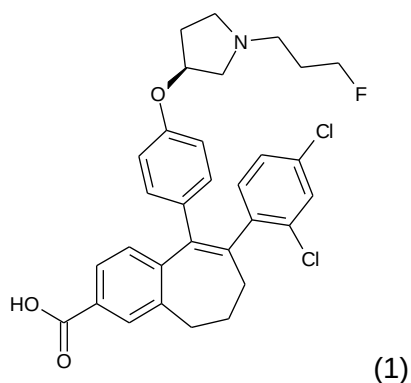


## FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DEL ÁCIDO 7H-BENZO[7]ANULENO-2-CARBOXÍLICO

En el presente documento se proporciona el ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico (en adelante designado en el presente documento como compuesto de fórmula (1)) como un anhidrato que está en una Forma 2 cristalina. En el presente documento también se proporcionan procesos para su preparación, y esta Forma 2 cristalina anhidrato para uso como una medicina, y particularmente en el tratamiento del cáncer.

El compuesto de fórmula (1), representado a continuación, es un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD) que tiene propiedades antagonistas del receptor de estrógeno y acelera la degradación proteasomal del receptor de estrógeno. Puede utilizarse en particular como agente anticanceroso. Este compuesto, en forma amorfa, se divulga en la solicitud WO2017/140669.



Además de su eficacia farmacéutica, un agente farmacéuticamente activo debe cumplir una serie de requisitos adicionales. Por ejemplo, su estabilidad en diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica o su estabilidad en las composiciones de medicamento finales. Además, cuando un agente farmacéuticamente activo se utiliza para preparar una composición farmacéutica, debería ser lo más puro posible y debe garantizarse su estabilidad en el almacenamiento a largo plazo bajo diversas condiciones ambientales. Por ejemplo, esto reduce o evita el riesgo de que el contenido de sustancia activa en el medicamento sea inferior al especificado.

Normalmente, en forma amorfa, el compuesto de fórmula (1) no es óptimo para su manipulación a escala industrial, ya que necesita ser almacenado en condiciones refrigeradas para mantener su estabilidad en el tiempo.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar el compuesto de fórmula (1) bajo una forma que sea la más estable termodinámicamente al menos en condiciones ambientales de temperatura y presión y que permita su uso y almacenamiento a escala industrial.

Además, un agente farmacéuticamente activo debería ser sólo ligeramente higroscópico. De hecho, la absorción de humedad disminuye la cantidad de agente farmacéuticamente activo como resultado del peso aumentado causado por la absorción de agua. Por lo general, las composiciones farmacéuticas que tienden a absorber humedad deben protegerse de la humedad durante el almacenamiento, por ejemplo, añadiendo agentes secantes adecuados o almacenando el fármaco en un entorno donde está protegido de la humedad.

También es necesario proporcionar el compuesto de fórmula (1) en una forma que muestre baja higroscopicidad y que no requiera añadir agentes secantes o imponer condiciones drásticas de almacenamiento.

Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación de la sustancia farmacológica por recristalización.

La divulgación se refiere a una forma cristalina estable del compuesto de fórmula (1) que cumple con las características importantes antes mencionadas.

En el presente documento se proporciona un nuevo ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico como un anhidrato que están una Forma 2 cristalina, caracterizado por tener un difractograma de rayos-X en polvo que muestra picos expresados como ángulos de grado 2-Theta a aproximadamente 9,5; 11,8; 14,1; 14,6; 17,7 y 18,5 (cada vez  $\pm 0,2$ ), que opcionalmente muestra además los siguientes picos expresados como ángulos de grado 2-Theta a aproximadamente: 15,5; 15,9; 16,6 y 22,2 (cada vez  $\pm 0,2$ ), opcionalmente caracterizado además por un difractograma de rayos-X en polvo como se ilustra sustancialmente en la figura 1.

En el presente documento también se proporciona una forma sólida, que es la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

En el presente documento se proporcionan además procesos para la preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

En el presente documento también se proporcionan medicamentos que comprenden la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), y composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, en dicha composición farmacéutica, dicha forma 2 cristalina anhidrato es sustancialmente pura y sustancialmente libre de formas alternativas.

En otra realización particular, en dicha composición farmacéutica, dicha forma 2 cristalina anhidrato es al menos el 90 por ciento en peso de todas las formas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente pura" significa que la forma cristalina contiene al menos 90 por ciento, preferiblemente al menos 95 por ciento, más preferiblemente al menos 97 por ciento, y lo más preferiblemente al menos 99 por ciento en peso de la forma cristalina indicada. Alternativamente, se entenderá que "sustancialmente pura" significa que la forma cristalina contiene menos del 10 por ciento, preferiblemente menos del 5 por ciento, más preferiblemente menos del 3 por ciento, y más preferiblemente menos del 1 por ciento en peso de impurezas, incluyendo otras formas polimórficas, solvatadas o amorfas.

En el presente documento se divulga además la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) para uso como una medicina, para uso como inhibidor y degradador de los receptores de estrógeno, y para uso en el tratamiento de diversas enfermedades en las que están implicados los receptores de estrógeno, más particularmente el cáncer.

En el presente documento se divulga además el uso de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que implica la inhibición y degradación de receptores de estrógeno.

En el presente documento se divulga además el uso de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

En el presente documento se divulga además un método para tratar una enfermedad que implica la inhibición y degradación de receptores de estrógeno, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

En el presente documento se divulga además un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, en particular un ser humano, una

cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "temperatura ambiental" o "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura que oscila entre 18°C y 25°C, a menos que se especifique otra cosa diferente.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**La figura 1** es un diagrama de rayos-X de polvo de la **Forma 2** cristalina anhidrato estable del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a temperatura ambiente.

**La figura 2** es un termograma de la **Forma 2** cristalina anhidrato estable del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico.

**La figura 3** es un gráfico de isoterma de Sorción Dinámica de Vapor (DVS) (etapa de sorción) de la **Forma 2** cristalina anhidrato estable del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a 25°C.

**La figura 4** es un diagrama de rayos-X de polvo de la **Forma 1** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a temperatura ambiente.

**La figura 5** es un termograma de la **Forma 1** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico.

**La figura 6** es un gráfico de isoterma de Sorción Dinámica de Vapor (DVS) (etapa de sorción) de la **Forma 1** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a 25°C.

**La figura 7** es un diagrama de rayos-X de polvo de la **Forma 3** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a temperatura ambiente.

**La figura 8** es un termograma de la **Forma 3** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico.

**La figura 9** es un gráfico de isoterma de Sorción Dinámica de Vapor (DVS) (etapa de sorción) de la **Forma 3** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a 25°C.

**La figura 10** es un diagrama de rayos-X de polvo de la **Forma 4** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a temperatura ambiente.

**La figura 11** es un termograma de la **Forma 4** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico.

**La figura 12** es un gráfico de isoterma de Sorción Dinámica de Vapor (DVS) (etapa de sorción) de la **Forma 4** cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico medido a 25°C.

**La figura 13a** es un diagrama de rayos-X de polvo del solvato de etanol del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de etanol, medido a temperatura ambiente.

**La figura 13b** es un diagrama de rayos-X de polvo que comprende tres diagramas de polvo de rayos-X del solvato de etanol del compuesto de fórmula (1), respectivamente, de abajo a arriba: (a) bajo vapor de etanol (línea sólida), (b) a 40°C (línea punteada), y (c) después de la exposición a la humedad (línea en negrita), medidos a temperatura ambiente.

**La figura 14a** es un diagrama de rayos-X de polvo del solvato de acetona del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de acetona medido a temperatura ambiente.

**La figura 14b** es un diagrama de rayos-X de polvo que comprende dos diagramas de polvo de rayos-X del solvato de acetona del compuesto de fórmula (1), respectivamente, de abajo a arriba: (a) bajo vapor de acetona (línea sólida), y (b) después de la exposición al nitrógeno (línea en negrita) medidos a temperatura ambiente.

**La figura 15a** es un diagrama de rayos-X de polvo del solvato de butanol del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de butanol medido a temperatura ambiente.

**La figura 15b** es un diagrama de rayos-X de polvo que comprende dos diagramas de polvo de rayos-X del solvato de butanol del compuesto de fórmula (1), respectivamente, de abajo a arriba: (a) bajo vapor de butanol (línea sólida), y (b) después de la exposición a condiciones ambientales (línea en negrita) medidos a temperatura ambiente.

**La figura 16** es un diagrama de rayos-X de polvo del solvato de DCM del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de DCM medido a temperatura ambiente.

**La figura 17** es un diagrama de rayos-X de polvo del solvato de THF del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de THF medido a temperatura ambiente.

**La figura 18** es un diagrama de rayos-X de polvo de HR (alta resolución) del solvato de 2-propanol del compuesto de fórmula (1) medido a temperatura ambiente.

**La figura 19** es un diagrama de rayos-X de polvo del disolvente de metil terc-butil éter (MTBE) del compuesto de fórmula (1) medido a temperatura ambiente.

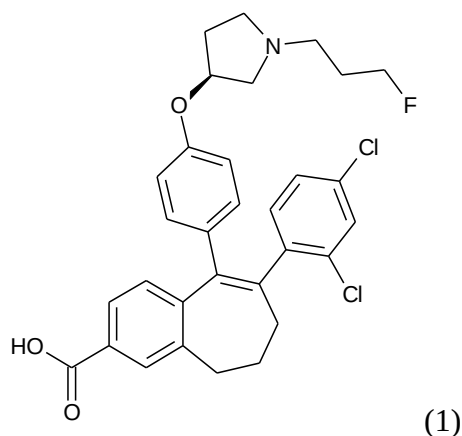
**La figura 20a** es un diagrama de rayos-X de polvo del solvato de 1,4-dioxano del compuesto de fórmula (1) medido a temperatura ambiente.

**La figura 20b** es un diagrama de rayos-X de polvo que comprende dos diagramas de polvo de rayos-X del solvato de 1,4-dioxano del compuesto de fórmula (1), respectivamente de abajo a arriba: medido a temperatura ambiente (línea sólida), y medido después de una semana a temperatura ambiente (línea en negrita).

## **Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), así como formas anhidratos y solvatos comparativas del compuesto de fórmula (1)**

### **Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1)**

Como se ha explicado anteriormente, en el presente documento se proporciona una forma cristalina anhidrato, que es la Forma 2 de un compuesto de fórmula (1)



, caracterizado por tener un difractograma de rayos-X de polvo que muestra picos expresados como ángulos de grado 2-Theta a aproximadamente 9,5; 11,8; 14,1; 14,6; 17,7 y 18,5 (cada vez  $\pm 0,2$ ), que opcionalmente muestra además los siguientes picos expresados como ángulos de grado 2-Theta a: aproximadamente 15,5; 15,9; 16,6 y 22,2 (cada vez  $\pm 0,2$ ), opcionalmente caracterizado además por un difractograma de rayos-X de polvo como se ilustra sustancialmente en la figura 1.

Según una realización, la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), tiene un patrón de difracción de potencia de rayos-X que comprende un pico, en términos de ángulo 2-theta, a aproximadamente 9,5.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) puede darse sustancialmente en la figura 1 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla I:

**Tabla I**

| Ángulo (2-theta °)<br>( $\pm 0,2$ ) | Intensidad relativa (%) |
|-------------------------------------|-------------------------|
| 9,5                                 | 8                       |
| 11,8                                | 24                      |
| 14,1                                | 22                      |
| 14,6                                | 43                      |
| 15,5                                | 38                      |
| 15,9                                | 57                      |
| 16,6                                | 21                      |
| 17,7                                | 100                     |
| 18,5                                | 32                      |
| 22,2                                | 73                      |

En una realización, la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) tiene una calorimetría de barrido diferencial (DSC) que muestra una endoterma de fusión a aproximadamente 204°C de inicio ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) y se caracteriza opcionalmente adicionalmente por un termograma como se ilustra sustancialmente en la figura 2.

Como se indica en la figura 2, esta temperatura del punto de fusión está asociada a una entalpía de fusión  $\Delta H_f$  relativamente alta (casi 70 J/g).

Además, ventajosamente, la exposición a variaciones de temperatura no altera la estructura cristalina antes de su fusión.

En otra realización, la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracteriza por mostrar un aumento de peso inferior al 0,2 % en peso, en particular inferior al 0,1 % en peso, basado en el peso de la Forma 2 cristalina anhidrato, según se determina por Sorción Dinámica de Vapor (DVS) en el intervalo de 0% a 95% de humedad relativa a una temperatura de aproximadamente 25°C ( $\pm 0,2^\circ\text{C}$ ), y se caracteriza opcionalmente adicionalmente por un gráfico de isoterma DVS mostrado sustancialmente en la figura 3.

Los datos característicos que corresponden sustancialmente a la figura 3 se resumen en la siguiente tabla II:

**Tabla II**

| <b>HR (%) Objetivo</b> | <b>Cambio de masa (%)</b> |
|------------------------|---------------------------|
| 0                      | 0                         |
| 10                     | 0,01                      |
| 20                     | 0,02                      |
| 30                     | 0,02                      |
| 40                     | 0,03                      |
| 50                     | 0,03                      |
| 60                     | 0,04                      |
| 70                     | 0,05                      |
| 80                     | 0,05                      |
| 90                     | 0,06                      |
| 95                     | 0,06                      |

Estos resultados demuestran que la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) no muestra higroscopicidad (absorción de agua del 0,06% al 95% de humedad relativa, como se muestra sustancialmente en la figura 3).

Así, en el sentido de la presente divulgación y según la farmacopea europea, el término "sin higroscopicidad", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al compuesto que muestra un aumento de peso inferior al 0,2 % en peso, basado en el peso del compuesto, cuando se mide en el intervalo de 0 a 95% de humedad relativa a unos 25°C ( $\pm$  0,2 °C).

Además, los inventores han observado que la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) no se convierte en otra forma cristalina tras la exposición a la humedad. Además, la exposición a variaciones de temperatura no altera la estructura cristalina antes de su fusión.

Todos estos elementos demuestran la estabilidad de la Forma 2 anhidrato.

Como se muestra en la parte experimental, los inventores también han investigado profundamente el potencial del compuesto de fórmula (1) para formar polimorfos (formas anhidras y más particularmente formas cristalinas anhidratos 1, 3 y 4) y pseudo-polimorfos (solvatos y más particularmente etanol, acetona, butanol, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), 2-propanol, metil terc-butil éter (MTBE) y solvatos de 1,4 dioxano).

El polimorfismo es la capacidad de un único compuesto de existir en más de una forma o estructura cristalina. Diferentes polimorfos representan sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, incluso cada polimorfo puede tener propiedades físicas distintas. Un único compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas en donde cada forma puede tener propiedades físicas diferentes y distintas, como perfiles de solubilidad diferentes, estabilidad termodinámica diferente, comportamiento de cristalización diferente, filtrabilidad diferente, temperaturas de punto de fusión diferentes y/o picos de difracción de rayos-X diferentes. La diferencia en las propiedades físicas de las diferentes formas polimórficas es el resultado de la diferente orientación e interacciones intermoleculares de las moléculas adyacentes en el sólido. Las formas polimórficas de un compuesto pueden distinguirse por difracción de rayos-X.

Un « solvato » se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de fórmula (1).

«La fase amorfa de un compuesto» es un sólido que carece del orden de largo intervalo característico de un cristal. En consecuencia, el patrón de difracción de rayos-X de una fase amorfa no muestra picos de difracción.

El término «cristalino» se refiere a cualquier sustancia sólida que presenta un orden tridimensional, que en contraste con una sustancia sólida amorfa, proporciona un patrón XRPD distintivo con picos más o menos agudos.

El término «anhidrato» se refiere a una forma cristalina de una sustancia sin agua en su estructura. Por extensión, el término "anhidrato" se refiere normalmente a una forma cristalina de una sustancia sin agua y/o disolvente en su estructura.

El término «heterosolvato» se refiere a una forma cristalina con más de un tipo de disolvente incluido en la celdilla.

A continuación se detallan las caracterizaciones (XRPD, DSC y DVS) y algunas propiedades de estas formas anhidrato comparativas 1, 3 y 4 y solvatos.

Como se explica a continuación, la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) es particularmente ventajosa sobre las otras tres formas cristalinas anhidratos y solvatos identificados por varias razones, como se detalla a continuación y se ilustra en los ejemplos.

#### Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1)

En el ejemplo comparativo 6 se detalla una preparación de la Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

La Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracterizó mediante XRPD, DSC y DVS y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de la Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) puede darse sustancialmente en la figura 4 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla III:

**Tabla III**

| <b>Ángulo (2-theta °)</b><br>(± 0,2) |
|--------------------------------------|
| 4,2                                  |
| 6,4                                  |
| 8,3                                  |
| 10,3                                 |
| 13,3                                 |
| 15,4                                 |
| 17,0                                 |
| 19,1                                 |
| 19,3                                 |

Como se indica sustancialmente en la figura 5, la Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) tiene una calorimetría de barrido diferencial que muestra una endotermia de fusión a aproximadamente 132°C de inicio ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Esta temperatura de punto de fusión está asociada con una entalpía de fusión  $\Delta H_f$  (casi 21 J/g) más débil que la de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

Además, como se ilustra sustancialmente en la figura 6 y se especifica en la tabla siguiente, la Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracteriza por mostrar un aumento de peso del 4,07 % en peso, basado en el peso de la Forma 1 cristalina anhidrato, según se determina por Sorción Dinámica de Vapor al 95% de humedad relativa a una temperatura de aproximadamente 25°C ( $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ).

Los datos característicos correspondientes sustancialmente a la figura 6 se resumen en la siguiente tabla IV:

**Tabla IV**

| <b>HR Objetivo (%)</b> | <b>Cambio de masa (%)</b> |
|------------------------|---------------------------|
| 0                      | 0,00                      |
| 10                     | 0,20                      |
| 20                     | 0,54                      |
| 30                     | 0,99                      |
| 40                     | 1,54                      |
| 50                     | 2,09                      |
| 60                     | 2,57                      |
| 70                     | 2,99                      |
| 80                     | 3,36                      |
| 90                     | 3,76                      |
| 95                     | 4,07                      |

De los resultados de DSC y DVS se desprende que la Forma 2 cristalina anhidrato tiene ventajosamente un punto de fusión más alto y es menos higroscópica que la Forma 1 cristalina anhidrato. De hecho, como se ha mencionado anteriormente, la Forma 2 cristalina anhidrato no es higroscópica. La Forma 2 cristalina anhidrato es estable mientras que la Forma 1 cristalina anhidrato es metaestable, lo que significa que se espera que la Forma 1 cristalina anhidrato se convierta en la Forma 2 con el paso del tiempo debido a cambios en su entorno.

**Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1)**

En el ejemplo comparativo 7 se detalla una preparación de la Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

La Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracterizó mediante XRPD, DSC y DVS y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de la Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) puede darse sustancialmente en la figura 7 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla V:

**Tabla V**

| <b>Ángulo (2-theta °)</b><br><b>(± 0,2)</b> |
|---------------------------------------------|
| 6,4                                         |
| 8,8                                         |
| 9,3                                         |
| 13,6                                        |
| 14,1                                        |
| 15,5                                        |
| 17,1                                        |
| 17,6                                        |
| 21,1                                        |

Como se indica sustancialmente en la figura 8, la Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) tiene una calorimetría de barrido diferencial que muestra una endotermia de fusión a aproximadamente 149°C de inicio ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). Esta temperatura de punto de fusión está asociada con una entalpía de fusión  $\Delta H_f$  más débil (casi 40 J/g) que la de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

Además, como se ilustra sustancialmente en la figura 9 y se especifica en la tabla siguiente, la Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracteriza por mostrar un aumento de peso del 2,92 % en peso, basado en el peso de la Forma 3 cristalina anhidrato, según se determina por Sorción Dinámica de Vapor al 95% de humedad relativa a una temperatura de aproximadamente 25°C ( $\pm 0,2^\circ\text{C}$ ).

Los datos característicos correspondientes a la figura 9 se resumen en la siguiente tabla VI:

**Tabla VI**

| <b>HR Objetivo (%)</b> | <b>Cambio de masa (%)</b><br><b><u>Etapa de sorción</u></b> |
|------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 0                      | 0.00                                                        |
| 10                     | 0,78                                                        |
| 20                     | 1,13                                                        |
| 30                     | 1,29                                                        |
| 40                     | 1,46                                                        |
| 50                     | 2,21                                                        |
| 60                     | 2,46                                                        |

| <b>HR Objetivo (%)</b> | <b>Cambio de masa (%)<br/><u>Etapas de sorción</u></b> |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| 70                     | 2,62                                                   |
| 80                     | 2,73                                                   |
| 90                     | 2,84                                                   |
| 95                     | 2,92                                                   |

De los resultados de DSC y DVS se desprende que la Forma 2 cristalina anhidrato tiene ventajosamente un punto de fusión más alto y es menos higroscópica que la Forma 3 cristalina anhidrato. En efecto, como se ha mencionado anteriormente, la Forma 2 cristalina anhidrato no es higroscópica. La Forma 2 cristalina anhidrato es estable, mientras que la Forma 3 cristalina anhidrato es metaestable, lo que significa que se espera que la Forma 3 cristalina anhidrato se convierta en la Forma 2 con el paso del tiempo debido a los cambios en su entorno.

#### Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1)

En el ejemplo comparativo 8 se detalla una preparación de la Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

La Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracterizó mediante XRPD, DSC y DVS y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de la Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) puede darse sustancialmente en la figura 10 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla VII:

**Tabla VII**

| <b>Ángulo (2-theta °) (±0,2)</b> |
|----------------------------------|
| 9,2                              |
| 14,1                             |
| 14,6                             |
| 15,7                             |
| 17,5                             |
| 17,9                             |
| 19,8                             |

Como se indica sustancialmente en la figura 11, la Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) tiene una calorimetría de barrido diferencial que muestra una endotermia de fusión a aproximadamente 130°C de inicio ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). Esta temperatura de punto de fusión está asociada con una entalpía de fusión  $\Delta H_f$  (casi 22 J/g) más débil que la de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

Además, como se ilustra sustancialmente en la figura 12 y se especifica en la tabla VIII a continuación, la Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracteriza por mostrar una ganancia de peso del 0,75 % en peso, basada en el peso de la Forma 4 cristalina anhidrato, según se determina por Sorción Dinámica de Vapor al 90% de humedad relativa a una temperatura de aproximadamente 25°C ( $\pm 0,2^\circ\text{C}$ ).

Los datos característicos que corresponden sustancialmente a la figura 12 se resumen en la siguiente tabla VIII:

**Tabla VIII**

| <b>HR Objetivo (%)</b> | <b>Cambio de masa (%)</b> |
|------------------------|---------------------------|
| 0                      | 0,00                      |
| 10                     | 0,07                      |
| 20                     | 0,21                      |
| 30                     | 0,34                      |
| 40                     | 0,43                      |
| 50                     | 0,51                      |
| 60                     | 0,58                      |
| 70                     | 0,64                      |
| 80                     | 0,71                      |
| 90                     | 0,75                      |

De los resultados de DSC y DVS se desprende que la Forma 2 cristalina anhidrato tiene ventajosamente un punto de fusión más alto y es menos higroscópica que la Forma 4 cristalina anhidrato. En efecto, como se ha mencionado anteriormente, la Forma 2 cristalina anhidrato no es higroscópica. La Forma 2 cristalina anhidrato es estable, mientras que la Forma 4 cristalina anhidrato es metaestable, lo que significa que se espera que la

Forma 4 cristalina anhidrato se convierta en Forma 2 con el paso del tiempo debido a los cambios en su entorno.

Solvato de etanol del compuesto de fórmula (1)

En el ejemplo comparativo 9 se detalla una preparación de este solvato de etanol. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de etanol del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de etanol medido a temperatura ambiente se puede dar sustancialmente en la figura 13a y sus señales características se resumen en la siguiente tabla IX:

**Tabla IX**

| Ángulo (2-theta °)<br>(± 0,2) |
|-------------------------------|
| 6,3                           |
| 7,6                           |
| 10,2                          |
| 10,5                          |
| 10,8                          |
| 13,1                          |
| 13,8                          |
| 15,1                          |
| 15,9                          |
| 18,7                          |
| 20,4                          |
| 23,2                          |

Los inventores han observado que la exposición al calor (por ejemplo a 40°C) y/o a la humedad de este solvato de etanol generalmente da lugar a la formación de la Forma 1 anhidrato, como se muestra sustancialmente en la figura 13b. Además, los vapores de etanol sobre la muestra parcialmente desolvatada conducen al solvato de etanol inicial.

Por lo tanto, este solvato de etanol es inestable.

#### Solvato de acetona del compuesto de fórmula (1)

Una preparación de este solvato de acetona se detalla a continuación en el ejemplo comparativo 10. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de acetona del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de acetona medido a temperatura ambiente se puede dar sustancialmente en la figura 14a y sus señales características se resumen en la siguiente tabla X:

**Tabla X**

| Ángulo (2-theta °)<br>(± 0,2) |
|-------------------------------|
| 6,4                           |
| 7,4                           |
| 10,0                          |
| 10,3                          |
| 12,7                          |
| 15,6                          |
| 16,8                          |
| 17,3                          |
| 17,7                          |
| 18,0                          |
| 18,6                          |
| 19,2                          |

Los inventores han observado que este solvato de acetona es físicamente inestable y generalmente se convierte en materiales poco cristalinos al exponerse a condiciones ambientales o a nitrógeno seco, como se muestra sustancialmente en la figura 14b.

#### Solvato de butanol del compuesto de fórmula (1)

En el ejemplo comparativo 11 se detalla una preparación de este solvato de butanol. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de butanol del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de butanol medido a

temperatura ambiente se puede dar sustancialmente en la figura 15a y sus señales características se resumen en la siguiente tabla XI:

**Tabla XI**

| <b>Ángulo (2-theta °)</b><br>(± 0,2) |
|--------------------------------------|
| 6,1                                  |
| 7,0                                  |
| 10,9                                 |
| 13,4                                 |
| 14,4                                 |
| 15,9                                 |
| 16,2                                 |
| 19,6                                 |
| 19,9                                 |
| 20,1                                 |

Los inventores han observado que este solvato de butanol debe considerarse más bien como un heterosolvato (1:2:1 agua:butanol:ingrediente farmacéutico activo) que es físicamente inestable y generalmente se convierte en una forma amorfa al exponerse a condiciones ambientales o a nitrógeno seco, como se muestra sustancialmente en la figura 15b.

Solvato de diclorometano (DCM) del compuesto de fórmula (1)

Una preparación de este solvato de DCM se detalla a continuación en el ejemplo comparativo 12. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de DCM del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de DCM medido a temperatura ambiente puede darse sustancialmente en la figura 16 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla XII:

**Tabla XII**

| <b>Ángulo (2-theta °)<br/>(± 0,2)</b> |
|---------------------------------------|
| 7,3                                   |
| 10,4                                  |
| 11,0                                  |
| 12,9                                  |
| 13,3                                  |
| 14,0                                  |
| 15,4                                  |
| 16,0                                  |
| 18,7                                  |
| 20,9                                  |

Los inventores han observado que la exposición al calor y/o a la humedad de este solvato de DCM generalmente da lugar a la formación de la Forma 1 anhidrato. Los inventores han observado que la exposición al calor y/o a N<sub>2</sub> de este solvato de DCM generalmente da lugar a la formación de la Forma 4 anhidrato. Así, este solvato de DCM es inestable.

**Solvato de tetrahidrofurano (THF) del compuesto de fórmula (1)**

Una preparación de este solvato de THF se detalla a continuación en el ejemplo comparativo 13. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de THF del compuesto de fórmula (1) bajo vapor de THF medido a temperatura ambiente se puede dar sustancialmente en la figura 17 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla XIII:

**Tabla XIII**

| <b>Ángulo (2-theta °) (±0,2)</b> |
|----------------------------------|
| 6,4                              |
| 7,5                              |
| 12,5                             |
| 13,7                             |

| <b>Ángulo (2-theta °) (<math>\pm 0,2</math>)</b> |
|--------------------------------------------------|
| 14,0                                             |
| 14,7                                             |
| 15,4                                             |
| 16,1                                             |
| 20,2                                             |
| 21,0                                             |
| 21,5                                             |

Los inventores han observado que la exposición al calor y/o a la humedad de este solvato de THF generalmente da lugar a la formación de la Forma 1 anhidrato. Por lo tanto, este solvato de THF es inestable.

#### Solvato de 2-propanol del compuesto de fórmula (1)

Una preparación de este solvato de 2-propanol se detalla a continuación en el ejemplo comparativo 14. Este solvato se caracterizó mediante DRX HR y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X HR característico de este solvato de 2-propanol del compuesto de fórmula (1) medido a temperatura ambiente puede darse sustancialmente en la figura 18 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla XIV:

**Tabla XIV**

| <b>Ángulo (2-theta °)<br/>(<math>\pm 0,2</math>)</b> |
|------------------------------------------------------|
| 5,6                                                  |
| 8,3                                                  |
| 12,7                                                 |
| 14,2                                                 |
| 16,5                                                 |
| 21,7                                                 |
| 23,1                                                 |

Los inventores han observado que al calentarse, este solvato de 2-propanol se transforma generalmente en la Forma 3 anhidrato, que a su vez se transforma generalmente en la Forma 2 anhidrato.

Solvato de metil terc-butil éter (MTBE) del compuesto de fórmula (1)

En el ejemplo comparativo 15 se detalla una preparación de este solvato de MTBE. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de MTBE del compuesto de fórmula (1) medido a temperatura ambiente puede darse sustancialmente en la figura 19 y sus señales características se resumen en la siguiente tabla XV:

**Tabla XV**

| Ángulo (2-theta °)<br>(± 0,2) |
|-------------------------------|
| 5,0                           |
| 10,0                          |
| 12,8                          |
| 15,0                          |
| 17,5                          |
| 22,1                          |
| 25,1                          |

Según el análisis XRPD, este solvato de MTBE es el menos bien cristalizado de los otros solvatos divulgados.

Los inventores también han observado que este solvato de MTBE, al calentarse, generalmente funde a 80°C asociado a una entalpía de fusión  $\Delta H_f$  de casi 10 J/g.

Solvato de 1,4-dioxano del compuesto de fórmula (1)

En el ejemplo comparativo 16 se detalla una preparación de este solvato de 1,4-dioxano. Este solvato se caracterizó mediante XRPD y los resultados se detallan a continuación.

Más particularmente, un difractograma de polvo de rayos-X característico de este solvato de 1,4-dioxano del compuesto de fórmula (1) medido a temperatura ambiente

puede darse sustancialmente en la figura 20a y sus señales características se resumen en la siguiente tabla XVI:

**Tabla XVI**

| <b>Ángulo (2-theta °)</b><br>(± 0,2) |
|--------------------------------------|
| 5,9                                  |
| 6,3                                  |
| 7,3                                  |
| 12,7                                 |
| 14,0                                 |
| 15,4                                 |
| 16,5                                 |

Los inventores han observado que este solvato de 1,4-dioxano es físicamente inestable y generalmente se convierte a temperatura ambiente en una forma sólida desconocida pobremente cristalizada. La inestabilidad del solvato de 1,4-dioxano después de una semana a temperatura ambiente se ilustra sustancialmente en la figura 20b.

### Conclusión

En vista de los resultados proporcionados anteriormente, se ha demostrado que la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) posee propiedades más ventajosas que las formas 1, 3 y 4 cristalinas anhidratos del compuesto de fórmula (1) y los solvatos del compuesto de fórmula (1) (etanol acetona, butanol, THF, DCM, 2-propanol, MTBE y solvatos de 1,4-dioxano), en particular en términos de estabilidad al menos en condiciones ambientales de temperatura y presión, estabilidad en condiciones de humedad (higroscopicidad), valor del punto de fusión, etc.

La Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) parece, pues, el producto más adecuado para su uso y almacenamiento a escala industrial. En efecto, la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) no es higroscópica y es estable (valor del punto de fusión, valor de la entalpía de fusión, etc.) como se ha indicado anteriormente.

### Procesos para la preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1)

Como se ha indicado anteriormente, en el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma 2 cristalina anhidrato del ácido 6-(2,4-diclorofenil)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluoropropil)pirrolidin-3-il]oxifenil]-8,9-dihidro-7H-benzo[7]anuleno-2-carboxílico.

La Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) puede obtenerse mediante técnicas de cristalización convencionales conocidas por un experto en la materia, como la cristalización por evaporación, la cristalización por enfriamiento o la cristalización mediante la adición de un no disolvente, como agua o heptano.

Opcionalmente, la etapa 1 de los procesos descritos en el presente documento también puede llevarse a cabo mediante la implementación de la siembra, es decir, utilizando semillas de la Forma 2 anhidrato del compuesto de fórmula (1) obtenido previamente. El ejemplo 5 ilustra una ruta de síntesis usando siembra.

En el sentido de la presente divulgación, una "temperatura establecida" significa una temperatura que permanece igual durante la etapa correspondiente.

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "evaporación casi completa" de un disolvente significa que la evaporación no se lleva a cabo en su totalidad, es decir, que la cantidad de disolvente que se evapora disminuye pero sigue estando presente en un contenido muy bajo. En otros términos, la evaporación no debe realizarse en seco.

#### Cristalización por evaporación

Según una realización, un proceso para la preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), comprende al menos las siguientes etapas:

1) solubilizar el compuesto de fórmula (1) en forma amorfa en un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas, acetatos, éteres y acetonitrilo, opcionalmente en mezcla con agua, a una temperatura establecida que oscila entre 18°C y 80°C;

2) dejar la disolución obtenida en la etapa 1) a la misma temperatura que la establecida en la etapa 1) para que se evapore casi por completo;

3) aislar la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) formado en la etapa 2).

En una realización particular, el disolvente de la etapa 1) se selecciona de metanol, mezcla metanol/agua, etanol, mezcla etanol/agua, 2-propanol, 1-propanol, mezcla 1-propanol/agua, 1-butanol, mezcla 1-butanol/agua, acetona, mezcla acetona/agua, 2-butanona (también denominada metil etil cetona o MEK), mezcla 2-butanona/agua, metil isobutil cetona (también denominada MIBK), mezcla de metil isobutil cetona/agua, acetato de metilo, mezcla de acetato de metilo/agua, acetato de etilo, mezcla de acetato de etilo/agua, acetato de isopropilo, mezcla de acetato de isopropilo/agua, acetato de isobutilo, mezcla de acetato de isobutilo/agua, acetonitrilo y metil terc-butil éter (también denominado MTBE).

En una realización más particular, el disolvente de la etapa 1) se selecciona entre metanol, mezcla de metanol/agua, etanol, mezcla de etanol/agua, 2-propanol, 1-propanol, mezcla de 1-propanol/agua, mezcla de 1-butanol/agua, acetona, mezcla de acetona/agua, 2-butanona, mezcla de 2-butanona/agua, mezcla de metil isobutil cetona/agua, acetato de metilo, mezcla de acetato de metilo/agua, acetato de etilo, mezcla de acetato de etilo/agua, mezcla de acetato de isopropilo/agua, acetato de isobutilo, mezcla de acetato de isobutilo/agua y acetonitrilo.

Aún en otra realización, el disolvente de la etapa 1) se selecciona entre metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanona, metil isobutil cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetonitrilo, mezcla de metanol/agua, mezcla de etanol/agua, mezcla de 1-propanol/agua, mezcla de 1-butanol/agua, mezcla de 2-butanona/agua, mezcla de metil isobutil cetona/agua, mezcla de acetato de metilo/agua, mezcla de acetato de etilo/agua, mezcla de acetato de isopropilo/agua, mezcla de acetato de isobutilo/agua y mezcla de metil isobutil cetona/agua.

Cuando el disolvente de la etapa 1) está en mezcla con agua, la relación de volumen disolvente/agua suele ser de 99/1.

Según otra realización, la temperatura establecida de la etapa 1) y de la etapa 2) se selecciona entre un intervalo de temperatura de 20°C a 80°C, o incluso de 25°C a 80°C.

#### Cristalización por enfriamiento

Según otra realización, un proceso para la preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), comprende al menos las siguientes etapas:

1) solubilizar o suspender el compuesto de fórmula (1) en forma amorfa en un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas, acetatos, éteres y acetonitrilo, a una temperatura establecida que es la temperatura ambiente;

2) opcionalmente, purificar la disolución o la suspensión obtenida en la etapa 1) calentando a una temperatura establecida que oscila de 60 °C a 80 °C, agitando y filtrando la disolución o la suspensión;

3) calentar la disolución o la suspensión obtenida en la etapa 1) o en la etapa 2) a una temperatura establecida que oscila de 60°C a 80°C;

4) enfriar la disolución o la suspensión obtenida en la etapa 2) hasta una temperatura establecida que oscila de -20°C a 25°C;

5) aislar la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) formado en la etapa 4).

La etapa 2) opcional permite ventajosamente la eliminación de impurezas o gérmenes que puedan estar presentes en la disolución o suspensión.

En una realización particular, el disolvente de la etapa 1) se selecciona entre etanol, 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, acetona, 2-butanona (también denominada metil etil cetona o MEK), metil isobutil cetona (también denominada MIBK), isopentil metil cetona (también denominada MIAK), acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetonitrilo y metil terc-butil éter (también denominado MTBE).

En una realización, el disolvente de la etapa 1) es acetona.

Según una variante, la temperatura establecida de la etapa 1) es la misma que la de la etapa 4).

Según otra variante, la temperatura establecida de la etapa 1) es la misma que la de la etapa 4) y la temperatura establecida de la etapa 2) es la misma que la de la etapa 3).

#### Cristalización por adición de agua como un no disolvente.

Según otra realización, un proceso para la preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), comprende al menos las siguientes etapas:

1) solubilizar o suspender el compuesto de fórmula (1) en forma amorfa en un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas, acetatos y dietil-éter, a una temperatura establecida que es la temperatura ambiente;

- 2) opcionalmente, filtrar la disolución o suspensión obtenida en la etapa 1);
- 3) añadir agua como un no disolvente;
- 4) aislar la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) formado en la etapa 3).

La etapa opcional 2) de filtrado permite ventajosamente eliminar impurezas o gérmenes que puedan estar presentes en la disolución o suspensión.

En una realización particular, el disolvente de la etapa 1) se selecciona entre 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, isopentil metil cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y éter dietílico.

Opcionalmente, después de la etapa 3) se deja evaporar el disolvente.

#### Cristalización añadiendo heptano como un no disolvente.

Según otra realización, un proceso para la preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1), comprende al menos las siguientes etapas:

1) solubilizar o suspender el compuesto de fórmula (1) en forma amorfa en un disolvente seleccionado entre alcoholes, cetonas y acetatos, a una temperatura establecida que es la temperatura ambiente;

- 2) opcionalmente, filtrar la disolución o suspensión obtenida en la etapa 1);
- 3) añadir heptano como un no disolvente;
- 4) aislar la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) formado en la etapa 3).

La etapa 2) opcional de filtrado permite ventajosamente eliminar impurezas o gérmenes que puedan estar presentes en la disolución o suspensión.

En una realización particular, el disolvente de la etapa 1) se selecciona entre etanol, 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, isopentil metil cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo.

### Cristalización por siembra.

Según otra realización, la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) puede obtenerse mediante un proceso de siembra, es decir, utilizando semillas de la Forma 2 cristalina anhidrato obtenidas previamente. La siembra es una técnica de cristalización bien conocida en la técnica. Tal proceso de siembra puede comprender, por ejemplo, las siguientes etapas:

1) solubilizar el compuesto de fórmula (1) en forma amorfa en un disolvente orgánico, como 2-metiltetrahidrofurano o diclorometano;

2) añadir semillas de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

En una realización, el proceso de siembra se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y un calentamiento suave, por ejemplo a aproximadamente 28°C ( $\pm 3^\circ\text{C}$ ). En otra realización, el proceso de siembra comprende una etapa 3) de intercambio de disolventes, que comprende la etapa de adición de un no-disolvente, tal como acetona. Los cristales de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se recuperan entonces por filtración del medio de reacción y secado.

## **EJEMPLOS**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **I. CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC)**

Los análisis DSC se realizaron en un analizador Q1000 (TA Instruments). Se depositaron masas de muestra de pocos mg en una bandeja de aluminio sin sellar y la atmósfera se reguló mediante un flujo constante de nitrógeno. Los análisis se realizaron con una velocidad de barrido de 5°C/min.

#### **II. DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE POLVO (XRPD)**

Los análisis se realizaron a temperatura ambiente en un instrumento Brucker D4 Endeavor utilizando la geometría de parafofocalización Bragg-Brentano. Se utilizó un tubo de rayos-X con ánodo de cobre sellado ( $\lambda$  CuK $\alpha$  media = 1,54178 Å). Un detector lineal LynxEye completó el montaje. Para el análisis de cada muestra se utilizó un tiempo de

recuento de unos pocos segundos por paso en un intervalo angular desde unos pocos grados 2-Theta hasta varias docenas de grados 2-Theta con un tamaño de paso de  $0,016^\circ$  en  $2\theta$ .

Para cada experimento, el polvo se depositó en la superficie de un portamuestras.

### III. ISOTERMAS DE SORCIÓN DE AGUA USANDO SORCIÓN DE VAPOR DINÁMICA (DVS)

Los experimentos se realizaron en el analizador gravimétrico de sorción de vapor DVS (Surface Measurement Systems Ltd., Londres, Reino Unido). La absorción y la pérdida de agua por la muestra se midieron gravimétricamente con una ultramicrobalanza con una resolución de masa de  $\pm 0,1 \mu\text{g}$ . Se generó una humedad relativa controlada mezclando diferentes proporciones de corrientes de gas portador seco y saturado de agua. La temperatura se mantuvo constante a  $25,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ , encerrando todo el sistema en una incubadora de temperatura controlada. Se utilizó un tamaño de muestra de entre 5 y 20 mg. Antes de ser expuesta a cualquier vapor de agua, la muestra se secó a una humedad relativa (HR) del 0% para eliminar la mayor parte del agua superficial presente y establecer una masa seca de referencia. A continuación, se expuso la muestra a una humedad relativa creciente, aumentada en pasos de 5% de HR, desde 0 hasta 95% de HR.

### IV. DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE ALTA RESOLUCIÓN (HR-XRPD)

Los diagramas de alta resolución se registraron en condiciones ambientales en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro MPD utilizando la geometría de parafocalización Bragg-Brentano (configuración vertical  $\theta$ - $2\theta$ ) acoplada a un detector X'Celerator. Se utilizó un tubo de rayos-X con ánodo de cobre sellado. Un monocromador de haz incidente produjo radiación pura de  $\text{Cu K}\alpha_1$  ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). El intervalo angular se extendía desde unos pocos grados 2-Theta hasta varias docenas de grados 2-Theta con un tamaño de paso de  $0,017^\circ$  en  $2\theta$ .

Ejemplo 1: preparación de la Forma 2 anhidra cristalina del compuesto de fórmula (1) mediante recristalización por evaporación.

Protocolo 1: Se prepararon disoluciones de 10 mg/mL de compuesto amorfo de fórmula (1) (50 mg de sólido amorfo en 5 mL de disolvente, vial de 20 mL) a temperatura ambiente. La disolución/suspensión se dejó a la temperatura seleccionada para su evaporación casi completa (vial de 20 mL abierto).

Según el protocolo 1, como un disolvente se utilizó por separado metanol a aproximadamente 20°C, 40°C u 80°C (cada vez  $\pm 2^\circ\text{C}$ ), etanol/H<sub>2</sub>O (99/1) a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ), 2- butanona a aproximadamente 20°C, 40°C u 80°C (cada vez  $\pm 2^\circ\text{C}$ ), acetato de etilo a aproximadamente 20°C, 40°C u 80°C (cada vez  $\pm 2^\circ\text{C}$ ), o acetonitrilo a aproximadamente 20°C, 40°C u 80°C (cada vez  $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

Ejemplo 2: preparación de la Forma 2 anhidra cristalina del compuesto de fórmula (1) mediante recristalización por enfriamiento.

Protocolo 2: Se prepararon disoluciones/suspensiones de 100 mg/mL (dependiendo del disolvente utilizado) del compuesto amorfo de fórmula (1) (100 mg de sólido amorfo en 1 mL de disolvente, vial de 4 mL) a temperatura ambiente. La disolución/suspensión se calentó a continuación hasta 80°C. La última se calentó de nuevo a 80°C. A continuación, la disolución se enfrió a temperatura ambiente, 5°C o -20°C.

Según el protocolo 2, como un disolvente se utilizó por separado acetona utilizando para la etapa de enfriamiento una temperatura de aproximadamente -20°C, 5°C o 20°C (cada vez  $\pm 2^\circ\text{C}$ ) o acetato de metilo utilizando para la etapa de enfriamiento una temperatura de aproximadamente 5°C o 20°C (cada vez  $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

Ejemplo 3: preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) mediante recristalización añadiendo agua como un no disolvente.

Protocolo 3: Se prepararon disoluciones/suspensiones de 50 mg/mL (según el disolvente utilizado) del compuesto amorfo de fórmula (1) (50 mg de sólido amorfo en 1 mL de disolvente, vial de 4 mL) a temperatura ambiente. El último se mantuvo a temperatura ambiente para la adición del no disolvente (en el presente documento, agua).

Según el protocolo 3, como un disolvente se utilizó por separado MIBK a unos 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) o acetato de isobutilo a unos 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

Ejemplo 4: preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) mediante recristalización añadiendo heptano como un no disolvente.

Protocolo 4: Se prepararon disoluciones/suspensiones de 200 mg/mL (dependiendo del disolvente utilizado) del compuesto amorfo de fórmula (1) (50 mg de sólido amorfo en 250  $\mu\text{L}$  de disolvente, vial de 4 mL) a temperatura ambiente. El último se mantuvo a temperatura ambiente para la adición del no disolvente (en el presente documento, heptano). Según el protocolo 4, como un disolvente se utilizó por separado 1-butanol a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ), acetona a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) o acetato de isopropilo a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

#### Caracterización de la Forma 2 cristalina anhidrato

La Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracterizó mediante XRPD como se presenta sustancialmente en la figura 1, mediante DSC como se ilustra sustancialmente en la figura 2, y DVS como se ilustra sustancialmente en la figura 3.

Ejemplo 5: preparación de la Forma 2 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) mediante siembra.

A partir de 1 kg de sal de oxalato de éster metílico del ácido 6-(2,4-diclorofenilo)-5-(4-[1-(3-fluoro-propil)-pirrolidina-3-iloxi]-fenilo)-8,9-dihidro-7H-benzociclohepteno-2-carboxílico, como se describe en la solicitud de patente WO 2020/049153, la base libre se obtiene por adición de carbonato potásico acuoso en

MeTHF (también denominado 2-metiltetrahidrofurano). A continuación, la base libre en disolución en MeTHF se saponifica utilizando NaOH en presencia de MeOH, en condiciones bien conocidas en la técnica. Después de varios lavados en medio acuoso manteniendo el pH en el intervalo de 5,0 a 6,6, la fase orgánica (compuesta por MeTHF) se deshidrata por destilación al vacío a una temperatura de camisa de 55°C como máximo. Se introdujeron semillas de la Forma 2 anhidrato del compuesto de fórmula (1) a  $28^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , en una proporción de volumen de 5V de medio de reacción (MeTHF) con respecto al material de partida (sal oxalato descrita anteriormente), y el medio de reacción se mantuvo a  $28^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante al menos una hora bajo agitación.

A continuación, se intercambió el disolvente MeTHF con acetona, a volumen constante, bajo vacío y a una temperatura de 55°C como máximo. Durante este intercambio de disolventes, el medio de reacción se volvió turbio, lo que indicaba que se estaba iniciando la cristalización. Se siguió destilando hasta que el contenido de MeTHF fue igual o inferior al 2,0%.

El medio de reacción se calentó a 40°C-45°C, se añadió el agua purificada en una proporción de 1,3V de agua purificada por kg de material de partida (sal oxalato como se ha descrito anteriormente). El medio de reacción se enfrió bajo agitación a  $0^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante al menos 4 horas. La Forma 2 anhidrato del compuesto de fórmula (1) así obtenida se lavó con acetona y agua, se filtró y después se secó, proporcionando 0,77 kg de Forma 2 anhidrato del compuesto de fórmula (1).

En otra realización, este proceso de siembra también se implementó en una forma amorfa seca del compuesto de fórmula (1). Esta forma amorfa se solubilizó en 7,1V de MeTHF, se calentó a aproximadamente 55°C hasta su completa disolución. El medio se concentró al vacío a una temperatura de camisa de 55°C como máximo, y se realizó la siembra como se ha descrito anteriormente. El rendimiento fue superior al 95%.

Ejemplo Comparativo 6: Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

La Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se obtuvo mediante desolvatación del solvato de etanol.

La forma de solvato de etanol se obtuvo por evaporación lenta de una disolución de etanol a temperatura ambiente. A continuación, el solvato de etanol así obtenido se colocó bajo vacío a 40°C. Y a continuación, se generó la Forma 1 cristalina anhidrato mediante la desolvatación del solvato de etanol.

La Forma 1 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracterizó mediante XRPD como se presenta sustancialmente en la figura 4, mediante DSC como se ilustra sustancialmente en la figura 5, y DVS como se ilustra sustancialmente en la figura 6.

Ejemplo Comparativo 7: Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

A temperatura ambiente, se añadió lentamente un 40% en peso de agua a una disolución de 50 mg/ml del compuesto de fórmula (1) en acetona. Los cristales de la forma 3 anhidrato han aparecido después de más horas a temperatura ambiente.

La Forma 3 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se caracterizó mediante XRPD como se presenta sustancialmente en la figura 7, mediante DSC como se ilustra sustancialmente en la figura 8, y DVS como se ilustra sustancialmente en la figura 9.

Ejemplo Comparativo 8: Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1).

La Forma 4 cristalina anhidrato del compuesto de fórmula (1) se obtuvo realizando isotermas de sorción de agua mediante sorción dinámica de vapor (DVS) del solvato de DCM. Después de varias horas bajo flujo de nitrógeno (200 cm<sup>3</sup> por minuto) a 25°C, y a continuación 2 ciclos consecutivos de sorción/desorción de agua a 25°C de 0% hasta 95% de humedad relativa, se obtuvo la Forma 4 anhidrato del compuesto de fórmula (1).

Ejemplo Comparativo 9: solvato de etanol del compuesto de fórmula (1).

El solvato de etanol se obtuvo por disolución a 40°C (50 mg/mL) en etanol y enfriamiento a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). La estequiometría del solvato de etanol es de 1 molécula de disolvente por molécula de compuesto de fórmula (1).

Los diagramas XRPD del solvato de etanol se presentan sustancialmente en la Figura 13a y la Figura 13b.

Ejemplo Comparativo 10: solvato de acetona del compuesto de fórmula (1).

El solvato de acetona se obtuvo por evaporación lenta de una disolución saturada a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). Su estequiometría es de 1,5 moléculas de disolvente por 1 molécula de compuesto de fórmula (1).

Los diagramas XRPD del solvato de acetona se presentan sustancialmente en la Figura 14a y la Figura 14b.

Ejemplo Comparativo 11: solvato de butanol del compuesto de fórmula (1).

El solvato de butanol se obtuvo enfriando una disolución de 20 mg/mL a -20°C. El último es un heterosolvato (1:2 :1 agua:butanol : compuesto de fórmula (1)).

Los diagramas XRPD del solvato de butanol se presentan sustancialmente en la Figura 15a y la Figura 15b.

Ejemplo Comparativo 12: solvato de DCM del compuesto de fórmula (1).

Se preparó una disolución del compuesto de fórmula (1) a 2,5 vol en DCM a temperatura ambiente. A continuación, la disolución se evaporó lentamente a 5°C.

El diagrama XRPD del disolvente DCM se presenta sustancialmente en la Figura 16.

Ejemplo Comparativo 13: solvato de THF del compuesto de fórmula (1).

Se preparó una disolución del compuesto de fórmula (1) a 400 mg/ml en THF a 40°C. A continuación, la disolución se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación magnética.

El diagrama XRPD del solvato de THF se presenta sustancialmente en la Figura 17.

Ejemplo Comparativo 14: solvato de 2-propanol del compuesto de fórmula (1).

El solvato de 2-propanol se obtuvo a partir de la evaporación de una mezcla de disolvente 2-propanol/agua (99/1) a aproximadamente 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). La estequiometría del solvato de 2-propanol es de 1 molécula de disolvente por molécula de compuesto de fórmula (1).

El diagrama XRPD del solvato de 2-propanol se presenta sustancialmente en la Figura 18.

Ejemplo Comparativo 15: solvato de MTBE del compuesto de fórmula (1).

El solvato de MTBE se obtuvo mediante liberación lenta de agua en una disolución de 50 mg/mL por difusión en fase de vapor a unos 20°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

El diagrama XRPD del solvato de MTBE se presenta sustancialmente en la Figura 19.

Ejemplo Comparativo 16: solvato de 1,4-dioxano del compuesto de fórmula (1).

El solvato de 1,4-dioxano se obtuvo enfriando una disolución de 100 mg/mL a -20°C.

Los diagramas XRPD del solvato de 1,4 dioxano se presentan sustancialmente en la Figura 20a y la Figura 20b.

Como se ha explicado anteriormente, los inventores han demostrado que la Forma 2 del compuesto de fórmula (1) es termodinámicamente más estable en comparación con las diversas formas identificadas anteriormente, bajo temperatura ambiente y presión ambiental.

La forma 2 anhidrato presenta además la ventaja de no ser higroscópica y de que no se convierte en otra forma cristalina tras la exposición a la humedad. Además, la exposición a variaciones de temperatura no altera la estructura cristalina antes de su fusión. Debería señalarse además que una vez obtenida la Forma 2 anhidrato, ha sido imposible recrystallizar la Forma 1 anhidrato añadiendo cristales de siembra, demostrando de ese modo la estabilidad de los cristales de la Forma 2 anhidrato.

En cuanto a los solvatos, en condiciones ambientales de temperatura y presión, todos los solvatos son inestables.