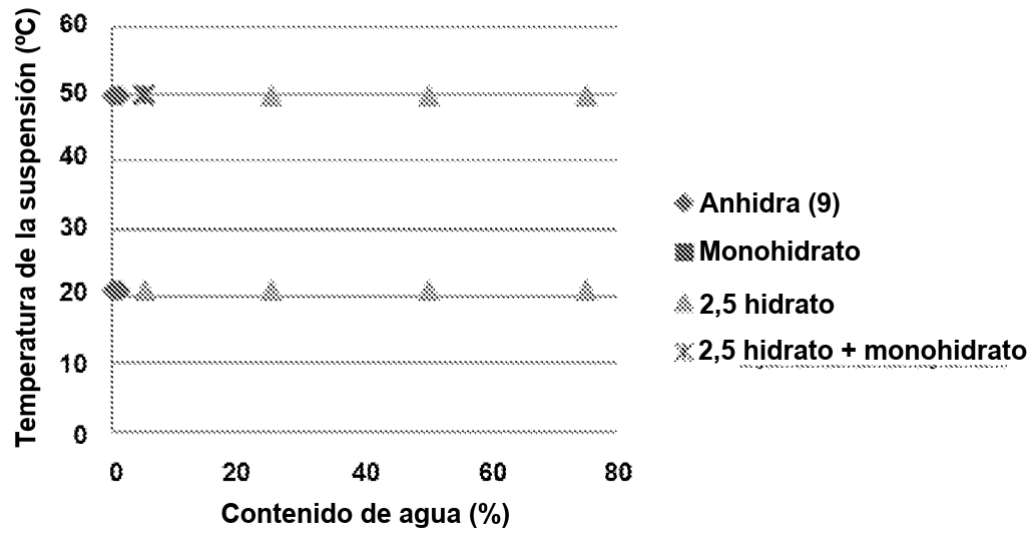


FIG. 31D

Suspensiones de monohidrato en mezclas de metanol/agua (vacío)

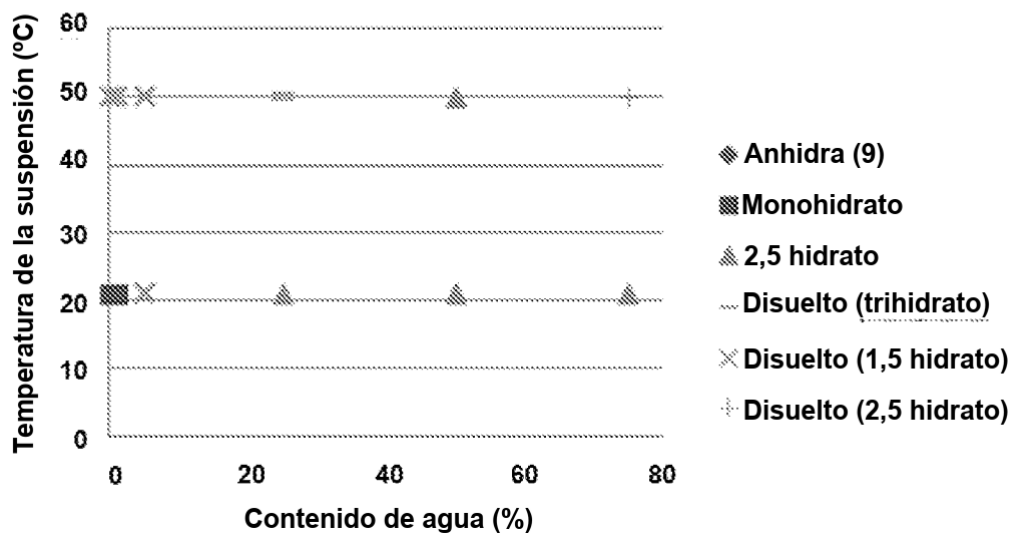


FIG. 32

Mezclas de etanol/agua (vacío)

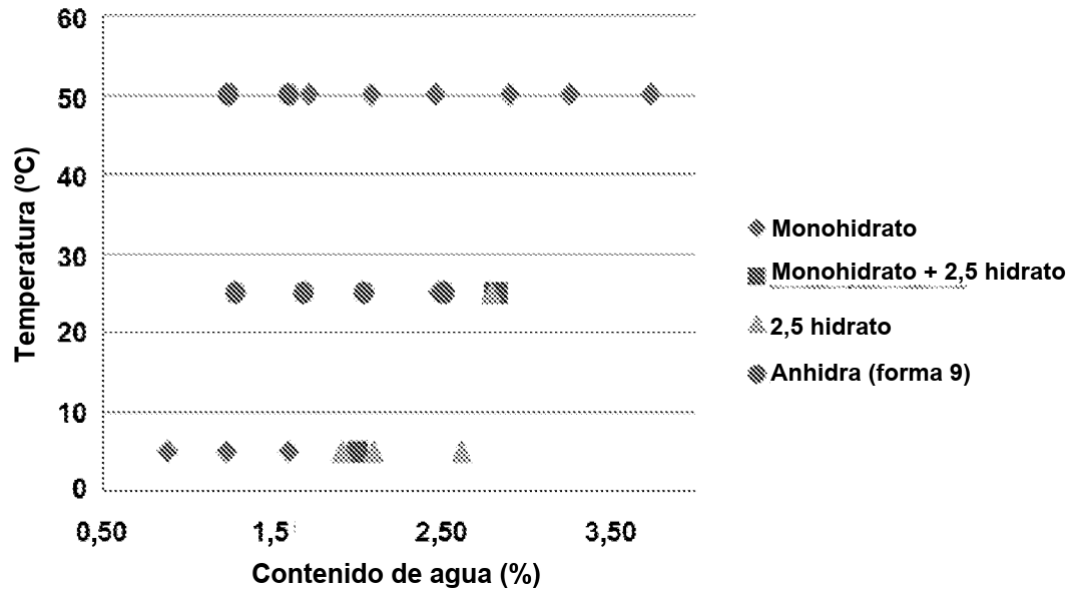


FIG. 33

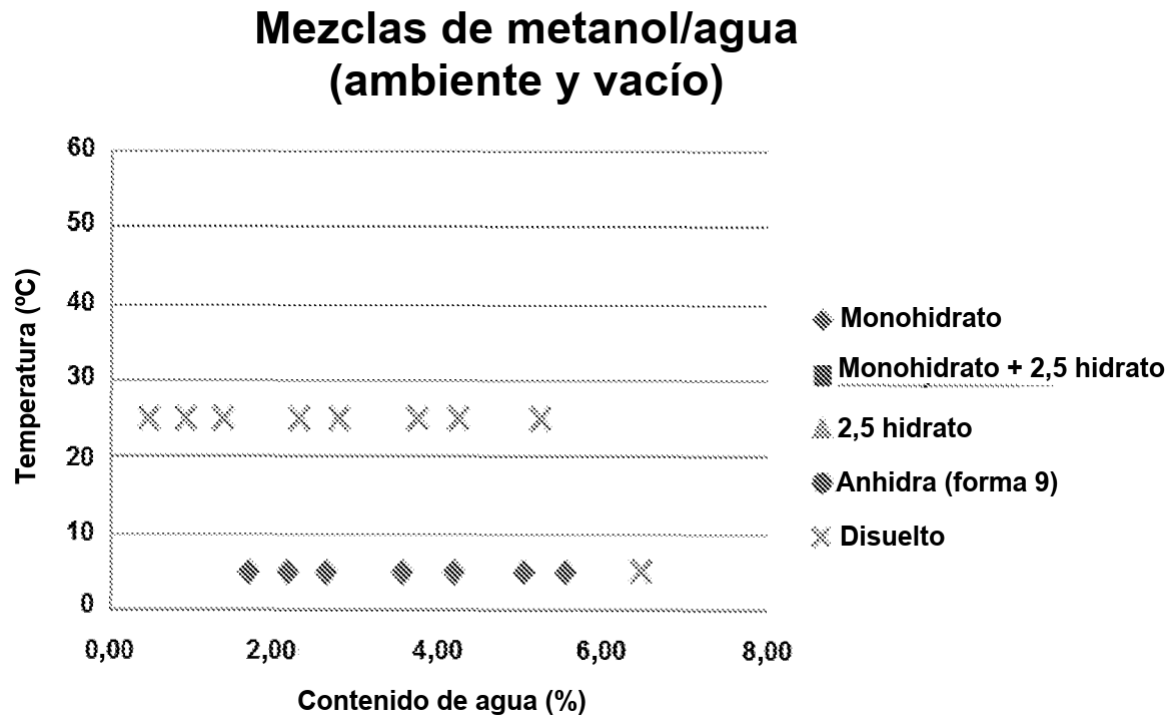
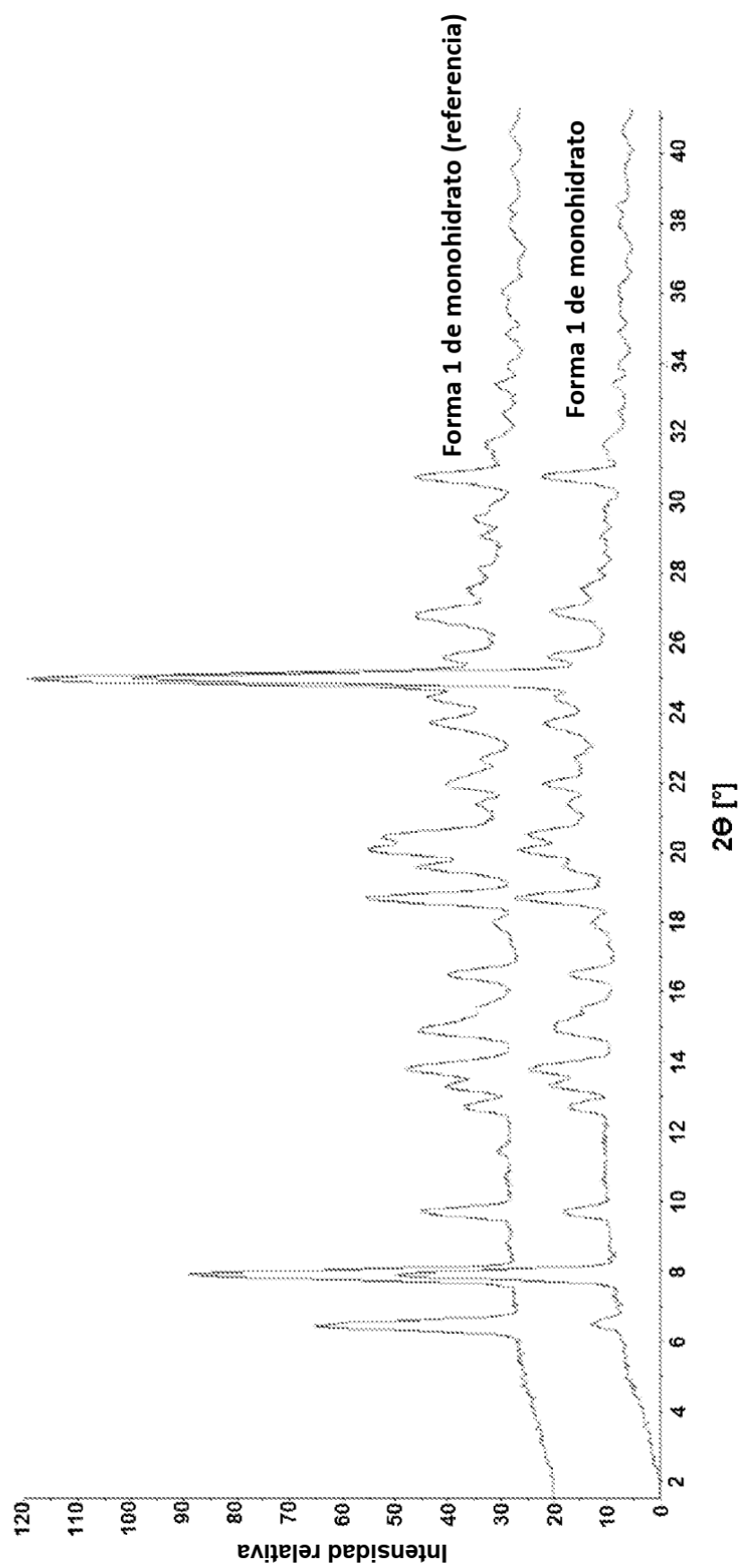


FIG. 34



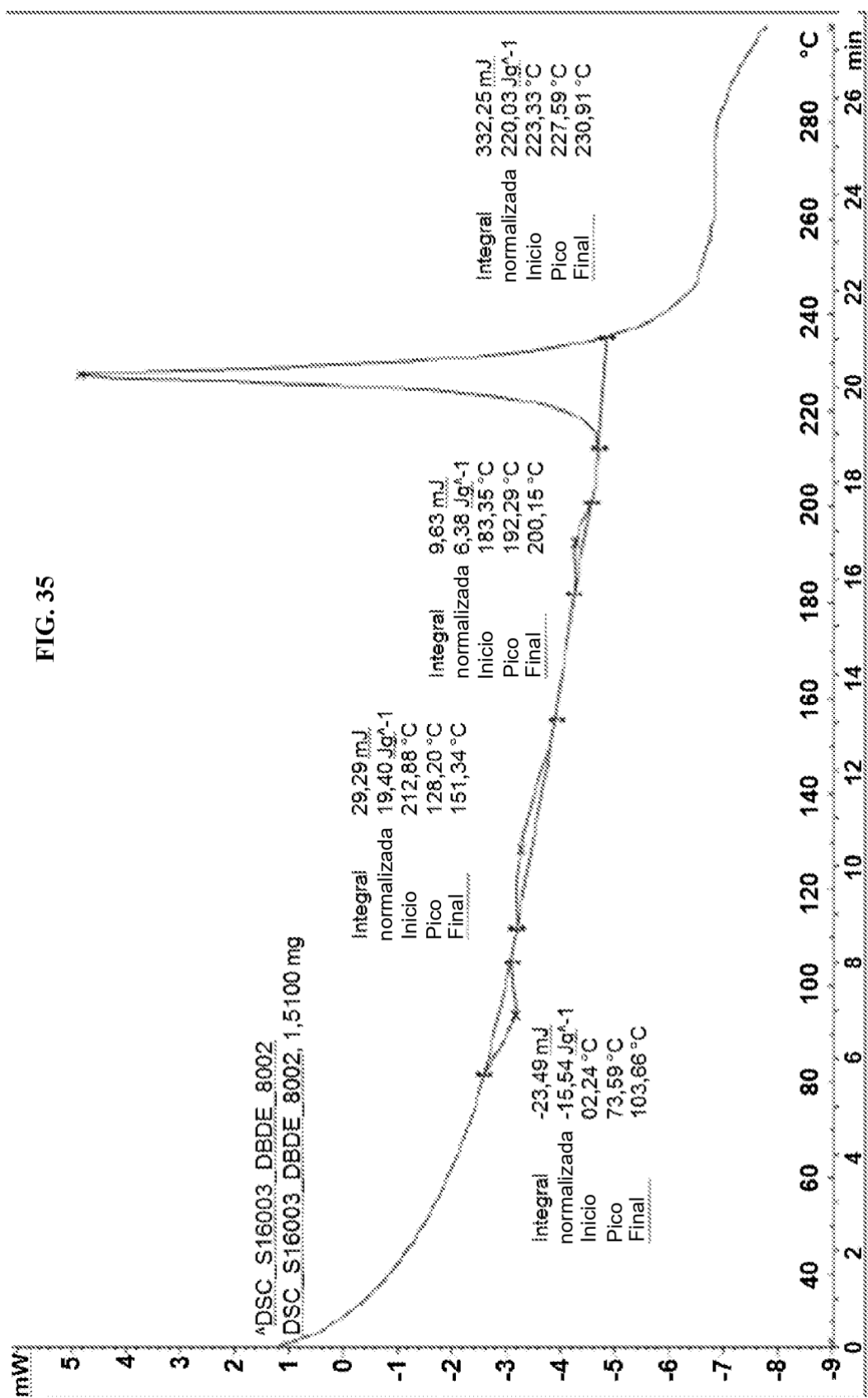


FIG. 36A

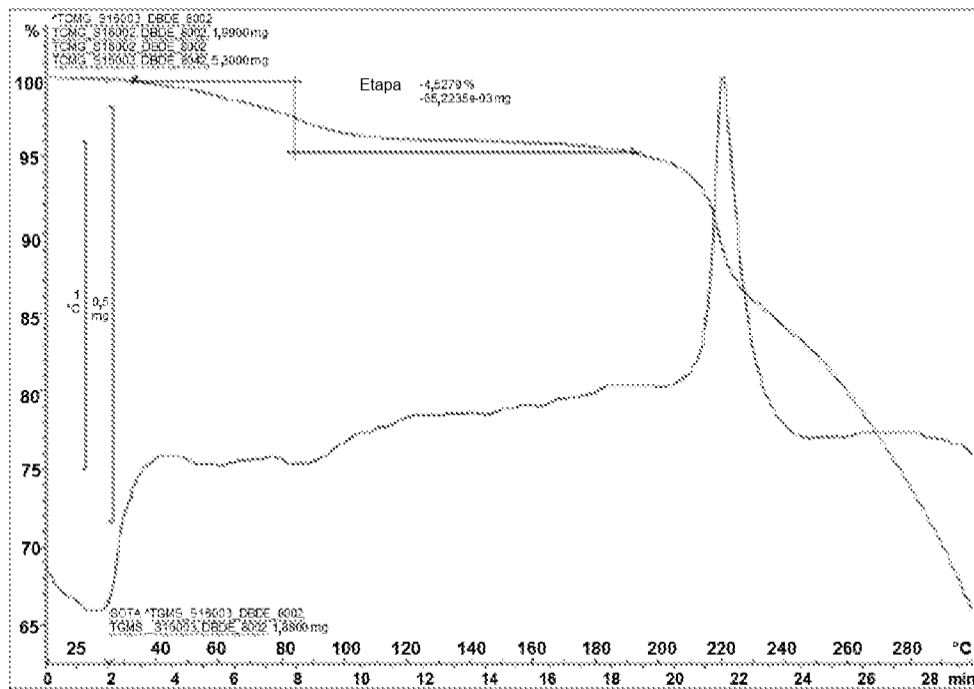


FIG. 36B

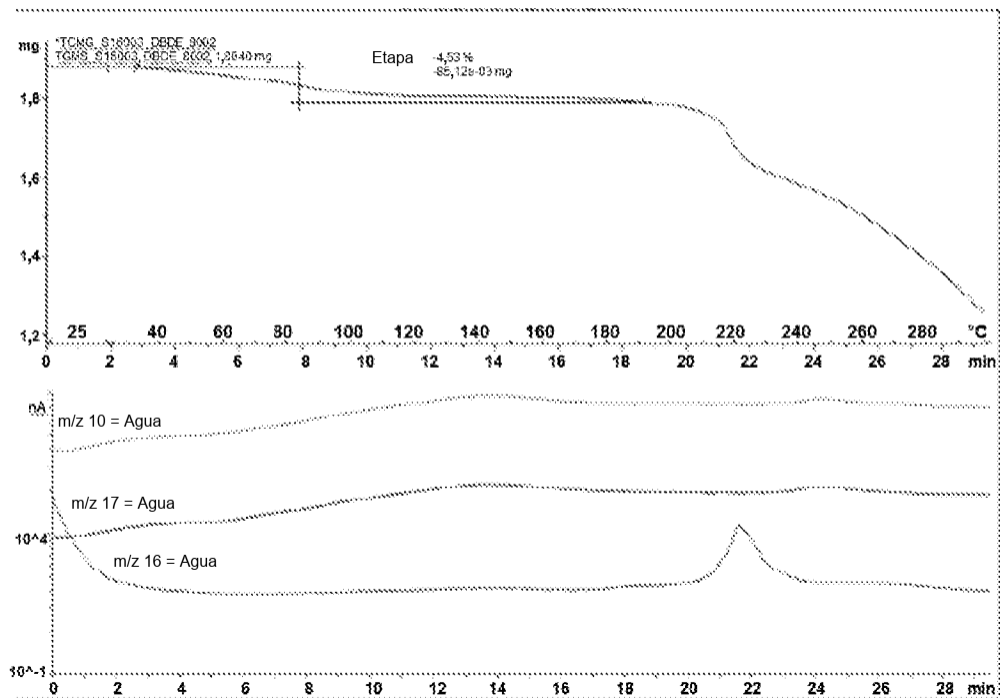
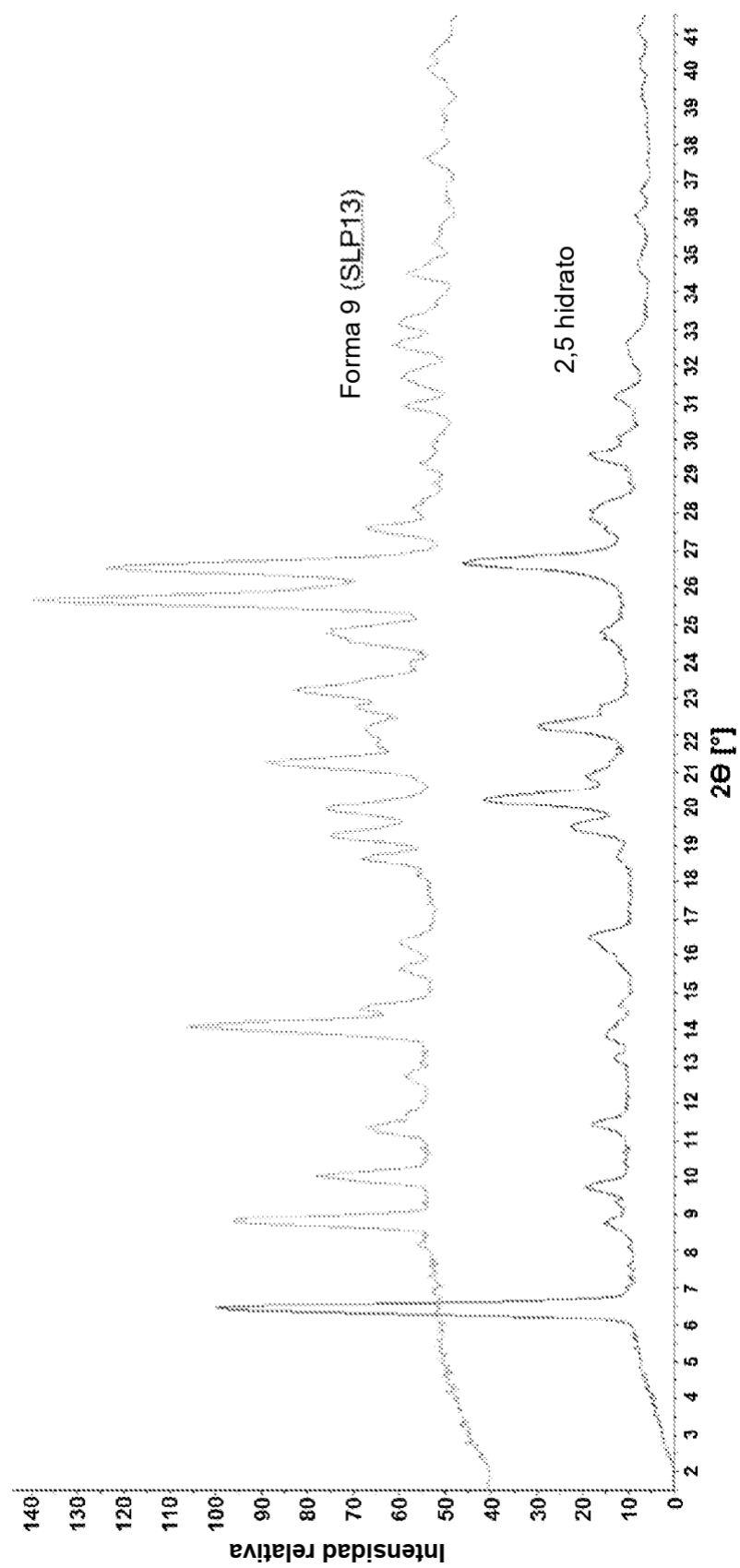
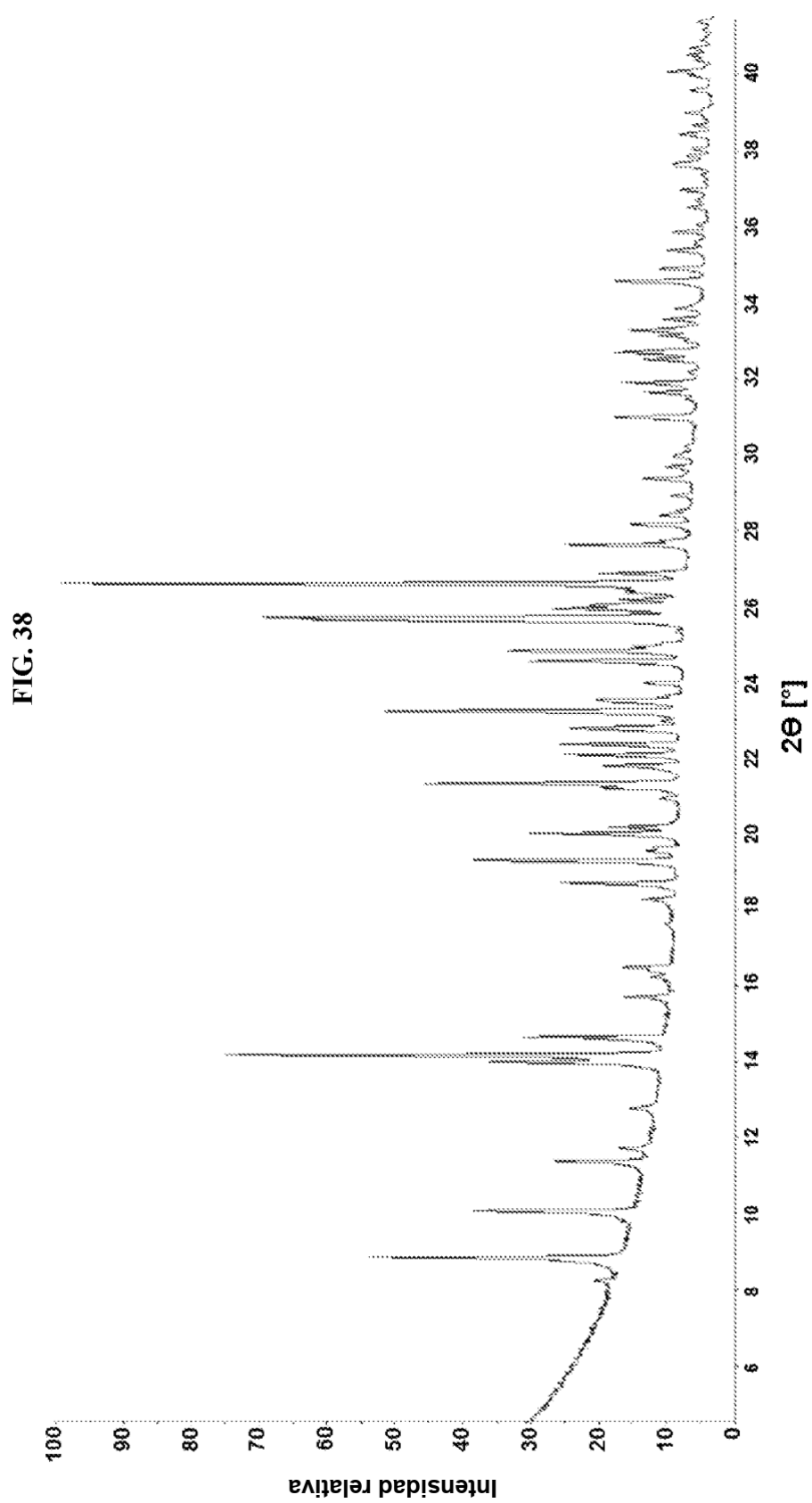


FIG. 37





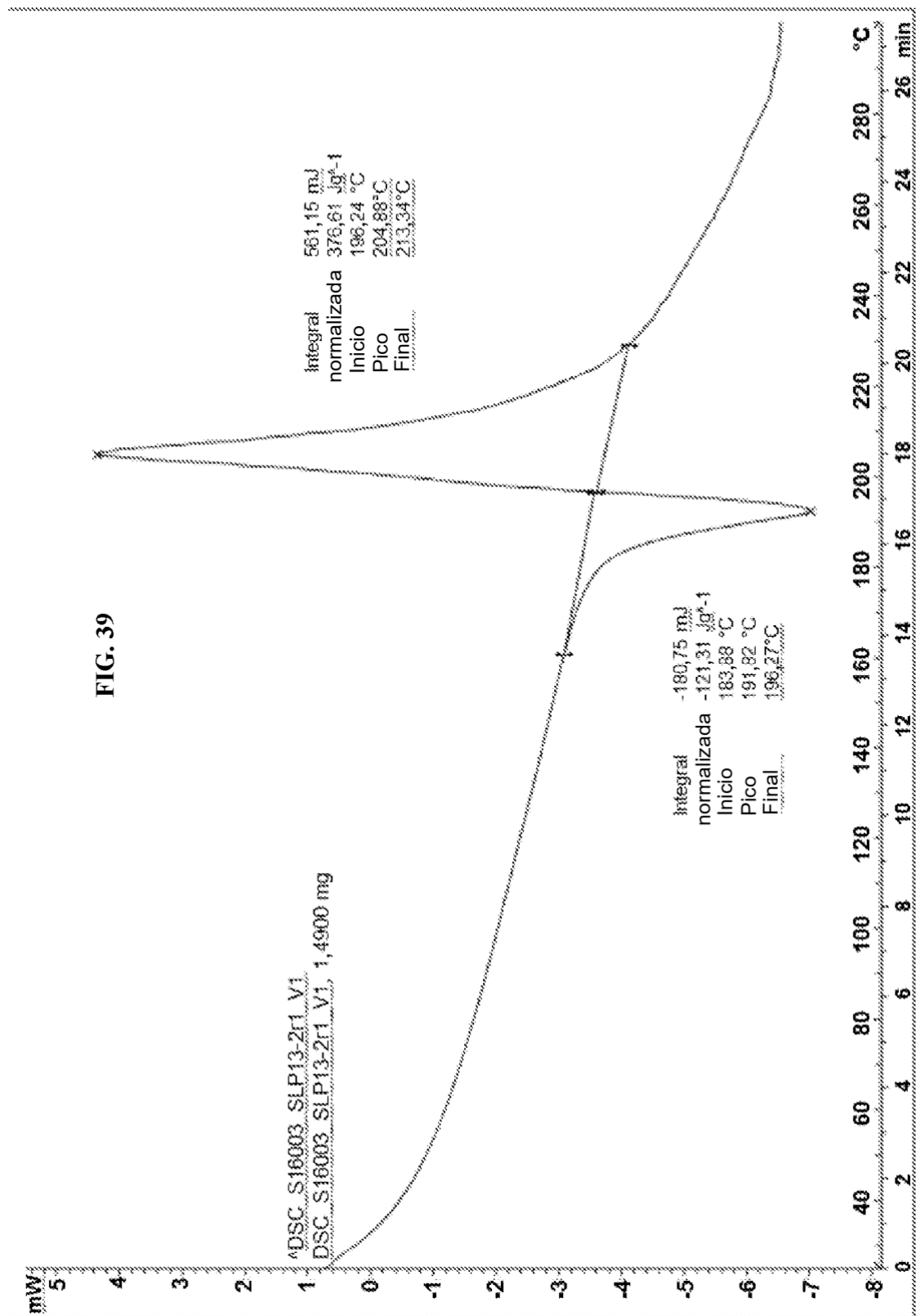


FIG. 40A

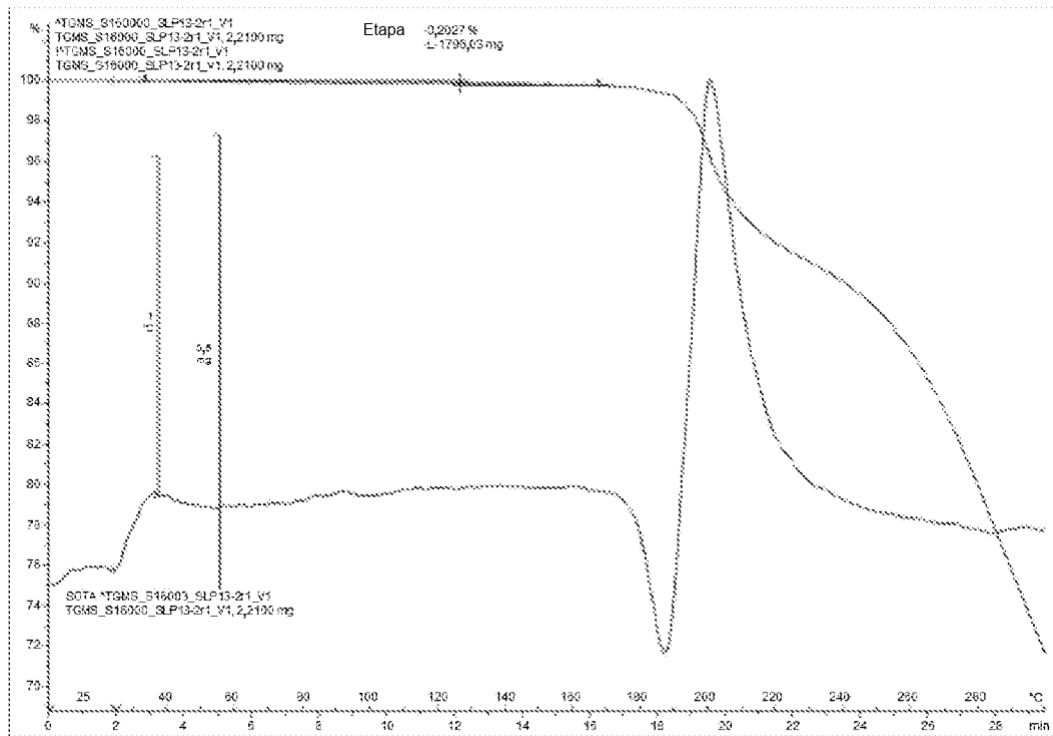


FIG. 40B

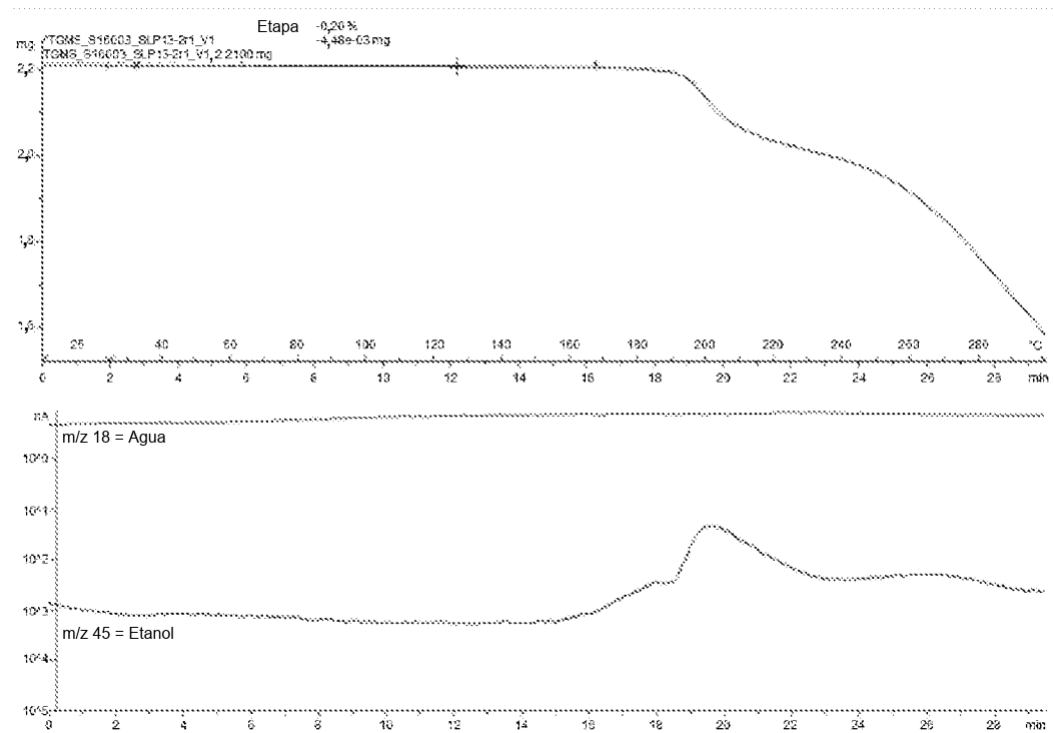
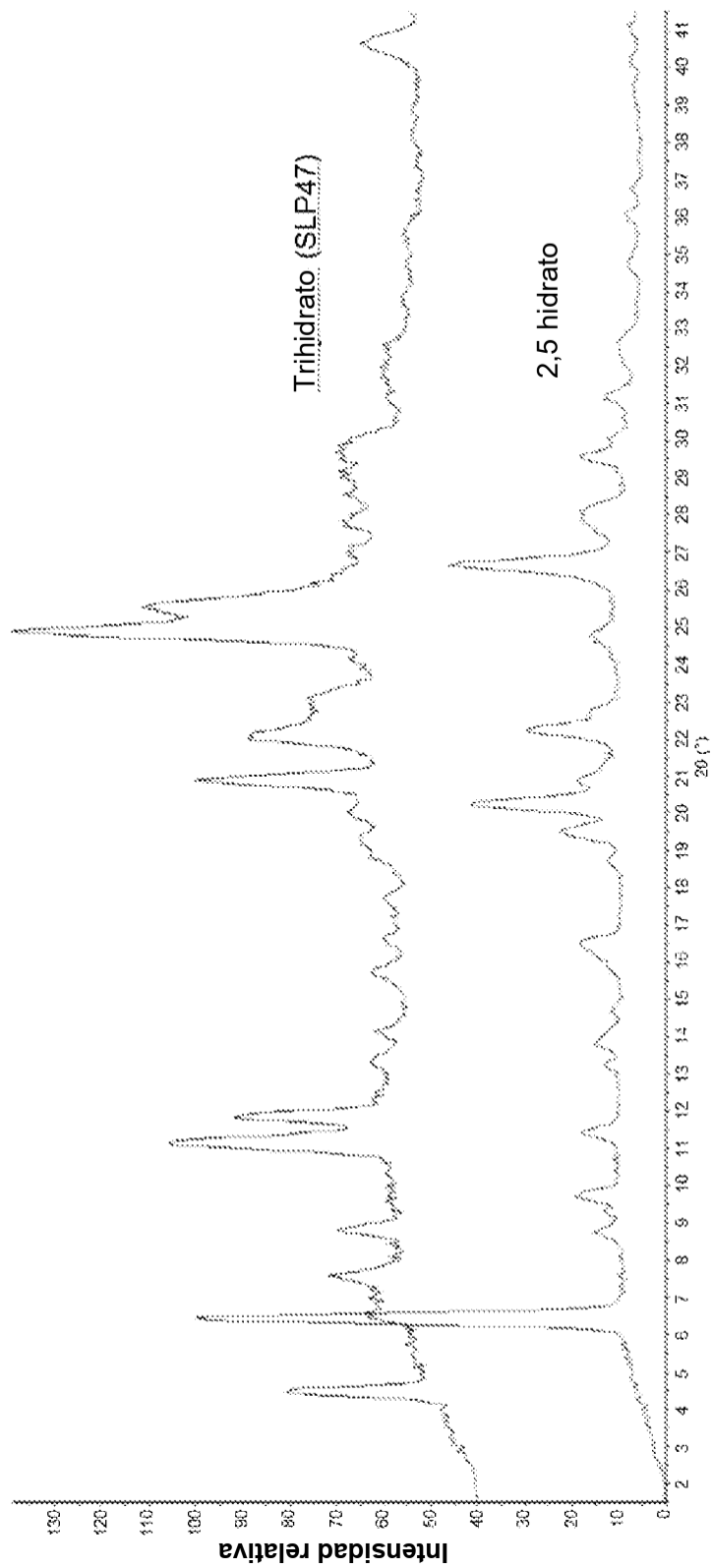


FIG. 41



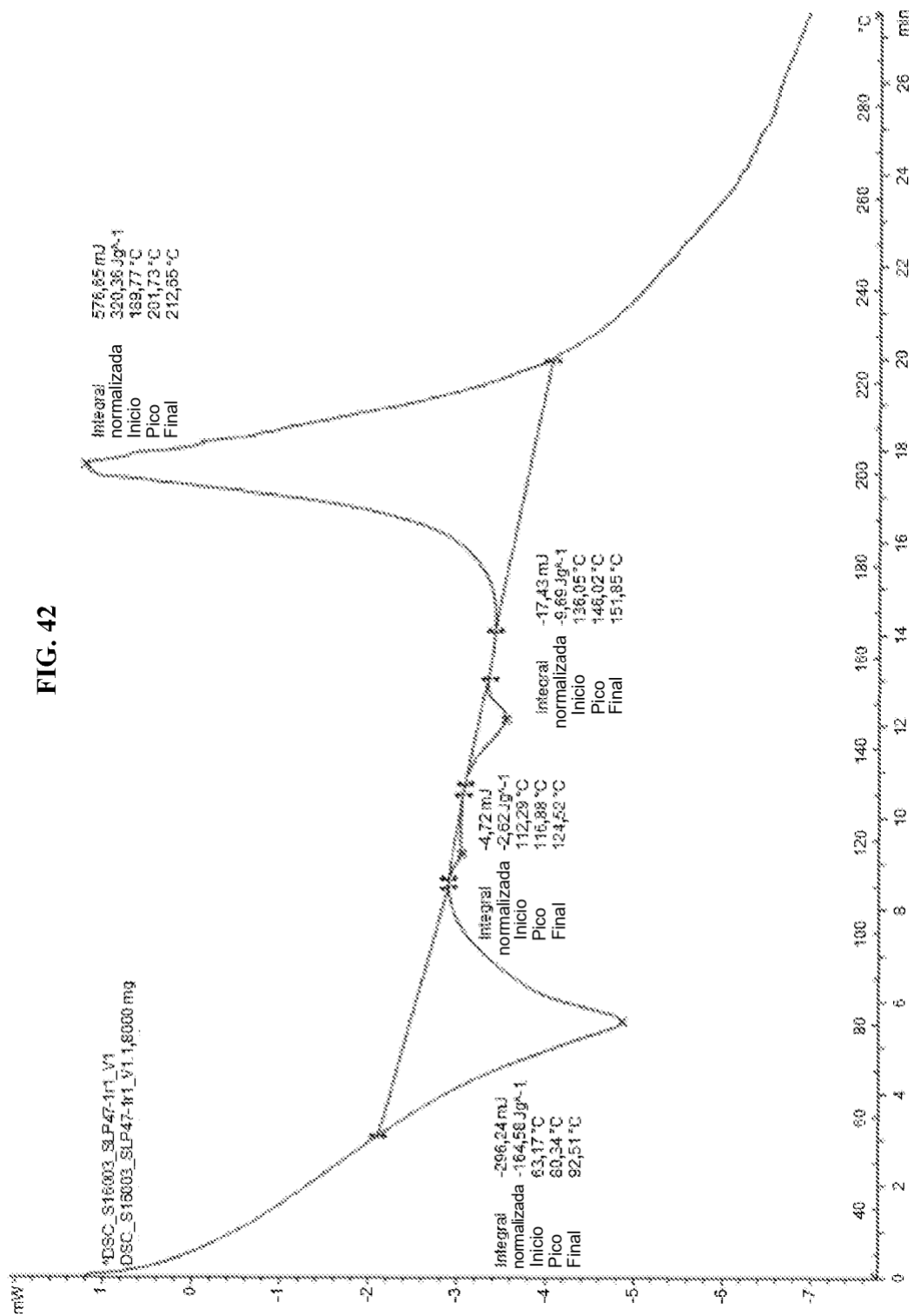


FIG. 43A

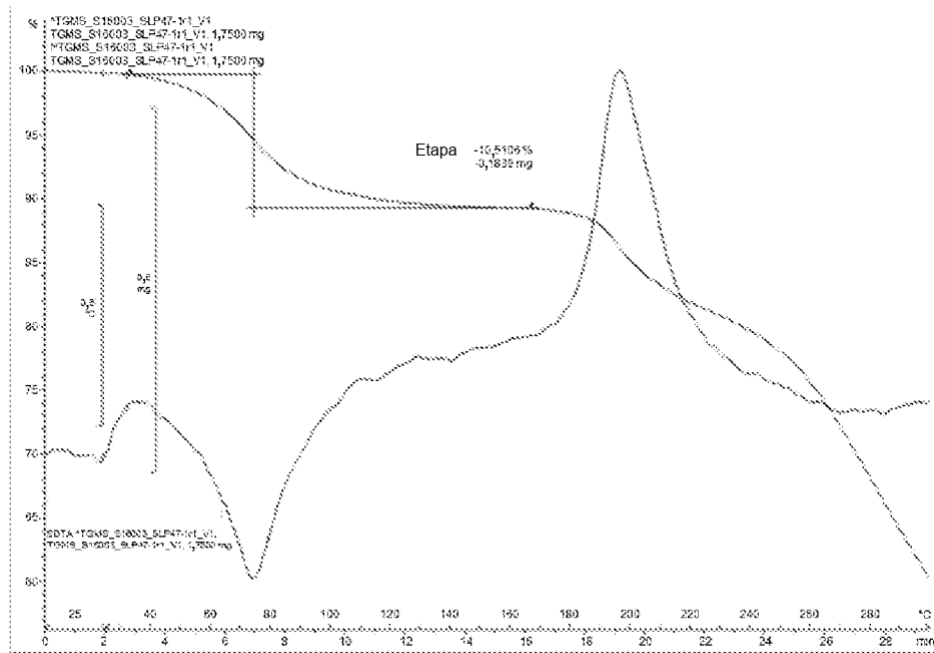


FIG. 43B

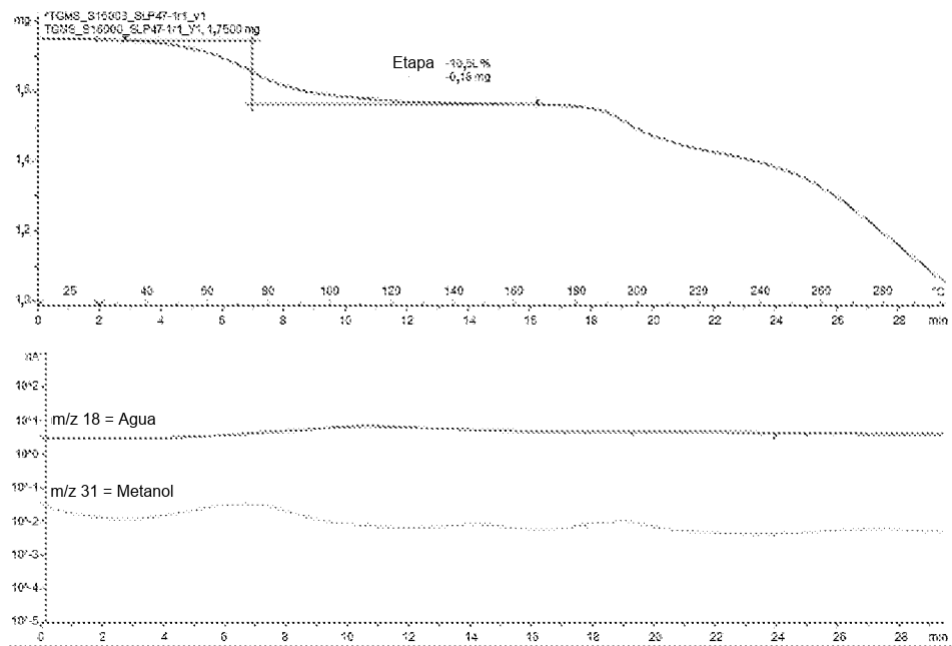


FIG. 44

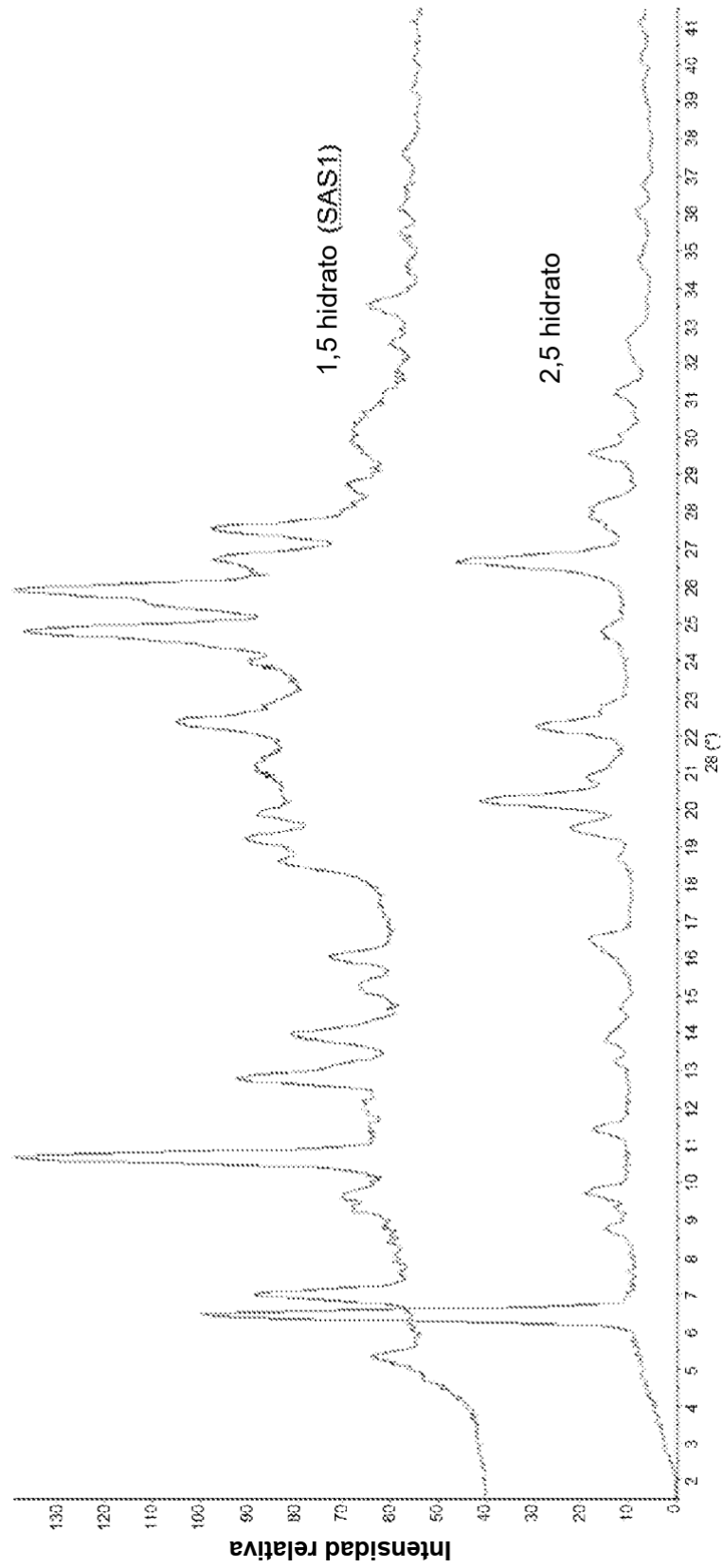


FIG. 45

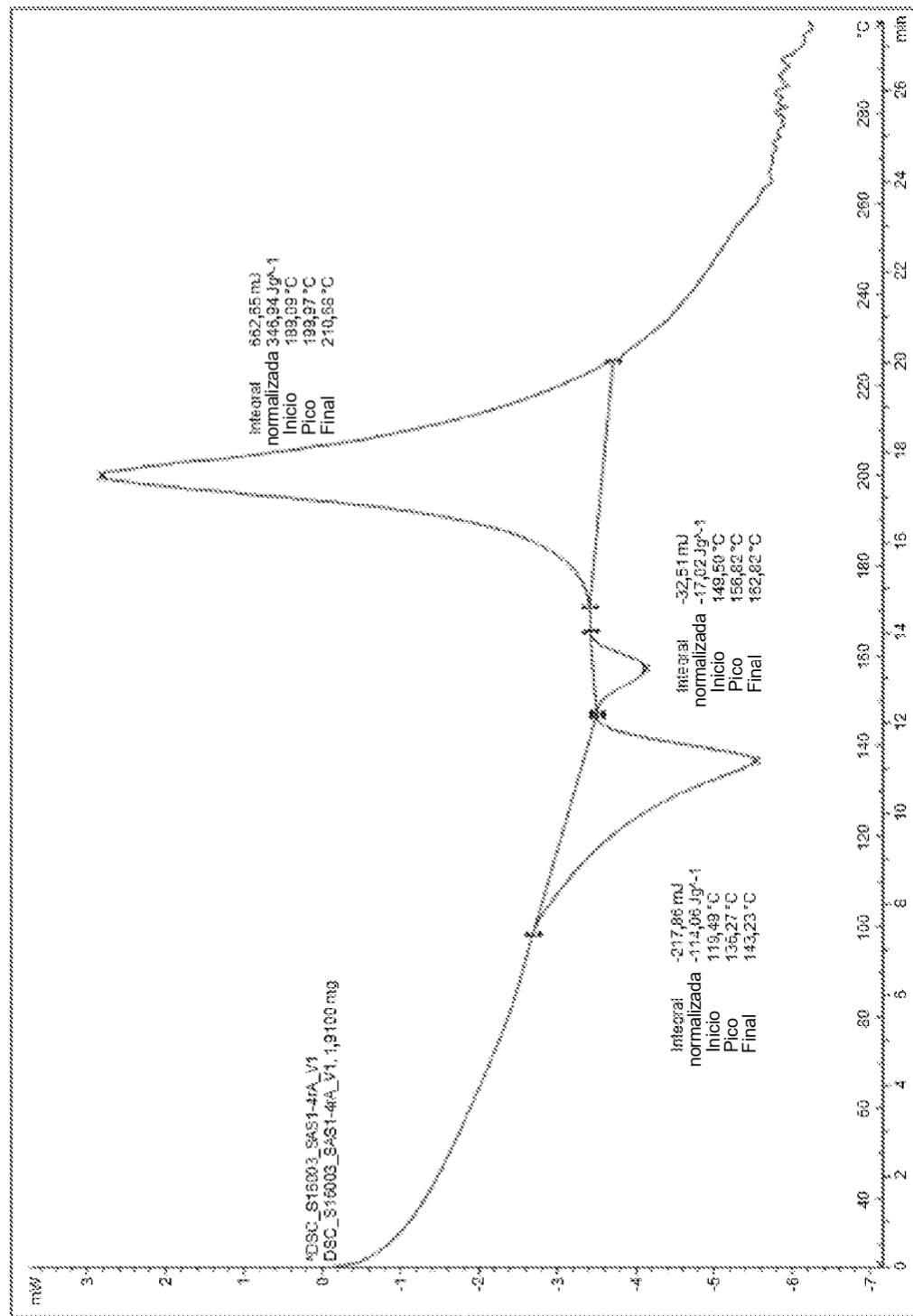


FIG. 46A

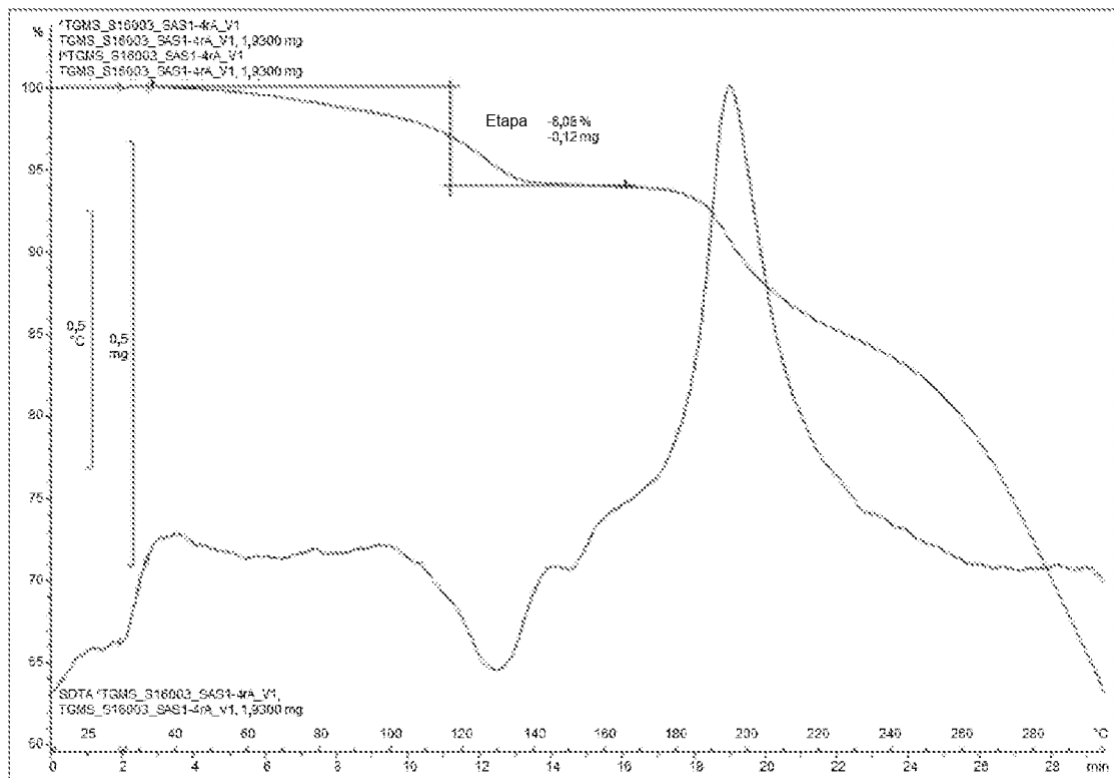
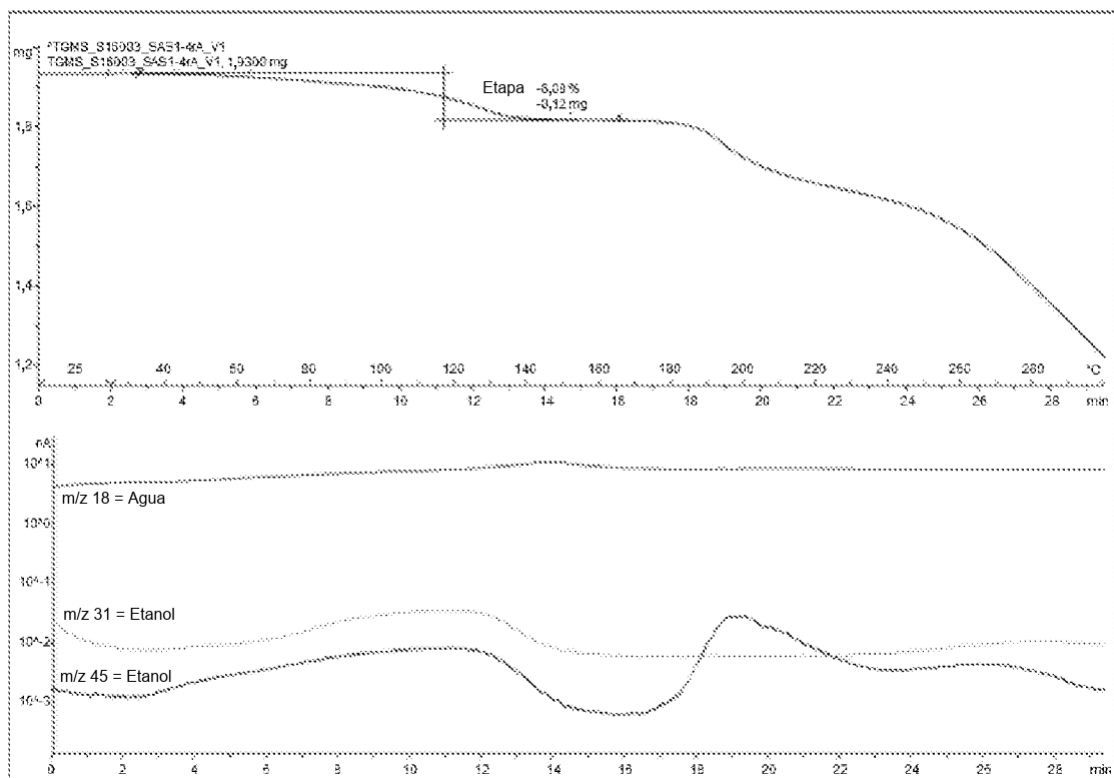


FIG. 46B



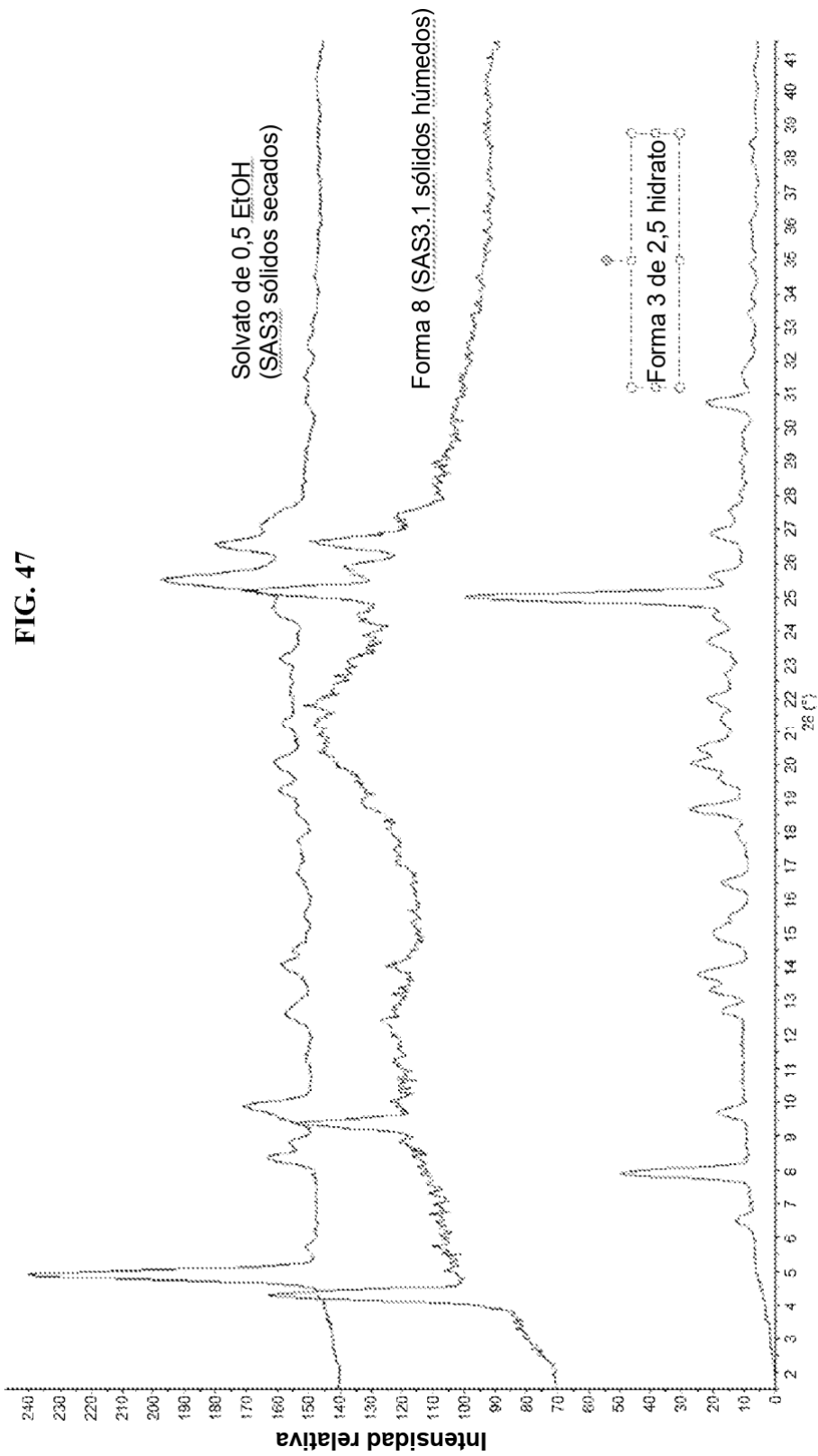


FIG. 48A

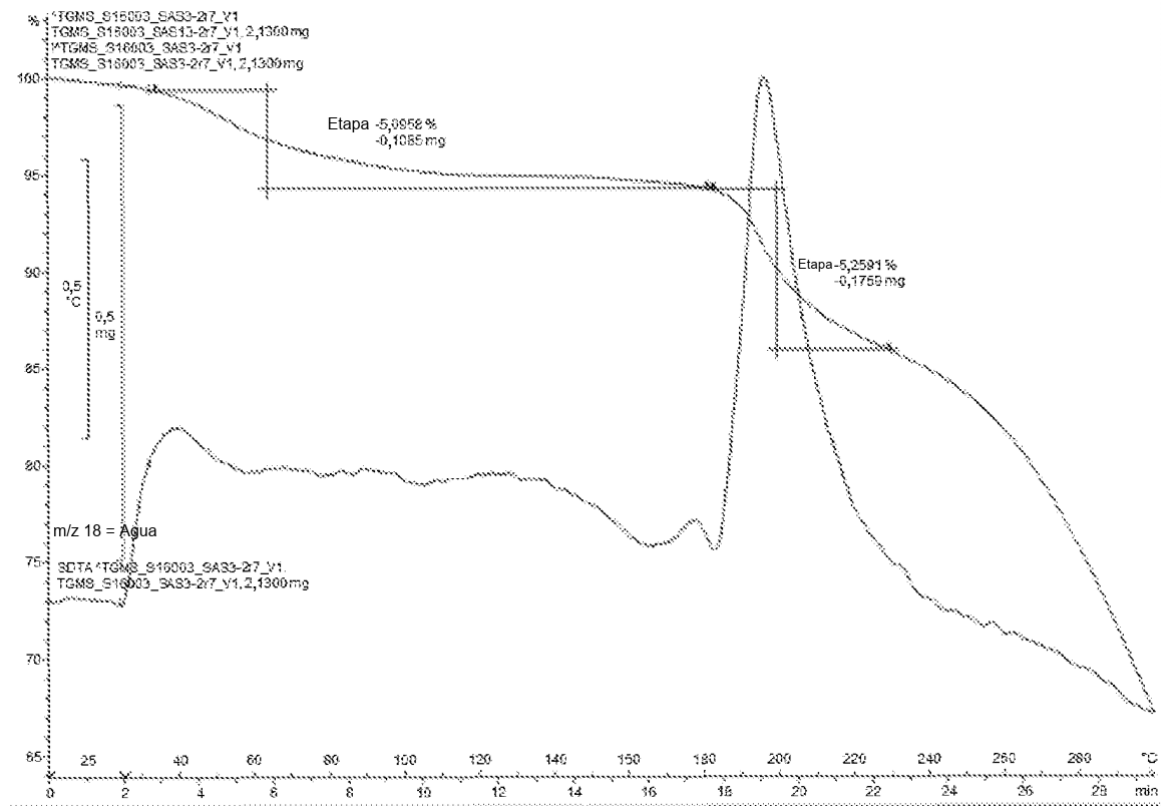


FIG. 48B

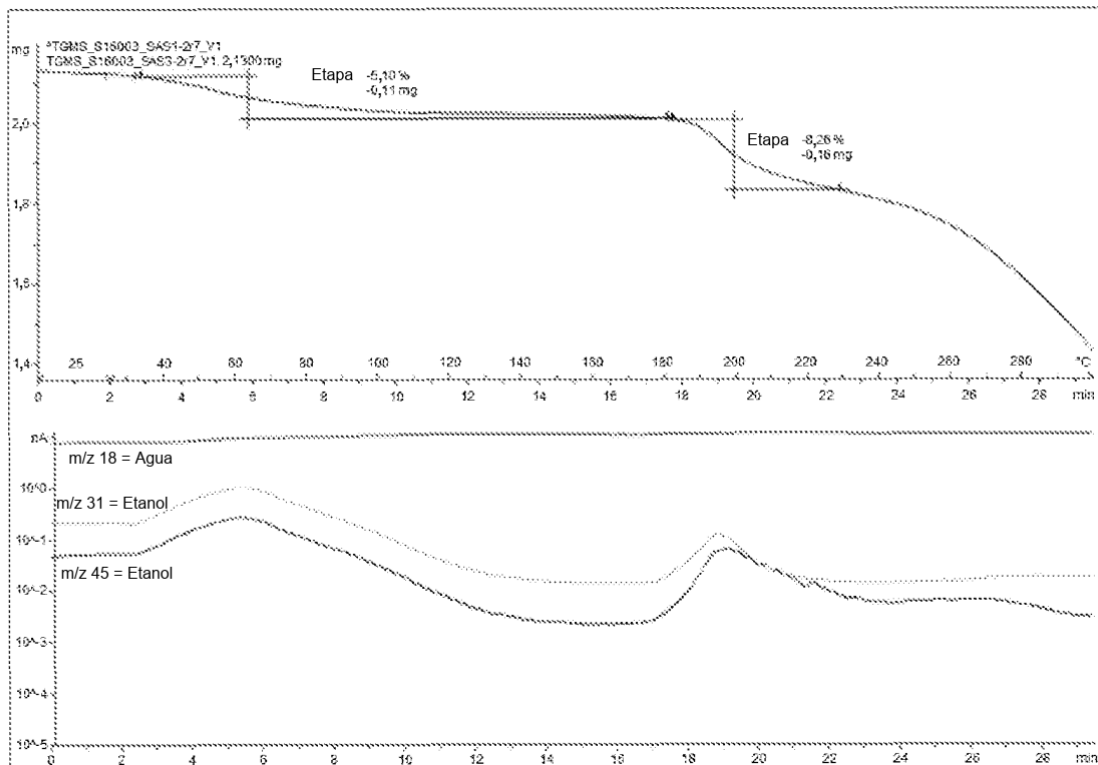


FIG. 49

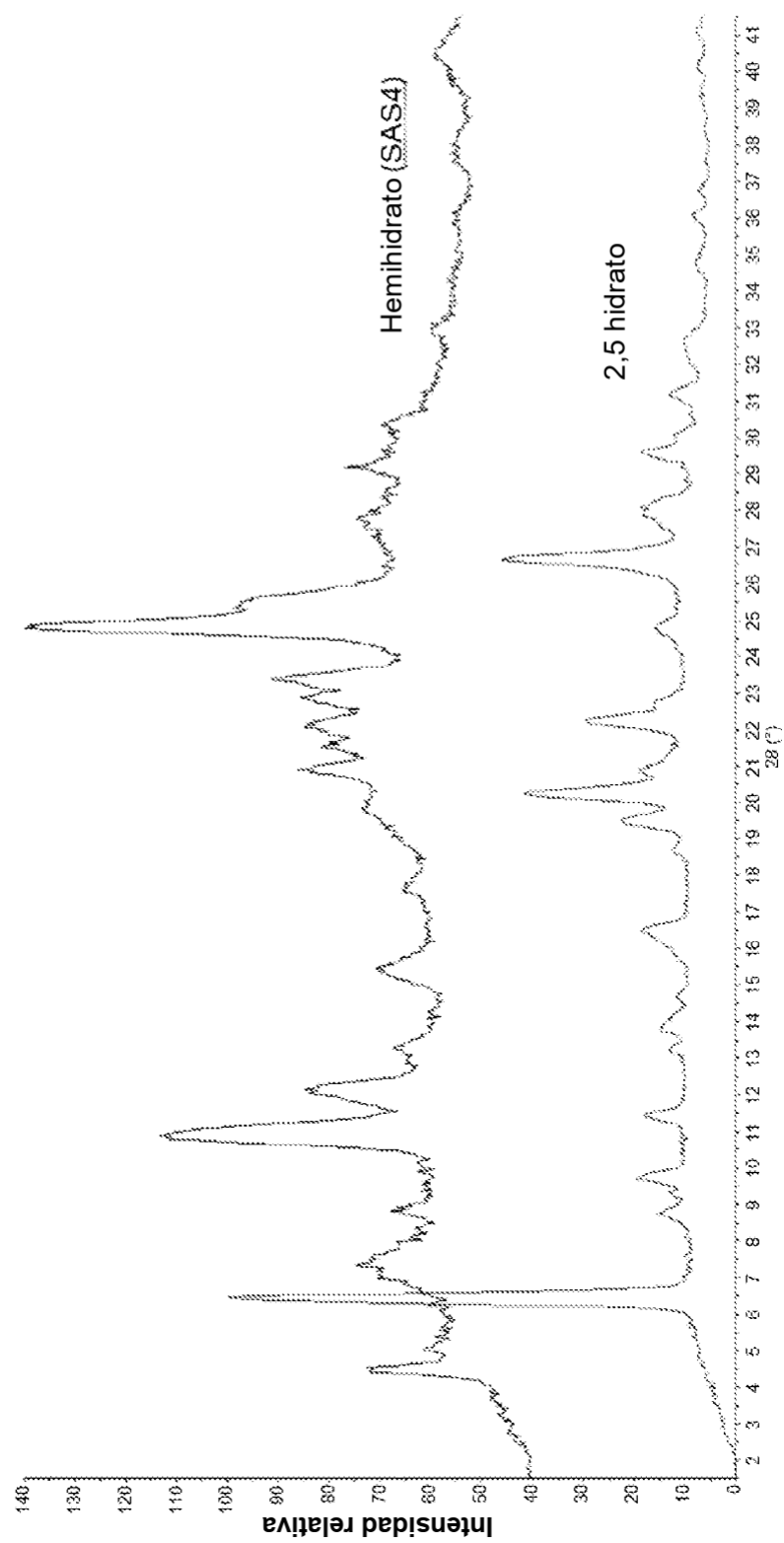


FIG. 50

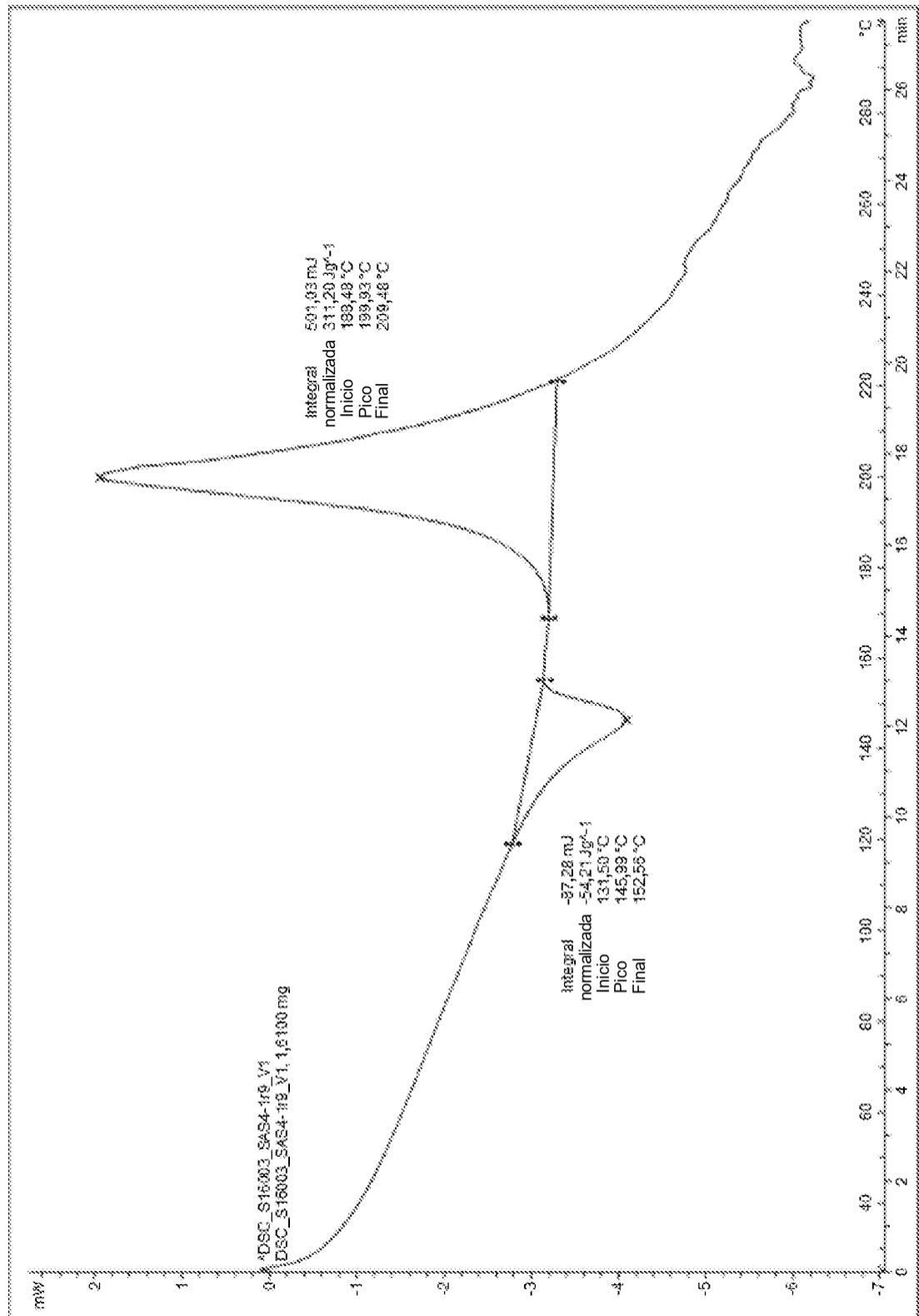


FIG. 51A

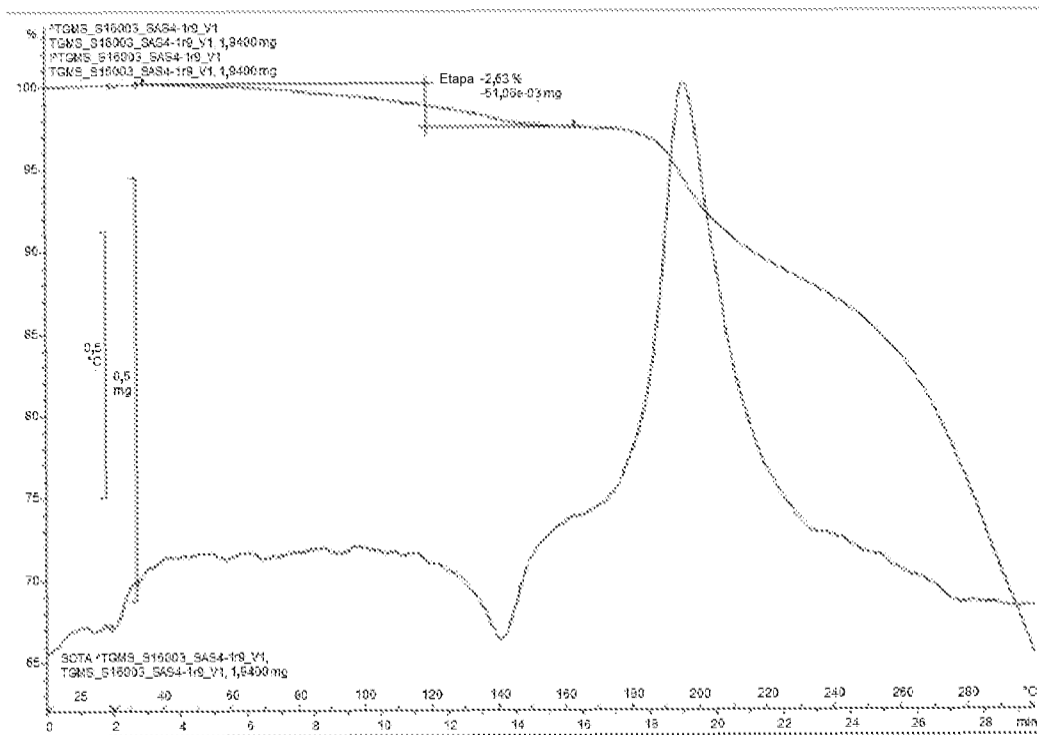


FIG. 51B

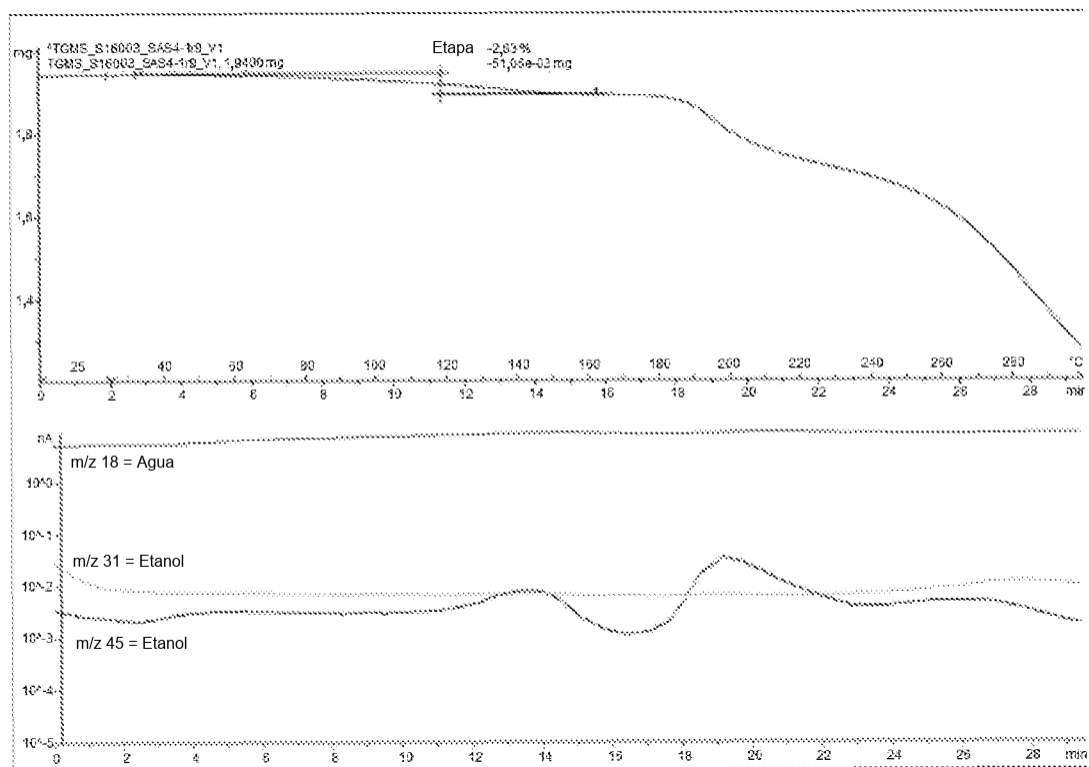


FIG. 52

