

FORMAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN (1E,4E)-2-AMINO-N,N-DIPROPIL-8-(4-(PIRROLIDINA-1-CARBONIL)FENIL)-3H-BENZO[B]AZEPINA-4-CARBOXAMIDA,
COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y USOS DE LAS MISMAS

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional Norteamericana No. 62/092,764, presentada el 16 de diciembre de 2014, cuya divulgación se incorpora en la presente en su totalidad por referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10

En la presente se proporcionan composiciones de las formas cristalinas de (1E, 4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida ("Compuesto A"), métodos para preparar las formas cristalinas, y métodos para utilizar las formas cristalinas en el tratamiento de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, cáncer.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Hay una gran variedad de cánceres los cuales se describen en detalle en la literatura médica. Ejemplos incluyen cánceres de pulmón, colon, hígado, riñones, vejiga, ovarios, próstata, 20 mama, cabeza y cuello, cerebro, sangre e intestino. La incidencia de cáncer continúa aumentando a medida que la población envejece, a medida que se desarrollan nuevos cánceres, y a medida que crecen las poblaciones susceptibles (por ejemplo, las personas infectadas con SIDA o expuestas excesivamente a la luz solar). Con ese fin, hay una necesidad en la técnica de objetivos moleculares adicionales para terapias anti-cáncer efectivas.

25

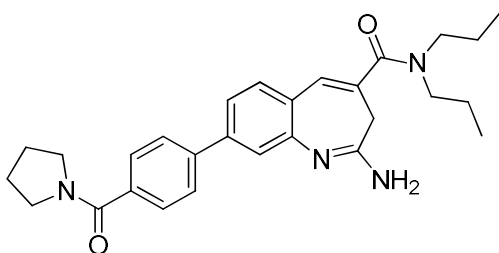
A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes anti-cáncer y quimioterapéuticos, muchas de estas terapias tienen inconvenientes. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Por ejemplo, muchos agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios peligrosos significantes, y frecuentemente agudos incluyendo náuseas severas, depresión de médula ósea, e 30 inmunosupresión. De hecho, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes a o desarrollan resistencia a tales agentes quimioterapéuticos. Además, es bien reconocido que formas polimórficas cristalinas específicas de agentes terapéuticos, incluyendo agentes anti-cáncer son efectivas mientras que otras formas del mismo compuesto tienen una actividad reducida o poca a nada. Por lo tanto, la 35 identificación de formas polimórficas ofrece una actividad mejorada de agentes anti-cáncer y

quimioterapéuticos.

Las opciones disponibles para el tratamiento de cáncer son limitadas. Los receptores de tipo Toll (TLR) son una clase de proteínas de membrana críticas con una participación conocida en la regulación del sistema inmunológico innato. TLRs también están implicados en el inicio y progreso de muchos cánceres. TLRs modulan moléculas de señalización específicas, incluyendo NFκB, y representan un objetivo potencial para agentes anti-cáncer en el tratamiento de cáncer. Por lo tanto, existe una enorme demanda de nuevos métodos y composiciones que pueden usarse para tratar pacientes con cáncer. En la presente se describen soluciones a estos y otros problemas en la técnica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente se describen formas cristalinas del compuesto que tiene la fórmula (I).



(I),

((1E, 4E)-2-amino-N,N-dipropyl-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida ("Compuesto A")). La forma cristalina puede ser una forma cristalina sin solvatar o solvatada del compuesto de la fórmula (I).

En la presente también se proporcionan composiciones que incluyen las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito, métodos para preparar las formas cristalinas, y métodos para utilizar las formas cristalinas en el tratamiento de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, cáncer.

Además se proporcionan en la presente métodos para agonizar un receptor tipo Toll utilizando las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito. En un aspecto, el método incluye agonizar un receptor tipo Toll (TLR8) al poner en contacto el TLR8 con una cantidad efectiva de una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito, en donde la cantidad efectiva agoniza al TLR8.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar cáncer utilizando las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito. En un aspecto, el método incluye tratar cáncer al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del

compuesto de la fórmula (I) aquí descrito a un sujeto que lo necesita, tratando así el cáncer. Adicionalmente, las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo pueden ser utilizadas en métodos para tratar cáncer.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 Ilustra la estructura del Compuesto A.

La Figura 2 Ilustra el espectro de ^1H NMR de determinación del ensayo de materia prima. El estándar interno es hidroquinona dimetiléter (HQDE).

10

La Figura 3 Ilustra la foto de microscopía de la materia prima. La barra indica 250 μm .

La Figura 4 Ilustra la superposición de 7 formas puestas a prueba mediante HPLC con el Compuesto A a 5.78 minutos. De abajo hacia arriba: blanco, C2_1, A1_10, C3_1, C3_2, A1_5, A1_6 y A2_1 (correspondientes los Nos. De Experimentos de los Cuadros 1-3).

15

La Figura 5A. Ilustra una foto de microscopía de diferentes muestras de cribado de la forma A. La Figura 5B. Ilustra otra foto de microscopía de diferentes muestras de cribado de la forma A. La Figura 5C. Ilustra otra foto de microscopía de diferentes muestras de cribado de la forma A. La Figura 5D. Ilustra otra foto de microscopía de diferentes muestras de cribado de la forma A. Todas las fotos se tomaron con filtros de polarización cruzada. La barra indica aproximadamente 250 μm .

20

La Figura 6 Ilustra el ^1H NMR de la Forma A.

La Figura 7 Ilustra el DSC de la muestra cruda (Forma A) con dos endotermas de fusión: 202°C (pico, Forma A) y 212°C (pico, probablemente Forma G).

25

La Figura 8 Ilustra el TGA con curva de SDTA de la Forma A mostrando una pérdida de peso de aproximadamente 0.28% p/p hasta el primer endotermia de fusión.

La Figura 9A Ilustra una foto de microscopía de la Forma B (Cuadro 1, experimento A1_10) tomada con filtros de polarización cruzada. La Figura 9B Ilustra una foto de microscopía de la Forma B tomada sin polarización. La barra indica aproximadamente 250 μm .

30

La Figura 10 Ilustra el ^1H NMR de la Forma B (Cuadro 1, experimento A1_10) mostrando en 3.7 ppm 2 protones del compuesto y 8 protones de dioxano.

La Figura 11 Ilustra el DSC de la Forma B (Cuadro 1, experimento A1_10) con dos endotermas. El endotermia de aproximadamente 100°C probablemente corresponde a la liberación de dioxano.

35

La Figura 12 Ilustra el TGA con curva de SDTA de la forma B (Cuadro 1, experimento A1_10) mostrando una pérdida de peso de aproximadamente 10% p/p aproximadamente 100°C y

pérdida de peso estable después de este primer paso.

La Figura 13 Ilustra la superposición ^1H NMR de material después del compuesto acuoso de ACN (abajo, ca. 0.9 eq) y después del secado de ACN (abajo) y crudo 3 (arriba).

La Figura 14 Ilustra la superposición de material aislado: arriba: completamente
5 secado (Forma C, crudo 3#1), en medio: secado suavemente (crudo 2#1) y torta mojada (abajo, crudo 1#1).

La Figura 15 Ilustra el DSC de la Forma C/mezcla J (crudo 2#1) que contiene aproximadamente 0.0 eq ACN el cual causa un endotermia de aproximadamente 100°C.

La Figura 16 Ilustra el DSC de la Forma C (pura).

10 La Figura 17A Ilustra la foto de microscopía de la Forma D (Cuadro 2, experimento B1_1) mostrando aglomerados de cristal tipo erizo utilizando filtros de polarización cruzada. La Figura 17B Ilustra la foto de microscopía de la Forma D (Cuadro 2, experimento B1_1) mostrando aglomerados de cristal tipo erizo sin utilizar filtros de polarización cruzada. La barra indica aproximadamente 250 μm .

15 La Figura 18 Ilustra el ^1H NMR de la Forma D.

La Figura 19 Ilustra el DSC de la Forma D (Cuadro 3, experimento C3_2) con dos combinaciones de endotermia/exotermia a aproximadamente 140°C y aproximadamente 160°C (ambos no integrados) y un endotermia de fusión a aproximadamente 209°C (pico).

20 La Figura 20 Ilustra el TGA con curva de SDTA de la Forma D (Cuadro 3, experimento C3_2) mostrando una pérdida de peso de hasta 150°C de aproximadamente 13% p/p (el mono solvato correspondería a aproximadamente 16% p/p).

La Figura 21A Ilustra la foto de microscopía de la Forma E (Cuadro 1, experimento A1_5) mostrando cristales tipo aguja utilizando filtros de polarización cruzada. La Figura 21B Ilustra la foto de microscopía de la Forma E (Cuadro 1, experimento A1_5) mostrando cristales tipo aguja
25 sin utilizar filtros de polarización. La barra indica aproximadamente 250 μm .

La Figura 22A Ilustra la foto de microscopía de la Forma F (Cuadro 1, experimento A1_6) mostrando el borde del aceite solidificado con filtros de polarización cruzada. La Figura 22B Ilustra la foto de microscopía de la Forma F (Cuadro 1, experimento A1_6) mostrando el borde del aceite solidificado sin filtros de polarización. La barra indica aproximadamente 250 μm .

30 La Figura 23 Ilustra el ^1H NMR de la Forma F.

La Figura 24 Ilustra el DSC de la Forma F (Cuadro 1, experimento A1_6) con una combinación de endotermia/exotermia a aproximadamente 100°C (no integrado) y un endotermia de fusión a aproximadamente 209°C (pico).

La Figura 25 Ilustra el TGA con curva de SDTA de la Forma F (Cuadro 1,
35 experimento A1_6) mostrando una pérdida de peso de hasta 160°C de aproximadamente 14% p/p

(el mono solvato correspondería a aproximadamente 18% p/p).

La Figura 26A Ilustra las fotos de microscopía de la Forma G (Cuadro 1, experimento A2_10) mostrando aglomerados de cristal tipo erizo utilizando filtros de polarización cruzada. La Figura 26B Ilustra las fotos de microscopía de la forma G mostrando la aguja formando la Forma G con filtros de polarización cruzada. La Figura 26C Ilustra las fotos de microscopía de la Forma G mostrando aglomerados de cristal tipo erizo sin utilizar filtros de polarización. La barra indica aproximadamente 250 μm . La Figura 26D Ilustra las fotos de microscopía de la Forma G mostrando la aguja formando la Forma G sin filtros de polarización.

La Figura 27 Ilustra el ^1H NMR de la Forma G.

La Figura 28 Ilustra el DSC de la Forma G (Cuadro 1, experimento A2_1) con un endotermia de fusión a aproximadamente 209.5° (pico).

La Figura 29 Ilustra el TGA con curva de SDTA de la Forma G (Cuadro 1, experimento A2_1) mostrando una pérdida de peso de hasta 120°C (18 minutos) de aproximadamente 3.7% p/p el cual corresponde a aproximadamente a la cantidad esperada de isopropanol en la muestra.

La Figura 30A Ilustra la foto de microscopía de la Forma H (Cuadro 2, experimento B2_2) mostrando cristales con hábito bipiramidal con filtros de polarización cruzada. La Figura 30B Ilustra la foto de microscopía de la Forma H (Cuadro 2, experimento B2_2) mostrando cristales con hábito bipiramidal sin filtros de polarización. La barra indica aproximadamente 250 μm .

La Figura 31 Ilustra el ^1H NMR de la Forma G.

La Figura 32A ilustra la foto de microscopía de la forma I mostrando cristales sin hábito definido (después de romper el bloque) con filtros de polarización cruzada. La Figura 32B ilustra la foto de microscopía de la forma I mostrando cristales sin hábito definido (después de romper el bloque) con filtros de polarización cruzada sin polarización. La barra indica aproximadamente 250 μm .

La Figura 33 Ilustra el ^1H NMR de la Forma I.

La Figura 34 Ilustra el DSC con curva de SDTA de la Forma I con un endotermia a aproximadamente 110°C correspondiendo a una pérdida de peso de 19.8% p/p.

La Figura 35 Ilustra el XRPD de la Forma J.

La Figura 36 Ilustra el DSC de la Forma J. Una conversión de forma de exotermia de aproximadamente 130°C y un punto de fusión a 212°C (pico) el cual probablemente representa la Forma G.

La Figura 37 Ilustra el diagrama de forma de las 4 formas cristalinas identificadas. Conversiones en cursiva indican vías no verificadas.

La Figura 38 Ilustra el patrón de XRPD de series de evaporación (A_x-y -

experimentos). El número de 9 dígitos corresponde a la Muestra-LIMS/ID dada en el Cuadro 1.

La Figura 39 Ilustra el patrón de XRPD de series de enfriamiento/precipitación (Bx_y-experimentos). El número de 9 dígitos corresponde a la Muestra-LIMS/ID dada en el Cuadro 2.

La Figura 40 Ilustra el patrón de XRPD de series acuosas (Cx_y-experimentos, parte 1). El número de 9 dígitos corresponde a la Muestra-LIMS/ID dada en el Cuadro 3.

La Figura 41 Ilustra el patrón de XRPD de series acuosas (Cx_y-experimentos, parte 1). El número de 9 dígitos corresponde a la Muestra-LIMS/ID dada en el Cuadro 3.

La Figura 42 Ilustra el XRPD de la Forma A.

La Figura 43 Ilustra el XRPD de la Forma B.

La Figura 44 Ilustra el XRPD de la Forma C.

La Figura 45 Ilustra el XRPD de la Forma D.

La Figura 46 Ilustra el XRPD de la Forma E.

La Figura 47 Ilustra el XRPD de la Forma F.

La Figura 48 Ilustra el XRPD de la Forma G.

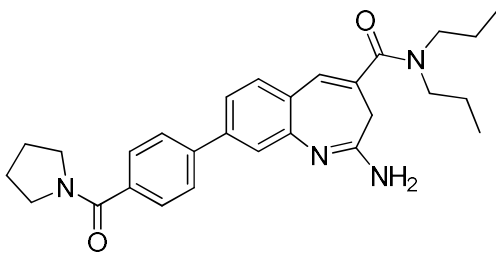
La Figura 49 Ilustra el XRPD de la Forma H.

La Figura 50 Ilustra el XRPD de la Forma I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Generalmente, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en el presente documento son aquéllos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente generalmente tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

Los términos "(1E, 4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida" y "Compuesto A" se refieren a un compuesto que tiene la estructura:



como se describió en la Solicitud de Patente Norteamericana No. 2012/0082658, cuya totalidad se

incorpora a la presente por referencia.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique lo contrario, el término "cristalino" y términos relacionados aquí utilizados, cuando se usan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique lo contrario, significan que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es substancialmente cristalino como determinado por difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

Como se utilizan aquí y a menos que se especifique lo contrario, los términos "formas de cristal", "formas cristalinas" y términos relacionados en la presente se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyen, pero no están limitadas a, polimorfos, solvatos, hidratos, y/u otros complejos moleculares. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede estar substancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas cristalinas. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas sobre una base de peso. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede estar física y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, una forma cristalina de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% físicamente y/o químicamente pura.

Como se utilizan aquí y a menos que se especifique lo contrario, los términos "polimorfos", "formas polimórficas" y términos relacionados en la presente, se refieren a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente de la misma molécula, moléculas, y/o iones. Como las formas cristalinas diferentes, los polimorfos diferentes pueden tener propiedades físicas diferentes tales como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectros vibratorios, como resultado del arreglo o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad de almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (importante en la formulación y la fabricación del producto) y la tasa de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se descolora más rápidamente cuando incluye un polimorfo que cuando incluye otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, las tabletas se desmoronan en almacenamiento a medida que un polimorfo más favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos

(por ejemplo, las tabletas de un polimorfo son más susceptibles a la ruptura a alta humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, algunas transiciones de estado sólido pueden resultar en falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (por ejemplo, un polimorfo puede ser más probable a formar solvatos o puede ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas y la forma de partícula y la distribución de tamaño pueden ser diferentes entre polimorfos).

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique lo contrario, los términos "solvato" y "solvatado", se refieren a una forma cristalina de una sustancia formada de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente. El término "solvato" incluye "hidratos" (por ejemplo, un mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, son compuestos descritos en la presente en donde el solvente incluye agua). Un hidrato incluye un compuesto proporcionado en la presente o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de solvato particular. De manera similar, "Polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de hidrato particular. El término "solvato desolvatado", como se utiliza en la presente, se refiere a una forma cristalina de una sustancia la cual puede ser preparada al remover el solvente de un solvato.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique lo contrario, los términos "amorfo", y "forma amorfa", y términos relacionados como utilizados en la presente, se refieren a que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino como determinado por difracción de rayos X. El término "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de intervalo largo. En modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/u otras formas cristalinas. En modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos que aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más de otras formas amorfas y/u otras formas cristalinas sobre una base de peso. En modalidades, una forma amorfa de una sustancia puede estar física y/o químicamente pura. En modalidades, una forma amorfa de una sustancia es aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% físicamente y/o químicamente pura.

Las técnicas para la caracterización de formas cristalinas y formas amorfas incluyen aquellas conocidas y descritas en la técnica, tales como, pero no limitadas a, análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), difractometría de rayos X en polvo (XRPD), difractometría de rayos X monocristal, espectrometría vibratoria, por ejemplo, espectrometría infrarroja (IR) y Raman, resonancia magnética nuclear de estado sólido y solución (NMR),

espectroscopia, microscopía óptica, microscopía óptica de etapa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA), análisis de área superficial, medidas de solubilidad, análisis elemental y análisis de Karl Fischer. Parámetros de unidad celular característicos pueden ser determinados utilizando una o más técnicas

5 tales como, pero no limitadas a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de monocristal y difracción de polvo. Técnicas útiles para analizar datos de difracción de polvo incluyen refinamiento del perfil, tal como refinamiento de Rietveld, los cuales pueden ser utilizados, por ejemplo, para analizar picos de difracción asociados con una sola fase en una muestra que incluye más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar datos de difracción de polvo

10 incluyen indexación de células unitarias, el cual permite que un experto en la técnica determine parámetros de células unitarias de una muestra que incluye polvo cristalino.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que son preparados con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos aquí descritos. Cuando los

15 compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener al poner en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea neta o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas preparadas a partir de

20 lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, iseiónico, láctico, maleico, málico,

25 mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamóico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y p-toluenosulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas por lo tanto incluyen sales de hidrocloreuro y mesilato.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" comprende una sustancia que ayuda

30 en la administración de un agente activo a un sujeto o modifica la absorción por un sujeto después de la administración. Un excipiente farmacéuticamente aceptable típicamente no tiene efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, agua, NaCl (incluyendo soluciones de sal), soluciones de salina normal, sacarosa, glucosa, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes,

35 recubrimientos, edulcorantes, saborizantes, alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como

lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácido graso, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina, y colores, y similares. Un experto en la técnica podrá apreciar que otros excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica son útiles en la presente invención.

Como se utiliza en la presente "administrar" o "administración" se refiere al acto de
5 administrar físicamente una sustancia como existe fuera del cuerpo en un paciente. La
administración incluye todas las formas conocidas en la técnica para administrar agentes
terapéuticos, incluyendo, pero no limitadas a administración oral, tópica, en la mucosa, inyecciones,
intradérmica, intravenosa, intramuscular u otro método de administración física descrito en la
10 presente o conocido en la técnica (por ejemplo, implantación de un dispositivo de liberación lenta, tal
como una mini bomba osmótica a un sujeto; formulaciones liposomales; bucal; sublingual; palatal;
gingival; nasal; vaginal; rectal; intra-arteriolar; intraperitoneal; intraventricular; intracraneal; o
transdérmica). Cuando una enfermedad, trastorno o condición, o un síntoma de la misma, es
tratada, la administración de la sustancia típicamente ocurre después del inicio de la enfermedad,
15 trastorno o condición o síntomas de los mismos. Cuando se está previniendo una enfermedad,
trastorno o condición, o síntomas de la misma, la administración de la sustancia típicamente ocurre
antes del inicio de la enfermedad, trastorno o condición o síntomas de los mismos.

Como se usa en la presente los términos "tratar", "para tratar" y "tratamiento"
contemplan una acción que ocurre mientras el paciente está padeciendo de una enfermedad o
condición especificada, lo cual reduce la severidad o síntomas de la enfermedad o trastorno, o
20 retrasa o retarda la progresión o síntomas de la enfermedad o trastorno.

Los términos "paciente", "sujeto", "paciente que lo necesita" y "sujeto que lo
necesita" son utilizados en la presente intercambiabilmente y se refieren a un organismo vivo que
padece de o es susceptible a una enfermedad o condición que puede ser tratada por la
administración de una composición descrita en la presente. Ejemplos no limitativos de organismos
25 incluyen humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabra, borrego, vacas,
venados, y otros animales no mamíferos. En modalidades específicas, un paciente es un humano.

El término "cáncer" se utiliza de acuerdo con su significado simple y se refiere a
todos los tipos de neoplasias y tumores malignos o benignos encontrados en mamíferos. "Cáncer"
como se utiliza en la presente se refiere a leucemia, carcinomas y sarcomas. Cánceres ilustrativos
30 incluyen leucemia mieloide aguda ("AML"), leucemia mielógena crónica ("CML"), y cáncer del
cerebro, mama, páncreas, colon, hígado, riñón, pulmón, de pulmón de célula no pequeña, ovario,
sarcoma y próstata. Ejemplos adicionales incluyen, cánceres del cuello uterino, cánceres del
estómago, cánceres de cabeza y cuello, cánceres del útero, mesotelioma, cáncer de hueso
metastásico, meduloblastoma, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple,
35 neuroblastoma, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia

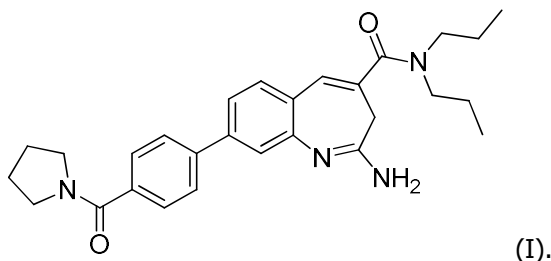
primaria, tumores de cerebro primarios, cáncer, insulinooma pancreática maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones de la piel premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligno, cáncer del endometrio, cáncer cortical adrenal, y neoplasias del páncreas endocrino y exocrino. En modalidades preferidas, el cáncer es carcinoma del colon, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, o linfoma.

Un "agente anti-cáncer" es utilizado de acuerdo con su simple y ordinario significado y se refiere a una composición (por ejemplo, un agente quimioterapéutico) que inhibe el crecimiento o proliferación de células. Un agente anti-cáncer puede ser un agente aprobado por la FAD o agencia regulatoria similar de un país diferente a EE.UU., para tratar cáncer.

Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr un propósito establecido (por ejemplo, lograr el efecto para el cual es administrada, tratar, manejar, o prevenir una enfermedad, reducir la actividad enzimática, incrementar la actividad enzimática, o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o condición). El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando administrado, es suficiente para tratar, manejar o prevenir uno o más de los síntomas de una enfermedad, trastorno, o condición siendo tratada. El término también se refiere a la cantidad del compuesto que es suficiente para provocar una respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN, o ADN), célula, tejido, sistema, animal, o humano, la cual se está buscando por un investigador, veterinario, doctor médico, o clínico. El término abarca una cantidad del compuesto que mejora la terapia completa, reduce, o evita los síntomas o causas de una enfermedad, trastorno, o condición, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Formas Cristalinas:

En la presente se proporcionan formas cristalinas de un compuesto que tiene la fórmula



La forma cristalina puede ser una forma cristalina no solvatada (por ejemplo, una forma cristalina substancialmente sin solvente) o una forma cristalina solvatada. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser obtenida utilizando técnicas conocidas en la técnica,

incluyendo pero no limitadas a, cribado de evaporación, cribado de enfriamiento y precipitación, o cribado de lechada. Los cristales de las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I) pueden ser obtenidos a partir de solventes y técnicas establecidas en, por ejemplo, el Cuadro 1, Cuadro 2, o Cuadro 3. La forma cristalina puede ser una forma cristalina no solvatada. La forma cristalina puede ser una forma solvatada. La forma cristalina puede incluir una forma descrita en la presente dentro de los Ejemplos como se establecen a continuación (por ejemplo, Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma I, o Forma J). Por lo tanto, en modalidades, la forma cristalina aquí descrita puede ser referida por su presente estado de solvatación (es decir, solvatada o no solvatada), por su nombre de Forma alfanumérica, o una combinación de los mismos.

La forma cristalina, puede, en modalidades, ser una forma cristalina no solvatada que corresponde a la Forma A, Forma C, Forma G, o Forma H. La forma cristalina, puede, en modalidades, ser una forma cristalina solvatada que corresponde a la Forma B, Forma D, Forma E, Forma F, o Forma I.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar caracterizada por difracción de rayos X (XRPD) en polvo. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.9 ± 0.3 , 16.4 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 20.9 ± 0.3 , 21.2 ± 0.3 , 21.6 ± 0.3 , 23.0 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , y 27.4 ± 0.3 . Todos los valores para picos de ángulo 2θ como se presentan en la presente (por ejemplo, valores de ángulo 2θ para la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma I, o Forma J) se obtienen al utilizar una fuente de radiación de Cu K α (1.54 Å). Adicionalmente, los valores de ángulo 2θ aquí descritos deben entenderse que incluyen variaciones asociadas con espectroscopia de difracción de rayos X. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 ± 0.3 , 9.2 ± 0.3 , 10.8 ± 0.3 , 14.8 ± 0.3 , 15.5 ± 0.3 , 17.7 ± 0.3 , 19.9 ± 0.3 , 20.4 ± 0.3 , 22.0 ± 0.3 , 22.4 ± 0.3 , 25.9 ± 0.3 , 26.3 ± 0.3 , 26.8 ± 0.3 , 27.0 ± 0.3 , 28.0 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , y 29.8 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 ± 0.3 , 9.2 ± 0.3 , 10.8 ± 0.3 , 11.9 ± 0.3 , 14.8 ± 0.3 , 15.5 ± 0.3 , 16.4 ± 0.3 , 17.7 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.9 ± 0.3 , 20.4 ± 0.3 , 20.9 ± 0.3 , 21.2 ± 0.3 , 21.6 ± 0.3 , 22.0 ± 0.3 , 22.4 ± 0.3 , 23.0 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , 25.9 ± 0.3 , 26.3 ± 0.3 , 26.8 ± 0.3 , 27.0 ± 0.3 , 27.4 ± 0.3 , 28.0 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , y 29.8 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.9 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 23.0 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , y 27.4 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de

la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 ± 0.2 , 9.2 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 22.0 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.8 ± 0.2 , 27.0 ± 0.2 , 28.0 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , y 29.8 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 ± 0.2 , 9.2 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 22.0 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 23.0 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.8 ± 0.2 , 27.0 ± 0.2 , 27.4 ± 0.2 , 28.0 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , y 29.8 ± 0.2 .

10 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.9 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 21.6 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 23.5 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , y 27.4 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 ± 0.1 , 9.2 ± 0.1 , 10.8 ± 0.1 , 14.8 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 17.7 ± 0.1 , 19.9 ± 0.1 , 20.4 ± 0.1 , 22.0 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 ,
 15 25.9 ± 0.1 , 26.3 ± 0.1 , 26.8 ± 0.1 , 27.0 ± 0.1 , 28.0 ± 0.1 , 28.9 ± 0.1 , y 29.8 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 ± 0.1 , 9.2 ± 0.1 , 10.8 ± 0.1 , 11.9 ± 0.1 , 14.8 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.7 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 19.9 ± 0.1 , 20.4 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 21.6 ± 0.1 , 22.0 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 23.0 ± 0.1 , 23.5 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , 25.9 ± 0.1 , 26.3 ± 0.1 , 26.8 ± 0.1 , 27.0 ± 0.1 , 27.4 ± 0.1 , 28.0 ± 0.1 , 28.9 ± 0.1 , y 29.8 ± 0.1 .
 20

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 25 aproximadamente 11.9 , 16.4 , 18.5 , 20.9 , 21.2 , 21.6 , 23.0 , 23.5 , 24.2 , y 27.4 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 , 9.2 , 10.8 , 14.8 , 15.5 , 17.7 , 19.9 , 20.4 , 22.0 , 22.4 , 25.9 , 26.3 , 26.8 , 27.0 , 28.0 , 28.9 , y 29.8 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 30 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 8.7 , 9.2 , 10.8 , 11.9 , 14.8 , 15.5 , 16.4 , 17.7 , 18.5 , 19.9 , 20.4 , 20.9 , 21.2 , 21.6 , 22.0 , 22.4 , 23.0 , 23.5 , 24.2 , 25.9 , 26.3 , 26.8 , 27.0 , 27.4 , 28.0 , 28.9 , y 29.8 .

En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 42.

35 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es

caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 7.40 ± 0.3 , 5.40 ± 0.3 , 4.78 ± 0.3 , 4.24 ± 0.3 , 4.17 ± 0.3 , 4.09 ± 0.3 , 3.86 ± 0.3 , 3.77 ± 0.3 , 3.68 ± 0.3 , 3.25 ± 0.3 . Los valores de espaciado d aquí descritos deben entenderse que incluyen variaciones asociadas con espectroscopia de difracción de rayos X. Todos los valores para espaciados d como se presentan en la presente (por ejemplo, espaciados d para la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma I, o Forma J) se obtienen al utilizar una fuente de radiación de Cu K α (1.54 Å). El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir espaciados d a aproximadamente 10.20 ± 0.3 , 9.58 ± 0.3 , 8.18 ± 0.3 , 5.98 ± 0.3 , 5.70 ± 0.3 , 5.01 ± 0.3 , 4.45 ± 0.3 , 4.34 ± 0.3 , 4.02 ± 0.3 , 3.97 ± 0.3 , 3.43 ± 0.3 , 3.38 ± 0.3 , 3.32 ± 0.3 , 3.29 ± 0.3 , 3.17 ± 0.3 , 3.08 ± 0.3 , y 2.99 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.20 ± 0.3 , 7.40 ± 0.3 , 9.58 ± 0.3 , 8.18 ± 0.3 , 5.98 ± 0.3 , 5.70 ± 0.3 , 5.40 ± 0.3 , 5.01 ± 0.3 , 4.78 ± 0.3 , 4.45 ± 0.3 , 4.34 ± 0.3 , 4.24 ± 0.3 , 4.17 ± 0.3 , 4.09 ± 0.3 , 4.02 ± 0.3 , 3.97 ± 0.3 , 3.86 ± 0.3 , 3.77 ± 0.3 , 3.68 ± 0.3 , 3.43 ± 0.3 , 3.38 ± 0.3 , 3.32 ± 0.3 , 3.29 ± 0.3 , 3.25 ± 0.3 , 3.17 ± 0.3 , 3.08 ± 0.3 , y 2.99 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 7.40 ± 0.2 , 5.40 ± 0.2 , 4.78 ± 0.2 , 4.24 ± 0.2 , 4.17 ± 0.2 , 4.09 ± 0.2 , 3.86 ± 0.2 , 3.77 ± 0.2 , 3.68 ± 0.2 , 3.25 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir espaciados d a aproximadamente 10.20 ± 0.2 , 9.58 ± 0.2 , 8.18 ± 0.2 , 5.98 ± 0.2 , 5.70 ± 0.2 , 5.01 ± 0.2 , 4.45 ± 0.2 , 4.34 ± 0.2 , 4.02 ± 0.2 , 3.97 ± 0.2 , 3.43 ± 0.2 , 3.38 ± 0.2 , 3.32 ± 0.2 , 3.29 ± 0.2 , 3.17 ± 0.2 , 3.08 ± 0.2 , y 2.99 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.20 ± 0.2 , 7.40 ± 0.2 , 9.58 ± 0.2 , 8.18 ± 0.2 , 5.98 ± 0.2 , 5.70 ± 0.2 , 5.40 ± 0.2 , 5.01 ± 0.2 , 4.78 ± 0.2 , 4.45 ± 0.2 , 4.34 ± 0.2 , 4.24 ± 0.2 , 4.17 ± 0.2 , 4.09 ± 0.2 , 4.02 ± 0.2 , 3.97 ± 0.2 , 3.86 ± 0.2 , 3.77 ± 0.2 , 3.68 ± 0.2 , 3.43 ± 0.2 , 3.38 ± 0.2 , 3.32 ± 0.2 , 3.29 ± 0.2 , 3.25 ± 0.2 , 3.17 ± 0.2 , 3.08 ± 0.2 , y 2.99 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 7.40 ± 0.1 , 5.40 ± 0.1 , 4.78 ± 0.1 , 4.24 ± 0.1 , 4.17 ± 0.1 , 4.09 ± 0.1 , 3.86 ± 0.1 , 3.77 ± 0.1 , 3.68 ± 0.1 , 3.25 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir espaciados d a aproximadamente 10.20 ± 0.1 , 9.58 ± 0.1 , 8.18 ± 0.1 , 5.98 ± 0.1 , 5.70 ± 0.1 , 5.01 ± 0.1 , 4.45 ± 0.1 , 4.34 ± 0.1 , 4.02 ± 0.1 , 3.97 ± 0.1 , 3.43 ± 0.1 , 3.38 ± 0.1 ,

3.32 ± 0.1 , 3.29 ± 0.1 , 3.17 ± 0.1 , 3.08 ± 0.1 , y 2.99 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.20 ± 0.1 , 7.40 ± 0.1 , 9.58 ± 0.1 , 8.18 ± 0.1 , 5.98 ± 0.1 , 5.70 ± 0.1 , 5.40 ± 0.1 , 5.01 ± 0.1 , 4.78 ± 0.1 , 4.45 ± 0.1 , 4.34 ± 0.1 , 4.24 ± 0.1 , 4.17 ± 0.1 , 4.09 ± 0.1 , 4.02 ± 0.1 , 3.97 ± 0.1 , 3.86 ± 0.1 , 3.77 ± 0.1 , 3.68 ± 0.1 , 3.43 ± 0.1 , 3.38 ± 0.1 , 3.32 ± 0.1 , 3.29 ± 0.1 , 3.25 ± 0.1 , 3.17 ± 0.1 , 3.08 ± 0.1 , y 2.99 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 7.40 , 5.40 , 4.78 , 4.24 , 4.17 , 4.09 , 3.86 , 3.77 , 3.68 , 3.25 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir espaciados d a aproximadamente 10.20 , 9.58 , 8.18 , 5.98 , 5.70 , 5.01 , 4.45 , 4.34 , 4.02 , 3.97 , 3.43 , 3.38 , 3.32 , 3.29 , 3.17 , 3.08 , y 2.99 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.20 , 7.40 , 9.58 , 8.18 , 5.98 , 5.70 , 5.40 , 5.01 , 4.78 , 4.45 , 4.34 , 4.24 , 4.17 , 4.09 , 4.02 , 3.97 , 3.86 , 3.77 , 3.68 , 3.43 , 3.38 , 3.32 , 3.29 , 3.25 , 3.17 , 3.08 , y 2.99 .

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma A, en donde la Forma A es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 42.

Puntos de fusión como aquí establecidos se determinan utilizando DSC y se reportan como el pico. Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 200°C a aproximadamente 215°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 200°C a aproximadamente 210°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 200°C a aproximadamente 205°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 200°C a aproximadamente 204°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 200°C a aproximadamente 203°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 200°C a aproximadamente 202°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 202°C a aproximadamente 215°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 202°C a aproximadamente 210°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 202°C a aproximadamente 205°C . Formas cristalinas aquí descritas del compuesto

de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 205°C a aproximadamente 215°C. Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 205°C a aproximadamente 210°C. Formas cristalinas aquí descritas del compuesto de la fórmula (I) pueden tener un punto de fusión de aproximadamente 208°C a aproximadamente 212°C.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma A) puede incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 199°C y aproximadamente 211°C como medido por calorimetría de barrido diferencial. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma A) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 7. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede tener un punto de fusión de aproximadamente 202°C. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma A, en donde la Forma A tiene un punto de fusión de aproximadamente 202°C.

Las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito pueden además ser caracterizadas por TGA como se describe en la presente. En modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma A) puede tener una pérdida de masa de aproximadamente 0.28% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C como medida por TGA. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser estable entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. La Forma A puede ser estable de entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 10.7 ± 0.3 , 15.2 ± 0.3 , 15.5 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 18.6 ± 0.3 , 19.7 ± 0.3 , 20.9 ± 0.3 , 21.8 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , y 26.4 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.3 , 12.5 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 16.6 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 22.3 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 24.9 ± 0.3 , 25.3 ± 0.3 , 26.0 ± 0.3 , 27.2 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.0 ± 0.3 , 30.9 ± 0.3 , 31.8 ± 0.3 , y 35.4 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.3 , 10.7 ± 0.3 , 15.2 ± 0.3 , 15.5 ± 0.3 , 12.5 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 16.6 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.6 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.7 ± 0.3 , 20.9 ± 0.3 , 21.8 ± 0.3 , 22.3 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 24.9 ± 0.3 , 25.3 ± 0.3 , 26.0 ± 0.3 , 26.4 ± 0.3 , 27.2 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.0 ± 0.3 , 30.9 ± 0.3 , 31.8 ± 0.3 , y 35.4 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a

aproximadamente 10.7 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , y 26.4 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 22.3 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.9 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 29.4 ± 0.2 , 30.0 ± 0.2 , 30.9 ± 0.2 , 31.8 ± 0.2 , y 35.4 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.2 , 10.7 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 22.3 ± 0.2 , 22.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 24.9 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.0 ± 0.2 , 26.4 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 29.4 ± 0.2 , 30.0 ± 0.2 , 30.9 ± 0.2 , 31.8 ± 0.2 , y 35.4 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 10.7 ± 0.1 , 15.2 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 18.6 ± 0.1 , 19.7 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 21.8 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , 24.7 ± 0.1 , y 26.4 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.1 , 12.5 ± 0.1 , 15.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 18.2 ± 0.1 , 18.9 ± 0.1 , 22.3 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , 23.1 ± 0.1 , 24.9 ± 0.1 , 25.3 ± 0.1 , 26.0 ± 0.1 , 27.2 ± 0.1 , 29.4 ± 0.1 , 30.0 ± 0.1 , 30.9 ± 0.1 , 31.8 ± 0.1 , y 35.4 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.1 , 10.7 ± 0.1 , 15.2 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 12.5 ± 0.1 , 15.9 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 18.2 ± 0.1 , 18.6 ± 0.1 , 18.9 ± 0.1 , 19.7 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 21.8 ± 0.1 , 22.3 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , 23.1 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , 24.7 ± 0.1 , 24.9 ± 0.1 , 25.3 ± 0.1 , 26.0 ± 0.1 , 26.4 ± 0.1 , 27.2 ± 0.1 , 29.4 ± 0.1 , 30.0 ± 0.1 , 30.9 ± 0.1 , 31.8 ± 0.1 , y 35.4 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 10.7 , 15.2 , 15.5 , 17.5 , 18.6 , 19.7 , 20.9 , 21.8 , 24.2 , 24.7 , y 26.4 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 , 12.5 , 15.9 , 16.6 , 18.2 , 18.9 , 22.3 , 22.7 , 23.1 , 24.9 , 25.3 , 26.0 , 27.2 , 29.4 , 30.0 , 30.9 , 31.8 , y 35.4 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 , 10.7 , 15.2 , 15.5 , 12.5 , 15.9 , 16.6 , 17.5 , 18.2 , 18.6 , 18.9 , 19.7 , 20.9 , 21.8 , 22.3 , 22.7 , 23.1 , 24.2 , 24.7 ,

24.9, 25.3, 26.0, 26.4, 27.2, 29.4, 30.0, 30.9, 31.8, y 35.4.

En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 43.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 8.23 ± 0.3 ,
 5.80 ± 0.3 , 5.70 ± 0.3 , 5.06 ± 0.3 , 4.77 ± 0.3 , 4.50 ± 0.3 , 4.24 ± 0.3 , 4.10 ± 0.3 , 3.67 ± 0.3 , 3.59
 ± 0.3 , y 3.37 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
 estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 14.10 ± 0.3 , 7.05 ± 0.3 ,
 5.58 ± 0.3 , 5.34 ± 0.3 , 4.88 ± 0.3 , 4.69 ± 0.3 , 3.99 ± 0.3 , 3.91 ± 0.3 , 3.85 ± 0.3 , 3.57 ± 0.3 , 3.51
 10 ± 0.3 , 3.42 ± 0.3 , 3.27 ± 0.3 , 3.03 ± 0.3 , 2.97 ± 0.3 , 2.89 ± 0.3 , 2.80 ± 0.3 , y 2.53 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 14.10 ± 0.3 ,
 8.23 ± 0.3 , 7.05 ± 0.3 , 5.80 ± 0.3 , 5.70 ± 0.3 , 5.58 ± 0.3 , 5.34 ± 0.3 , 5.06 ± 0.3 , 4.88 ± 0.3 , 4.77
 ± 0.3 , 4.69 ± 0.3 , 4.50 ± 0.3 , 4.24 ± 0.3 , 4.10 ± 0.3 , 3.99 ± 0.3 , 3.91 ± 0.3 , 3.85 ± 0.3 , $3.67 \pm$
 15 0.3 , 3.59 ± 0.3 , 3.57 ± 0.3 , 3.51 ± 0.3 , 3.42 ± 0.3 , 3.37 ± 0.3 , 3.27 ± 0.3 , 3.03 ± 0.3 , 2.97 ± 0.3 ,
 2.89 ± 0.3 , 2.80 ± 0.3 , y 2.53 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 8.23 ± 0.2 ,
 5.80 ± 0.2 , 5.70 ± 0.2 , 5.06 ± 0.2 , 4.77 ± 0.2 , 4.50 ± 0.2 , 4.24 ± 0.2 , 4.10 ± 0.2 , 3.67 ± 0.2 , 3.59
 20 ± 0.2 , y 3.37 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
 estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 14.10 ± 0.2 , 7.05 ± 0.2 ,
 5.58 ± 0.2 , 5.34 ± 0.2 , 4.88 ± 0.2 , 4.69 ± 0.2 , 3.99 ± 0.2 , 3.91 ± 0.2 , 3.85 ± 0.2 , 3.57 ± 0.2 , 3.51
 ± 0.2 , 3.42 ± 0.2 , 3.27 ± 0.2 , 3.03 ± 0.2 , 2.97 ± 0.2 , 2.89 ± 0.2 , 2.80 ± 0.2 , y 2.53 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 25 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 14.10 ± 0.2 ,
 8.23 ± 0.2 , 7.05 ± 0.2 , 5.80 ± 0.2 , 5.70 ± 0.2 , 5.58 ± 0.2 , 5.34 ± 0.2 , 5.06 ± 0.2 , 4.88 ± 0.2 , 4.77
 ± 0.2 , 4.69 ± 0.2 , 4.50 ± 0.2 , 4.24 ± 0.2 , 4.10 ± 0.2 , 3.99 ± 0.2 , 3.91 ± 0.2 , 3.85 ± 0.2 , $3.67 \pm$
 0.2 , 3.59 ± 0.2 , 3.57 ± 0.2 , 3.51 ± 0.2 , 3.42 ± 0.2 , 3.37 ± 0.2 , 3.27 ± 0.2 , 3.03 ± 0.2 , 2.97 ± 0.2 ,
 2.89 ± 0.2 , 2.80 ± 0.2 , y 2.53 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 30 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 8.23 ± 0.1 ,
 5.80 ± 0.1 , 5.70 ± 0.1 , 5.06 ± 0.1 , 4.77 ± 0.1 , 4.50 ± 0.1 , 4.24 ± 0.1 , 4.10 ± 0.1 , 3.67 ± 0.1 , 3.59
 ± 0.1 , y 3.37 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
 estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 14.10 ± 0.1 , 7.05 ± 0.1 ,
 35 5.58 ± 0.1 , 5.34 ± 0.1 , 4.88 ± 0.1 , 4.69 ± 0.1 , 3.99 ± 0.1 , 3.91 ± 0.1 , 3.85 ± 0.1 , 3.57 ± 0.1 , 3.51

± 0.1 , 3.42 ± 0.1 , 3.27 ± 0.1 , 3.03 ± 0.1 , 2.97 ± 0.1 , 2.89 ± 0.1 , 2.80 ± 0.1 , y 2.53 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 14.10 ± 0.1 , 8.23 ± 0.1 , 7.05 ± 0.1 , 5.80 ± 0.1 , 5.70 ± 0.1 , 5.58 ± 0.1 , 5.34 ± 0.1 , 5.06 ± 0.1 , 4.88 ± 0.1 , 4.77
5 ± 0.1 , 4.69 ± 0.1 , 4.50 ± 0.1 , 4.24 ± 0.1 , 4.10 ± 0.1 , 3.99 ± 0.1 , 3.91 ± 0.1 , 3.85 ± 0.1 , $3.67 \pm$
0.1, 3.59 ± 0.1 , 3.57 ± 0.1 , 3.51 ± 0.1 , 3.42 ± 0.1 , 3.37 ± 0.1 , 3.27 ± 0.1 , 3.03 ± 0.1 , 2.97 ± 0.1 ,
 2.89 ± 0.1 , 2.80 ± 0.1 , y 2.53 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 8.23 , 5.80 , 5.70 ,
10 5.06 , 4.77 , 4.50 , 4.24 , 4.10 , 3.67 , 3.59 , y 3.37 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del
compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente
 14.10 , 7.05 , 5.58 , 5.34 , 4.88 , 4.69 , 3.99 , 3.91 , 3.85 , 3.57 , 3.51 , 3.42 , 3.27 , 3.03 , 2.97 , 2.89 , 2.80 , y
 2.53 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
15 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 14.10 , 8.23 ,
 7.05 , 5.80 , 5.70 , 5.58 , 5.34 , 5.06 , 4.88 , 4.77 , 4.69 , 4.50 , 4.24 , 4.10 , 3.99 , 3.91 , 3.85 , 3.67 , 3.59 ,
 3.57 , 3.51 , 3.42 , 3.37 , 3.27 , 3.03 , 2.97 , 2.89 , 2.80 , y 2.53 .

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma B, en donde
la Forma B es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 43.

20 La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma B) puede
incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 94°C y
aproximadamente 193°C como medido por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I)
(por ejemplo, Forma B) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la
Figura 11. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede tener un punto de fusión de
25 aproximadamente 204°C . La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma B,
en donde la Forma B tiene un punto de fusión de aproximadamente 204°C .

La Forma B puede tener una pérdida de masa de aproximadamente 12% cuando se
calienta de aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C . La Forma B puede ser una forma
cristalina solvatada, en donde la Forma B es un solvato de 1,4-dioxano.

30 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) incluye
picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 ± 0.3 , 14.9 ± 0.3 , 18.0 ± 0.3 ,
 19.1 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , y 22.8 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la
fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6 ± 0.3 , $8.9 \pm$
0.3, 9.6 ± 0.3 , 10.6 ± 0.3 , 13.5 ± 0.3 , 14.4 ± 0.3 , 15.3 ± 0.3 , 16.1 ± 0.3 , 16.9 ± 0.3 , 17.2 ± 0.3 ,
35 20.3 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , 23.9 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 26.8 ± 0.3 , 27.3 ± 0.3 , y

29.1 ± 0.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6 ± 0.3, 8.9 ± 0.3, 9.6 ± 0.3, 10.6 ± 0.3, 11.0 ± 0.3, 13.5 ± 0.3, 14.4 ± 0.3, 14.9 ± 0.3, 15.3 ± 0.3, 16.1 ± 0.3, 16.9 ± 0.3, 17.2 ± 0.3, 18.0 ± 0.3, 19.1 ± 0.3, 20.3 ± 0.3, 21.0 ± 0.3, 21.7 ± 0.3, 22.1 ± 0.3, 22.8 ± 0.3, 23.5 ± 0.3, 23.9 ± 0.3, 24.7 ± 0.3, 26.8 ± 0.3, 27.3 ± 0.3, y 29.1 ± 0.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 ± 0.2, 14.9 ± 0.2, 18.0 ± 0.2, 19.1 ± 0.2, 21.0 ± 0.2, y 22.8 ± 0.2. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6 ± 0.2, 8.9 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 10.6 ± 0.2, 13.5 ± 0.2, 14.4 ± 0.2, 15.3 ± 0.2, 16.1 ± 0.2, 16.9 ± 0.2, 17.2 ± 0.2, 20.3 ± 0.2, 21.7 ± 0.2, 22.1 ± 0.2, 23.5 ± 0.2, 23.9 ± 0.2, 24.7 ± 0.2, 26.8 ± 0.2, 27.3 ± 0.2, y 29.1 ± 0.2.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6 ± 0.2, 8.9 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 10.6 ± 0.2, 11.0 ± 0.2, 13.5 ± 0.2, 14.4 ± 0.2, 14.9 ± 0.2, 15.3 ± 0.2, 16.1 ± 0.2, 16.9 ± 0.2, 17.2 ± 0.2, 18.0 ± 0.2, 19.1 ± 0.2, 20.3 ± 0.2, 21.0 ± 0.2, 21.7 ± 0.2, 22.1 ± 0.2, 22.8 ± 0.2, 23.5 ± 0.2, 23.9 ± 0.2, 24.7 ± 0.2, 26.8 ± 0.2, 27.3 ± 0.2, y 29.1 ± 0.2.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 ± 0.1, 14.9 ± 0.1, 18.0 ± 0.1, 19.1 ± 0.1, 21.0 ± 0.1, y 22.8 ± 0.1. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6 ± 0.1, 8.9 ± 0.1, 9.6 ± 0.1, 10.6 ± 0.1, 13.5 ± 0.1, 14.4 ± 0.1, 15.3 ± 0.1, 16.1 ± 0.1, 16.9 ± 0.1, 17.2 ± 0.1, 20.3 ± 0.1, 21.7 ± 0.1, 22.1 ± 0.1, 23.5 ± 0.1, 23.9 ± 0.1, 24.7 ± 0.1, 26.8 ± 0.1, 27.3 ± 0.1, y 29.1 ± 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6 ± 0.1, 8.9 ± 0.1, 9.6 ± 0.1, 10.6 ± 0.1, 11.0 ± 0.1, 13.5 ± 0.1, 14.4 ± 0.1, 14.9 ± 0.1, 15.3 ± 0.1, 16.1 ± 0.1, 16.9 ± 0.1, 17.2 ± 0.1, 18.0 ± 0.1, 19.1 ± 0.1, 20.3 ± 0.1, 21.0 ± 0.1, 21.7 ± 0.1, 22.1 ± 0.1, 22.8 ± 0.1, 23.5 ± 0.1, 23.9 ± 0.1, 24.7 ± 0.1, 26.8 ± 0.1, 27.3 ± 0.1, y 29.1 ± 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0, 14.9, 18.0, 19.1, 21.0, y 22.8. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6, 8.9, 9.6, 10.6, 13.5, 14.4, 15.3, 16.1, 16.9, 17.2, 20.3, 21.7, 22.1, 23.5, 23.9, 24.7, 26.8, 27.3, y 29.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.6, 8.9, 9.6, 10.6, 11.0, 13.5, 14.4, 14.9, 15.3, 16.1, 16.9, 17.2, 18.0, 19.1, 20.3, 21.0, 21.7, 22.1, 22.8, 23.5, 23.9, 24.7, 26.8, 27.3, y 29.

5 En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 44.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 8.05 ± 0.3 , 5.94 ± 0.3 , 4.91 ± 0.3 , 4.63 ± 0.3 , 4.22 ± 0.3 , y 3.89 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del
10 compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 15.71 ± 0.3 , 9.97 ± 0.3 , 9.22 ± 0.3 , 8.33 ± 0.3 , 6.55 ± 0.3 , 6.16 ± 0.3 , 5.77 ± 0.3 , 5.50 ± 0.3 , 5.25 ± 0.3 , 5.15 ± 0.3 , 4.36 ± 0.3 , 4.09 ± 0.3 , 4.01 ± 0.3 , 3.78 ± 0.3 , 3.71 ± 0.3 , 3.60 ± 0.3 , 3.32 ± 0.3 , 3.26 ± 0.3 , y 3.07 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
15 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 15.71 ± 0.3 , 9.97 ± 0.3 , 9.22 ± 0.3 , 8.33 ± 0.3 , 8.05 ± 0.3 , 6.55 ± 0.3 , 6.16 ± 0.3 , 5.94 ± 0.3 , 5.77 ± 0.3 , 5.50 ± 0.3 , 5.25 ± 0.3 , 5.15 ± 0.3 , 4.91 ± 0.3 , 4.63 ± 0.3 , 4.36 ± 0.3 , 4.22 ± 0.3 , 4.09 ± 0.3 , 4.01 ± 0.3 , 3.89 ± 0.3 , 3.78 ± 0.3 , 3.71 ± 0.3 , 3.60 ± 0.3 , 3.32 ± 0.3 , 3.26 ± 0.3 , y 3.07 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
20 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 8.05 ± 0.2 , 5.94 ± 0.2 , 4.91 ± 0.2 , 4.63 ± 0.2 , 4.22 ± 0.2 , y 3.89 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 15.71 ± 0.2 , 9.97 ± 0.2 , 9.22 ± 0.2 , 8.33 ± 0.2 , 6.55 ± 0.2 , 6.16 ± 0.2 , 5.77 ± 0.2 , 5.50 ± 0.2 , 5.25 ± 0.2 , 5.15 ± 0.2 , 4.36 ± 0.2 , 4.09 ± 0.2 , 4.01 ± 0.2 , 3.78 ± 0.2 , 3.71 ± 0.2 ,
25 3.60 ± 0.2 , 3.32 ± 0.2 , 3.26 ± 0.2 , y 3.07 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 15.71 ± 0.2 , 9.97 ± 0.2 , 9.22 ± 0.2 , 8.33 ± 0.2 , 8.05 ± 0.2 , 6.55 ± 0.2 , 6.16 ± 0.2 , 5.94 ± 0.2 , 5.77 ± 0.2 , 5.50 ± 0.2 , 5.25 ± 0.2 , 5.15 ± 0.2 , 4.91 ± 0.2 , 4.63 ± 0.2 , 4.36 ± 0.2 , 4.22 ± 0.2 , 4.09 ± 0.2 , 4.01 ± 0.2 ,
30 3.89 ± 0.2 , 3.78 ± 0.2 , 3.71 ± 0.2 , 3.60 ± 0.2 , 3.32 ± 0.2 , 3.26 ± 0.2 , y 3.07 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 8.05 ± 0.1 , 5.94 ± 0.1 , 4.91 ± 0.1 , 4.63 ± 0.1 , 4.22 ± 0.1 , y 3.89 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a
35 aproximadamente 15.71 ± 0.1 , 9.97 ± 0.1 , 9.22 ± 0.1 , 8.33 ± 0.1 , 6.55 ± 0.1 , 6.16 ± 0.1 , $5.77 \pm$

0.1, 5.50 ± 0.1 , 5.25 ± 0.1 , 5.15 ± 0.1 , 4.36 ± 0.1 , 4.09 ± 0.1 , 4.01 ± 0.1 , 3.78 ± 0.1 , 3.71 ± 0.1 , 3.60 ± 0.1 , 3.32 ± 0.1 , 3.26 ± 0.1 , y 3.07 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 15.71 ± 0.1 , 9.97 ± 0.1 , 9.22 ± 0.1 , 8.33 ± 0.1 , 8.05 ± 0.1 , 6.55 ± 0.1 , 6.16 ± 0.1 , 5.94 ± 0.1 , 5.77 ± 0.1 , 5.50 ± 0.1 , 5.25 ± 0.1 , 5.15 ± 0.1 , 4.91 ± 0.1 , 4.63 ± 0.1 , 4.36 ± 0.1 , 4.22 ± 0.1 , 4.09 ± 0.1 , 4.01 ± 0.1 , 3.89 ± 0.1 , 3.78 ± 0.1 , 3.71 ± 0.1 , 3.60 ± 0.1 , 3.32 ± 0.1 , 3.26 ± 0.1 , y 3.07 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 8.05 , 5.94 , 4.91 , 4.63 , 4.22 , y 3.89 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 15.71 , 9.97 , 9.22 , 8.33 , 6.55 , 6.16 , 5.77 , 5.50 , 5.25 , 5.15 , 4.36 , 4.09 , 4.01 , 3.78 , 3.71 , 3.60 , 3.32 , 3.26 , y 3.07 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 15.71 ± 0.2 , 9.97 ± 0.2 , 9.22 ± 0.2 , 8.33 ± 0.2 , 8.05 ± 0.2 , 6.55 ± 0.2 , 6.16 ± 0.2 , 5.94 ± 0.2 , 5.77 ± 0.2 , 5.50 ± 0.2 , 5.25 ± 0.2 , 5.15 ± 0.2 , 4.91 ± 0.2 , 4.63 ± 0.2 , 4.36 ± 0.2 , 4.22 ± 0.2 , 4.09 ± 0.2 , 4.01 ± 0.2 , 3.89 ± 0.2 , 3.78 ± 0.2 , 3.71 ± 0.2 , 3.60 ± 0.2 , 3.32 ± 0.2 , 3.26 ± 0.2 , y 3.07 ± 0.2 .

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma C, en donde la Forma C es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 44.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma C) puede incluir un evento endotérmico a una temperatura de aproximadamente 211°C como determinado por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma C) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 16. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede tener un punto de fusión de aproximadamente 213°C . La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma C, en donde la Forma C tiene un punto de fusión de aproximadamente 213°C .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 15.6 ± 0.2 , 22.0 ± 0.2 , y 23.7 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.6 ± 0.2 , 7.8 ± 0.2 , 9.0 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 25.0 ± 0.2 , 26.6 ± 0.2 , 27.6 ± 0.2 , y 28.7 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.6 ± 0.2 ,

7.8 ± 0.2, 9.0 ± 0.2, 10.6 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 14.7 ± 0.2, 15.6 ± 0.2, 16.3 ± 0.2, 17.1 ± 0.2, 18.1 ± 0.2, 18.2 ± 0.2, 18.8 ± 0.2, 19.1 ± 0.2, 19.7 ± 0.2, 20.7 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 22.0 ± 0.2, 22.5 ± 0.2, 23.7 ± 0.2, 25.0 ± 0.2, 26.6 ± 0.2, 27.6 ± 0.2, y 28.7 ± 0.2.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 aproximadamente 15.6 ± 0.1, 22.0 ± 0.1, y 23.7 ± 0.1. El patrón de XRPD de la forma cristalina del
 compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente
 6.6 ± 0.1, 7.8 ± 0.1, 9.0 ± 0.1, 10.6 ± 0.1, 13.7 ± 0.1, 14.7 ± 0.1, 16.3 ± 0.1, 17.1 ± 0.1, 18.1 ±
 0.1, 18.2 ± 0.1, 18.8 ± 0.1, 19.1 ± 0.1, 19.7 ± 0.1, 20.7 ± 0.1, 21.2 ± 0.1, 22.5 ± 0.1, 25.0 ± 0.1,
 10 26.6 ± 0.1, 27.6 ± 0.1, y 28.7 ± 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.6 ± 0.1,
 7.8 ± 0.1, 9.0 ± 0.1, 10.6 ± 0.1, 13.7 ± 0.1, 14.7 ± 0.1, 15.6 ± 0.1, 16.3 ± 0.1, 17.1 ± 0.1, 18.1 ±
 0.1, 18.2 ± 0.1, 18.8 ± 0.1, 19.1 ± 0.1, 19.7 ± 0.1, 20.7 ± 0.1, 21.2 ± 0.1, 22.0 ± 0.1, 22.5 ± 0.1,
 15 23.7 ± 0.1, 25.0 ± 0.1, 26.6 ± 0.1, 27.6 ± 0.1, y 28.7 ± 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 aproximadamente 15.6, 22.0, y 23.7. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la
 fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.6, 7.8, 9.0, 10.6, 13.7,
 20 14.7, 16.3, 17.1, 18.1, 18.2, 18.8, 19.1, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 25.0, 26.6, 27.6, y 28.7.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.6, 7.8,
 9.0, 10.6, 13.7, 14.7, 15.6, 16.3, 17.1, 18.1, 18.2, 18.8, 19.1, 19.7, 20.7, 21.2, 22.0, 22.5, 23.7,
 25.0, 26.6, 27.6, y 28.7.

En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 25 caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 45.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 5.66 ± 0.3, 4.02
 ± 0.3, y 3.75 ± 0.3. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
 30 estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.46 ± 0.3, 11.38 ± 0.3,
 9.79 ± 0.3, 8.37 ± 0.3, 6.43 ± 0.3, 6.02 ± 0.3, 5.44 ± 0.3, 5.18 ± 0.3, 4.90 ± 0.3, 4.86 ± 0.3, 4.72
 ± 0.3, 4.64 ± 0.3, 4.50 ± 0.3, 4.29 ± 0.3, 4.19 ± 0.3, 3.94 ± 0.3, 3.55 ± 0.3, 3.34 ± 0.3, 3.22 ±
 0.3, y 3.10 ± 0.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 35 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.46 ± 0.3,

11.38 $\pm$ 0.3, 9.79 $\pm$ 0.3, 8.37 $\pm$ 0.3, 6.43 $\pm$ 0.3, 6.02 $\pm$ 0.3, 5.66 $\pm$ 0.3, 5.44 $\pm$ 0.3, 5.18 $\pm$ 0.3, 4.90 $\pm$ 0.3, 4.86 $\pm$ 0.3, 4.72 $\pm$ 0.3, 4.64 $\pm$ 0.3, 4.50 $\pm$ 0.3, 4.29 $\pm$ 0.3, 4.19 $\pm$ 0.3, 4.02 $\pm$ 0.3, 3.94 $\pm$ 0.3, 3.75 $\pm$ 0.3, 3.55 $\pm$ 0.3, 3.34 $\pm$ 0.3, 3.22 $\pm$ 0.3, y 3.10 $\pm$ 0.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 5.66 $\pm$ 0.2, 4.02 $\pm$ 0.2, y 3.75 $\pm$ 0.2. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.46 $\pm$ 0.2, 11.38 $\pm$ 0.2, 9.79 $\pm$ 0.2, 8.37 $\pm$ 0.2, 6.43 $\pm$ 0.2, 6.02 $\pm$ 0.2, 5.44 $\pm$ 0.2, 5.18 $\pm$ 0.2, 4.90 $\pm$ 0.2, 4.86 $\pm$ 0.2, 4.72 $\pm$ 0.2, 4.64 $\pm$ 0.2, 4.50 $\pm$ 0.2, 4.29 $\pm$ 0.2, 4.19 $\pm$ 0.2, 3.94 $\pm$ 0.2, 3.55 $\pm$ 0.2, 3.34 $\pm$ 0.2, 3.22 $\pm$ 0.2, y 3.10 $\pm$ 0.2.
 10

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.46 $\pm$ 0.2, 11.38 $\pm$ 0.2, 9.79 $\pm$ 0.2, 8.37 $\pm$ 0.2, 6.43 $\pm$ 0.2, 6.02 $\pm$ 0.2, 5.66 $\pm$ 0.2, 5.44 $\pm$ 0.2, 5.18 $\pm$ 0.2, 4.90 $\pm$ 0.2, 4.86 $\pm$ 0.2, 4.72 $\pm$ 0.2, 4.64 $\pm$ 0.2, 4.50 $\pm$ 0.2, 4.29 $\pm$ 0.2, 4.19 $\pm$ 0.2, 4.02 $\pm$ 0.2, 3.94 $\pm$ 0.2, 3.75 $\pm$ 0.2, 3.55 $\pm$ 0.2, 3.34 $\pm$ 0.2, 3.22 $\pm$ 0.2, y 3.10 $\pm$ 0.2.
 15

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 5.66 $\pm$ 0.1, 4.02 $\pm$ 0.1, y 3.75 $\pm$ 0.1. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.46 $\pm$ 0.1, 11.38 $\pm$ 0.1, 9.79 $\pm$ 0.1, 8.37 $\pm$ 0.1, 6.43 $\pm$ 0.1, 6.02 $\pm$ 0.1, 5.44 $\pm$ 0.1, 5.18 $\pm$ 0.1, 4.90 $\pm$ 0.1, 4.86 $\pm$ 0.1, 4.72 $\pm$ 0.1, 4.64 $\pm$ 0.1, 4.50 $\pm$ 0.1, 4.29 $\pm$ 0.1, 4.19 $\pm$ 0.1, 3.94 $\pm$ 0.1, 3.55 $\pm$ 0.1, 3.34 $\pm$ 0.1, 3.22 $\pm$ 0.1, y 3.10 $\pm$ 0.1.
 20

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.46 $\pm$ 0.1, 11.38 $\pm$ 0.1, 9.79 $\pm$ 0.1, 8.37 $\pm$ 0.1, 6.43 $\pm$ 0.1, 6.02 $\pm$ 0.1, 5.66 $\pm$ 0.1, 5.44 $\pm$ 0.1, 5.18 $\pm$ 0.1, 4.90 $\pm$ 0.1, 4.86 $\pm$ 0.1, 4.72 $\pm$ 0.1, 4.64 $\pm$ 0.1, 4.50 $\pm$ 0.1, 4.29 $\pm$ 0.1, 4.19 $\pm$ 0.1, 4.02 $\pm$ 0.1, 3.94 $\pm$ 0.1, 3.75 $\pm$ 0.1, 3.55 $\pm$ 0.1, 3.34 $\pm$ 0.1, 3.22 $\pm$ 0.1, y 3.10 $\pm$ 0.1.
 25

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 5.66, 4.02, y 3.75. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.46, 11.38, 9.79, 8.37, 6.43, 6.02, 5.44, 5.18, 4.90, 4.86, 4.72, 4.64, 4.50, 4.29, 4.19, 3.94, 3.55, 3.34, 3.22, y 3.10.
 30

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.46, 11.38, 9.79, 8.37, 6.43, 6.02, 5.66, 5.44, 5.18, 4.90, 4.86, 4.72, 4.64, 4.50, 4.29, 4.19, 4.02, 3.94, 3.75,
 35

3.55, 3.34, 3.22, y 3.10.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma D, en donde la Forma D es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 45.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma D) puede
 5 incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 205°C como
 determinado por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser caracterizada
 por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 19. La forma cristalina del compuesto de la
 fórmula (I) puede tener un punto de fusión de aproximadamente 209°C. La forma cristalina del
 compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma D, en donde la Forma D tiene un punto de fusión de
 10 aproximadamente 209°C.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma D) puede
 tener una pérdida de masa de aproximadamente 13% cuando se calienta de aproximadamente 35°C
 a aproximadamente 153°C. La Forma D puede ser una forma cristalina solvatada, en donde la Forma
 D es un solvato de diclorometano.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
 15 ser caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 aproximadamente 8.8 ± 0.3 , 17.7 ± 0.3 , y 21.4 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del
 compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente
 5.4 ± 0.3 , 9.3 ± 0.3 , 12.1 ± 0.3 , 13.4 ± 0.3 , 13.8 ± 0.3 , 18.0 ± 0.3 , 16.5 ± 0.3 , 18.3 ± 0.3 , $18.9 \pm$
 20 0.3 , 19.5 ± 0.3 , 22.2 ± 0.3 , 22.6 ± 0.3 , 22.9 ± 0.3 , 23.3 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , 24.4 ± 0.3 , 26.2 ± 0.3 ,
 26.8 ± 0.3 , 27.8 ± 0.3 , y 29.3 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.4 ± 0.3 ,
 8.8 ± 0.3 , 9.3 ± 0.3 , 12.1 ± 0.3 , 13.4 ± 0.3 , 13.8 ± 0.3 , 17.7 ± 0.3 , 18.0 ± 0.3 , 16.5 ± 0.3 , $18.3 \pm$
 25 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.5 ± 0.3 , 21.4 ± 0.3 , 22.2 ± 0.3 , 22.6 ± 0.3 , 22.9 ± 0.3 , 23.3 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 ,
 24.4 ± 0.3 , 26.2 ± 0.3 , 26.8 ± 0.3 , 27.8 ± 0.3 , y 29.3 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 aproximadamente 8.8 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , y 21.4 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del
 compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente
 30 5.4 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.3 ± 0.2 , $18.9 \pm$
 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 22.2 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 24.4 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 ,
 26.8 ± 0.2 , 27.8 ± 0.2 , y 29.3 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 35 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.4 ± 0.2 ,

8.8 ± 0.2, 9.3 ± 0.2, 12.1 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 13.8 ± 0.2, 17.7 ± 0.2, 18.0 ± 0.2, 16.5 ± 0.2, 18.3 ± 0.2, 18.9 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 21.4 ± 0.2, 22.2 ± 0.2, 22.6 ± 0.2, 22.9 ± 0.2, 23.3 ± 0.2, 23.5 ± 0.2, 24.4 ± 0.2, 26.2 ± 0.2, 26.8 ± 0.2, 27.8 ± 0.2, y 29.3 ± 0.2.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 aproximadamente 8.8 ± 0.1, 17.7 ± 0.1, y 21.4 ± 0.1. El patrón de XRPD de la forma cristalina del
 compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente
 5.4 ± 0.1, 9.3 ± 0.1, 12.1 ± 0.1, 13.4 ± 0.1, 13.8 ± 0.1, 18.0 ± 0.1, 16.5 ± 0.1, 18.3 ± 0.1, 18.9 ±
 0.1, 19.5 ± 0.1, 22.2 ± 0.1, 22.6 ± 0.1, 22.9 ± 0.1, 23.3 ± 0.1, 23.5 ± 0.1, 24.4 ± 0.1, 26.2 ± 0.1,
 10 26.8 ± 0.1, 27.8 ± 0.1, y 29.3 ± 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.4 ± 0.1,
 8.8 ± 0.1, 9.3 ± 0.1, 12.1 ± 0.1, 13.4 ± 0.1, 13.8 ± 0.1, 17.7 ± 0.1, 18.0 ± 0.1, 16.5 ± 0.1, 18.3 ±
 0.1, 18.9 ± 0.1, 19.5 ± 0.1, 21.4 ± 0.1, 22.2 ± 0.1, 22.6 ± 0.1, 22.9 ± 0.1, 23.3 ± 0.1, 23.5 ± 0.1,
 15 24.4 ± 0.1, 26.2 ± 0.1, 26.8 ± 0.1, 27.8 ± 0.1, y 29.3 ± 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 aproximadamente 8.8, 17.7, y 21.4. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la
 fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.4, 9.3, 12.1, 13.4, 13.8,
 20 18.0, 16.5, 18.3, 18.9, 19.5, 22.2, 22.6, 22.9, 23.3, 23.5, 24.4, 26.2, 26.8, 27.8, y 29.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 5.4, 8.8,
 9.3, 12.1, 13.4, 13.8, 17.7, 18.0, 16.5, 18.3, 18.9, 19.5, 21.4, 22.2, 22.6, 22.9, 23.3, 23.5, 24.4,
 26.2, 26.8, 27.8, y 29.3.

25 En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 46.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.01 ± 0.3,
 4.99 ± 0.3, y 4.14 ± 0.3. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I)
 30 puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 16.41 ± 0.3, 9.46 ±
 0.3, 7.30 ± 0.3, 6.61 ± 0.3, 6.40 ± 0.3, 5.52 ± 0.3, 5.38 ± 0.3, 4.83 ± 0.3, 4.67 ± 0.3, 4.55 ± 0.3,
 3.99 ± 0.3, 3.93 ± 0.3, 3.87 ± 0.3, 3.81 ± 0.3, 3.77 ± 0.3, 3.64 ± 0.3, 3.40 ± 0.3, 3.32 ± 0.3, y
 3.04 ± 0.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 35 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 16.41 ± 0.3,

10.01 $\pm$ 0.3, 9.46 $\pm$ 0.3, 7.30 $\pm$ 0.3, 6.61 $\pm$ 0.3, 6.40 $\pm$ 0.3, 5.52 $\pm$ 0.3, 5.38 $\pm$ 0.3, 4.99 $\pm$ 0.3, 4.83 $\pm$ 0.3, 4.67 $\pm$ 0.3, 4.55 $\pm$ 0.3, 4.14 $\pm$ 0.3, 3.99 $\pm$ 0.3, 3.93, $\pm$ 0.3 3.87 $\pm$ 0.3, 3.81 $\pm$ 0.3, 3.77 $\pm$ 0.3, 3.64 $\pm$ 0.3, 3.40 $\pm$ 0.3, 3.32 $\pm$ 0.3, y 3.04 $\pm$ 0.3.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.01 $\pm$ 0.2, 4.99 $\pm$ 0.2, y 4.14 $\pm$ 0.2. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 16.41 $\pm$ 0.2, 9.46 $\pm$ 0.2, 7.30 $\pm$ 0.2, 6.61 $\pm$ 0.2, 6.40 $\pm$ 0.2, 5.52 $\pm$ 0.2, 5.38 $\pm$ 0.2, 4.83 $\pm$ 0.2, 4.67 $\pm$ 0.2, 4.55 $\pm$ 0.2, 3.99 $\pm$ 0.2, 3.93, $\pm$ 0.2 3.87 $\pm$ 0.2, 3.81 $\pm$ 0.2, 3.77 $\pm$ 0.2, 3.64 $\pm$ 0.2, 3.40 $\pm$ 0.2, 3.32 $\pm$ 0.2, y
 10 3.04 $\pm$ 0.2.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 16.41 $\pm$ 0.2, 10.01 $\pm$ 0.2, 9.46 $\pm$ 0.2, 7.30 $\pm$ 0.2, 6.61 $\pm$ 0.2, 6.40 $\pm$ 0.2, 5.52 $\pm$ 0.2, 5.38 $\pm$ 0.2, 4.99 $\pm$ 0.2, 4.83 $\pm$ 0.2, 4.67 $\pm$ 0.2, 4.55 $\pm$ 0.2, 4.14 $\pm$ 0.2, 3.99 $\pm$ 0.2, 3.93, $\pm$ 0.2 3.87 $\pm$ 0.2, 3.81 $\pm$ 0.2, 3.77
 15 $\pm$ 0.2, 3.64 $\pm$ 0.2, 3.40 $\pm$ 0.2, 3.32 $\pm$ 0.2, y 3.04 $\pm$ 0.2.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.01 $\pm$ 0.1, 4.99 $\pm$ 0.1, y 4.14 $\pm$ 0.1. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 16.41 $\pm$ 0.1, 9.46 $\pm$
 20 0.1, 7.30 $\pm$ 0.1, 6.61 $\pm$ 0.1, 6.40 $\pm$ 0.1, 5.52 $\pm$ 0.1, 5.38 $\pm$ 0.1, 4.83 $\pm$ 0.1, 4.67 $\pm$ 0.1, 4.55 $\pm$ 0.1, 3.99 $\pm$ 0.1, 3.93, $\pm$ 0.1 3.87 $\pm$ 0.1, 3.81 $\pm$ 0.1, 3.77 $\pm$ 0.1, 3.64 $\pm$ 0.1, 3.40 $\pm$ 0.1, 3.32 $\pm$ 0.1, y 3.04 $\pm$ 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 16.41 $\pm$ 0.1,
 25 10.01 $\pm$ 0.1, 9.46 $\pm$ 0.1, 7.30 $\pm$ 0.1, 6.61 $\pm$ 0.1, 6.40 $\pm$ 0.1, 5.52 $\pm$ 0.1, 5.38 $\pm$ 0.1, 4.99 $\pm$ 0.1, 4.83 $\pm$ 0.1, 4.67 $\pm$ 0.1, 4.55 $\pm$ 0.1, 4.14 $\pm$ 0.1, 3.99 $\pm$ 0.1, 3.93, $\pm$ 0.1 3.87 $\pm$ 0.1, 3.81 $\pm$ 0.1, 3.77 $\pm$ 0.1, 3.64 $\pm$ 0.1, 3.40 $\pm$ 0.1, 3.32 $\pm$ 0.1, y 3.04 $\pm$ 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 10.01, 4.99, y
 30 4.14. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 16.41, 9.46, 7.30, 6.61, 6.40, 5.52, 5.38, 4.83, 4.67, 4.55, 3.99, 3.93, 3.87, 3.81, 3.77, 3.64, 3.40, 3.32, y 3.04.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 16.41, 10.01,
 35 9.46, 7.30, 6.61, 6.40, 5.52, 5.38, 4.99, 4.83, 4.67, 4.55, 4.14, 3.99, 3.93, 3.87, 3.81, 3.77, 3.64,

3.40, 3.32, y 3.04.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma E, en donde la Forma E es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 46.

La Forma E puede ser una forma cristalina solvatada, en donde la Forma E es un solvato de clorobenceno.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 4.6 ± 0.3 , 4.8 ± 0.3 , 15.3 ± 0.3 , 16.6 ± 0.3 , 18.1 ± 0.3 , y 22.9 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 7.3 ± 0.3 , 8.1 ± 0.3 , 9.7 ± 0.3 , 11.0 ± 0.3 , 12.2 ± 0.3 , 13.8 ± 0.3 , 14.8 ± 0.3 , 16.1 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 17.9 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.8 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 20.8 ± 0.3 , 21.5 ± 0.3 , 22.2 ± 0.3 , 23.4 ± 0.3 , 24.0 ± 0.3 , 24.8 ± 0.3 , 25.2 ± 0.3 , 25.8 ± 0.3 , 27.5 ± 0.3 , 27.9 ± 0.3 , y 31.9 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.3 , 4.8 ± 0.3 , 7.3 ± 0.3 , 8.1 ± 0.3 , 9.7 ± 0.3 , 11.0 ± 0.3 , 12.2 ± 0.3 , 13.8 ± 0.3 , 14.8 ± 0.3 , 15.3 ± 0.3 , 16.1 ± 0.3 , 16.6 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 17.9 ± 0.3 , 18.1 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.8 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 20.8 ± 0.3 , 21.5 ± 0.3 , 22.2 ± 0.3 , 22.9 ± 0.3 , 23.4 ± 0.3 , 24.0 ± 0.3 , 24.8 ± 0.3 , 25.2 ± 0.3 , 25.8 ± 0.3 , 27.5 ± 0.3 , 27.9 ± 0.3 , y 31.9 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 4.6 ± 0.2 , 4.8 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , y 22.9 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 7.3 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.2 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 25.2 ± 0.2 , 25.8 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 , y 31.9 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.2 , 4.8 ± 0.2 , 7.3 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.2 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 25.2 ± 0.2 , 25.8 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 , y 31.9 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a

aproximadamente 4.6 ± 0.1 , 4.8 ± 0.1 , 15.3 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , y 22.9 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 7.3 ± 0.1 , 8.1 ± 0.1 , 9.7 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 12.2 ± 0.1 , 13.8 ± 0.1 , 14.8 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 17.9 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 19.8 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 , 20.8 ± 0.1 , 21.5 ± 0.1 , 22.2 ± 0.1 , 23.4 ± 0.1 , 24.0 ± 0.1 , 24.8 ± 0.1 , 25.2 ± 0.1 , 25.8 ± 0.1 , 27.5 ± 0.1 , 27.9 ± 0.1 , y 31.9 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.1 , 4.8 ± 0.1 , 7.3 ± 0.1 , 8.1 ± 0.1 , 9.7 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 12.2 ± 0.1 , 13.8 ± 0.1 , 14.8 ± 0.1 , 15.3 ± 0.1 , 16.1 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 17.9 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 19.8 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 , 20.8 ± 0.1 , 21.5 ± 0.1 , 22.2 ± 0.1 , 22.9 ± 0.1 , 23.4 ± 0.1 , 24.0 ± 0.1 , 24.8 ± 0.1 , 25.2 ± 0.1 , 25.8 ± 0.1 , 27.5 ± 0.1 , 27.9 ± 0.1 , y 31.9 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 4.6 , 4.8 , 15.3 , 16.6 , 18.1 , y 22.9 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 7.3 , 8.1 , 9.7 , 11.0 , 12.2 , 13.8 , 14.8 , 16.1 , 17.5 , 17.9 , 18.5 , 19.8 , 20.2 , 20.8 , 21.5 , 22.2 , 23.4 , 24.0 , 24.8 , 25.2 , 25.8 , 27.5 , 27.9 , y 31.9 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.2 , 4.8 ± 0.2 , 7.3 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.2 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 25.2 ± 0.2 , 25.8 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 27.9 ± 0.2 , y 31.9 ± 0.2 .

En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 47.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 ± 0.3 , 18.31 ± 0.3 , 5.77 ± 0.3 , 5.33 ± 0.3 , 4.65 ± 0.3 , y 3.88 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 12.06 ± 0.3 , 10.96 ± 0.3 , 9.11 ± 0.3 , 8.02 ± 0.3 , 7.22 ± 0.3 , 6.39 ± 0.3 , 5.98 ± 0.3 , 5.51 ± 0.3 , 5.07 ± 0.3 , 4.95 ± 0.3 , 4.78 ± 0.3 , 4.52 ± 0.3 , 4.39 ± 0.3 , 4.26 ± 0.3 , 4.12 ± 0.3 , 4.00 ± 0.3 , 3.80 ± 0.3 , 3.69 ± 0.3 , 3.61 ± 0.3 , 3.53 ± 0.3 , 3.45 ± 0.3 , 3.24 ± 0.3 , 3.19 ± 0.3 , y 2.80 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es

caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 ± 0.3 , 18.31 ± 0.3 , 12.06 ± 0.3 , 10.96 ± 0.3 , 9.11 ± 0.3 , 8.02 ± 0.3 , 7.22 ± 0.3 , 6.39 ± 0.3 , 5.98 ± 0.3 , 5.77 ± 0.3 , 5.51 ± 0.3 , 5.33 ± 0.3 , 5.07 ± 0.3 , 4.95 ± 0.3 , 4.78 ± 0.3 , 4.65 ± 0.3 , 4.52 ± 0.3 , 4.39 ± 0.3 , 4.26 ± 0.3 , 4.12 ± 0.3 , 4.00 ± 0.3 , 3.88 ± 0.3 , 3.80 ± 0.3 , 3.69 ± 0.3 , 3.61 ± 0.3 , 3.53 ± 0.3 , 3.45 ± 0.3 , 3.24 ± 0.3 , 3.19 ± 0.3 , y 2.80 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 ± 0.2 , 18.31 ± 0.2 , 5.77 ± 0.2 , 5.33 ± 0.2 , 4.65 ± 0.2 , y 3.88 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 12.06 ± 0.2 , 10.96 ± 0.2 , 9.11 ± 0.2 , 8.02 ± 0.2 , 7.22 ± 0.2 , 6.39 ± 0.2 , 5.98 ± 0.2 , 5.51 ± 0.2 , 5.07 ± 0.2 , 4.95 ± 0.2 , 4.78 ± 0.2 , 4.52 ± 0.2 , 4.39 ± 0.2 , 4.26 ± 0.2 , 4.12 ± 0.2 , 4.00 ± 0.2 , 3.80 ± 0.2 , 3.69 ± 0.2 , 3.61 ± 0.2 , 3.53 ± 0.2 , 3.45 ± 0.2 , 3.24 ± 0.2 , 3.19 ± 0.2 , y 2.80 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 ± 0.2 , 18.31 ± 0.2 , 12.06 ± 0.2 , 10.96 ± 0.2 , 9.11 ± 0.2 , 8.02 ± 0.2 , 7.22 ± 0.2 , 6.39 ± 0.2 , 5.98 ± 0.2 , 5.77 ± 0.2 , 5.51 ± 0.2 , 5.33 ± 0.2 , 5.07 ± 0.2 , 4.95 ± 0.2 , 4.78 ± 0.2 , 4.65 ± 0.2 , 4.52 ± 0.2 , 4.39 ± 0.2 , 4.26 ± 0.2 , 4.12 ± 0.2 , 4.00 ± 0.2 , 3.88 ± 0.2 , 3.80 ± 0.2 , 3.69 ± 0.2 , 3.61 ± 0.2 , 3.53 ± 0.2 , 3.45 ± 0.2 , 3.24 ± 0.2 , 3.19 ± 0.2 , y 2.80 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 ± 0.1 , 18.31 ± 0.1 , 5.77 ± 0.1 , 5.33 ± 0.1 , 4.65 ± 0.1 , y 3.88 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 12.06 ± 0.1 , 10.96 ± 0.1 , 9.11 ± 0.1 , 8.02 ± 0.1 , 7.22 ± 0.1 , 6.39 ± 0.1 , 5.98 ± 0.1 , 5.51 ± 0.1 , 5.07 ± 0.1 , 4.95 ± 0.1 , 4.78 ± 0.1 , 4.52 ± 0.1 , 4.39 ± 0.1 , 4.26 ± 0.1 , 4.12 ± 0.1 , 4.00 ± 0.1 , 3.80 ± 0.1 , 3.69 ± 0.1 , 3.61 ± 0.1 , 3.53 ± 0.1 , 3.45 ± 0.1 , 3.24 ± 0.1 , 3.19 ± 0.1 , y 2.80 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 ± 0.1 , 18.31 ± 0.1 , 12.06 ± 0.1 , 10.96 ± 0.1 , 9.11 ± 0.1 , 8.02 ± 0.1 , 7.22 ± 0.1 , 6.39 ± 0.1 , 5.98 ± 0.1 , 5.77 ± 0.1 , 5.51 ± 0.1 , 5.33 ± 0.1 , 5.07 ± 0.1 , 4.95 ± 0.1 , 4.78 ± 0.1 , 4.65 ± 0.1 , 4.52 ± 0.1 , 4.39 ± 0.1 , 4.26 ± 0.1 , 4.12 ± 0.1 , 4.00 ± 0.1 , 3.88 ± 0.1 , 3.80 ± 0.1 , 3.69 ± 0.1 , 3.61 ± 0.1 , 3.53 ± 0.1 , 3.45 ± 0.1 , 3.24 ± 0.1 , 3.19 ± 0.1 , y 2.80 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27 , 18.31 ,

5.77, 5.33, 4.65, y 3.88. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 12.06, 10.96, 9.11, 8.02, 7.22, 6.39, 5.98, 5.51, 5.07, 4.95, 4.78, 4.52, 4.39, 4.26, 4.12, 4.00, 3.80, 3.69, 3.61, 3.53, 3.45, 3.24, 3.19, y 2.80.

5 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.27, 18.31, 12.06, 10.96, 9.11, 8.02, 7.22, 6.39, 5.98, 5.77, 5.51, 5.33, 5.07, 4.95, 4.78, 4.65, 4.52, 4.39, 4.26, 4.12, 4.00, 3.88, 3.80, 3.69, 3.61, 3.53, 3.45, 3.24, 3.19, y 2.80.

10 La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma F, en donde la Forma F es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 47.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma F) puede incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 206°C como determinado por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 24. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede tener un punto de fusión de aproximadamente 209°C. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma F, en donde la Forma F tiene un punto de fusión de aproximadamente 209°C.

20 La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma F) puede tener una pérdida de masa de aproximadamente 14% cuando se calienta de aproximadamente 40°C a aproximadamente 17°C. La Forma F puede ser una forma cristalina solvatada, en donde la Forma F es un solvato de trifluoroetanol.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.0 ± 0.3 , 13.4 ± 0.3 , 15.7 ± 0.3 , 16.4 ± 0.3 , 18.4 ± 0.3 , 19.5 ± 0.3 , 21.5 ± 0.3 , 22.4 ± 0.3 , 22.8 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , y 24.2 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 11.3 ± 0.3 , 12.9 ± 0.3 , 14.7 ± 0.3 , 17.1 ± 0.3 , 17.7 ± 0.3 , 19.0 ± 0.3 , 20.1 ± 0.3 , 20.5 ± 0.3 , 21.8 ± 0.3 , 25.1 ± 0.3 , 25.9 ± 0.3 , 26.2 ± 0.3 , 28.7 ± 0.3 , 27.2 ± 0.3 , 28.5 ± 0.3 , 29.3 ± 0.3 , y 33.8 ± 0.3 .

30 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 11.3 ± 0.3 , 12.0 ± 0.3 , 12.9 ± 0.3 , 13.4 ± 0.3 , 14.7 ± 0.3 , 15.7 ± 0.3 , 16.4 ± 0.3 , 17.1 ± 0.3 , 17.7 ± 0.3 , 18.4 ± 0.3 , 19.0 ± 0.3 , 19.5 ± 0.3 , 20.1 ± 0.3 , 20.5 ± 0.3 , 21.5 ± 0.3 , 21.8 ± 0.3 , 25.1 ± 0.3 , 22.4 ± 0.3 , 22.8 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , 25.9 ± 0.3 , 26.2 ± 0.3 , 28.7 ± 0.3 , 27.2 ± 0.3 , 28.5 ± 0.3 , 29.3 ± 0.3 , y 33.8 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.0 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , y 24.2 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 ± 0.2 , 10.2 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 20.1 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 25.1 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 28.5 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 , y 33.8 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 ± 0.2 , 10.2 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.1 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 25.1 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 28.5 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 , y 33.8 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.0 ± 0.1 , 13.4 ± 0.1 , 15.7 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 19.5 ± 0.1 , 21.5 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 , 23.5 ± 0.1 , y 24.2 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 ± 0.1 , 10.2 ± 0.1 , 11.3 ± 0.1 , 12.9 ± 0.1 , 14.7 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 17.7 ± 0.1 , 19.0 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.5 ± 0.1 , 21.8 ± 0.1 , 25.1 ± 0.1 , 25.9 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 28.7 ± 0.1 , 27.2 ± 0.1 , 28.5 ± 0.1 , 29.3 ± 0.1 , y 33.8 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 ± 0.1 , 10.2 ± 0.1 , 11.3 ± 0.1 , 12.0 ± 0.1 , 12.9 ± 0.1 , 13.4 ± 0.1 , 14.7 ± 0.1 , 15.7 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 17.7 ± 0.1 , 18.4 ± 0.1 , 19.0 ± 0.1 , 19.5 ± 0.1 , 20.1 ± 0.1 , 20.5 ± 0.1 , 21.5 ± 0.1 , 21.8 ± 0.1 , 25.1 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 , 23.5 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , 25.9 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 28.7 ± 0.1 , 27.2 ± 0.1 , 28.5 ± 0.1 , 29.3 ± 0.1 , y 33.8 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.0 , 13.4 , 15.7 , 16.4 , 18.4 , 19.5 , 21.5 , 22.4 , 22.8 , 23.5 , y 24.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4 , 10.2 , 11.3 , 12.9 , 14.7 , 17.1 , 17.7 , 19.0 , 20.1 , 20.5 , 21.8 , 25.1 , 25.9 , 26.2 , 28.7 , 27.2 , 28.5 , 29.3 , y 33.8 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es

caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 9.4, 10.2, 11.3, 12.0, 12.9, 13.4, 14.7, 15.7, 16.4, 17.1, 17.7, 18.4, 19.0, 19.5, 20.1, 20.5, 21.5, 21.8, 25.1, 22.4, 22.8, 23.5, 24.2, 25.9, 26.2, 28.7, 27.2, 28.5, 29.3, y 33.8.

En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
5 caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 48.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 7.35 ± 0.3 ,
 6.61 ± 0.3 , 5.62 ± 0.3 , 5.38 ± 0.3 , 4.82 ± 0.3 , 4.54 ± 0.3 , 4.13 ± 0.3 , 3.95 ± 0.3 , 3.89 ± 0.3 , 3.78
 ± 0.3 , y 3.67 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
10 estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 9.44 ± 0.3 , 8.63 ± 0.3 ,
 7.79 ± 0.3 , 6.84 ± 0.3 , 6.01 ± 0.3 , 5.16 ± 0.3 , 5.01 ± 0.3 , 4.66 ± 0.3 , 4.41 ± 0.3 , 4.32 ± 0.3 , 4.06
 ± 0.3 , 3.53 ± 0.3 , 3.43 ± 0.3 , 3.39 ± 0.3 , 3.34 ± 0.3 , 3.27 ± 0.3 , 3.12 ± 0.3 , 3.04 ± 0.3 , y $2.64 \pm$
 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
15 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 9.44 ± 0.3 , 8.63
 ± 0.3 , 7.79 ± 0.3 , 7.35 ± 0.3 , 6.84 ± 0.3 , 6.61 ± 0.3 , 6.01 ± 0.3 , 5.62 ± 0.3 , 5.38 ± 0.3 , $5.16 \pm$
 0.3 , 5.01 ± 0.3 , 4.82 ± 0.3 , 4.66 ± 0.3 , 4.54 ± 0.3 , 4.41 ± 0.3 , 4.32 ± 0.3 , 4.13 ± 0.3 , 4.06 ± 0.3 ,
 3.95 ± 0.3 , 3.89 ± 0.3 , 3.78 ± 0.3 , 3.67 ± 0.3 , 3.53 ± 0.3 , 3.43 ± 0.3 , 3.39 ± 0.3 , 3.34 ± 0.3 , 3.27
 ± 0.3 , 3.12 ± 0.3 , 3.04 ± 0.3 , y 2.64 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
20 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 7.35 ± 0.2 ,
 6.61 ± 0.2 , 5.62 ± 0.2 , 5.38 ± 0.2 , 4.82 ± 0.2 , 4.54 ± 0.2 , 4.13 ± 0.2 , 3.95 ± 0.2 , 3.89 ± 0.2 , 3.78
 ± 0.2 , y 3.67 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede
estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 9.44 ± 0.2 , 8.63 ± 0.2 ,
25 7.79 ± 0.2 , 6.84 ± 0.2 , 6.01 ± 0.2 , 5.16 ± 0.2 , 5.01 ± 0.2 , 4.66 ± 0.2 , 4.41 ± 0.2 , 4.32 ± 0.2 , 4.06
 ± 0.2 , 3.53 ± 0.2 , 3.43 ± 0.2 , 3.39 ± 0.2 , 3.34 ± 0.2 , 3.27 ± 0.2 , 3.12 ± 0.2 , 3.04 ± 0.2 , y $2.64 \pm$
 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 9.44 ± 0.2 , 8.63
30 ± 0.2 , 7.79 ± 0.2 , 7.35 ± 0.2 , 6.84 ± 0.2 , 6.61 ± 0.2 , 6.01 ± 0.2 , 5.62 ± 0.2 , 5.38 ± 0.2 , $5.16 \pm$
 0.2 , 5.01 ± 0.2 , 4.82 ± 0.2 , 4.66 ± 0.2 , 4.54 ± 0.2 , 4.41 ± 0.2 , 4.32 ± 0.2 , 4.13 ± 0.2 , 4.06 ± 0.2 ,
 3.95 ± 0.2 , 3.89 ± 0.2 , 3.78 ± 0.2 , 3.67 ± 0.2 , 3.53 ± 0.2 , 3.43 ± 0.2 , 3.39 ± 0.2 , 3.34 ± 0.2 , 3.27
 ± 0.2 , 3.12 ± 0.2 , 3.04 ± 0.2 , y 2.64 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
35 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 7.35 ± 0.1 ,

6.61 $\pm$ 0.1, 5.62 $\pm$ 0.1, 5.38 $\pm$ 0.1, 4.82 $\pm$ 0.1, 4.54 $\pm$ 0.1, 4.13 $\pm$ 0.1, 3.95 $\pm$ 0.1, 3.89 $\pm$ 0.1, 3.78 $\pm$ 0.1, y 3.67 $\pm$ 0.1. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 9.44 $\pm$ 0.1, 8.63 $\pm$ 0.1, 7.79 $\pm$ 0.1, 6.84 $\pm$ 0.1, 6.01 $\pm$ 0.1, 5.16 $\pm$ 0.1, 5.01 $\pm$ 0.1, 4.66 $\pm$ 0.1, 4.41 $\pm$ 0.1, 4.32 $\pm$ 0.1, 4.06 $\pm$ 0.1, 3.53 $\pm$ 0.1, 3.43 $\pm$ 0.1, 3.39 $\pm$ 0.1, 3.34 $\pm$ 0.1, 3.27 $\pm$ 0.1, 3.12 $\pm$ 0.1, 3.04 $\pm$ 0.1, y 2.64 $\pm$ 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 9.44 $\pm$ 0.1, 8.63 $\pm$ 0.1, 7.79 $\pm$ 0.1, 7.35 $\pm$ 0.1, 6.84 $\pm$ 0.1, 6.61 $\pm$ 0.1, 6.01 $\pm$ 0.1, 5.62 $\pm$ 0.1, 5.38 $\pm$ 0.1, 5.16 $\pm$ 0.1, 5.01 $\pm$ 0.1, 4.82 $\pm$ 0.1, 4.66 $\pm$ 0.1, 4.54 $\pm$ 0.1, 4.41 $\pm$ 0.1, 4.32 $\pm$ 0.1, 4.13 $\pm$ 0.1, 4.06 $\pm$ 0.1, 3.95 $\pm$ 0.1, 3.89 $\pm$ 0.1, 3.78 $\pm$ 0.1, 3.67 $\pm$ 0.1, 3.53 $\pm$ 0.1, 3.43 $\pm$ 0.1, 3.39 $\pm$ 0.1, 3.34 $\pm$ 0.1, 3.27 $\pm$ 0.1, 3.12 $\pm$ 0.1, 3.04 $\pm$ 0.1, y 2.64 $\pm$ 0.1.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 7.35, 6.61, 5.62, 5.38, 4.82, 4.54, 4.13, 3.95, 3.89, 3.78, y 3.67. El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 9.44, 8.63, 7.79, 6.84, 6.01, 5.16, 5.01, 4.66, 4.41, 4.32, 4.06, 3.53, 3.43, 3.39, 3.34, 3.27, 3.12, 3.04, y 2.64.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 9.44, 8.63, 7.79, 7.35, 6.84, 6.61, 6.01, 5.62, 5.38, 5.16, 5.01, 4.82, 4.66, 4.54, 4.41, 4.32, 4.13, 4.06, 3.95, 3.89, 3.78, 3.67, 3.53, 3.43, 3.39, 3.34, 3.27, 3.12, 3.04, y 2.64.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma G, en donde la Forma G es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 48.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma G) puede incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 206°C como determinado por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 28. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede tener un punto de fusión de aproximadamente 210°C. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma G, en donde la Forma G tiene un punto de fusión de aproximadamente 210°C.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma G) puede tener una pérdida de masa de aproximadamente 3.7% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 115°C.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es

caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 ± 0.3 , 15.3 ± 0.3 , 15.6 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 20.0 ± 0.3 , 21.1 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 24.6 ± 0.3 , 25.1 ± 0.3 , y 26.5 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.3 , 12.7 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.6 ± 0.3 , 22.6 ± 0.3 , 23.2 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , 25.7 ± 0.3 , 27.0 ± 0.3 , 27.5 ± 0.3 , 29.5 ± 0.3 , 29.9 ± 0.3 , 30.5 ± 0.3 , 31.5 ± 0.3 , 32.2 ± 0.3 , 34.6 ± 0.3 , 35.1 ± 0.3 , y 35.6 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.3 , 11.0 ± 0.3 , 12.7 ± 0.3 , 15.3 ± 0.3 , 15.6 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.6 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 20.0 ± 0.3 , 21.1 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.6 ± 0.3 , 23.2 ± 0.3 , 24.2 ± 0.3 , 24.6 ± 0.3 , 25.1 ± 0.3 , 25.7 ± 0.3 , 26.5 ± 0.3 , 27.0 ± 0.3 , 27.5 ± 0.3 , 29.5 ± 0.3 , 29.9 ± 0.3 , 30.5 ± 0.3 , 31.5 ± 0.3 , 32.2 ± 0.3 , 34.6 ± 0.3 , 35.1 ± 0.3 , y 35.6 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 15.6 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 24.6 ± 0.2 , 25.1 ± 0.2 , y 26.5 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 25.7 ± 0.2 , 27.0 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 29.5 ± 0.2 , 29.9 ± 0.2 , 30.5 ± 0.2 , 31.5 ± 0.2 , 32.2 ± 0.2 , 34.6 ± 0.2 , 35.1 ± 0.2 , y 35.6 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 15.6 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 24.6 ± 0.2 , 25.1 ± 0.2 , 25.7 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 27.0 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 , 29.5 ± 0.2 , 29.9 ± 0.2 , 30.5 ± 0.2 , 31.5 ± 0.2 , 32.2 ± 0.2 , 34.6 ± 0.2 , 35.1 ± 0.2 , y 35.6 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 ± 0.1 , 15.3 ± 0.1 , 15.6 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 18.9 ± 0.1 , 20.0 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 22.1 ± 0.1 , 24.6 ± 0.1 , 25.1 ± 0.1 , y 26.5 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.1 , 12.7 ± 0.1 , 15.9 ± 0.1 , 18.2 ± 0.1 , 18.6 ± 0.1 , 22.6 ± 0.1 , 23.2 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , 25.7 ± 0.1 , 27.0 ± 0.1 , 27.5 ± 0.1 , 29.5 ± 0.1 , 29.9 ± 0.1 , 30.5 ± 0.1 , 31.5 ± 0.1 , 32.2 ± 0.1 , 34.6 ± 0.1 , 35.1 ± 0.1 , y 35.6 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 12.7 ± 0.1 , 15.3 ± 0.1 , 15.6 ± 0.1 , 15.9 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 18.2 ± 0.1 , 18.6 ± 0.1 , 18.9 ± 0.1 , 20.0 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 22.1 ± 0.1 , 22.6 ± 0.1 , 23.2 ± 0.1 , 24.2 ± 0.1 , 24.6 ± 0.1 , 25.1 ± 0.1 , 25.7 ± 0.1 , 26.5 ± 0.1 , 27.0 ± 0.1 , 27.5 ± 0.1 , 29.5 ± 0.1 , 29.9 ± 0.1 , 30.5 ± 0.1 , 31.5 ± 0.1 , 32.2 ± 0.1 , 34.6 ± 0.1 , 35.1 ± 0.1 , y 35.6 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 11.0 , 15.3 , 15.6 , 17.5 , 18.9 , 20.0 , 21.1 , 22.1 , 24.6 , 25.1 , y 26.5 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 , 12.7 , 15.9 , 18.2 , 18.6 , 22.6 , 23.2 , 24.2 , 25.7 , 27.0 , 27.5 , 29.5 , 29.9 , 30.5 , 31.5 , 32.2 , 34.6 , 35.1 , y 35.6 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 6.3 , 11.0 , 12.7 , 15.3 , 15.6 , 15.9 , 17.5 , 18.2 , 18.6 , 18.9 , 20.0 , 21.1 , 22.1 , 22.6 , 23.2 , 24.2 , 24.6 , 25.1 , 25.7 , 26.5 , 27.0 , 27.5 , 29.5 , 29.9 , 30.5 , 31.5 , 32.2 , 34.6 , 35.1 , y 35.6 .

En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 49.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 8.03 ± 0.3 , 5.80 ± 0.3 , 5.69 ± 0.3 , 5.05 ± 0.3 , 4.69 ± 0.3 , 4.44 ± 0.3 , 4.21 ± 0.3 , 4.02 ± 0.3 , 3.61 ± 0.3 , 3.55 ± 0.3 , y 3.35 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.92 ± 0.3 , 6.96 ± 0.3 , 5.55 ± 0.3 , 4.87 ± 0.3 , 4.77 ± 0.3 , 3.93 ± 0.3 , 3.82 ± 0.3 , 3.67 ± 0.3 , 3.46 ± 0.3 , 3.29 ± 0.3 , 3.24 ± 0.3 , 3.02 ± 0.3 , 2.98 ± 0.3 , 2.92 ± 0.3 , 2.83 ± 0.3 , 2.77 ± 0.3 , 2.58 ± 0.3 , 2.55 ± 0.3 , y 2.52 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.92 ± 0.3 , 8.03 ± 0.3 , 6.96 ± 0.3 , 5.80 ± 0.3 , 5.69 ± 0.3 , 5.55 ± 0.3 , 5.05 ± 0.3 , 4.87 ± 0.3 , 4.77 ± 0.3 , 4.69 ± 0.3 , 4.44 ± 0.3 , 4.21 ± 0.3 , 4.02 ± 0.3 , 3.93 ± 0.3 , 3.82 ± 0.3 , 3.67 ± 0.3 , 3.61 ± 0.3 , 3.55 ± 0.3 , 3.46 ± 0.3 , 3.35 ± 0.3 , 3.29 ± 0.3 , 3.24 ± 0.3 , 3.02 ± 0.3 , 2.98 ± 0.3 , 2.92 ± 0.3 , 2.83 ± 0.3 , 2.77 ± 0.3 , 2.58 ± 0.3 , 2.55 ± 0.3 , y 2.52 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 8.03 ± 0.2 , 5.80 ± 0.2 , 5.69 ± 0.2 , 5.05 ± 0.2 , 4.69 ± 0.2 , 4.44 ± 0.2 , 4.21 ± 0.2 , 4.02 ± 0.2 , 3.61 ± 0.2 , 3.55

± 0.2 , y 3.35 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.92 ± 0.2 , 6.96 ± 0.2 , 5.55 ± 0.2 , 4.87 ± 0.2 , 4.77 ± 0.2 , 3.93 ± 0.2 , 3.82 ± 0.2 , 3.67 ± 0.2 , 3.46 ± 0.2 , 3.29 ± 0.2 , 3.24 ± 0.2 , 3.02 ± 0.2 , 2.98 ± 0.2 , 2.92 ± 0.2 , 2.83 ± 0.2 , 2.77 ± 0.2 , 2.58 ± 0.2 , 2.55 ± 0.2 , y 2.52 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.92 ± 0.2 , 8.03 ± 0.2 , 6.96 ± 0.2 , 5.80 ± 0.2 , 5.69 ± 0.2 , 5.55 ± 0.2 , 5.05 ± 0.2 , 4.87 ± 0.2 , 4.77 ± 0.2 , 4.69 ± 0.2 , 4.44 ± 0.2 , 4.21 ± 0.2 , 4.02 ± 0.2 , 3.93 ± 0.2 , 3.82 ± 0.2 , 3.67 ± 0.2 , 3.61 ± 0.2 , 3.55 ± 0.2 , 3.46 ± 0.2 , 3.35 ± 0.2 , 3.29 ± 0.2 , 3.24 ± 0.2 , 3.02 ± 0.2 , 2.98 ± 0.2 , 2.92 ± 0.2 , 2.83 ± 0.2 , 2.77 ± 0.2 , 2.58 ± 0.2 , 2.55 ± 0.2 , y 2.52 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d en aproximadamente 8.03 ± 0.1 , 5.80 ± 0.1 , 5.69 ± 0.1 , 5.05 ± 0.1 , 4.69 ± 0.1 , 4.44 ± 0.1 , 4.21 ± 0.1 , 4.02 ± 0.1 , 3.61 ± 0.1 , 3.55 ± 0.1 , y 3.35 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.92 ± 0.1 , 6.96 ± 0.1 , 5.55 ± 0.1 , 4.87 ± 0.1 , 4.77 ± 0.1 , 3.93 ± 0.1 , 3.82 ± 0.1 , 3.67 ± 0.1 , 3.46 ± 0.1 , 3.29 ± 0.1 , 3.24 ± 0.1 , 3.02 ± 0.1 , 2.98 ± 0.1 , 2.92 ± 0.1 , 2.83 ± 0.1 , 2.77 ± 0.1 , 2.58 ± 0.1 , 2.55 ± 0.1 , y 2.52 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.92 ± 0.1 , 8.03 ± 0.1 , 6.96 ± 0.1 , 5.80 ± 0.1 , 5.69 ± 0.1 , 5.55 ± 0.1 , 5.05 ± 0.1 , 4.87 ± 0.1 , 4.77 ± 0.1 , 4.69 ± 0.1 , 4.44 ± 0.1 , 4.21 ± 0.1 , 4.02 ± 0.1 , 3.93 ± 0.1 , 3.82 ± 0.1 , 3.67 ± 0.1 , 3.61 ± 0.1 , 3.55 ± 0.1 , 3.46 ± 0.1 , 3.35 ± 0.1 , 3.29 ± 0.1 , 3.24 ± 0.1 , 3.02 ± 0.1 , 2.98 ± 0.1 , 2.92 ± 0.1 , 2.83 ± 0.1 , 2.77 ± 0.1 , 2.58 ± 0.1 , 2.55 ± 0.1 , y 2.52 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 8.03 , 5.80 , 5.69 , 5.05 , 4.69 , 4.44 , 4.21 , 4.02 , 3.61 , 3.55 , y 3.35 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 13.92 , 6.96 , 5.55 , 4.87 , 4.77 , 3.93 , 3.82 , 3.67 , 3.46 , 3.29 , 3.24 , 3.02 , 2.98 , 2.92 , 2.83 , 2.77 , 2.58 , 2.55 , y 2.52 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 13.92 , 8.03 , 6.96 , 5.80 , 5.69 , 5.55 , 5.05 , 4.87 , 4.77 , 4.69 , 4.44 , 4.21 , 4.02 , 3.93 , 3.82 , 3.67 , 3.61 , 3.55 , 3.46 , 3.35 , 3.29 , 3.24 , 3.02 , 2.98 , 2.92 , 2.83 , 2.77 , 2.58 , 2.55 , y 2.52 .

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma H, en donde la Forma H es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 49.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a
 5 aproximadamente 12.3 ± 0.3 , 14.8 ± 0.3 , 16.4 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.3 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.3 ± 0.3 , 21.1 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.5 ± 0.3 , 23.2 ± 0.3 , 24.1 ± 0.3 , 25.4 ± 0.3 , y 28.2 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.3 , 8.7 ± 0.3 , 8.3 ± 0.3 , 9.1 ± 0.3 , 10.3 ± 0.3 , 11.0 ± 0.3 ,
 10 13.5 ± 0.3 , 14.0 ± 0.3 , 15.4 ± 0.3 , 17.1 ± 0.3 , 24.8 ± 0.3 , 27.2 ± 0.3 , 27.7 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , y 37.2 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.3 , 8.7 ± 0.3 , 8.3 ± 0.3 , 9.1 ± 0.3 , 10.3 ± 0.3 , 11.0 ± 0.3 , 12.3 ± 0.3 , 13.5 ± 0.3 , 14.0 ± 0.3 , 14.8 ± 0.3 ,
 15 15.4 ± 0.3 , 16.4 ± 0.3 , 17.1 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.3 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.3 ± 0.3 , 21.1 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.5 ± 0.3 , 23.2 ± 0.3 , 24.1 ± 0.3 , 24.8 ± 0.3 , 25.4 ± 0.3 , 27.2 ± 0.3 , 27.7 ± 0.3 , 28.2 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , y 37.2 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.3 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 ,
 20 21.1 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.4 ± 0.2 , y 28.2 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.2 , 8.7 ± 0.2 , 8.3 ± 0.2 , 9.1 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 ,
 13.5 ± 0.2 , 14.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 29.4 ± 0.2 , 30.2 ± 0.2 , y 37.2 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.2 , 8.7 ± 0.2 , 8.3 ± 0.2 , 9.1 ± 0.2 , 10.3 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 14.0 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 ,
 25 15.4 ± 0.2 , 16.4 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 24.8 ± 0.2 , 25.4 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 29.4 ± 0.2 , 30.2 ± 0.2 , y 37.2 ± 0.2 .
 30

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.3 ± 0.1 , 14.8 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 19.3 ± 0.1 , 19.6 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 22.1 ± 0.1 , 22.5 ± 0.1 , 23.2 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 25.4 ± 0.1 , y 28.2 ± 0.1 . El patrón
 35 de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede adicionalmente incluir picos de

ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.1 , 8.7 ± 0.1 , 8.3 ± 0.1 , 9.1 ± 0.1 , 10.3 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 13.5 ± 0.1 , 14.0 ± 0.1 , 15.4 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 24.8 ± 0.1 , 27.2 ± 0.1 , 27.7 ± 0.1 , 29.4 ± 0.1 , 30.2 ± 0.1 , y 37.2 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es
 5 caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 ± 0.1 , 8.7 ± 0.1 , 8.3 ± 0.1 , 9.1 ± 0.1 , 10.3 ± 0.1 , 11.0 ± 0.1 , 12.3 ± 0.1 , 13.5 ± 0.1 , 14.0 ± 0.1 , 14.8 ± 0.1 , 15.4 ± 0.1 , 16.4 ± 0.1 , 17.1 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 19.3 ± 0.1 , 19.6 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 22.1 ± 0.1 , 22.5 ± 0.1 , 23.2 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 24.8 ± 0.1 , 25.4 ± 0.1 , 27.2 ± 0.1 , 27.7 ± 0.1 , 28.2 ± 0.1 , 29.4 ± 0.1 , 30.2 ± 0.1 , y 37.2 ± 0.1 .

10 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ (es decir, grados 2θ) a aproximadamente 12.3 , 14.8 , 16.4 , 18.5 , 19.3 , 19.6 , 20.3 , 21.1 , 22.1 , 22.5 , 23.2 , 24.1 , 25.4 , y 28.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede además incluir picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 , 8.7 , 8.3 , 9.1 , 10.3 , 11.0 , 13.5 , 14.0 , 15.4 , 17.1 , 24.8 , 27.2 ,
 15 27.7 , 29.4 , 30.2 , y 37.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye picos de ángulo 2θ a aproximadamente 4.6 , 8.7 , 8.3 , 9.1 , 10.3 , 11.0 , 12.3 , 13.5 , 14.0 , 14.8 , 15.4 , 16.4 , 17.1 , 18.5 , 19.3 , 19.6 , 20.3 , 21.1 , 22.1 , 22.5 , 23.2 , 24.1 , 24.8 , 25.4 , 27.2 , 27.7 , 28.2 , 29.4 , 30.2 , y 37.2 .

20 En ciertas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que corresponde substancialmente a la Figura 50.

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 7.17 ± 0.3 , 5.96 ± 0.3 , 5.41 ± 0.3 , 4.79 ± 0.3 , 4.59 ± 0.3 , 4.51 ± 0.3 , 4.37 ± 0.3 , 4.21 ± 0.3 , 4.01 ± 0.3 , $3.95 \pm$
 25 0.3 , 3.83 ± 0.3 , 3.68 ± 0.3 , 3.50 ± 0.3 , y 3.15 ± 0.3 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 19.19 ± 0.3 , 13.10 ± 0.3 , 10.69 ± 0.3 , 9.71 ± 0.3 , 8.54 ± 0.3 , 8.02 ± 0.3 , 6.54 ± 0.3 , 6.33 ± 0.3 , 5.75 ± 0.3 , 5.18 ± 0.3 , 3.58 ± 0.3 , 3.28 ± 0.3 , 3.22 ± 0.3 , 3.03 ± 0.3 , 2.95 ± 0.3 , y 2.41 ± 0.3 .

30 En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.19 ± 0.3 , 13.10 ± 0.3 , 10.69 ± 0.3 , 9.71 ± 0.3 , 8.54 ± 0.3 , 8.02 ± 0.3 , 7.17 ± 0.3 , 6.54 ± 0.3 , 6.33 ± 0.3 , 5.96 ± 0.3 , 5.75 ± 0.3 , 5.41 ± 0.3 , 5.18 ± 0.3 , 4.79 ± 0.3 , 4.59 ± 0.3 , 4.51 ± 0.3 , 4.37 ± 0.3 , 4.21 ± 0.3 , 4.01 ± 0.3 , 3.95 ± 0.3 , 3.83 ± 0.3 , 3.68 ± 0.3 , 3.58 ± 0.3 , 3.50 ± 0.3 , 3.28 ± 0.3 , $3.22 \pm$
 35 0.3 , 3.15 ± 0.3 , 3.03 ± 0.3 , 2.95 ± 0.3 , 2.41 ± 0.3 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 7.17 ± 0.2 , 5.96 ± 0.2 , 5.41 ± 0.2 , 4.79 ± 0.2 , 4.59 ± 0.2 , 4.51 ± 0.2 , 4.37 ± 0.2 , 4.21 ± 0.2 , 4.01 ± 0.2 , 3.95 ± 0.2 , 3.83 ± 0.2 , 3.68 ± 0.2 , 3.50 ± 0.2 , y 3.15 ± 0.2 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 19.19 ± 0.2 , 13.10 ± 0.2 , 10.69 ± 0.2 , 9.71 ± 0.2 , 8.54 ± 0.2 , 8.02 ± 0.2 , 6.54 ± 0.2 , 6.33 ± 0.2 , 5.75 ± 0.2 , 5.18 ± 0.2 , 3.58 ± 0.2 , 3.28 ± 0.2 , 3.22 ± 0.2 , 3.03 ± 0.2 , 2.95 ± 0.2 , y 2.41 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.19 ± 0.2 , 13.10 ± 0.2 , 10.69 ± 0.2 , 9.71 ± 0.2 , 8.54 ± 0.2 , 8.02 ± 0.2 , 7.17 ± 0.2 , 6.54 ± 0.2 , 6.33 ± 0.2 , 5.96 ± 0.2 , 5.75 ± 0.2 , 5.41 ± 0.2 , 5.18 ± 0.2 , 4.79 ± 0.2 , 4.59 ± 0.2 , 4.51 ± 0.2 , 4.37 ± 0.2 , 4.21 ± 0.2 , 4.01 ± 0.2 , 3.95 ± 0.2 , 3.83 ± 0.2 , 3.68 ± 0.2 , 3.58 ± 0.2 , 3.50 ± 0.2 , 3.28 ± 0.2 , 3.22 ± 0.2 , 3.15 ± 0.2 , 3.03 ± 0.2 , 2.95 ± 0.2 , 2.41 ± 0.2 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 7.17 ± 0.1 , 5.96 ± 0.1 , 5.41 ± 0.1 , 4.79 ± 0.1 , 4.59 ± 0.1 , 4.51 ± 0.1 , 4.37 ± 0.1 , 4.21 ± 0.1 , 4.01 ± 0.1 , 3.95 ± 0.1 , 3.83 ± 0.1 , 3.68 ± 0.1 , 3.50 ± 0.1 , y 3.15 ± 0.1 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar adicionalmente caracterizado por espaciados d a aproximadamente 19.19 ± 0.1 , 13.10 ± 0.1 , 10.69 ± 0.1 , 9.71 ± 0.1 , 8.54 ± 0.1 , 8.02 ± 0.1 , 6.54 ± 0.1 , 6.33 ± 0.1 , 5.75 ± 0.1 , 5.18 ± 0.1 , 3.58 ± 0.1 , 3.28 ± 0.1 , 3.22 ± 0.1 , 3.03 ± 0.1 , 2.95 ± 0.1 , y 2.41 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.19 ± 0.1 , 13.10 ± 0.1 , 10.69 ± 0.1 , 9.71 ± 0.1 , 8.54 ± 0.1 , 8.02 ± 0.1 , 7.17 ± 0.1 , 6.54 ± 0.1 , 6.33 ± 0.1 , 5.96 ± 0.1 , 5.75 ± 0.1 , 5.41 ± 0.1 , 5.18 ± 0.1 , 4.79 ± 0.1 , 4.59 ± 0.1 , 4.51 ± 0.1 , 4.37 ± 0.1 , 4.21 ± 0.1 , 4.01 ± 0.1 , 3.95 ± 0.1 , 3.83 ± 0.1 , 3.68 ± 0.1 , 3.58 ± 0.1 , 3.50 ± 0.1 , 3.28 ± 0.1 , 3.22 ± 0.1 , 3.15 ± 0.1 , 3.03 ± 0.1 , 2.95 ± 0.1 , 2.41 ± 0.1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 7.17 , 5.96 , 5.41 , 4.79 , 4.59 , 4.51 , 4.37 , 4.21 , 4.01 , 3.95 , 3.83 , 3.68 , 3.50 , y 3.15 . El patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede estar además caracterizado por espaciados d a aproximadamente 19.19 , 13.10 , 10.69 , 9.71 , 8.54 , 8.02 , 6.54 , 6.33 , 5.75 , 5.18 , 3.58 , 3.28 , 3.22 , 3.03 , 2.95 , y 2.41 .

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) es

caracterizada por un patrón de XRPD que incluye espaciados d a aproximadamente 19.19, 13.10, 10.69, 9.71, 8.54, 8.02, 7.17, 6.54, 6.33, 5.96, 5.75, 5.41, 5.18, 4.79, 4.59, 4.51, 4.37, 4.21, 4.01, 3.95, 3.83, 3.68, 3.58, 3.50, 3.28, 3.22, 3.15, 3.03, 2.95, 2.41.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma I, en donde la Forma I es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 50.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma I) puede incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 110°C como determinado por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma I) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 34.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma I) puede tener una pérdida de masa de aproximadamente 20% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C. La Forma I puede ser una forma cristalina solvatada, en donde la Forma I es un solvato de trifluoroetanol.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma J) puede incluir un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 130°C como determinado por DSC. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, Forma I) puede ser caracterizada por una gráfica de DSC como se presenta en la Figura 36.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede tener una pérdida de aproximadamente 19.8% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C. La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma J, en donde la Forma J tiene una pérdida de aproximadamente 19.8% cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C.

La forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) puede ser la Forma J, en donde la Forma J es caracterizada por el patrón de XRPD descrito anteriormente o por la Figura 35.

Las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (I), incluyendo aquellas descritas en la presente (por ejemplo, Forma A, B, C, D, E, F, G, H, I, o J) se pueden interconvertir. En ciertas modalidades, una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) como se describe en la presente se convierte a la Forma A, donde la Forma A es como se describe en la presente. Las formas cristalinas se pueden interconvertir como se establece en la Figura 37.

30

Métodos para Agonizar TLRs

En la presente se proporcionan además métodos para agonizar receptores tipo Toll (TLRs) al poner en contacto un receptor tipo Toll con una cantidad efectiva de una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito, en donde la cantidad efectiva agoniza al TLR. El TLR puede ser el receptor tipo Toll 8 (TLR8). El TLR puede estar en una célula en donde la célula es una

35

célula de respuesta inmune. La célula puede ser una célula dendrítica, una célula de monocitos, o una célula asesina natural. La célula puede ser una célula dendrítica mieloide. La célula puede ser una célula de monocito. La célula puede ser una célula asesina natural. La célula puede ser parte de un organismo (por ejemplo, un mamífero). El organismo puede ser un ser humano. La forma cristalina puede estar en solución como parte de una dosis, por ejemplo, por administración a través de administración intravenosa.

También se proporcionan en la presente métodos para modular el nivel, actividad, o función de una proteína asociada con una enfermedad (por ejemplo, cáncer). El método incluye poner en contacto la proteína (por ejemplo, TLR) con una cantidad efectiva de un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la presente.

Métodos de Tratamiento

Se proporcionan en la presente métodos para tratar cáncer utilizando una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) como se describe aquí. En un aspecto, el método incluye tratar cáncer al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) aquí descrito a un sujeto que lo necesita, tratando así el cáncer. El cáncer puede ser un tumor sólido o linfoma como se describe en la presente. El cáncer puede ser carcinoma de colon, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, o linfoma. El cáncer puede ser carcinoma de colon. El cáncer puede ser cáncer ovárico. El cáncer puede ser cáncer de mama. El cáncer puede ser cáncer de cabeza y cuello. El cáncer puede ser cáncer renal. El cáncer puede ser cáncer de vejiga. El cáncer puede ser cáncer hepatocelular. El cáncer puede ser linfoma. El cáncer puede ser tratado al agonizar un TLR (por ejemplo, TLR8) como se describe en la presente. El método para tratar cáncer puede adicionalmente incluir co-administrar un agente anti-cáncer como se describe en la presente.

Dependiendo del cáncer a ser tratado y la condición del sujeto (por ejemplo, edad, síntomas actuales, salud actual), un compuesto aquí descrito, por ejemplo, un Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser administrado por rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante) inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local).

Los compuestos aquí descritos, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser formulados, por si solos o juntos, en una unidad de dosis única, con excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, adyuvantes y vehículos aquí descritos y los cuales son apropiados para la ruta de administración deseada.

En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, el

Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara para su administración por inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En modalidades, la composición farmacéutica se prepara para administraciones intravenosas. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable aquí descrito y es
5 formulado en solución acuosa, tales como agua o amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, solución de Ringer, o amortiguador de salina fisiológica. En ciertas modalidades, otros ingredientes son incluidos (por ejemplo, ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes). En ciertas modalidades, suspensiones inyectables se preparan utilizando portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Ciertas
10 composiciones farmacéuticas para inyección se presentan en una forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollitas o en recipientes de dosis múltiples. Ciertas composiciones farmacéuticas para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o agentes dispersantes. Ciertos solventes adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas para
15 inyección incluyen, pero no están limitados a, solventes lipofílicos y ácidos grasos, tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, y liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetil-celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, tales suspensiones también pueden contener estabilizantes o agentes adecuados
20 que aumentan la solubilidad de los agentes farmacéuticos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

El excipiente puede ser líquido o sólido y se selecciona, con la manera de administración planeada en mente, para así proporcionar la mas , consistencia, etc. deseada, cuando se combina con un compuesto descrito en la presente en la formulación de una composición
25 farmacéutica aquí contemplada. En ciertas modalidades, las composiciones pueden ser administradas al paciente en una sola dosis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí descrito. El compuesto puede ser un compuesto cristalino que tiene la Forma A como se describe en la presente.

En algunas modalidades, las composiciones pueden ser administradas al paciente en
30 dosis múltiples que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí descrito, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, las composiciones pueden ser administradas al paciente en una sola forma de dosificación diaria, una vez por día. En otras modalidades, las composiciones puede ser administradas al paciente dos o más (es decir, dos, tres, cuatro o más) veces por día, o
35 como sea necesario de acuerdo al régimen de tratamiento particular diseñado por el doctor del

paciente.

La cantidad de las composiciones administradas cada vez a través del periodo de tratamiento puede ser el mismo. De manera alternativa, la cantidad administrada cada vez durante el periodo de tratamiento puede variar (por ejemplo, la cantidad administrada en una dada vez puede ser más o menos que la cantidad administrada previamente). Por ejemplo, dosis dadas más tarde en la terapia pueden ser más bajas que aquellas administradas durante la fase aguda (es decir, etapas más tempranas) de tratamiento. Horarios de dosificación apropiados dependiendo de las circunstancias específicas serán aparentes para los expertos en la técnica.

En otras modalidades, en donde el tratamiento incluye más de una dosis, las dosis administradas durante la totalidad del tratamiento son todas iguales (es decir, la misma concentración del compuesto es administrada en cada dosis). En ciertas modalidades, las dosis administradas durante el tratamiento no son todas de la misma cantidad (por ejemplo, la cantidad puede incrementar o disminuir durante el tratamiento). En ciertas tales modalidades, las dosis incrementan con el tiempo. En ciertas modalidades, las dosis disminuyen con el tiempo. El incrementar la dosis durante el transcurso de tratamiento puede, en modalidades, mitigar efectos secundarios no deseados.

En ciertas modalidades, la dosis, frecuencia de la dosis, y duración son ajustadas para resultar en una concentración terapéuticamente efectiva de los compuestos aquí descritos en un sujeto. En ciertas modalidades, la concentración en plasma se mantiene arriba de la mínima concentración efectiva (MEC). En ciertas modalidades, los compuestos aquí descritos (por ejemplo, en una composición farmacéutica) son administrados con un régimen de dosificación (es decir, una combinación de dosis designadas para lograr uno o más efectos deseados) diseñados para mantener una concentración arriba de la MEC durante el 10-90% del tiempo, entre 30-90% del tiempo, o entre 50-90% del tiempo.

En ciertas modalidades, la dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de inducción pueden ser seleccionadas para lograr un efecto deseado, por ejemplo, un efecto terapéutico, dentro de un periodo de tiempo especificado. En ciertas modalidades, es deseable lograr un efecto deseado tan pronto como sea posible. En tales modalidades, una intervención temprana mediante la administración de una dosis alta y/o frecuencia de dosis alta de compuestos aquí descritos puede ser deseable.

En ciertas modalidades, es deseable mitigar un efecto secundario no deseado. En ciertas modalidades, una intervención temprana mediante la administración de una dosis baja y/o frecuencia de dosis baja y/o larga duración puede ser deseable. En modalidades, una intervención temprana mediante la administración con una dosis baja y/o frecuencia de dosis baja y/o larga duración mitiga los efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, una intervención temprana

mediante la administración con dosis relativamente bajas, puede resultar en una mejor tolerancia del agente farmacéutico. Tales modalidades pueden incluir incrementos graduales de dosis con el tiempo.

En ciertas modalidades, dosis, frecuencia de dosis, y duración de la fase de inducción pueden ser seleccionadas para lograr un perfil de seguridad aceptable. Por ejemplo, en ciertas modalidades, tales variables pueden ser seleccionadas para mitigar la toxicidad de la composición farmacéutica. En ciertas tales modalidades, las dosis incrementan con el tiempo.

En ciertas modalidades, el tratamiento incluye la administración de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, o más de veinte dosis.

En ciertas modalidades, los sujetos son monitoreados por efectos (efectos terapéuticos y/o tóxicos) y dosis, frecuencia de dosis, y/o la duración del tratamiento puede ser ajustada basándose en los resultados de tal monitoreo. Será reconocido por un experto en la técnica que las dosis, frecuencia de dosis, y duración del tratamiento pueden ser manipuladas independientemente para lograr un efecto deseado.

Terapias Combinatorias

Una o más terapias adicionales, tales como ingredientes activos adicionales (por ejemplo, compuestos descritos en la presente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o agentes anti-cáncer), pueden ser utilizados en combinación. En ciertas modalidades, uno o más agentes anti-cáncer adicionales aquí descritos son utilizados en combinación con compuestos descritos en la presente, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Agentes anti-cáncer incluyen, pero no están limitados a: abraxano; ace-11; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amrubicina; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; bisnafida dimesilato; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de

esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecin de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; herceptin; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iproplatino;

5 irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; lapatinib; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; de sodio metotrexato; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano;

10 clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; romidepsin; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno;

15 esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; tratamientos con células madre tales como PDA-001; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato

20 glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos anti-cáncer incluyen, pero no están limitados a:

25 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; uracilo 5-etinilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; Amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrographolide; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-dorsalizing proteína morfogenética-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido;

30 afidicolina glicinato; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistas; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de lactama beta; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de b-FGF;

35 bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato;

bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina;

5 análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; criptoficina A derivados; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato citarabina; factor de citolítica; citostatina; dacliciximab; decitabina; deshiodridemnina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-

10 azacitidina; dihidrotaxol; 9-dioxamicina; espiromustina de difenil; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitetur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol;

15 flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustine; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib (por ejemplo, GLEEVEC®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor

20 del receptor del factor-1 de crecimiento tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; Kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferon alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina;

25 levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipofílico; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecano; texafirina luteo; lisofilina; péptidos líticos; maitansine; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; matrilisina inhibidores; inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona;

30 miltefosina; milimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular de miobacteria; mopidamol; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; Benzamidas N-sustituidos; nafarelina; nagrestip;

35 naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido

neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (GENA SENSE®); O₆-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapriston; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio pentosano; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; plasminógeno inhibidor del activador; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmuno modulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la tirosina proteína fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; piridoxilada conjugado de hemoglobina de polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; ras inhibidores de farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; Sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermine; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Agentes activos adicionales específicos incluyen, pero no están limitados a, oblimersen (GENA SENSE®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona

(DECADRON®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, ARISA®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*por ejemplo*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, liposomal daunorubicina, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (DOXIL®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramulina (EMCYT), sulindac, y etopósido.

En ciertas modalidades, el agente activo adicional es un taxol, gemcitabina, o cisplatino (incluyendo derivados de cisplatino tales como, por ejemplo, carboplatino o oxaliplatino). En otras modalidades, el agente activo adicional es etopósido, tamoxifeno, taxotere, o citarabina. En aún otras modalidades, el agente activo adicional es paclitaxel, tamoxifeno, o taxol. En otra modalidad, el agente activo adicional es daunorubicina, prednisona, doxorubicina, o adriamicina.

Como se usa en la presente, los términos "en combinación" y "co-administración" se utilizan intercambiamente e incluyen el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de los términos no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, compuestos descritos en la presente y agentes anti-cáncer) a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) puede ser administrada antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente anti-cáncer) al sujeto. Una terapia triple también es contemplada en la presente (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente y dos agentes anti-cáncer aquí descritos).

Agentes anti-cáncer pueden ser administrados antes de, o concurrentemente con, o subsecuentemente a la administración de compuesto aquí descritos, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración de uno o más de los compuestos aquí proporcionados y uno o más segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente mediante las mismas o diferentes rutas de administración. La idoneidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por ejemplo, ya sea que pueda ser administrado

oralmente sin descomponerse antes de entrar en el flujo sanguíneo) y el cáncer siendo tratado.

La ruta de administración de los compuestos proporcionados en la presente puede ser independiente de la ruta de administración de una segunda terapia. En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente se administra oralmente. En otra modalidad, los compuestos proporcionados en la presente se administran intravenosamente. Por lo tanto, de acuerdo con estas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser administrados oralmente o intravenosamente, y la segunda terapia puede ser administrada oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, de forma liposomal, a través de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, a través de suministro local por catéter o stent, subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, intratecalmente, o en una forma de dosificación de liberación lenta. En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente y una segunda terapia son administrados mediante el mismo modo de administración, por ejemplo, oralmente o por IV. En otra modalidad, un compuesto proporcionado en la presente se administra por un modo de administración, por ejemplo, por IV, mientras que el segundo agente (por ejemplo, un agente anti-cáncer) se administra por otro modo de administración, por ejemplo, oralmente.

En una modalidad, el segundo agente activo es administrado intravenosamente o subcutáneamente y una vez o dos veces diariamente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo va a depender en el agente específico utilizado, el tipo de enfermedad siendo tratada o manejada, la severidad y etapa de la enfermedad, y la cantidad del primer agente activo, y cualquier agente activo adicional opcional administrado concurrentemente al paciente. En ciertas modalidades, el segundo agente activo es oblimersen (GENA-SENSE®), GM-CSF, G-CSF, SCF, EPO, taxotere, irinotecán, dacarbazina, ácido transretinoico, topotecán, pentoxifilino, ciprofloxacino, dexametasona, vincristina, doxorubicina, inhibidor de COX-2, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbina, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO es administrado subcutáneamente durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg/m²/día, de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg/m²/día, de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/m²/día, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día. En ciertas modalidades, GM-CSF puede ser administrado en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 500 mcg/m² intravenosamente durante 2 horas o de aproximadamente 5 a

aproximadamente 12 mcg/m²/día subcutáneamente. En ciertas modalidades, G-CSF puede ser administrado subcutáneamente en una cantidad de aproximadamente 1 mcg/kg/día inicialmente y puede ser ajustado dependiendo del incremento de los conteos de granulocitos. La dosis de mantenimiento de G-CSF puede ser administrada en una cantidad de aproximadamente 300 (en
5 pacientes más pequeños) o 480 mcg subcutáneamente. En ciertas modalidades, EPO puede ser administrado subcutáneamente en una cantidad de 10,000 Unidades tres veces por semana.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado con gemcitabina y cisplatino a pacientes con cáncer de vejiga de células transicionales metastásico o localmente
10 avanzado.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con metotrexato, ciclofosfamida, taxano, abraxano, lapatinib, herceptin, inhibidores de aromatasas, moduladores de estrógeno selectivos, antagonistas del receptor de estrógeno, y/o PLX3397 (Plexxikon) a pacientes
15 con cáncer de mama metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado con gemcitabina a pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el
20 Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado a pacientes con cáncer de colon en combinación con ARISA®, avastatin, taxol, y/o taxotere.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con capecitabina y/o PLX4032 (Plexxikon) a pacientes con cáncer colorrectal refractario o pacientes quienes fallan la
25 primera línea de terapia o tienen un pobre rendimiento en adenocarcinoma de colon o rectal.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado en combinación con fluorouracilo, leucovorino, e irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal de Dukes C & D o a pacientes quienes han sido previamente tratados con cáncer colorrectal metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el
30 Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado a pacientes con cáncer colorrectal refractario en combinación con capecitabina, xeloda, y/o CPT-11.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado con capecitabina e
35 irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal refractario o a pacientes con carcinoma colorrectal

resecable o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado por si solo o en combinación con interferón alfa o capecitabina a pacientes con carcinoma hepatocelular resecable o metastásico; o con cisplatino y tiotepa a pacientes con cáncer de hígado primario o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado en combinación con ABT-737 (Abbott Laboratories) y/o obatoclax (GX15-070) a pacientes con linfoma y otros cánceres de sangre.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado por si solo o en combinación con un segundo ingrediente activo tal como vinblastina o fludarabina a pacientes con varios tipos de linfoma, incluyendo, pero no limitado a, linfoma de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de células B cutáneo, linfoma difuso de células B grandes o linfoma folicular de bajo grado de recaído o refractario.

En ciertas modalidades, un compuesto aquí proporcionado, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado a pacientes con varios tipos o etapas de cáncer ovárico tal como carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, cáncer ovárico refractario o cáncer ovárico recurrente, en combinación con taxol, carboplatino, doxorubicina, gemcitabina, cisplatino, celoda, paclitaxel, dexametasona, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado a pacientes con varios tipos o etapas de cáncer de células renales, en combinación con capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, Celebrex®, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado a pacientes con varios tipos o etapas de tumores sólidos en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifen, IL-2, GM-CSF, o una combinación de los mismos.

En tales modalidades, el compuesto aquí descrito, por ejemplo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado intravenosamente.

También abarcado en la presente es un método para incrementar la dosificación de un fármaco anti-cáncer o agente que puede ser administrado con seguridad y efectivamente a un paciente, el cual incluye administrar al paciente (por ejemplo, un humano) un compuesto aquí proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pacientes que se pueden

beneficiar por este método son aquellos probables a sufrir de un efecto adverso asociado con fármacos anti-cáncer para tratar un cáncer específico de mama. La administración de un compuesto proporcionado en la presente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en modalidades, alivia o reduce efectos adversos los cuales son de tal severidad que de otra manera limitarían la cantidad de fármaco anti-cáncer.

En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado oralmente y diariamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg, antes de, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anti-cáncer a un paciente. En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado oralmente y diariamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg, antes de, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anti-cáncer a un paciente. En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado oralmente y diariamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg, antes de, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anti-cáncer a un paciente. En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado oralmente y diariamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25 mg, antes de, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anti-cáncer a un paciente. En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado oralmente y diariamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg, antes de, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anti-cáncer a un paciente. En ciertas modalidades, uno o más de los compuestos aquí proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son administrados en combinación con agentes específicos tales como heparina, aspirina, coumadina, o G-CSF para evitar efectos adversos que están asociados con fármacos anti-cáncer tales como pero no están limitados a neutropenia o trombocitopenia.

En otra modalidad, en la presente se abarca un método para tratar, prevenir, y/o manejar cáncer, al administrar uno o más de los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables, en conjunto con (por ejemplo, antes, durante, o después) terapia convencional incluyendo, pero no limitada a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de

radiación, u otra terapia no basada en fármacos utilizados en la presente para tratar, prevenir o manejar cáncer. El uso combinado del compuesto proporcionado en la presente y la terapia convencional pueden proporcionar un régimen de tratamiento único que es inesperadamente efectivo en ciertos pacientes. Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que los compuestos proporcionados en la presente pueden proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se dan concurrentemente con terapia convencional.

Como se discutió en otra parte de la presente, en la presente se abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con terapia convencional incluyendo, pero no limitados a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y otros ingredientes activos pueden ser administrados a un paciente antes de, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son cíclicamente administrados a un paciente. La terapia de ciclismo implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido por un reposo durante un período de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar, o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejora la eficacia del tratamiento.

En consecuencia, en ciertas modalidades, uno o más de los compuestos proporcionados en la presente son administrados diariamente en una sola o dosis divididas en, por ejemplo, un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. El método cíclico permite adicionalmente la frecuencia, número, y longitud de ciclos de dosificación a ser incrementados. Por lo tanto, en la presente se abarca en ciertas modalidades la administración de un compuesto proporcionado en la presente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para más ciclos de los que son típicos cuando se administra por si solo. En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son administrados durante un mayor número de ciclos de los que normalmente causarían una toxicidad limitante de dosis en un paciente a quien un segundo ingrediente activo no está también siendo administrado.

En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente son administrados diariamente y continuamente durante aproximadamente tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg/d seguido por un descanso de una o dos semanas. En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente son administrados

diariamente y continuamente durante aproximadamente tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 mg/d seguido por un descanso de una o dos semanas. En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente son administrados diariamente y continuamente durante aproximadamente tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/d seguido por un descanso de una o dos semanas. En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente son administrados diariamente y continuamente durante aproximadamente tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/d seguido por un descanso de una o dos semanas.

En otra modalidad, un compuesto proporcionado en la presente y un segundo ingrediente activo son administrados oralmente, con la administración del compuesto proporcionado en la presente ocurriendo 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En ciertas modalidades, la combinación del compuesto proporcionado en la presente y un segundo ingrediente activo es administrada por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo. En ciertas modalidades, un ciclo comprende la administración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg/día del compuesto proporcionado en la presente y de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m²/día de un segundo ingrediente activo diariamente durante tres a cuatro semanas y luego una o dos semanas de descanso. En ciertas modalidades, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento combinatorio es administrado a un paciente está en el intervalo de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

Formas de dosificación de una sola unidad son adecuadas para su administración oral, por la mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica, o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitadas a: tabletas; comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o por la mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituídos para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación proporcionadas en la presente pueden variar dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Del mismo modo, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El que sea un excipiente particular adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación proporcionada en la presente depende de una variedad de factores, incluyendo, pero no limitados a, la ruta de administración. Por ejemplo, formas de dosificación orales tales como tabletas pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular puede también depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede ser acelerada por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se expone a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos primarios o secundarios son particularmente susceptibles a tale descomposición acelerada. En consecuencia, en la presente se abarcan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si acaso, lactosa. Como se usa en la presente, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si alguna, es insuficiente para incrementar substancialmente la tasa de degradación de un ingrediente activo.

Composiciones libres de lactosa proporcionadas en la presente pueden comprender excipientes los cuales están listados, por ejemplo, en la Farcopea de EE.UU. (USP) 25 NF20 (2002). En ciertas modalidades, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, y estearato de magnesio.

En la presente se abarcan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la que un ingrediente activo se descompondrá. Tales compuestos, que se denominan en la presente como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de pH de sales.

Como en las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales

como, pero no limitados a, la ruta por la cual serán administrados a pacientes. En ciertas modalidades, las formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden uno o más de los compuestos aquí proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 50 mg. En ciertas modalidades, las formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden uno o más de los compuestos aquí proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad de aproximadamente 0.1, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 7.5, aproximadamente 10, aproximadamente 12.5, aproximadamente 15, aproximadamente 17.5, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, o aproximadamente 200 mg.

En ciertas modalidades, composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente que son adecuadas para administración oral se formulan como formas de dosificación discretas, ejemplos de los cuales incluyen, pero no están limitados a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), cápsulas, comprimidos, y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos que pueden ser preparados mediante algunos métodos conocidos de farmacia. Véase en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En ciertas modalidades, las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquida o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para usarse en formas de dosificación oral sólida (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas, y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa micro cristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes de desintegración.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y comprimidos representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean los excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante algunos métodos de farmacia conocidos. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan

mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dar forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

En ciertas modalidades, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo. En ciertas modalidades, tabletas comprimidas se preparan comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre, por ejemplo, polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un excipiente. En ciertas modalidades, tabletas moldeadas se preparan al moldear en una máquina adecuada una mezcla de un compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación orales aquí proporcionadas incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación aquí proporcionadas incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, calcio carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pre gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910) , celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, AVICEL RC -581). Excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL PH -103™ y Starch 1500 LM.

Ejemplos de rellenos adecuados para usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. En ciertas modalidades, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los desintegrantes se utilizan en las composiciones proporcionadas en la presente para proporcionar a las tabletas la habilidad para desintegrarse cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen muy poco pueden no desintegrarse a una

velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni mucha ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos se debe utilizar para formar las formas de dosificación oral sólidas proporcionadas en la presente. La cantidad de desintegrante utilizando varía con base en el tipo de formulación. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que son adecuados para utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación aquí proporcionadas incluyen, pero no se limitan a, agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que son adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, pero no están limitados a, un gel de sílice sioide (AEROSIL200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (un dióxido de silicio pirogénico, Cabot Co. of Boston, MA), y mezclas de los mismos. En ciertas modalidades, si se usan del todo, los lubricantes se usan en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

En ciertas modalidades, se proporciona en la presente una forma de dosificación oral sólida, que comprende uno o más de los compuestos aquí proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y uno o más excipientes seleccionados de lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, y gelatina.

En ciertas modalidades, se proporciona en la presente una forma de dosificación oral sólida, que comprende uno o más de los compuestos aquí proporcionados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, y gelatina.

En ciertas modalidades, los ingredientes activos aquí proporcionados son

administrados por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de EE.UU Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia
5 en su totalidad. En ciertas modalidades, tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. En la
10 presente se abarcan formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para la administración oral, tales como, pero no limitadas a, tabletas, cápsulas, tapones de gel, y comprimidos que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la obtenida por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada
15 en un tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia fármaco usada para curar o controlar la afección, en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosis reducida, e incremento del cumplimiento terapéutico del paciente. Además, las formulaciones de liberación
20 controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, como los niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que prontamente produce el efecto
25 terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. A fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado desde la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias
30 condiciones, incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes mediante diversas rutas incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración típicamente deriva las defensas
35 naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosis parenterales son

típicamente, estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un sujeto. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

5 Algunos vehículos adecuados que pueden ser utilizados para proporcionar formas de dosificación parenteral aquí proporcionadas incluyen, pero no están limitados: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y
10 polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Formas de dosificación tópicas y mucosales proporcionadas en la presente incluyen, pero no están limitadas a, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos y
15 otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. *Véase por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^o y 18^o eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4^o ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos de la mucosa dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

20 Excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación tópica y de la mucosa abarcadas en la presente dependen del tejido particular al que una composición farmacéutica dada o forma de dosificación se aplicará. Con este hecho en mente, en ciertas modalidades, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de
25 isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, los cuales no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos adicionales de tales ingredientes se pueden encontrar por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 &
30 1990).

EJEMPLOS**EJEMPLO 1****Química General y Descripción de la Técnica**

5

Punto de Fusión por DSC Calorimetría de Barrido Diferencial se llevó a cabo con compensación de energía utilizando un sistema de DSC (DSC 822e – Mettler Toledo) / micro balance analítico. Una cantidad ponderada de manera precisa de una muestra (típicamente 1-5 mg), se dispuso en un crisol de aluminio limpio y seco y se cerró con una tapa de aluminio con un orificio. Un
10 segundo crisol era el crisol de referencia.

Condiciones: temperatura de inicio: 20°C; tasa de calentamiento: 10°C / minuto
temperatura final: 300°C; atmósfera: N₂ (flujo 20 mL / min)

Componentes Volátiles de TGA. Se llevó a cabo termogravimetría utilizando un aparato de TGA 851e que incluía un horno, sensor de temperatura de horno y sensor de
15 temperatura de muestra / bandeja de óxido de aluminio / micro balance analítico. Una bandeja de óxido de aluminio vacía se utilizó para recolectar la curva de fondo, después de la cual una cantidad ponderada de manera precisa de la muestra (10 mg) se dispuso en una bandeja limpia y seca. La medición se llevó a cabo como se describió anteriormente.

Condiciones: temperatura de inicio: 25 °C; tasa de calentamiento: 5°C / minuto
20 temperatura final: 300°C; atmósfera: N₂ (flujo 50 mL / min)

¹H NMR se llevó a cabo utilizando un Bruker AVANCE 400 MHz con DMSO-D₆ o CDCl₃ como solvente y ya sea Tetrametilsilano (TMS) o el pico del solvente como el estándar interno. El desacoplamiento se llevó a cabo utilizando un desacoplamiento de portal inverso. Los ensayos fueron determinados utilizando el paquete de programas de software ACD/Spec Manager 9 al
25 comparar áreas de integración del compuesto con aquellas de un estándar interno (típicamente éter hidroquinometílico).

Microscopía de Luz con Etapa Caliente se llevó a cabo con una cámara Olympus BX41 con Di-Li 5MP y software grab&measure. Se utilizó un Hotstage Mettler Toledo FP90 con una tabla de calentamiento FP82. Las muestras fueron preparadas con cepillos sobre portaobjetos. La
30 observación se llevó a cabo utilizando luz no polarizada o luz polarizada utilizando filtros de dos polarizaciones a 40, 100, 200 o 400x magnificación. Las imágenes se tomaron mediante software y se exportaron por JPEG (la escala es solo aproximada y no validada).

Difracción de rayos X en polvo se llevó a cabo con un MiniFlex por Rigaku Corporation utilizando portadores de muestra de fondo bajo de silicio (diámetro 24 mm, pozo 0.2
35 mm) y Cu, $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$, tubos de 15 kV. Las muestras fueron molidas con mortero cuando una

cantidad suficiente fue aislada, lo cual llevó a resultados consistentes, menor orientación preferida y mejor manejo de material con un gran tamaño de partícula. El sólido fue posicionado sobre un portador de objetos preparado con grasa y aplastado con un disco de vidrio.

Método: Ángulo: $2\theta=2^\circ$ a $2\theta=40^\circ$; Ancho de muestreo 0.02 [2 θ]; Tiempo de medición: 75 minutos.

Para la estimación de pureza y determinación de la solubilidad en solución, se utilizó un método de HPLC interno genérico. HPLC se llevó a cabo utilizando una columna Phenomenex Luna 3 μm C18 (50X4.6 mm) y se detectó con un detector DAD, registrando a 214 nm.

Diluyente: 0.5 mg/mL en ACN / H₂O 1:1 + 1% TFA

Eluyentes: A = "H₂O + 0.05% CF₃COOH"; B = "CH₃CN + 0.05% CF₃COOH"

Método: Inyección: 5 μL ; Flujo: 1.0 mL/min

	Min	Eluyentes
	0.00	%A = 70.0 %B = 30.0
15	0.10	%A = 70.0 %B = 30.0
	15.1	%A = 5.0 %B = 95.0
20	16.1	%A = 5.0 %B = 95.0
	17.1	%A = 70.0 %B = 30.0
25	12.1	%A = 70.0 %B = 30.0

EJEMPLO 2

Técnicas de Cribado

El cribado de polimorfismo se llevó a cabo utilizando un enfoque para encontrar polimorfos cinéticamente preferidos así como también termodinámicamente preferidos o en otras palabras, polimorfos más estables. Los polimorfos cinéticamente estables fueron examinados utilizando evaporación y cristalizaciones de enfriado. Polimorfos termodinámicamente preferidos fueron examinados utilizando experimentos tipo lechada.

Las formas descritas en la presente fueron asignadas a letras mayúsculas

secuenciales (por ejemplo, A, B, C...). El material de inicio utilizado para cribado fue un sólido amarillo pálido a beige. El ensayo de NMR del material se encontró ser 95.6% p/p y HPLC indicó 99.07% a/a. El material pareció cristalino mediante microscopía (Figura 3) así como también por XRPD el cual mostró una mezcla de Formas A y G.

5 DSC indicó un punto de fusión de aproximadamente 202°C con un segundo evento de fusión aproximadamente 211°C. TGA con curva de SDTA indicó una pérdida de peso de aproximadamente 0.2% p/p hasta los eventos endotérmicos así como también una pérdida de peso adicional durante la fusión/forma de conversión lo cual es probablemente debido al inicio de la degradación.

10 *Cribado.* El cribado se llevó a cabo en 3 series: A - evaporación, B - enfriado rápido y C - lechados. Los experimentos tachados indican que estos experimentos no se llevaron a cabo debido a una baja solubilidad del material de inicio. El nombre del experimento se proporciona en cada Cuadro.

Cribado por Evaporación. Para los experimentos de evaporación
15 aproximadamente 40 mg de material de inicio fue suspendido/disuelto en cada uno de los solventes listados (hasta 4 mL) de acuerdo al Cuadro 1. Los solventes fueron seleccionados para tener una alta diversidad, por ejemplo, en polaridad, prótico/aprótico, aceptabilidad de acuerdo a los lineamientos de ICH.

Los experimentos en donde no ocurrió la disolución a temperatura ambiente fueron
20 calentados a un máximo de 60°C y en caso de que aún no ocurriera la disolución, fueron filtrados a temperatura elevada para obtener una solución de inicio más concentrada. Las soluciones fueron evaporadas en un horno de secado comenzando a 25°C y 85 kPa (850 mbar) con un flujo constante de vacío reductor de nitrógeno después de 3 días a 75 kPa (750 mbar). Después de 5 días las soluciones restantes fueron concentradas utilizando una corriente de nitrógeno. Los sólidos
25 resultantes fueron examinados visualmente y en casos cuando una cantidad suficiente de sólido era obtenida, se llevaba a cabo difracción de rayos X en polvo.

CUADRO 1
Experimentos de Evaporación

Experimento No. 1	Solvente	Disuelto Después de Calentado	Impresión Óptica	Comentario	Forma	LIMS-Tarea/ID	LIMS-Muestra/ID
¹ A1_1	¹ heptano	--	--	--	--		
A1_2	Ciclohexano de metilo	no	película	--	--		
A1_3	tolueno	no	película/manchas	Muy pocas	--		
A1_4	THF	sí	amarillo	--	A G	305062099	200664726
A1_5	clorobenceno	no	amarillo	--	E	305062101	200664727
A1_6	trifluoroetanol	sí	cera de→aceite	--	F	305062103	200664728
A1_7	acetona	no	beige	--	A	305062105	200664729
A1_8	MEK	no	aceite/manchas	--	Am ² A	305062107	200664730
A1_9	MIBK	no	película	--	--		
A1_10	dioxano	no	beige	--	B	305062109	200664731
A2_1	2-propanol	no	beige	--	G	305062111	200664732
A2_2	1-propanol	no	beige	--	G	305062113	200664733
A2_3	etanol	no	película/manchas	--	A	305062115	200664734
A2_4	metanol	sí	beige	--	A G	305062117	200664735
A2_5	acetato de metilo	no	película/manchas	--	Am ² X ³	305062119	200664736
A2_6	acetato de etilo	no	película	--	--		
A2_7	acetato de isopropilo	no	película	--	--		
¹ A2_8	¹ dietiléter	--	--	--	--		
AS_9	TBME	no	película	--	--		
AS_10	2-Me-THF	no	amarillo	--	G	305062121	200664737
A3_1	ACN	no	cristales	--	A C	305062123	200664738
A3_2	DCM	sí	película/manchas	--	A	305062125	200664739
A3_3	DMSO	sí	amarillo	--	A	305063649	200664904
¹ A3_4	¹ NMP	no	--	--	--		
A3_5	EtOAc húmedo	no	película/manchas	--	Am ²	305062127	200664740
A3_6	acetona/agua 1/2	no	beige	--	A	305062129	200664741
A3_7	EtOH/agua1/1	sí	café	--	A X ³	305062131	200664742
A3_8	EtOH/agua1/3	sí	beige	--	A	305062133	200664743
A3_9	IPA/agua 3/1	sí	película/manchas	--	A	305062135	200664744
A3_10	HOAc/agua 1/1	sí	aceite	--	--		
A4_1	agua	no	película	Muy poco	--		

¹ Experimentos no se llevaron a cabo debido a la baja solubilidad. La Forma X indica reflejos adicionales que no corresponden a cualquier otra forma observada. ² Am indica Amorfo. ³ X indica reflejos adicionales que no corresponden a otras formas observadas

CUADRO 2**Experimentos de enfriado/precipitación. T_{max} en °C**

	Experimento No.	Solvente	Vol (mL)	Tmax[°C]/ solución?	Anti-solvente	Vol (mL)	Impresión óptica	Forma	LIMS-Tarea/ID	LIMS-Muestra/ ID
5	B1_1	DCM	0.5	60/sí	MCH	3	sólido	D	305073328	200666054
	B1_2	IPA/agua 3/1	1	60/sí	ninguno	--	sólido	A	305073330	200666055
	B1_3	EtOH/agua1/3	1	60/sí	ninguno	--	sólido	A	305073332	200666056
	B1_4	IPA	2	60/sí	ninguno	--	sólido	A	305073334	200666057
	B1_5	IPA +/- ACN	0.5/0.5	60/sí	ninguno	--	sólido	A	305073336	200666058
	B1_6	MeOH	0.5	60/sí	ninguno	--	sólido	A	305073338	200666059
10	B1_7	DCM + TBME	0.5	60/sí	TBME	4	sólido	G	305073340	200666060
	B1_8	1-propanol	0.5/0.5	60/sí	ninguno	--	sólido	H	305073342	200666061
	B1_9	1-propanol+TBME	1	60/sí	TBME	2	sólido	A	305073344	200666062
	B1_10	1-propanol+hept	1	60/sí	Heptano	2	sólido	A	305073346	200666063
	B2_1	1-propanol + agua	1	60/sí	agua	2	sólido	A	305073348	200666064
	B2_2	THF	4	60/sí	ninguno	--	sólido	H	305073350	200666065
15	B2_3	MEK	4	60/no	ninguno	--	Solución	-		
	B2_4	acetona	4	60/no	ninguno	--	sólido	A	305073353	200666066
	B2_5	DCM/MeOH TBME	+ 0.2/ 0.25	r.t./sí	TBME	3.5	sólido	A G	305073355	200666067
	B2_6	MeOH + agua	0.5	60/sí	agua	2	sólido	A	305073357	200666068
	B2_7	EtOAc (húmedo)	4	60/no	ninguno	--	Solución	-		
	B2_8	MEK (húmedo)	0.9	60/sí	ninguno	--	sólido	A	305073361	200666070
20	B2_9	ACN/MeOH + ACN	0.2/0.2	60/sí	ACN	2	Solución	-		
	B2_10	Tol/MeOH 7/3+Hep	0.2	60/sí	Heptano	2	sólido	A	305073365	200666072
	B3_1	DMSO + agua	0.4	60/sí	agua	0.75	sólido	A	305074841	200666266
	B3_2	DMSO + TBME	0.4	60/sí	TBME	3	sólido	A	305074843	200666269
	B3_3	NMP + TBME	0.4	60/sí	TBME	3.5	sólido	A	305074845	200666270
	B3_4	NMP + agua	0.4	60/sí	agua	2	sólido	A	305074843	200666271
	B3_5	THF + agua	0.5/0.1	60/sí	agua	1.5	Aceite>sólido	A	305074849	200666272

- indica que no se observó ninguna forma.

CUADRO 3
Cribado por lechada. * Solubilidad determinada por HPLC

Experimento No.	Solvente	Solución?	Impresión óptica	mg/mL	HPLC (% a/a)	ML	Forma	LIMS-Tarea/ID	LIMS-Muestra/ID
5	C1_1	heptano	no	beige	0.02	100.00	A G	305054045	200663995
	C1_2	MCH	no	beige	0.08	100.00	A G	305054047	200663996
	C1_3	tolueno	no	beige	0.45	87.28	A G	305054049	200663997
	C1_4	THF	no	beige	5.71	94.83	A	305054051	200663998
	C1_5	clorobenceno	no	beige	1.81	92.35	A	305054053	200663999
10	C1_6	trifluoroetanol	sí	Solución	> 130	96.33	--		
	C1_7	acetona	no	beige	1.37	81.66	A	305054055	200664000
	C1_8	MEK	no	beige	3.67	92.40	A	305054057	200664001
	C1_9	MIBK	no	beige	0.79	87.53	A G	305054059	200664002
	C1_10	dioxano	no	beige	5.10	95.50	B A	305054061	200664003
15	C2_1	2-propanol	no	beige	6.86	97.18	A	305054063	200664004
	C2_2	1-propanol	no	beige	12.00	95.28	A	305054065	200664005
	C2_3	etanol	no	beige	11.60	94.59	A	305054067	200664006
	C2_4	metanol	no	beige	29.84	97.52	A	305054069	200664007
	C2_5	acetato de metilo	no	beige	0.94	85.37	A	305054071	200664008
20	C2_6	acetato de etilo	no	beige	0.57	77.59	A	305054073	200664009
	C2_7	iPrOAc	no	beige	0.60	86.13	A G	305054075	200664010
	C2_8	dietiléter	no	beige	0.02	70.74	A	305054077	200664011
	C2_9	TBME	no	beige	0.16	86.76	A G	305054079	200664012
	C2_10	2-Me-THF	no	beige	1.03	88.83	A	305054081	200664013
	C3_1	ACN	no	beige	0.81	84.74	C J	305054083	200664014
	C3_2	DCM	no	beige	> 70	98.32	D	305054085	200664015
	C3_3	DMSO	no	amarillo	28.82	95.03	A	305054087	200664016
	C3_4	NMP	no	amarillo	52.32	94.79	A Am ¹	305054089	200664017
	C3_5	EtOAc húmedo	no	beige	2.69	84.49	A	305054091	200664018
	C3_6	ac/agua 1/2	no	beige	0.48	74.20	A	305054093	200664019
	C3_7	EtOH/agua1/1	no	beige	3.22	86.64	A	305054095	200664020
	C3_8	EtOH/agua1/3	no	beige	20.96	96.08	A	305054097	200664021
	C3_9	IPA/agua 3/1	no	beige	16.88	96.20	A	305054099	200664022
	C3_10	HOAc/agua 1/1	sí	Solución	> 100	98.11	--		
	C4_1	agua	no	beige	0.04	89.74	A G	305054101	200664023

¹ Am indica Amorfo. -- indica que no se observó ninguna forma. 2 dígitos después del punto decimal se proporcionaron para mostrar cantidades mínimas en solventes de baja solubilización. Números en cursiva indican que la concentración fue muy alta y arriba de la linealidad.

Cribado por Lechada. Los experimentos de lechada se llevaron a cabo al tomar aproximadamente 40 mg de material de inicio y lechando en cada una de las mezclas de solventes como se detalló en el Cuadro 3 utilizando una barra de agitación magnética. Los solventes fueron seleccionados como se describió para tener una alta diversidad (por ejemplo, en polaridad, prótico/aprótico). Los solventes no fueron necesariamente seleccionados por su idoneidad farmacéutica con respecto a los lineamientos de ICH. Solo se utilizó tanto solvente o mezclas como fuera necesario para lechar/suspender el material - comenzando desde 200 µL a un máximo de 2 mL. Las lechadas fueron agitadas durante 5 días. Las suspensiones fueron filtradas y la torta de filtro se secó ligeramente para no destruir solvatos potenciales y fueron sujetas a XRPD. En caso de que las suspensiones comenzaran a correr a través del filtro, las suspensiones se secaron utilizando una corriente de nitrógeno. A medida que la solubilidad fue medida en los solventes, el solvente evaporado proporcionó una pequeña cantidad de sólido en comparación al material suspendido (es decir, la forma de lechado debe aún ser dominante).

Resultados de cribado y promoción a la siguiente fase Después de la identificación de diferentes formas por XRPD durante la fase de cribado, las formas individuales fueron revisadas (cribado por evaporación y enfriado) por microscopía. HPLC se llevó a cabo una vez por forma para confirmar la identidad y para obtener una idea de la pureza. NMR se llevó a cabo para revisar por solventes residuales y para confirmar la identidad. Si material suficiente era dejado, DSC y TGA también se llevaron a cabo para confirmar la estabilidad de resultados de solvente residual por NMR. Después de esta fase de caracterización se llevaron a cabo experimentos de escalación adicionales.

Escalación y Caracterización más Detallada de Formas Todas las seis formas fueron puestas a prueba mediante HPLC para asegurarse que ninguna de las formas fuera un falso positivo, por ejemplo, degradación. Una superposición de los cromatogramas se muestra en la Figura 4. Todas las muestras mostraron al menos 96% a/a por HPLC sin nuevas impurezas (excepto para los solventes, por ejemplo, clorobenceno) en comparación al material de inicio. La Forma J fue identificada después de que la fase de cribado fuera verificada por NMR lo cual confirmó la identidad.

30

EJEMPLO 3

Caracterización de las Formas

Forma A. La Forma A estaba presente en el material de inicio utilizado para el cribado y ocurrió en casi todos los experimentos de cribado. La Forma A fue la forma más frecuentemente obtenida y la Forma A es probablemente la forma más estable termodinámicamente

35

de 0 a 60°C.

El hábito de cristal de la Forma A pareció variar ampliamente (Figura 5A, 5B, 5C, y 5D) a partir de aglomerados de agujas finas (tipo cepillo), formas no definidas (forma de cuchillo de piedra), agujas tipo barra o cristales casi cúbicos. XRPD (Figura 42) muestra un patrón bien resuelto con probablemente buena cristalinidad. El ^1H NMR (Figura 6) no muestra algún solvente residual para la Forma A excepto para la señal de agua la cual no es adecuada para la cuantificación.

El análisis térmico mostró 2 eventos de fusión para la Forma A (Figura 7) a 201°C (pico) y 208°C (pico) en donde el último probablemente corresponde al punto de fusión de la Forma G.

10 TAG (Figura 8) con curva de STDA muestra una curva similar como en DSC con dos endotermias y solo 0.28% p/p de pérdida de peso hasta el primer endotermia de fusión. La creciente pérdida de peso alrededor de los puntos de fusión indicó una degradación térmica.

Procedimiento de Escalación La eliminación de solvatos puede requerir la repetición del procedimiento dado. 200 mg de material de inicio fue suspendido en acetona (1 mL) y la suspensión se agitó durante 48 horas. La suspensión fue filtrada y el sólido se secó a vacío.

Forma B. La Forma B fue obtenida a partir de experimentos de cribado puestos a prueba y a partir de lechadas en 1,4-dioxano y la evaporación de 1,4-dioxano. La Forma B es un solvato de 1,4-dioxano como confirmado por NMR (Figura 10), la cual muestra 1 eq de 1,4-dioxano.

20 La Forma B fue agradablemente cristalina bajo el microscopía (Figura 9A y 9B) pero no parece tener un hábito cristalino claro. XRPD de la Forma B (Figura 43) muestra buena intensidad de reflejos lo cual puede al menos parcialmente venir de material agradablemente cristalino. NMR mostró aproximadamente un equivalente de dioxano en el sólido aislado a partir del experimento de evaporación (Cuadro 1, A1_10).

25 DSC (Figura 11) mostró un endotermia de aproximadamente 100°C que corresponde a la evaporación de dioxano. La caída de peso correspondiente puede ser observada en TGA (Figura 12). El segundo endotermia en DSC alrededor no parece corresponder a un evento en TGA. La pérdida de peso necesaria para 1 eq de dioxano (aproximadamente 16% p/p) solo fue alcanzada aproximadamente a 180°C pero la curva de SDTA no muestra el endotermia inferior ni el superior observado en DSC. Sin querer estar ligados por alguna teoría en particular, el segundo endotermia puede corresponder al solvente restante liberado durante la fusión del sólido parcialmente desolvatado.

Procedimiento de Escalación 80 mg de material de inicio se disolvió en 1,4-dioxano (12 mL) a 65°C. La solución se enfrió a 25°C y el solvente fue lentamente evaporado (ca. 6 horas) mediante una corriente constante de nitrógeno hasta que un sólido seco se obtiene.

35 **Forma C.** Inicialmente, la Forma C se encontró que estaba presente en el

experimento C3_1 - probablemente en una forma pura. Después de secar el acetonitrilo (Figura 13: ACN a 2.02 ppm, confirmado al atravesar ACN a medida que una señal se esperaba a 2.10 ppm) del material mostrando este patrón, un nuevo patrón pudo ser observado donde muchos reflejos casi se eliminaron (los reflejos presentes en la Forma J).

5 Varios intentos fueron tomados para generar la Forma C. Los lechados en ACN (de hasta 5 días) proporcionaron la Forma A. Un lechado prolongado (2 semanas) permitió una mezcla de la Forma C y J.

 El material del cribado así como del experimento de escalación contenía ACN en el sólido (Figura 13) pero pudo ser secado a vacío a temperatura ambiente. La torta húmeda (pasta: 10 crudo 1#1), la torta delicadamente secada (crudo 2#1) y la torta completamente seca (crudo 3#1) fueron también revisados mediante XRPD (Figura 14): Los reflejos de la Forma J están desvanecidos (véase por ejemplo, a 7.5 2theta). La muestra de cribado A3_1 (evaporación de acetonitrilo) se convirtió a la Forma A durante secado.

 DSC antes de secar la mezcla de la forma C/J (Figura 15) mostró un endotermia a 15 aproximadamente 100°C que corresponde a la liberación de ACN y la conversión de Forma y la mezcla de la Forma seca mostrando la Forma C (Figura 16) fue muy similar a la Forma J.

Procedimiento de Escalación. El siguiente enfoque se utilizó para generar la Forma C. 200 mg de material de inicio (mezcla de la Forma A/G) se suspendió en ACN y se agitó intensamente durante 15 días. La suspensión se filtró y el sólido se secó a vacío (vacío máximo, 20 temperatura ambiente) para dar la Forma C.

Forma D. La forma D se aisló de los experimentos de cribado, utilizando diclorometano como solvente. El experimento de lechado y enfriado rápido pero no el experimento de evaporación llevó a la Forma D. Por lo tanto, la Forma D era probablemente un solvato (débil) como vacío débil durante el secado llevó a una desolvatación completa. XRPD (Figura 45) de la 25 Forma D no está bien resuelta con reflejos relativamente amplios. Adicionalmente, ya sea que una aureola amorfa pareciera estar presente o debido a una baja cantidad de muestra, la medición muestra un alto ruido de fondo.

 NMR (Figura 18) mostró un equivalente de diclorometano a 5.3 ppm. DSC (Figura 19) y TGA (Figura 20) corresponden cuando se trata de la pérdida de peso y la endotermicidad 30 relacionada. Aunque no está integrado en el DSC antes del primer evento endotermia, se puede observar un endotermia estable. Después de un primer endotermia/exotermia un segundo más pequeño puede ser observado llevando a un punto de fusión que probablemente corresponde a la Forma G.

Procedimiento de Escalación. 50 mg de material de inicio fue suspendido en 35 diclorometano (0.3 mL) y la suspensión se agitó durante 5 días. La suspensión fue filtrada y el sólido

se secó suavemente a vacío.

Forma E. La Forma E también fue observada a partir de la evaporación de clorobenceno. Los experimentos de escalación (evaporación a partir de clorobenceno llevando a la Forma G, lechado en clorobenceno llevó a la Forma A (incluso un sólido húmedo). Una cristalización sembrada en clorobenceno (dirigido a administrar la Forma G) llevó a la Forma G con solo residuos de la Forma E.

Debido a que la muestra de cribado contenía clorobenceno en forma líquida (olor y confirmado visualmente) el análisis térmico como TGA/DSC no fueron llevados a cabo. También, no se recolectaron datos de NMR como solvente residual y clorobenceno solvatado no pudo ser distinguible. La Forma E mostró cristales tipo aguja bajo el microscopio (Figuras 21A y 21B) y XRPD tiene reflejos estrechos (Figura 46).

La muestra de cribado restante se secó a vacío (temperatura ambiente) y el sólido resultante se revisó por XRPD y mostró la conversión a la Forma G. Por lo tanto, la Forma E es un solvato de clorobenceno.

Forma F. La Forma F también fue obtenida a partir de la evaporación de trifluoroetanol. El material formó un aceite solidificado y no se pudo determinar ningún hábito de cristal (Figuras 22A y 22B) NRM (Figura 23) reveló aproximadamente 0.95 eq de trifluoroetanol (3.95 ppm) y XRPD (Figura 47) mostró un material cristalino con reflejos no bien resueltos. Sin querer estar ligados por cualquier teoría particular, esto puede surgir a partir de la cristalización no ideal resultado de un aceite/resina con residuo amorfo/tipo resina residual en el material.

DSC (Figura 24) y TGA (Figura 25) confirmaron que la Forma F contenía una gran cantidad de trifluoroetanol. Aunque el TGA indicó que menos de 1 eq (aproximadamente 0.8 eq) de trifluoroetanol fue liberado, sin querer estar ligados a alguna teoría particular, esto podría ser debido a que la muestra fue desolvatada parcialmente antes de comenzar la medición o debido a que el solvente no es completamente liberado de la fundición.

La Forma F es probablemente un solvato de mono trifluoroetanol. La evaporación de una solución de trifluoroetanol también genera la Forma I.

Forma G. La Forma G estaba presente en el material de inicio utilizado para el cribado. Ocurrió en muchos experimentos durante la fase de cribado. La conversión a la Forma A en el cribado de lechado en la mayoría de solventes mostró que la Forma G era menos estable a 25°C en comparación a la Forma A. Las mezclas de la Forma A/G restantes indicaron que un cierto nivel de solubilidad pareció necesario para mejorar la conversión de la forma. La Forma G tiene un hábito tipo aguja (Figuras 26A, 26B, 26C, y 26D) con una alta tendencia a formar aglomerados.

NMR (Figura 27) mostró aproximadamente 0.25 equivalentes de isopropanol, pero la Forma G no es probablemente un solvato de isopropanol. También fue aislado de diferentes

solventes. Durante experimentos de escalación a partir de isopropanol, la titulación por Karl-Fischer también se llevó a cabo y 0.5% p/p de agua se encontró (aproximadamente 0.1 eq).

Aunque XRPD (Figura 47) no parece tener reflejos bien separados, no se observó un patrón que pareciera tener una aurora menos amorfa.

5 El análisis térmico de la Forma G mostró solamente un punto de fusión (pico: 209.5°C) en DSC (Figura 28) pero ninguna pérdida clara de solvente correspondiente en TGA (Figura 29). Varios intentos fueron tomados para generar la Forma G en escala ligeramente más grande. La Forma G se obtuvo al evaporar una solución en clorobenceno a temperatura ambiente. La evaporación, en algunas instancias, permitió una mezcla de la Forma G y Forma E. A una escala de
10 270 mg, una solución de isopropanol permitió la Forma A después de la evaporación. Una cristalización sembrada a partir de isopropanol con la evaporación subsecuente del solvente llevó a la Forma G a una escala ligeramente más grande.

Procedimiento de Escalación. 100 mg de material de inicio fue disuelto en isopropanol (4 mL) a 65°C y se filtró con un filtro de jeringa. La solución fue enfriada a 25°C y el
15 solvente fue lentamente evaporado (ca. 6 horas) mediante una corriente constante de nitrógeno hasta que un sólido seco se obtiene.

Forma H. La Forma H fue observada en experimentos de enfriado, incluyendo THF y solventes de isopropanol. El hábito de cristal de la Forma F parece ser bipiramidal (Figuras 30A y 30B). La Forma H puede obtenerse como una mezcla con la Forma A en un experimento de
20 escalación sembrado de THF. El secado del THF restante a temperatura ambiente llevó a la Forma A pura. Aunque esto también pudo haber sido una transformación sólida de una forma no solvatada a otra forma, la Forma A es más estable que la Forma H. El secado de la mezcla de la Forma A/H se llevó a cabo 5 días después de que se corrió la escalación, lo cual correspondería a una transición de forma rápida en caso de que el secado no hubiera causado la transición de forma.

25 La Forma H pura estaba disponible en pequeñas cantidades a partir del experimento de cribado de THF (B2_2). Datos de NMR recolectados (Figura 31) indicaron un contenido de THF de aproximadamente 2.4 equivalentes. La Forma H no puede ser un solvato de THF ya que fue obtenido de isopropanol también. El THF detectado ya sea que mostraba un sólido mojado o que la Forma H es un solvato de canal también es posible con isopropanol.

30 **Procedimiento de Escalación.** 50 mg de material de inicio es disuelto en 4 mL de THF a 65°C. La solución fue enfriada a temperatura ambiente, y el solvente fue evaporado con una corriente constante a vacío a 85 kPa (850 mbar) durante > 3 días.

Una mezcla de la Forma A y la Forma H fue puesta a prueba mediante XRPD después de secar el THF residual y solo la Forma A fue visible. Sin querer estar ligados por una
35 teoría particular, esto puede ocurrir por un efecto de desolvatación de un solvato de canal potencial

o por la conversión de forma de una forma cinética a la forma estable Forma A.

Forma I. La Forma I es probablemente un solvato de mono trifluoroetanol como indicado por NMR (Figura 33) que muestra aproximadamente 1.1 eq de trifluoroetanol y por TGA (Figura 34). Material insuficiente afectó análisis adicionales.

5 Forma J. El evento de exotermia en DSC (Figura 36) indicó una correlación monotrópica a la Forma G la cual en sí misma tiene una relación enantiotrópica a la Forma A. Por lo tanto, la Forma J es menos estable que la Forma A.

EJEMPLO 4

Análisis de la Estabilidad de la Forma

Estabilidad de las Formas. Para la examinación de la estabilidad de las formas diferentes, los solvatos fueron excluidos. Los solvatos identificados son:

15 Forma B (1,4-dioxano)
 Forma D (diclorometano)
 Forma E (clorobenceno)
 Forma F (trifluoroetanol)
 Forma I (Trifluoroetanol)

20 Las siguientes formas fueron consideradas como formas reales potenciales o no pudieron ser identificadas como solvatos reales:

 Forma A (obtenida en la mayoría de experimentos de cribado)
 Forma C (Inicialmente la Forma C pareció ser un solvato de ACN)
 25 Forma G (presente en un material de inicio)
 Forma H (potencialmente un solvato de canal)
 Forma J

 Datos de solubilidad para las Formas A y G se recolectaron para determinar la forma más estable de 0 a 60°C. Los resultados de cribado confirmaron que la Forma A era más estable que
 30 la Forma G a 20°C. Como la forma más estable también muestra la solubilidad más baja, los datos para ambas formas se recolectaron en etanol y MEK (al menos dos solventes fueron seleccionados para excluir cualquier efecto de solvente/solvato).

CUADRO 4**Solubilidad de las Formas A y G en [mg/mL] después de 40 minutos de agitación**

5

°C	A / EtOH	G / EtOH	A / MEK	G / MEK
0	4.7	7.6	1.8	2.6
22	11.7	15.8	2.4	3.1
60	32.1	36.9	3.7	4.6

10

Debido a que las conversiones de formas tienden a pasar más rápido a temperatura elevada a 60°C, las lechadas se llevaron a cabo para el material de inicio utilizado para el cribado (mezcla de A/G) durante 18 horas a 60°C. Ambas muestras aisladas mostraron la Forma A pura. La diferencia en la solubilidad a 60°C fue mucho más pequeña a 0°C, e indica ya sea una menor diferencia en estabilidad o una conversión de forma más rápida a temperatura alta.

15

Forma J. Las formas J y C fueron identificadas como no solvatos potenciales y su estabilidad fue investigada. La Forma J podría ser eliminada como una forma estable ya que, en parte, la DSC (Figura 36) indicó una conversión de forma exotérmica a aproximadamente 140°C. Esto lleva a una forma a fundirse a 210°C, lo cual probablemente representa la Forma G y por lo tanto representa una relación monotrópica.

20

Forma C. La Forma C fue obtenida al secar una mezcla de la Forma C/J. El patrón de XRPD pareció contener residuos de reflejos de la Forma J. Lechadas de la Forma C sembradas con la Forma A (15% p/p) en etanol y acetona se llevaron a cabo durante 18 horas. El sólido resultante fue la Forma A pura. Esto también confirmó el evento exotérmico observado en DSC (Figura 16) lo cual indicó una relación monotrópica a la forma formada en DSC a aproximadamente 130°C (punto de fusión 210°C, lo cual, como se describió en la presente, es probablemente la Forma G).

25

Estabilidad de la Forma A. Para desarrollar una cristalización de la Forma A, una serie de puntos de datos de solubilidad fue recolectada (Cuadro 5). Una cantidad de hasta 15 mg fue suspendida en 150 µL y la mezcla se agitó durante 2 días. La solubilidad luego se determinó mediante HPLC o por cálculo si una solución fue observada.

CUADRO 5**Solubilidad de la Forma A a 20°C y 40°C**

Entrada	Solvente	Solubilidad [mg/mL]		Comentario
		20°C	40 °C	
5	1 DMSO	21.6	50.9	--
	2 DMSO / TBME 1 : 1 v/v	17.2	44.6	--
	3 DMSO / EtOAc 1 : 1 v/v	15.0	36.9	--
	4 THF	3.7	7.7	--
	5 THF / H ₂ O 8 : 2 v/v	38.6	> 100	Solución clara con 10 vol de solvente mezclados a 40°C.
10	6 THF / EtOH 8 : 2 v/v	13.4	27.8	--
	7 2-PrOH	4.5	9.59	--
	8 EtOH	8.50	24.0	--
	9 Tolueno / MeOH 7 : 3 v/v	> 100	> 100	Solución clara con 10 vol de mezcla de solvente.
	10 Tolueno / 2-PrOH 7 : 3 v/v	23.1	45.9	--

EJEMPLO 5**Compendio**

El cribado identificó exitosamente 10 formas de las cuales las siguientes 5 formas fueron identificadas como solvatos:

- Forma B (1,4-dioxano)
- Forma D (diclorometano)
- Forma E (clorobenceno)
- Forma F (trifluoroetanol)
- Forma I (Trifluoroetanol)

La solubilidad y experimentos de lechado concurrentes identificaron la Forma A como la forma más estable de 0°C a 60°C. La Forma G es una forma enantiotrópica de la Forma A (punto de fusión más alto que el la Forma A pero al menos arriba del punto de fusión de la Forma, más estable que la forma A) pero la temperatura de transición no se conoce.

Las Formas C y J son menos estables que las Formas A y G y están en una correlación monotrópica con las Formas A y G.

Mientras que los ejemplos de ciertas modalidades particulares se proporcionan en la presente, será aparente para aquellos expertos en la técnica que varios cambios y modificaciones pueden llevarse a cabo. Dichas modificaciones también pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

CUADRO 6
XRPD de la Forma A

Muestra:	200672169	Archivo:	305130227_CLGR14	Fecha:	Agosto 07-14 09:26:55	Operador:	BBO
Comentario:	Aproximado	Memorándum:	Porta-muestra de Si:		Sin Molienda		
Método:	2 ^{da} diferencial	Ancho típico:	0.250 grad.		Altura mínima:	150.00 cps	

Intensidad (cps)

2Theta (grad.)													
Pico no.	2theta	Ancho Flexión	de	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho Flexión	de	valor d	Intensidad	I/Io
1	8.660	0.188		10.2023	441	13	16	22.360	0.212		3.9727	850	24
2	9.220	0.212		9.5838	798	23	17	22.980	0.235		3.8669	1130	32
3	10.800	0.188		8.1850	366	11	18	23.520	0.188		3.7794	1316	37
4	11.940	0.212		7.4060	2467	70	19	24.160	0.400		3.6807	1746	49
5	14.780	0.212		5.9887	615	18	20	25.880	0.212		3.4398	1062	30
6	15.520	0.188		5.7048	775	22	21	26.320	0.212		3.3833	512	15
7	16.380	0.259		5.4071	3573	100	22	26.820	0.141		3.3214	596	17
8	17.680	0.212		5.0124	617	18	23	27.000	0.212		3.2996	832	24
9	18.520	0.188		4.7869	1159	33	24	27.380	0.235		3.2547	1147	33
10	19.900	0.235		4.4579	324	10	25	28.040	0.259		3.1796	644	19
11	20.400	0.212		4.3498	826	24	26	28.900	0.212		3.0869	430	13
12	20.920	0.165		4.2428	1646	47	27	29.840	0.212		2.9917	363	11
13	21.240	0.188		4.1796	2303	65							
14	21.680	0.212		4.0958	1183	34							
15	22.040	0.141		4.0297	533	15							

CUADRO 7
XRPD de la Forma B

Muestra:	200664731	Archivo:	305062109_CLGR14	Fecha:	Junio-26-14 16:36:13	Operador:	BBO
Comentario:	Aproximado	Memorándum:	Porta-muestra de Si:		Ligeramente molido		
Método:	2 ^{da} diferencial	Ancho típico:	0.250 grad.		Altura mínima: 150.00 cps		

Intensidad (cps)

		2Theta (grad.)															
		Pico no.	2theta	Ancho Flexión	de	valor d	Intensidad	I/Io			Pico no.	2theta	Ancho Flexión	de	valor d	Intensidad	I/Io
10		1	6.260	0.188		14.1073	363	3			16	22.680	0.165		3.9174	428	3
		2	10.740	0.188		8.2306	2449	15			17	23.080	0.212		3.8504	410	3
		3	12.540	0.188		7.0530	394	3			18	24.220	0.188		3.6717	2377	14
		4	15.240	0.165		5.8090	1061	7			19	24.740	0.188		3.5957	1053	7
		5	15.520	0.235		5.7048	1876	12			20	24.920	0.141		3.5701	814	5
15		6	15.860	0.165		5.5832	745	5			21	25.320	0.188		3.5146	528	4
		7	16.580	0.141		5.3424	357	3			22	25.960	0.212		3.4294	876	6
		8	17.480	0.165		5.0693	17038	100			23	26.380	0.188		3.3757	1505	9
		9	18.160	0.188		4.8810	605	4			24	27.180	0.282		3.2782	443	3
		10	18.580	0.188		4.7716	1419	9			25	29.380	0.212		3.0375	650	4
20		11	18.900	0.141		4.6915	626	4			26	30.020	0.235		2.9742	444	3
		12	19.700	0.188		4.5027	3186	19			27	30.880	0.188		2.8933	356	3
		13	20.900	0.212		4.2468	1290	8			28	31.820	0.141		2.8099	422	3
		14	21.820	0.212		4.1070	2602	16			29	35.400	0.188		2.5335	736	5
		15	22.260	0.259		3.9904	521	4									

CUADRO 8
XRPD de la Forma C

5	Muestra:	200676519	Archivo:	305164001_CLGR14	Fecha: Agosto-27-14 16:51:03	Operador: BBO
	Comentario:	Aproximado	Memorándum:	Porta-muestra de Si:	Ligeramente molido	
	Método:	2 ^{da} diferencial	Ancho típico:	0.250 grad.	Altura mínima: 150.00 cps	

Intensidad (cps)

2Theta (grad.)												
Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	
10	1	5.620	0.329	15.7123	428	13	16	21.020	0.259	4.2229	3292	100
	2	8.860	0.282	9.9724	990	31	17	21.680	0.212	4.0958	893	28
	3	9.580	0.212	9.2245	508	16	18	22.120	0.306	4.0153	759	24
	4	10.600	0.141	8.3390	542	17	19	22.800	0.282	3.8971	1556	48
	5	10.980	0.353	8.0513	1002	31	20	23.480	0.259	3.7857	706	22
15	6	13.500	0.471	6.5536	791	25	21	23.940	0.188	3.7140	641	17
	7	14.360	0.235	6.1829	664	21	22	24.700	0.238	3.6014	687	21
	8	14.880	0.282	5.9487	1101	34	23	26.760	0.141	3.3287	448	14
	9	15.340	0.282	5.7713	722	22	24	27.320	0.353	3.2817	569	18
	10	16.100	0.306	5.5006	769	24	25	29.060	0.212	3.0702	441	14
20	11	16.860	0.188	5.2543	653	20						
	12	17.200	0.306	5.1512	779	24						
	13	18.020	0.235	4.9186	1283	39						
	14	19.120	0.447	4.6380	1070	33						
	15	20.320	0.282	4.3667	858	27						

CUADRO 9
XRPD de la Forma D

5	2Theta (grad.)											
	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io
10	1	6.560	0.282	13.4628	342	23	16	21.180	0.165	4.1913	646	43
	2	7.760	0.259	11.3834	752	50	17	22.040	0.353	4.0297	1521	100
	3	9.020	0.329	9.7959	481	32	18	22.520	0.259	3.9449	842	56
	4	10.560	0.235	8.3705	389	26	19	23.700	0.635	3.7511	1321	87
	5	13.740	0.306	6.4396	437	29	20	25.000	0.141	3.5589	470	31
	6	14.700	0.212	6.0211	379	25	21	26.640	0.235	8.3494	418	28
	7	15.620	0.306	5.6685	1368	90	22	27.620	0.400	3.2269	439	29
	8	16.280	0.165	5.4401	491	33	23	28.700	0.188	3.1079	409	27
	9	17.100	0.329	5.1811	462	31						
	10	18.060	0.141	4.9078	582	39						
15	11	18.220	0.494	4.8650	651	43						
	12	18.780	0.188	4.7212	464	31						
	13	19.080	0.141	4.6476	415	28						
	14	19.680	0.471	4.5073	654	44						
	15	20.680	0.188	4.2915	791	53						

CUADRO 10
XRPD de la Forma E

2Theta (grad.)												
	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io
5	1	5.380	--	16.4127	316	14	16	22.920	0.141	3.8769	375	16
	2	8.820	0.165	10.0176	2381	100	17	23.300	0.141	3.6145	405	18
	3	9.340	0.165	9.4610	729	31	18	23.540	0.235	3.7762	352	15
10	4	12.100	--	7.3084	269	12	19	24.400	0.235	3.6450	761	32
	5	13.380	0.188	6.6120	491	21	20	26.160	0.188	3.4036	270	12
	6	13.820	--	6.4025	250	11	21	26.800	0.212	3.3238	554	24
	7	18.020	0.165	6.5278	391	17	22	27.820	0.188	3.2042	278	12
15	8	16.480	0.165	5.3810	325	14	23	29.320	--	3.0436	150	7
	9	17.740	0.188	4.9958	954	41						
	10	18.320	0.306	4.8387	383	16						
	11	18.860	0.188	4.6768	448	19						
20	12	19.480	0.188	4.5531	529	23						
	13	21.440	0.165	4.1411	938	40						
	14	22.240	0.188	3.9939	743	32						
	15	22.600	0.235	3.8311	744	32						

CUADRO 11
XRPD de la Forma F

5	2Theta (grad.)											
	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/o
10	1	4.580	0.235	19.2776	3884	100	16	18.060	0.282	4.6525	1483	39
	2	4.820	0.188	18.3182	3087	80	17	19.820	0.235	4.5209	709	19
	3	7.320	0.250	12.0668	388	11	18	20.200	0.259	4.3924	630	17
	4	8.060	--	10.9604	286	8	19	20.820	0.282	4.2830	631	17
	5	9.700	0.308	9.1106	442	12	20	21.520	0.259	4.1259	613	14
	6	11.020	--	8.0221	306	8	21	22.180	0.212	4.0048	488	13
	7	12.240	--	7.2251	383	10	22	22.880	0.353	3.8838	1372	38
	8	13.840	0.282	6.3933	437	12	23	23.380	0.282	3.8017	774	21
	9	14.800	0.212	5.9806	505	14	24	24.040	0.308	3.6968	443	12
	10	15.320	0.353	5.7788	1158	30	25	24.840	0.282	3.6100	732	19
15	11	16.060	0.329	5.5142	896	24	26	25.160	0.259	3.5366	554	15
	12	16.600	0.424	5.3360	1290	34	27	25.800	0.400	3.4503	555	15
	13	17.460	0.282	5.0750	553	15	28	27.460	0.212	3.2454	418	11
	14	17.900	0.165	4.9513	473	13	29	27.880	0.259	3.1974	452	12
	15	18.520	0.259	4.7889	681	18	30	31.880	0.235	2.8048	427	12

CUADRO 12
XRPD de la Forma G

2Theta (grad.)											
Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io
1	9.360	0.212	9.4408	673	23	16	20.520	0.212	4.3248	706	24
2	10.240	0.235	8.6314	387	13	17	21.460	0.235	4.1373	1378	48
3	11.340	0.308	7.7965	606	20	18	21.840	0.165	4.0681	592	20
4	12.020	0.259	7.3569	1071	38	19	22.440	0.308	3.9588	2180	73
5	12.920	0.212	6.8464	564	20	20	22.800	0.235	3.8971	1455	48
6	13.380	0.235	6.6120	1097	37	21	23.460	0.329	3.7889	1954	65
7	14.720	0.259	6.0130	822	31	22	24.200	0.212	3.6747	1123	37
8	15.740	0.235	5.6255	1178	39	23	25.140	0.353	3.5994	947	32
9	16.440	0.259	5.3875	3038	100	24	25.880	0.212	3.4398	558	19
10	17.140	0.212	5.1691	591	20	25	26.220	0.282	3.3960	932	31
11	17.660	0.168	6.0180	739	25	26	28.660	0.165	3.3409	640	22
12	18.360	0.235	4.8282	2105	70	27	27.240	0.141	3.2711	507	17
13	19.000	0.235	4.6670	951	32	28	28.540	0.212	3.1250	402	14
14	19.520	0.235	4.5439	1152	38	29	29.300	0.282	3.0456	542	18
15	20.100	0.235	4.4140	739	25	30	33.820	0.259	2.6408	420	14

CUADRO 13
XRPD de la Forma H

5	2Theta (grad.)											
	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io
10	1	6.340	0.188	13.9295	465	8	16	24.180	0.165	3.6777	538	9
	2	11.000	0.188	8.0387	6647	100	17	24.620	0.188	3.6129	3194	49
	3	12.700	0.212	6.9645	589	9	18	25.060	0.235	3.6505	1521	23
	4	15.260	0.165	5.8014	1720	26	19	25.660	0.259	3.4688	541	9
	5	15.560	0.188	5.6902	2914	44	20	26.520	0.188	3.3582	1249	19
	6	15.940	0.188	5.5554	728	11	21	27.040	0.188	3.2948	647	9
	7	17.540	0.212	5.0521	3708	56	22	27.460	0.212	3.2454	600	10
	8	18.200	0.165	4.8703	724	11	23	29.480	0.235	3.0274	417	7
	9	18.560	0.165	4.7718	804	13	24	29.880	0.188	2.9878	887	14
	10	18.880	0.188	4.8964	1852	28	25	30.500	0.188	2.9285	758	12
	11	19.960	0.212	4.4447	5860	89	26	31.480	0.212	2.8395	449	7
	12	21.080	0.141	4.2110	1011	16	27	32.180	0.188	2.7793	417	7
	13	22.080	0.188	4.0225	4809	73	28	34.620	0.188	2.5888	427	7
	14	22.580	0.141	3.9345	546	9	29	35.120	0.235	2.5531	381	6
	15	23.220	0.212	3.8275	594	9	30	35.580	0.212	2.5211	548	9

CUADRO 14
XRPD de la Forma I

5	2Theta (grad.)											
	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io	Pico no.	2theta	Ancho de Flexión	valor d	Intensidad	I/Io
10	1	4.600	0.188	19.1938	447	8	16	19.640	0.259	4.5164	1823	30
	2	8.740	0.165	13.1037	562	9	17	20.300	0.212	4.3710	1849	32
	3	8.260	0.259	10.6954	433	7	18	21.080	0.212	4.2110	2742	44
	4	9.100	0.212	9.7100	890	15	19	22.140	0.188	4.0117	3426	65
	5	10.340	0.212	8.5481	804	13	20	22.480	0.212	3.9518	6302	85
	6	11.020	0.188	8.0221	881	11	21	23.160	0.212	3.8373	3911	63
	7	12.320	0.212	7.1784	1278	21	22	24.100	0.212	3.6897	2407	39
	8	13.520	0.235	6.5438	528	9	23	24.840	0.329	3.5814	945	16
	9	13.980	0.235	6.3388	930	15	24	25.380	0.235	3.5064	1097	18
	10	14.840	0.235	5.9646	1117	19	25	27.160	0.235	3.2805	692	12
15	11	15.380	0.212	5.7564	923	15	26	27.660	0.353	3.2224	902	15
	12	16.360	0.212	5.4137	6268	100	27	28.240	0.212	3.1575	1030	17
	13	17.080	0.235	5.1871	924	16	28	29.360	0.259	3.0395	708	12
	14	18.500	0.212	4.7920	2791	45	29	30.180	0.165	2.9588	707	12
	15	19.300	0.188	4.5952	1816	29	30	37.180	--	2.4162	673	10