FORMA DE SAL Y FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO DE BIFENILO COMO INMUNOMODULADOR Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención pertenece al campo de la química farmacéutica y se refiere particularmente a una forma de sal y a una forma cristalina de un compuesto de bifenilo que sirve como inmunomodulador, y a un método de preparación del mismo, así como al uso de la forma de sal y de la forma cristalina en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con la inmunomodulación.

ANTECEDENTES

La inmunoterapia antitumoral es un nuevo método de tratamiento que estimula el sistema inmunitario del cuerpo humano para mejorar la inmunidad antitumoral, inhibiendo o eliminando así las células tumorales. Después de más de un siglo de investigación, se han logrado avances innovadores en este método. En 2013, la revista Science se refirió a la inmunoterapia antitumoral como el mayor de los diez avances científicos más importantes del año (Couzin-Frankel J., **2013**, *Science*, 342: 1432-1433), y se ha convertido en una de las áreas más prometedoras en el tratamiento antitumoral.

En comparación con las células normales, las células tumorales presentan diversos cambios genéticos y epigenéticos. El sistema inmunitario puede distinguirlas gracias a los antígenos de superficie producidos por las células tumorales, lo que desencadena una respuesta inmunitaria antitumoral. En el proceso de inmunidad antitumoral de los linfocitos T, después de ser activados por señales de reconocimiento de antígenos mediadas por los receptores de linfocitos T (TCR), los linfocitos T regulan los efectos de los linfocitos T a través de una combinación de señales coestimuladoras y coinhibidoras, incluidos los receptores de la inhibición de señales inhibidoras como el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4), la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), el supresor del dominio V de la inmunoglobulina de activación de linfocitos T (VISTA), la proteína 3 que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de linfocitos T (TIM3) y el gen 3 de activación de los linfocitos (LAG3), así como los receptores de la activación de señales estimuladoras como CD28, CD134 (OX40), la proteína relacionada con TNFR inducida por

glucocorticoides (GITR), CD137, CD27 y HVEM (Mellman I., Coukos G., Dranoff G., **2011**, *Nature*, 480: 480-489). En condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunitario participan en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos, previniendo enfermedades autoinmunes y evitando la sobreactivación de la respuesta inmunitaria que lleva al daño tisular. Sin embargo, las células tumorales pueden inhibir la activación de los linfocitos T en los puntos de control inmunitario para escapar de la eliminación inmunitaria. Por lo tanto, es necesario activar señales coestimuladoras ("pisar el acelerador") e inhibir señales coestimuladoras ("soltar el freno") para reactivar los linfocitos T para que ataquen las células tumorales, logrando así la inmunoterapia antitumoral.

La PD-1, una glicoproteína transmembrana de tipo 1 que consiste en 288 aminoácidos, pertenece a la familia de CD28 y se expresa en linfocitos T activados, linfocitos B y células de la médula ósea. La estructura molecular de PD-1 consta de una región extracelular con una estructura similar a la de la inmunoglobulina (Ig) V (aminoácidos 35-145), una región transmembrana y una cola citoplasmática con una función de conexión de péptido señal, y la región extracelular se une a un ligando para desempeñar un papel importante (Cheng X., Veverka V., Radhakrishnan A., *et al*. **2013**, *J. Biol. Chem*., 288: 11771-11785). El ligando 1 de la proteína de muerte programada (PD-L1), uno de los ligandos de la PD-1, pertenece a la familia de B7 y se expresa de manera sostenida en diversas células tumorales, linfocitos T, células presentadoras de antígenos (APC) y varias células no hematopoyéticas. El PD-L1 también es una glicoproteína transmembrana de tipo 1 y consta de 290 aminoácidos. La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede inhibir la activación de los linfocitos T, que es vital para mantener la tolerancia inmunitaria en un organismo normal. Sin embargo, en las células tumorales y durante las infecciones virales, la PD-1 muestra una alta expresión por inducción en los linfocitos T, y la regulación al alza de la expresión del PD-L1 hace que la vía de señalización de PD-1 se active continuamente para inhibir la proliferación de linfocitos T, lo que conduce al escape inmunitario de las células tumorales y los patógenos (Fuller M.J., Callendret B., Zhu B., *et al*. **2013**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*., 110: 15001-15006; Dolan D.E., Gupta S., **2014**, *Cancer Control*, 21: 231-237; Chen L., Han X., **2015**, *J. Clin. Invest*., 125: 3384-3391; Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D., **2015**, *J. Clin. Oncol*., 33: 1974-1982). Varios fármacos de anticuerpos frente a PD-1 y PD-L1 que se han presentado en los últimos años han demostrado plenamente que bloquear las interacciones PD-1/PD-L1 es un enfoque terapéutico muy eficaz en la inmunoterapia

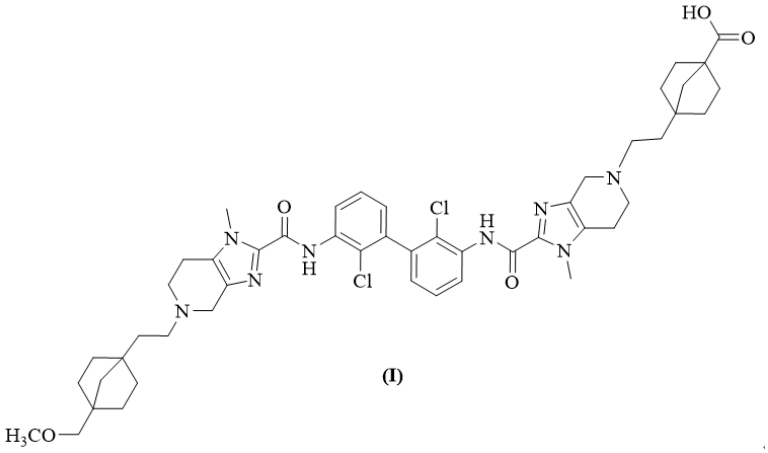
antitumoral y en varias otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.

Las investigaciones han demostrado que el PD-L1 puede interactuar con CD80, inhibiendo la unión del PD-L1 a la PD-1 y la activación de los linfocitos T. Por lo tanto, la activación inmunitaria causada por el bloqueo de la interacción CD80/PD-L1 también puede promover el aumento de la actividad de los linfocitos T, proporcionando así nuevas oportunidades terapéuticas para enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario (Sugiura D., Maruhashi T., Okazaki Il-Mi, *et al*. **2019**, *Science*, 364: 558-566).

Hasta la fecha, se han logrado avances importantes en los fármacos de anticuerpos que tienen como diana a PD-1/PD-L1. Sin embargo, los fármacos de anticuerpos, debido a su gran peso molecular, tienen una permeabilidad tisular relativamente baja, lo que potencialmente afecta su eficacia en el tratamiento de tumores sólidos. Además, los fármacos de anticuerpos tienen una fuerte inmunogenicidad, lo que puede provocar efectos secundarios graves asociados con el sistema inmunitario. Además, los fármacos de anticuerpos deben administrarse mediante inyección, lo que puede causar problemas como el cumplimiento del tratamiento. Los inmunomoduladores de molécula pequeña tienen ciertas ventajas sobre los fármacos de anticuerpos, incluidos diferentes mecanismos moleculares, mejor permeabilidad tisular, disponibilidad oral, capacidad de ajustar las propiedades farmacológicas para minimizar los efectos secundarios, etc. Además, los inhibidores de molécula pequeña tendrán la ventaja de ser más económicos.

BREVE DESCRIPCIÓN

La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (**I**) o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable.



(I)

El compuesto representado por la fórmula (**I**) se describe en la patente

CN202180004723.7, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (**I**) descrita en la presente invención se prepara a partir del compuesto representado por la fórmula (**I**) y un compuesto alcalino, y el compuesto alcalino incluye una base inorgánica o una base orgánica.

En algunas realizaciones de la presente invención, la base inorgánica se selecciona de entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de litio, carbonato de sodio y bicarbonato de sodio.

En algunas realizaciones de la presente invención, la base inorgánica es preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

En algunas realizaciones de la presente invención, la base inorgánica es más preferentemente hidróxido de sodio.

En algunas realizaciones de la presente invención, la base orgánica se selecciona de entre meglumina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, terc-butilamina, un aminoácido alcalino, dietilamina, trietilamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina y *N*-metilbencilamina.

En algunas realizaciones de la presente invención, la base orgánica es preferentemente meglumina.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (**I**) y el compuesto alcalino forman la sal en una proporción de 1:2-2:1, preferentemente 1:1.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (**I**) descrita en la presente invención se prepara a partir del compuesto representado por la fórmula (**I**) y un compuesto ácido, y el compuesto ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido inorgánico se selecciona de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico y ácido nítrico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido inorgánico es preferentemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido inorgánico es preferentemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido inorgánico es más preferentemente ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido orgánico se selecciona de entre ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido *L*-canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido *L*-tartárico, ácido cítrico, ácido *L*-málico, un aminoácido ácido, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico y ácido glicólico.

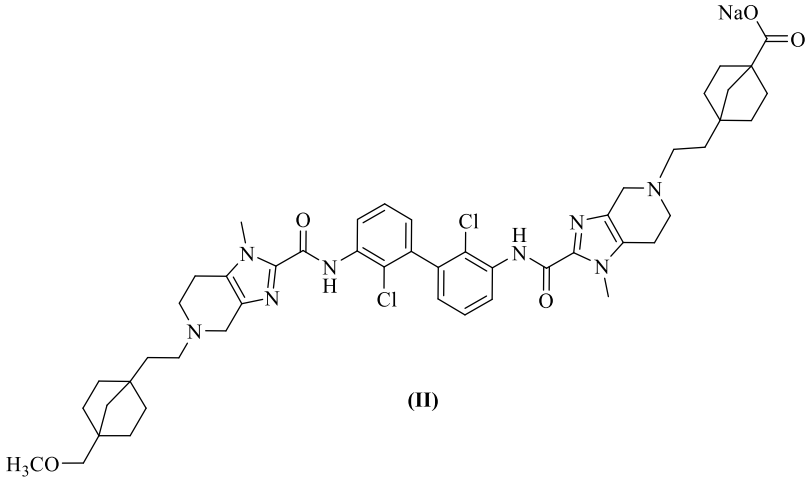
En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido orgánico es preferentemente ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido *L*-canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido *L*-tartárico, ácido cítrico o ácido *L*-málico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido orgánico es más preferentemente ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido cítrico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el ácido orgánico es más preferentemente ácido maleico.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (**I**) y el compuesto ácido forman la sal en una proporción de 1:2-2:1, preferentemente 1:2.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio), y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 8,11±0,2°, 9,39±0,2° y 11,88±0,2°,



(II)

.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,78±0,2°, 8,11±0,2°, 9,39±0,2°, 11,30±0,2°, 11,88±0,2°,

12,43±0,2°, 13,35±0,2°, 16,31±0,2°, 18,36±0,2°, 18,85±0,2° y 20,33±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,78±0,2°, 8,11±0,2°, 9,39±0,2°, 11,30±0,2°, 11,88±0,2°, 12,43±0,2°, 13,01±0,2°, 13,35±0,2°, 15,29±0,2°, 16,31±0,2°, 16,66±0,2°, 18,07±0,2°, 18,36±0,2°, 18,85±0,2° y 20,33±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,78±0,2°, 8,11±0,2°, 9,39±0,2°, 11,30±0,2°, 11,88±0,2°, 12,43±0,2°, 13,01±0,2°, 13,35±0,2°, 15,29±0,2°, 16,31±0,2°, 16,66±0,2°, 17,23±0,2°, 18,07±0,2°, 18,36±0,2°, 18,85±0,2°, 20,33±0,2°, 21,36±0,2°, 22,70±0,2°, 23,65±0,2°, 24,56±0,2°, 24,78±0,2°, 25,83±0,2°, 26,62±0,2°, 27,29±0,2°, 27,65±0,2°, 28,34±0,2°, 29,41±0,2°, 32,32±0,2°, 33,13±0,2° y 34,60±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 1.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis de patrones de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,78	15,28798	50,1	**2**	8,11	10,92360	91,3
3	9,39	9,43818	100,0	**4**	11,30	7,86349	40,9
5	11,88	7,48606	91,8	**6**	12,43	7,15875	40,6
7	13,01	6,84586	31,7	**8**	13,35	6,67381	39,2
9	15,29	5,84216	32,6	**10**	16,31	5,48445	66,6
11	16,66	5,37512	30,8	**12**	17,23	5,20012	25,5
13	18,07	4,96586	37,3	**14**	18,36	4,89037	44,7

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
15	18,85	4,76873	49,7	**16**	20,33	4,43390	38,2
17	21,36	4,23051	23,7	**18**	22,70	3,99292	21,0
19	23,65	3,83987	20,7	**20**	24,56	3,70653	27,1
21	24,78	3,67522	26,9	**22**	25,83	3,53544	27,1
23	26,62	3,43812	21,2	**24**	27,29	3,36001	18,9
25	27,65	3,32025	19,3	**26**	28,34	3,24524	14,6
27	29,41	3,13780	14,0	**28**	32,32	2,88153	12,8
29	33,13	2,81852	14,2	**30**	34,60	2,71275	11,2

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 25-130 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

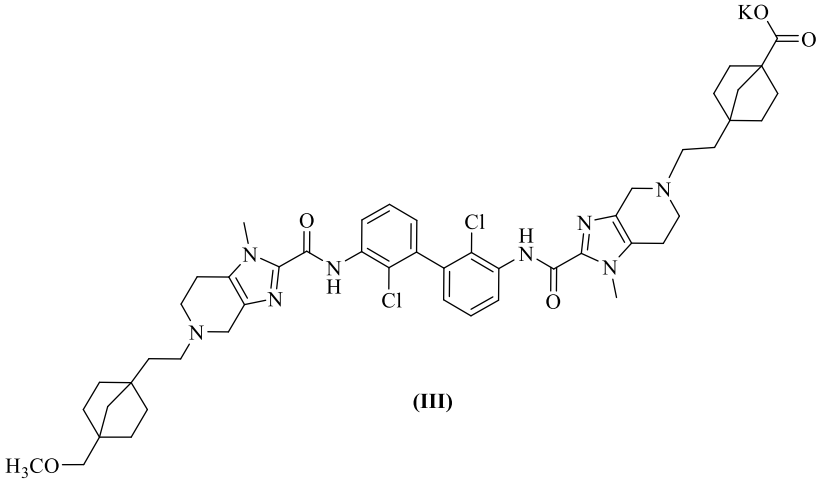
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente tiene picos endotérmicos a 187±3 °C y 283±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente en la FIG. 2.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal sódica) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 9,6 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio) descrita anteriormente en la FIG. 3.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio), y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 8,08±0,2°, 9,42±0,2° y 11,94±0,2°,



(III)

.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 8,08±0,2°, 9,42±0,2°, 11,94±0,2° y 16,27±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,81±0,2°, 8,08±0,2°, 8,53±0,2°, 9,42±0,2°, 11,15±0,2°, 11,94±0,2°, 12,34±0,2°, 13,08±0,2°, 16,27±0,2°, 18,26±0,2°, 18,78±0,2°, 20,08±0,2° y 24,94±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,81±0,2°, 8,08±0,2°, 8,53±0,2°, 9,42±0,2°, 11,15±0,2°, 11,94±0,2°, 12,34±0,2°, 13,08±0,2°, 15,18±0,2°, 15,45±0,2°, 16,27±0,2°, 16,66±0,2°, 17,21±0,2°, 17,47±0,2°, 17,93±0,2°, 18,26±0,2°, 18,78±0,2°, 20,08±0,2°, 21,22±0,2°, 22,38±0,2°, 23,58±0,2°, 24,24±0,2°, 24,51±0,2°, 24,94±0,2°, 25,70±0,2°, 26,56±0,2°, 27,57±0,2°, 29,71±0,2°, 30,91±0,2°, 32,23±0,2°, 32,94±0,2° y 34,21±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 4.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto

representado por la fórmula (III) (sal de potasio)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,81	15,21911	36,4	**2**	8,08	10,95886	100,0
3	8,53	10,38908	31,4	**4**	9,42	9,41211	94,3
5	11,15	7,96400	35,3	**6**	11,94	7,44550	92,1
7	12,34	7,21126	31,4	**8**	13,08	6,80535	32,2
9	15,18	5,88161	24,3	**10**	15,45	5,78399	24,3
11	16,27	5,49736	60,9	**12**	16,66	5,37512	23,5
13	17,21	5,20781	20,9	**14**	17,47	5,13192	20,5
15	17,93	5,00454	29,2	**16**	18,26	4,91754	36,9
17	18,78	4,78479	39,7	**18**	20,08	4,48666	35,6
19	21,22	4,25546	16,7	**20**	22,38	4,04619	15,6
21	23,58	3,85196	17,2	**22**	24,24	3,75174	17,8
23	24,51	3,71398	19,1	**24**	24,94	3,65348	29,7
25	25,70	3,55226	23,9	**26**	26,56	3,44600	17,2
27	27,57	3,32899	17,0	**28**	29,71	3,10877	11,5
29	30,91	2,99864	10,0	**30**	32,23	2,88886	11,3
31	32,94	2,83345	11,6	**32**	34,21	2,74012	10,4

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 25-115 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 191±3 °C.

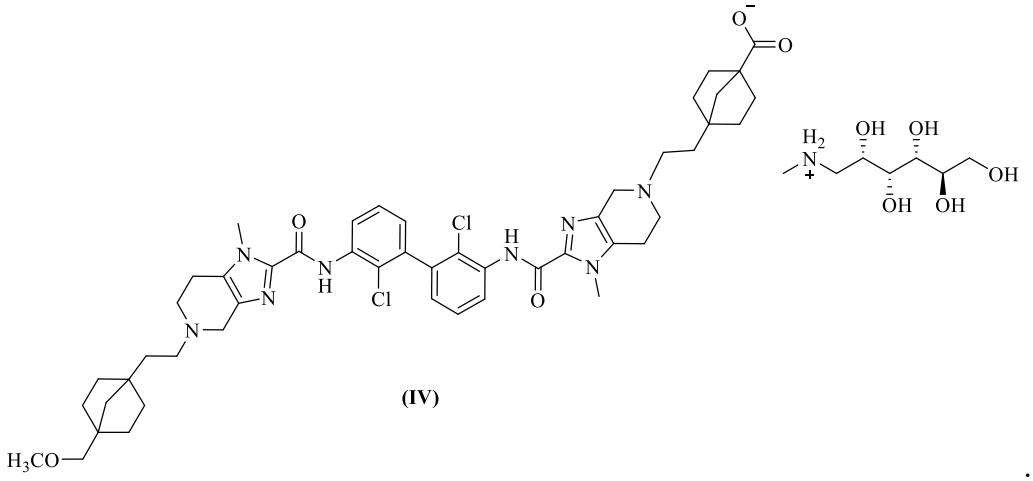
En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente en la FIG. 5.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la

fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 11,1 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio) descrita anteriormente en la FIG. 6.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina), y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 4,98 ± 0,2°,



(IV)

.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 3,43±0,2°, 4,98±0,2° y 6,43±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 3,43±0,2°, 4,98±0,2°, 6,43±0,2°, 8,41±0,2° y 8,91±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 3,43±0,2°, 4,98±0,2°, 6,43±0,2°, 8,41±0,2°, 8,91±0,2°, 12,82±0,2°, 16,72±0,2° y 19,81±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 7.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	3,43	25,72528	41,5	**2**	4,98	17,73770	100,0
3	6,43	13,76305	40,9	**4**	8,41	10,53399	34,1
5	8,91	9,94838	33,5	**6**	12,82	6,94233	25,7
7	16,72	5,35461	25,9	**8**	19,81	4,54656	21,0

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 60 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

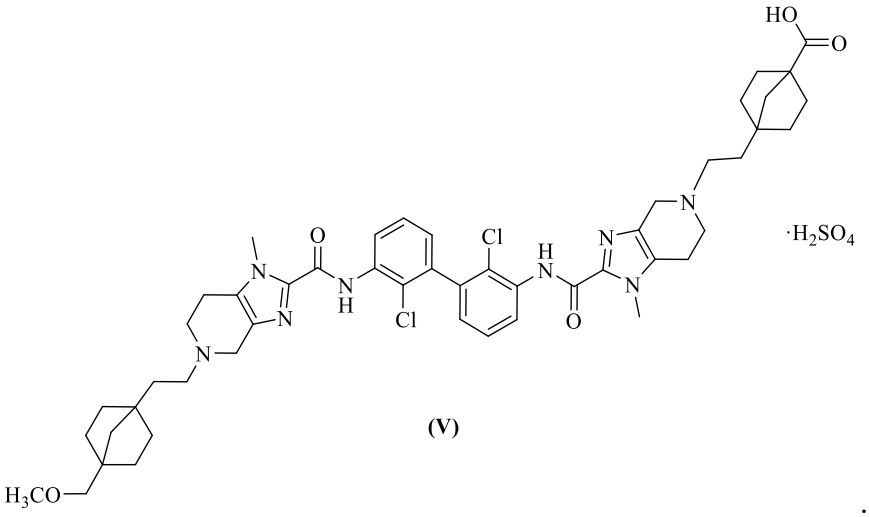
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 170±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente en la FIG. 8.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 8,0 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 180 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina) descrita anteriormente en la FIG. 9.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,31±0,2°,



(V)

.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,31±0,2° y 15,83±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,31±0,2°, 7,94±0,2° y 15,83±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,31±0,2°, 7,94±0,2°, 10,65±0,2°, 15,83±0,2°, 17,26±0,2°, 17,44±0,2°, 18,45±0,2°, 20,59±0,2°, 21,88±0,2°, 23,88±0,2°, 26,75±0,2° y 29,21±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 10.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,31	16,64422	100,0	**2**	7,94	11,15696	35,6
3	10,65	8,33233	22,1	**4**	15,83	5,64828	46,8
5	17,26	5,19245	25,9	**6**	17,44	5,13940	25,1
7	18,45	4,86686	23,3	**8**	20,59	4,37977	19,7
9	21,88	4,13377	20,6	**10**	23,88	3,80604	19,0
11	26,75	3,42248	15,5	**12**	29,21	3,15708	12,8

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 62 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

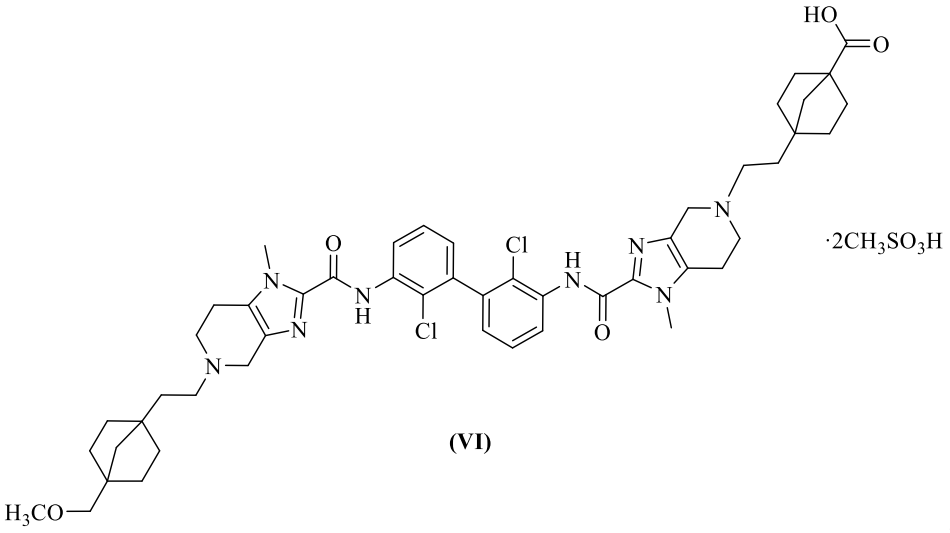
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente puede tener una señal endotérmica después de los 240 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente en la FIG. 11.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 4,8 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 200 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato) descrita anteriormente en la FIG. 12.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 9,01±0,2° y 17,48±0,2°,



(VI)

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,14±0,2°, 9,01±0,2°, 15,71±0,2°, 16,72±0,2° y 17,48±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,14±0,2°, 9,01±0,2°, 13,15±0,2°, 15,71±0,2°, 16,72±0,2° y 17,48±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,14±0,2°, 9,01±0,2°, 13,15±0,2°, 14,07±0,2°, 14,70±0,2°, 15,08±0,2°, 15,71±0,2°, 16,72±0,2°, 17,48±0,2°, 22,67±0,2° y 24,45±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 13.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,14	17,19536	89,8	**2**	9,01	9,83339	100,0
3	13,15	6,77197	78,9	**4**	14,07	6,33763	75,8
5	14,70	6,07150	75,2	**6**	15,08	5,92162	75,8
7	15,71	5,68969	82,6	**8**	16,72	5,35461	83,3
9	17,48	5,12818	95,2	**10**	22,67	3,99730	64,7
11	24,45	3,72146	61,3				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrito anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 60 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

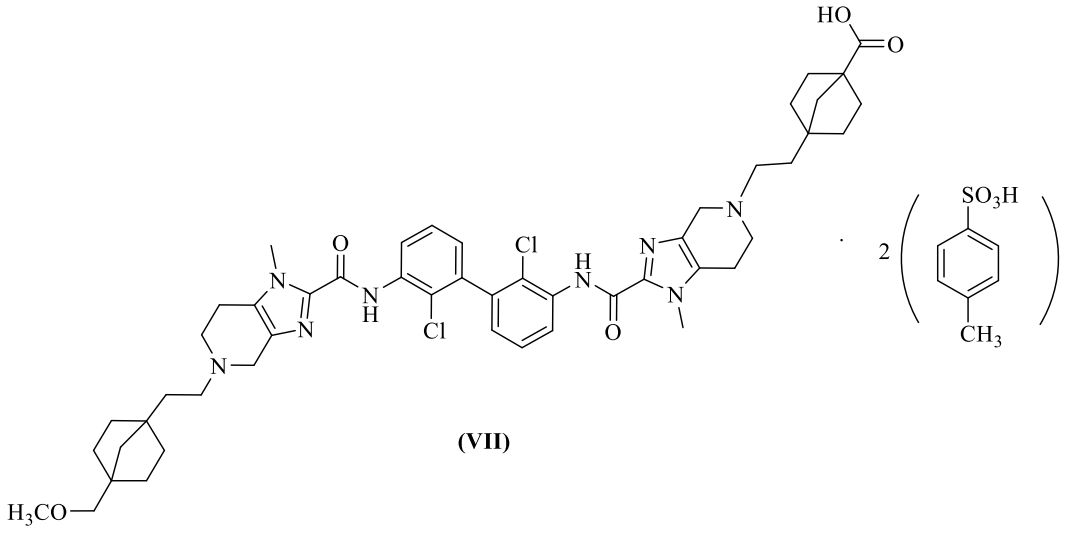
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 190±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrito anteriormente en la FIG. 14.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrito anteriormente tiene una pérdida de peso del 6,4 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 220 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato) descrito anteriormente en la FIG. 15.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,52±0,2° y 14,12±0,2°,



(VII)

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,52±0,2°, 6,20±0,2°, 14,12±0,2° y 18,01±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,52±0,2°, 6,20±0,2°, 9,42±0,2°, 11,14±0,2°, 11,55±0,2°, 12,45±0,2°, 12,93±0,2°, 14,12±0,2°, 15,99±0,2°, 17,17±0,2° y 18,01±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,52±0,2°, 6,20±0,2°, 9,42±0,2°, 11,14±0,2°, 11,55±0,2°, 12,45±0,2°, 12,93±0,2°, 14,12±0,2°, 15,99±0,2°, 17,17±0,2°, 18,01±0,2°, 20,56±0,2°, 22,62±0,2°, 25,37±0,2° y 25,98±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 16.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto

representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,52	16,01274	84,5	**2**	6,20	14,25620	78,6
3	9,42	9,41211	64,9	**4**	11,14	7,97327	63,9
5	11,55	7,69585	66,5	**6**	12,45	7,14390	63,9
7	12,93	6,88687	62,9	**8**	14,12	6,31454	100,0
9	15,99	5,59404	62,9	**10**	17,17	5,21940	63,4
11	18,01	4,98336	77,5	**12**	20,56	4,38780	55,4
13	22,62	4,00610	44,4	**14**	25,37	3,59512	41,1
15	25,98	3,51714	42,3				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrito anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 48 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 218±3 °C.

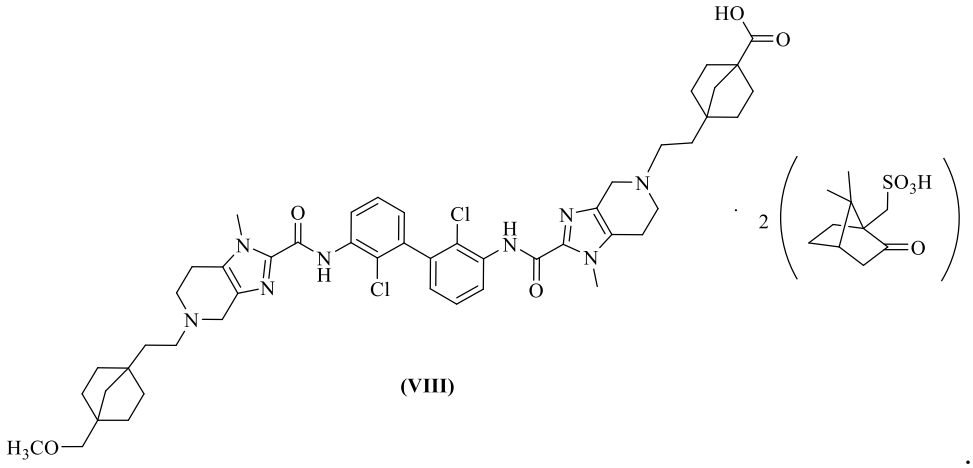
En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente en la FIG. 17.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrito anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,4 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 160 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato) descrita anteriormente en la FIG. 18.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) y un patrón de difracción de

rayos X en polvo de la forma cristalina con picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,39±0,2° y 12,61±0,2°,



(VIII)

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,39±0,2°, 12,61±0,2°, 13,18±0,2°, 13,82±0,2°, 14,46±0,2° y 16,21±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,39±0,2°, 9,05±0,2°, 11,39±0,2°, 12,61±0,2°, 13,18±0,2°, 13,82±0,2°, 14,46±0,2°, 15,67±0,2°, 16,21±0,2°, 16,72±0,2°, 17,51±0,2° y 17,97±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,39±0,2°, 9,05±0,2°, 11,39±0,2°, 12,61±0,2°, 13,18±0,2°, 13,82±0,2°, 14,46±0,2°, 15,67±0,2°, 16,21±0,2°, 16,72±0,2°, 17,51±0,2°, 17,97±0,2°, 19,36±0,2°, 20,29±0,2°, 23,05±0,2°, 23,84±0,2°, 24,53±0,2°, 25,35±0,2°, 26,40±0,2° y 27,54±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 19.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis de patrones de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII)

(*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,39	20,11842	100,0	**2**	9,05	9,79096	42,1
3	11,39	7,80087	39,1	**4**	12,61	7,05606	82,9
5	13,18	6,75871	52,3	**6**	13,82	6,44976	71,7
7	14,46	6,16855	57,3	**8**	15,67	5,70363	44,9
9	16,21	5,51903	53,0	**10**	16,72	5,35461	46,0
11	17,51	5,12073	45,6	**12**	17,97	4,99393	42,5
13	19,36	4,64724	27,3	**14**	20,29	4,44214	28,7
15	23,05	3,93478	23,6	**16**	23,84	3,81196	25,4
17	24,53	3,71025	25,9	**18**	25,35	3,59859	23,8
19	26,40	3,46508	25,7	**20**	27,54	3,33192	22,3

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 56 °C que corresponde a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 238±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra se obtiene un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente en la FIG. 20.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,4 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra se obtiene un perfil de

TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente en la FIG. 21.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 12,52±0,2°, 13,73±0,2° y 16,09±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,44±0,2°, 12,52±0,2°, 13,73±0,2°, 16,09±0,2° y 16,79±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,44±0,2°, 8,38±0,2°, 12,52±0,2°, 13,73±0,2°, 15,67±0,2°, 16,09±0,2°, 16,79±0,2° y 17,98±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,44±0,2°, 8,38±0,2°, 9,45±0,2°, 11,22±0,2°, 12,52±0,2°, 13,73±0,2°, 15,67±0,2°, 16,09±0,2°, 16,79±0,2°, 17,98±0,2°, 18,49±0,2°, 19,53±0,2°, 20,15±0,2°, 20,94±0,2°, 22,75±0,2°, 24,40±0,2°, 24,93±0,2°, 26,27±0,2°, 27,45±0,2°, 29,01±0,2° y 31,90±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 22.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,44	19,88114	77,0	**2**	8,38	10,56675	50,2
3	9,45	9,38618	48,2	**4**	11,22	7,91799	43,0
5	12,52	7,10703	100,0	**6**	13,73	6,49210	89,7
7	15,67	5,70363	58,4	**8**	16,09	5,55848	87,1
9	16,79	5,33427	76,1	**10**	17,98	4,99040	63,6
11	18,49	4,85685	47,1	**12**	19,53	4,60819	45,2
13	20,15	4,47265	35,3	**14**	20,94	4,31148	41,2
15	22,75	3,98419	29,0	**16**	24,40	3,72898	37,7
17	24,93	3,65528	36,0	**18**	26,27	3,48116	34,7
19	27,45	3,34221	32,4	**20**	29,01	3,17663	22,8
21	31,90	2,91540	19,8				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 65 °C que corresponde a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 215±3 °C.

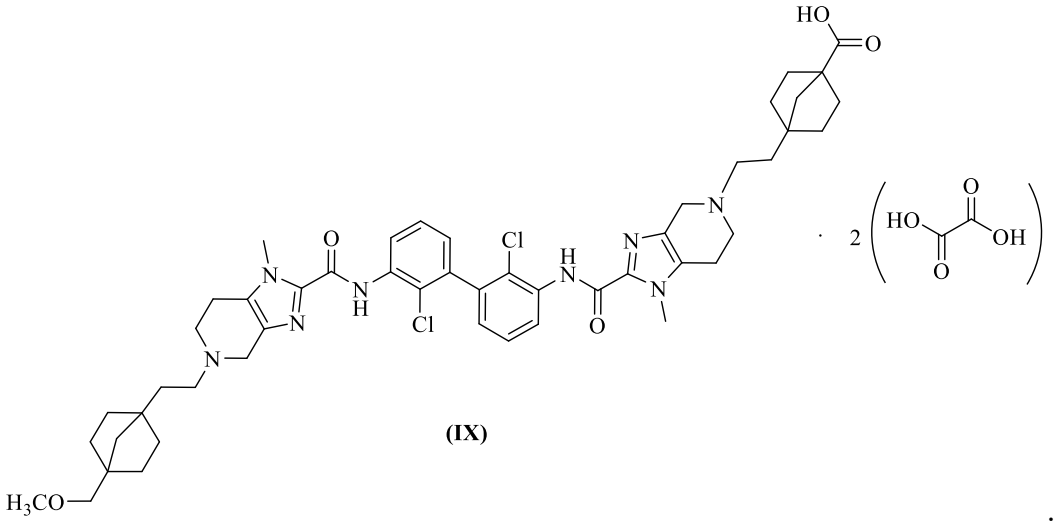
En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente en la FIG. 23.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 5,3 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 180 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-

canforsulfonato) descrita anteriormente en la FIG. 24.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 9,59±0,2° y 15,49±0,2°,



(IX)

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 7,73±0,2°, 9,59±0,2°, 10,20±0,2°, 14,06±0,2° y 15,49±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,09±0,2°, 7,73±0,2°, 9,59±0,2°, 10,20±0,2°, 11,65±0,2°, 14,06±0,2°, 15,49±0,2°, 16,45±0,2°, 16,93±0,2°, 17,50±0,2° y 20,31±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,09±0,2°, 7,73±0,2°, 9,59±0,2°, 10,20±0,2°, 11,65±0,2°, 14,06±0,2°, 15,49±0,2°, 15,91±0,2°, 16,45±0,2°, 16,93±0,2°, 17,50±0,2°, 18,36±0,2°, 19,31±0,2°, 19,78±0,2°, 20,31±0,2°, 21,08±0,2°, 22,18±0,2°, 22,93±0,2°, 23,97±0,2°, 24,86±0,2°, 25,86±0,2°, 26,71±0,2°, 28,29±0,2°, 31,53±0,2°, 32,64±0,2° y 33,44±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 25.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	5,09	17,37243	59,1	**2**	7,73	11,45840	67,5
3	9,59	9,24614	100,0	**4**	10,20	8,70367	69,0
5	11,65	7,62742	57,8	**6**	14,06	6,34343	69,4
7	15,49	5,76964	85,9	**8**	15,91	5,62102	42,5
9	16,45	5,44185	57,8	**10**	16,93	5,29008	57,4
11	17,50	5,12446	55,2	**12**	18,36	4,89037	31,5
13	19,31	4,65940	47,6	**14**	19,78	4,55236	33,2
15	20,31	4,43939	51,3	**16**	21,08	4,28327	35,9
17	22,18	4,08028	30,2	**18**	22,93	3,95396	25,9
19	23,97	3,79230	42,9	**20**	24,86	3,66431	24,7
21	25,86	3,53210	31,5	**22**	26,71	3,42716	22,7
23	28,29	3,25077	22,7	**24**	31,53	2,94583	15,4
25	32,64	2,85674	14,9	**26**	33,44	2,79598	14,4

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 41 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene picos endotérmicos a 195±3 °C y 222±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente en la FIG. 26.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis

termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 3,7 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 140 °C, y una pérdida de peso del 16,2 % en el proceso de 140-270 °C, que puede corresponder al proceso de eliminación de ácido oxálico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente en la FIG. 27.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,44±0,2°, 11,31±0,2° y 15,26±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,44±0,2°, 11,31±0,2°, 13,70±0,2°, 15,26±0,2°, 16,98±0,2° y 17,85±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,44±0,2°, 11,31±0,2°, 13,70±0,2°, 15,26±0,2°, 16,98±0,2°, 17,85±0,2°, 19,98±0,2°, 21,24±0,2°, 22,16±0,2°, 24,23±0,2° y 28,34±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 28.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,44	16,24383	91,5	**2**	11,31	7,85449	100,0
3	13,70	6,50431	69,0	**4**	15,26	5,85197	87,2
5	16,98	5,27421	58,4	**6**	17,85	5,02590	52,0
7	19,98	4,50928	44,1	**8**	21,24	4,25295	44,1
9	22,16	4,08487	44,6	**10**	24,23	3,75365	34,6
11	28,34	3,24524	31,2				

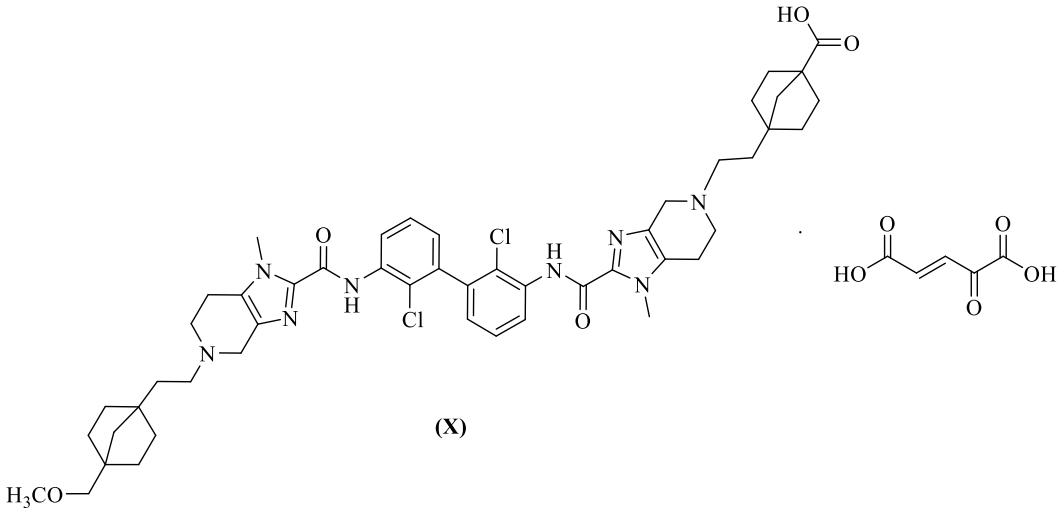
En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene picos endotérmicos a 214±3 °C y 221±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente en la FIG. 29.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 1,6 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C y una pérdida de peso del 19,6 % en el proceso de 100-260 °C, que puede corresponder al proceso de eliminación de ácido oxálico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato) descrita anteriormente en la FIG. 30.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,59±0,2° y 5,90±0,2°,



(X)

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,59±0,2°, 5,90±0,2°, 11,27±0,2° y 16,50±0,2°.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,59±0,2°, 5,90±0,2°, 8,42±0,2°, 8,90±0,2°, 9,97±0,2°, 11,27±0,2°, 11,80±0,2°, 13,08±0,2°, 14,08±0,2°, 14,90±0,2°, 15,30±0,2°, 16,25±0,2°, 16,50±0,2°, 16,94±0,2°, 17,31±0,2°, 17,85±0,2°, 18,70±0,2°, 19,24±0,2°, 19,85±0,2°, 21,47±0,2°, 21,92±0,2°, 22,31±0,2°, 22,98±0,2°, 24,51±0,2°, 25,23±0,2°, 25,69±0,2°, 26,33±0,2°, 27,02±0,2°, 28,55±0,2°, 30,49±0,2° y 31,47±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 31.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,59	15,82513	100,0	**2**	5,90	14,98292	66,4

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
3	8,42	10,51769	29,2	**4**	8,90	9,96295	28,5
5	9,97	8,89645	27,8	**6**	11,27	7,88158	36,9
7	11,80	7,53534	28,7	**8**	13,08	6,80535	29,9
9	14,08	6,33184	28,9	**10**	14,90	5,99301	33,7
11	15,30	5,83726	28,0	**12**	16,25	5,50601	26,1
13	16,50	5,42501	31,6	**14**	16,94	5,28611	25,2
15	17,31	5,17718	22,6	**16**	17,85	5,02590	24,8
17	18,70	4,80422	21,8	**18**	19,24	4,67469	23,9
19	19,85	4,53790	28,0	**20**	21,47	4,20832	14,2
21	21,92	4,12671	16,0	**22**	22,31	4,05749	16,7
23	22,98	3,94541	16,0	**24**	24,51	3,71398	19,9
25	25,23	3,61434	13,4	**26**	25,69	3,55396	14,7
27	26,33	3,47310	14,6	**28**	27,02	3,39168	19,9
29	28,55	3,22335	11,5	**30**	30,49	3,03590	10,8
31	31,47	2,95134	10,3				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 71 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 197±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente en la FIG. 32.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 4,0 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C y una pérdida de peso del 8,1 %

en el proceso de 100-270 °C, que puede corresponder al proceso de eliminación de ácido fumárico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente en la FIG. 33.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,51±0,2° y 11,18±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,51±0,2°, 11,18±0,2°, 14,17±0,2°, 15,84±0,2°, 16,66±0,2°, 17,64±0,2° y 19,70±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,51±0,2°, 11,18±0,2°, 14,17±0,2°, 15,84±0,2°, 16,66±0,2°, 17,64±0,2°, 19,01±0,2°, 19,70±0,2°, 22,29±0,2°, 24,30±0,2° y 26,31±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 34.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	5,51	16,05080	100,0	**2**	11,18	7,94553	28,3
3	14,17	6,29162	21,8	**4**	15,84	5,64372	20,9
5	16,66	5,37512	22,2	**6**	17,64	5,08381	20,9

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
7	19,01	4,73064	19,8	**8**	19,70	4,56983	23,7
9	22,29	4,06202	13,1	**10**	24,30	3,74412	15,5
11	26,31	3,47632	15,0				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 53 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

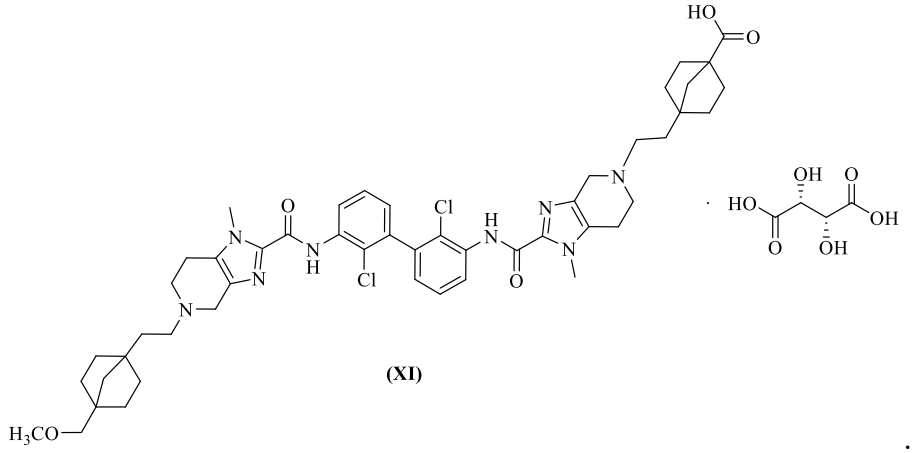
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 193±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente en la FIG. 35.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 4,2 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 120 °C y una pérdida de peso del 11,7 % en el proceso de 120-270 °C, que puede corresponder al proceso de eliminación de ácido fumárico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato) descrita anteriormente en la FIG. 36.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,51±0,2°, 8,42±0,2°, 11,10±0,2° y 14,38±0,2°,



(XI)

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,51±0,2°, 8,42±0,2°, 10,31±0,2°, 11,10±0,2°, 13,37±0,2°, 14,38±0,2° y 16,80±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,51±0,2°, 8,42±0,2°, 10,31±0,2°, 11,10±0,2°, 13,37±0,2°, 14,38±0,2°, 16,33±0,2°, 16,80±0,2°, 17,44±0,2°, 19,33±0,2°, 22,17±0,2°, 24,47±0,2° y 26,87±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 37.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,51	16,05080	100,0	**2**	8,42	10,51769	33,9
3	10,31	8,60500	28,4	**4**	11,10	8,00121	33,1

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
5	13,37	6,66095	28,9	**6**	14,38	6,20162	34,1
7	16,33	5,48016	27,0	**8**	16,80	5,33022	29,6
9	17,44	5,13940	26,6	**10**	19,33	4,65331	27,0
11	22,17	4,08258	16,4	**12**	24,47	3,71959	19,2
13	26,87	3,40855	20,2				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 56 °C que corresponde a una pérdida de peso por TGA.

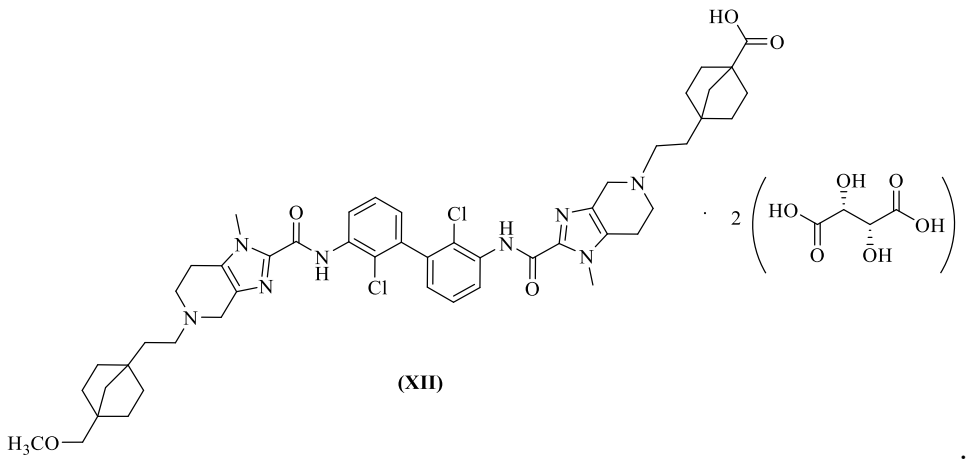
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 194±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente en la FIG. 38.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 3,4 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 120 °C y una pérdida de peso del 12,1 % en el proceso de 120-260 °C, lo que puede corresponder al proceso de eliminación del ácido *L*-tartárico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato) descrita anteriormente en la FIG. 39.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,26±0,2°, 15,41±0,2°, 16,01±0,2°, 16,68±0,2° y 18,14±0,2°,



(XII)

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,09±0,2°, 4,55±0,2°, 5,26±0,2°, 12,30±0,2°, 15,41±0,2°, 16,01±0,2°, 16,68±0,2° y 18,14±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,09±0,2°, 4,55±0,2°, 5,26±0,2°, 6,62±0,2°, 9,08±0,2°, 12,30±0,2°, 13,35±0,2°, 14,36±0,2°, 15,41±0,2°, 16,01±0,2°, 16,68±0,2°, 18,14±0,2°, 22,79±0,2°, 24,05±0,2° y 25,37±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 40.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis de patrones de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,09	21,60119	67,1	**2**	4,55	19,42304	67,1
3	5,26	16,80999	72,6	**4**	6,62	13,35556	55,5

5	9,08	9,76288	56,6	**6**	12,30	7,23400	64,6
7	13,35	6,67381	57,8	**8**	14,36	6,21273	58,6
9	15,41	5,79842	74,3	**10**	16,01	5,58510	77,5
11	16,68	5,36690	75,2	**12**	18,14	4,94849	100,0
13	22,79	3,97767	59,0	**14**	24,05	3,78062	55,5
15	25,37	3,59512	52,9				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 63 °C que corresponde a una pérdida de peso por TGA.

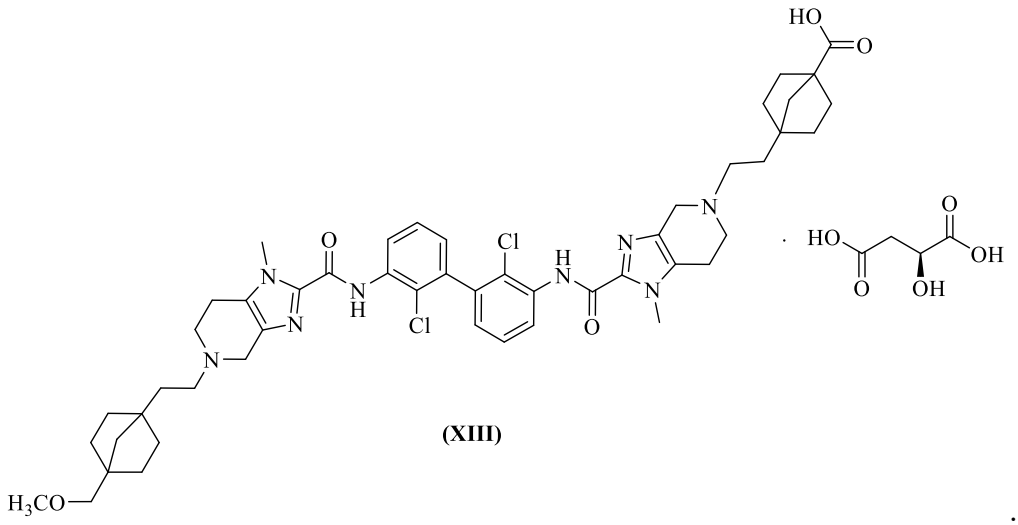
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 116±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente en la FIG. 41.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,8 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C, una pérdida de peso del 16,1 % en el proceso de 100-170 °C y una pérdida de peso del 18,3 % en el proceso de 170-260 °C, lo que puede corresponder al proceso de eliminación ácido *L*-tartárico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato) descrita anteriormente en la FIG. 42.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,72±0,2°, 11,56±0,2°, 14,40±0,2° y 17,40±0,2°,



(XIII)

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,72±0,2°, 8,61±0,2°, 11,56±0,2°, 13,03±0,2°, 14,40±0,2°, 15,63±0,2°, 16,83±0,2°, 17,40±0,2° y 19,18±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,72±0,2°, 8,61±0,2°, 10,35±0,2°, 11,56±0,2°, 12,20±0,2°, 13,03±0,2°, 13,29±0,2°, 14,40±0,2°, 15,08±0,2°, 15,63±0,2°, 16,34±0,2°, 16,83±0,2°, 17,40±0,2°, 18,31±0,2°, 19,18±0,2°, 20,29±0,2°, 21,13±0,2°, 22,09±0,2°, 22,88±0,2°, 23,94±0,2°, 24,56±0,2°, 25,78±0,2°, 26,99±0,2°, 27,67±0,2°, 28,70±0,2°, 29,41±0,2°, 30,35±0,2° y 32,31±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 43.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,72	15,46291	100,0	**2**	8,61	10,29469	36,7
3	10,35	8,57261	29,8	**4**	11,56	7,68723	47,3
5	12,20	7,28764	24,6	**6**	13,03	6,83230	31,1
7	13,29	6,69970	27,2	**8**	14,40	6,19608	55,7
9	15,08	5,92162	28,3	**10**	15,63	5,71764	31,8
11	16,34	5,47587	25,2	**12**	16,83	5,32215	32,3
13	17,40	5,15067	43,8	**14**	18,31	4,90392	19,7
15	19,18	4,69009	30,0	**16**	20,29	4,44214	21,2
17	21,13	4,27311	17,1	**18**	22,09	4,09640	19,2
19	22,88	3,96254	14,7	**20**	23,94	3,79622	18,3
21	24,56	3,70653	23,0	**22**	25,78	3,54215	17,8
23	26,99	3,39473	29,8	**24**	27,67	3,31735	17,0
25	28,70	3,20850	11,4	**26**	29,41	3,13780	12,1
27	30,35	3,04896	15,4	**28**	32,31	2,88257	11,4

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 46 °C que corresponde a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente tiene picos endotérmicos a 192±3 °C y 208±3 °C.

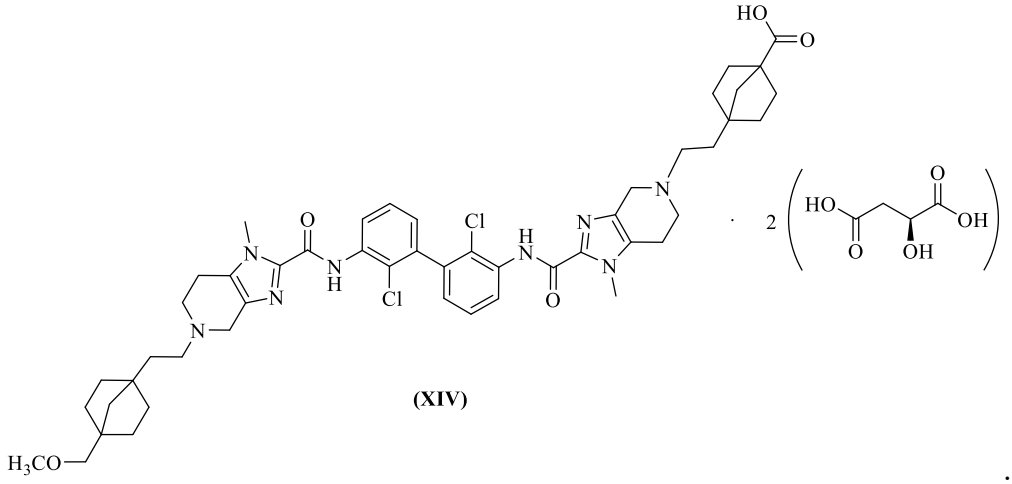
En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente en la FIG. 44.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,8 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C y una pérdida de peso del

11,0 % en el proceso de 100-260 °C, lo que puede corresponder al proceso de eliminación del ácido *L*-málico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato) descrita anteriormente en la FIG. 45.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,06±0,2° y 5,47±0,2°,



(XIV)

.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,06±0,2°, 5,47±0,2°, 10,26±0,2°, 11,44±0,2°, 12,74±0,2°, 13,29±0,2°, 14,36±0,2°, 15,53±0,2°, 16,33±0,2°, 16,81±0,2°, 17,33±0,2°, 18,17±0,2° y 18,99±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,06±0,2°, 5,47±0,2°, 7,48±0,2°, 8,59±0,2°, 10,26±0,2°, 11,44±0,2°, 12,74±0,2°, 13,29±0,2°, 14,36±0,2°, 15,53±0,2°, 16,33±0,2°, 16,81±0,2°, 17,33±0,2°, 18,17±0,2°, 18,99±0,2°, 21,07±0,2°, 22,08±0,2°, 22,68±0,2°, 24,32±0,2°, 26,04±0,2°, 26,90±0,2°, 29,51±0,2° y 30,35±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 46.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,06	17,46232	100,0	**2**	5,47	16,16606	91,4
3	7,48	11,83840	39,4	**4**	8,59	10,31030	36,8
5	10,26	8,64857	45,5	**6**	11,44	7,76554	45,2
7	12,74	6,98454	41,8	**8**	13,29	6,69970	49,0
9	14,36	6,21273	61,4	**10**	15,53	5,75536	54,0
11	16,33	5,48016	47,7	**12**	16,81	5,32618	50,3
13	17,33	5,17337	64,7	**14**	18,17	4,94158	50,6
15	18,99	4,73379	48,0	**16**	21,07	4,28582	32,2
17	22,08	4,09872	30,1	**18**	22,68	3,99511	26,9
19	24,32	3,74032	37,4	**20**	26,04	3,50889	31,4
21	26,90	3,40547	37,4	**22**	29,51	3,12763	21,0
23	30,35	3,04896	21,6				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 60 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente tiene picos endotérmicos a 183±3 °C y 201±3 °C.

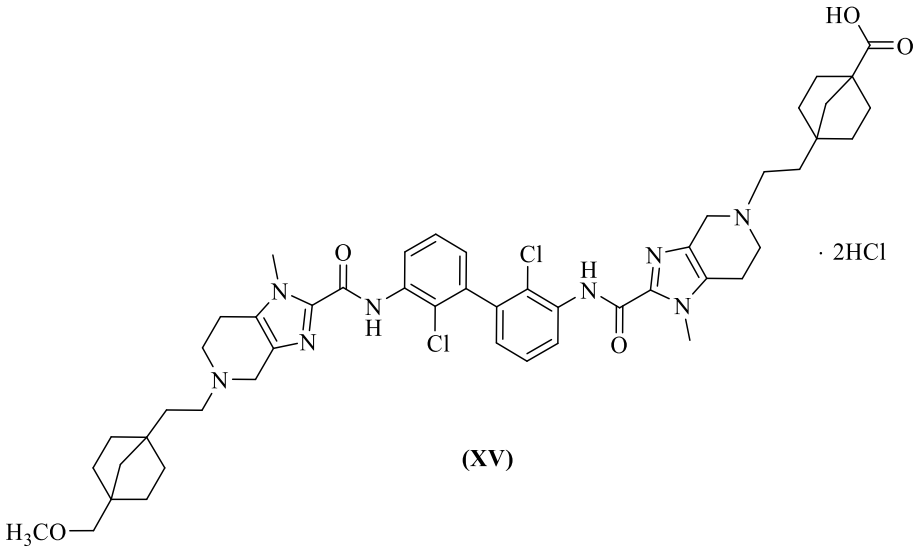
En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente en la FIG. 47.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis

termogravimétrico de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,8 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C y una pérdida de peso del 17,4 % en el proceso de 100-270 °C, lo que puede corresponder al proceso de eliminación del ácido *L*-málico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato) descrita anteriormente en la FIG. 48.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 16,35±0,2°,



(XV)

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 13,48 ± 0,2° y 16,35±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 13,48±0,2°, 16,35±0,2° y 20,63±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ:13,48±0,2°, 16,35±0,2°, 20,63±0,2° y

22,75±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ:13,48±0,2°, 16,35±0,2°, 20,63±0,2°, 22,75±0,2°, 26,08±0,2° y 33,04±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 49.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	13,48	6,60998	80,9	**2**	16,35	5,47160	100,0
3	20,63	4,37177	73,8	**4**	22,75	3,98419	77,6
5	26,08	3,50396	54,7	**6**	33,04	2,82546	30,8

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrito anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 54 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente puede tener una señal endotérmica después de 240 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente en la FIG. 50.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrito anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,9 %

en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente en la FIG. 51.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 6,40±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 6,40±0,2° y 12,85±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 6,40±0,2°, 12,85±0,2°, 16,26±0,2°, 19,09±0,2° y 26,09±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 52.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	6,40	13,81816	100,0	**2**	12,85	6,92508	71,5
3	16,26	5,50378	22,5	**4**	19,09	4,70987	23,9
5	26,09	3,50313	16,5				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente

amplia a aproximadamente 71 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente puede mostrar descomposición después de 280 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente en la FIG. 53.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrito anteriormente tiene una pérdida de peso del 3,6 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente en la FIG. 54.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 16,64±0,2° y 23,66±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 14,68±0,2°, 16,64±0,2°, 23,66±0,2° y 27,98±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 6,52±0,2°, 12,64±0,2°, 14,68±0,2°, 16,33±0,2°, 16,64±0,2°, 17,19±0,2°, 18,08±0,2°, 18,41±0,2°, 19,79±0,2°, 22,30±0,2°, 23,66±0,2°, 24,59±0,2°, 26,81±0,2° y 27,98±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 6,52±0,2°, 8,31±0,2°, 9,53±0,2°,

10,46±0,2°, 11,07±0,2°, 11,65±0,2°, 12,23±0,2°, 12,64±0,2°, 13,24±0,2°, 14,04±0,2°, 14,68±0,2°, 15,38±0,2°, 16,33±0,2°, 16,64±0,2°, 17,19±0,2°, 18,08±0,2°, 18,41±0,2°, 19,00±0,2°, 19,79±0,2°, 20,40±0,2°, 21,39±0,2°, 22,30±0,2°, 22,82±0,2°, 23,66±0,2°, 24,59±0,2°, 26,81±0,2°, 27,98±0,2°, 30,75±0,2°, 32,11±0,2°, 33,16±0,2°, 34,08±0,2°, 35,26±0,2°, 36,62±0,2°, 39,19±0,2° y 42,30±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 55.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos de análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	6,52	13,57198	77,6	**2**	8,31	10,66458	50,9
3	9,53	9,30474	34,6	**4**	10,46	8,48317	50,9
5	11,07	8,02658	37,8	**6**	11,65	7,62996	37,5
7	12,23	7,27141	44,7	**8**	12,64	7,04025	65,5
9	13,24	6,72528	58,6	**10**	14,04	6,35059	51,1
11	14,68	6,07885	82,5	**12**	15,38	5,80854	55,2
13	16,33	5,47829	77,7	**14**	16,64	5,37875	100,0
15	17,19	5,21335	78,4	**16**	18,08	4,96357	73,3
17	18,41	4,87751	71,0	**18**	19,00	4,73307	57,9
19	19,79	4,54970	65,7	**20**	20,40	4,42077	55,3
21	21,39	4,22483	47,1	**22**	22,30	4,06006	73,6
23	22,82	3,97154	55,2	**24**	23,66	3,83890	90,4
25	24,59	3,70183	68,1	**26**	26,81	3,41584	60,1
27	27,98	3,28425	83,6	**28**	30,75	3,01276	39,1
29	32,11	2,89794	37,6	**30**	33,16	2,81623	36,5
31	34,08	2,74950	36,1	**32**	35,26	2,66846	33,5

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
33	36,62	2,58247	31,0	**34**	39,19	2,43809	31,8
35	42,30	2,28914	29,7				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 61 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

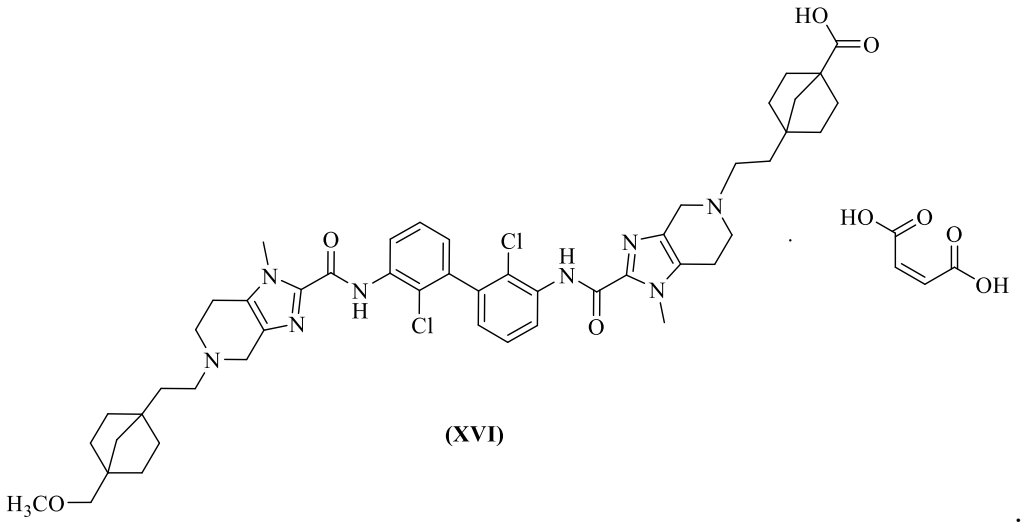
En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 234±3 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente en la FIG. 56.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 7,9 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 240 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato) descrita anteriormente en la FIG. 57.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,65±0,2°,



(XVI)

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,65±0,2°, 10,33±0,2° y 14,38±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,65±0,2°, 8,53±0,2°, 10,33±0,2°, 13,07±0,2°, 13,41±0,2°, 14,38±0,2°, 14,75±0,2° y 16,75±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,65±0,2°, 8,53±0,2°, 8,92±0,2°, 10,33±0,2°, 10,84±0,2°, 11,39±0,2°, 11,59±0,2°, 12,20±0,2°, 13,07±0,2°, 13,41±0,2°, 14,38±0,2°, 14,75±0,2°, 15,13±0,2°, 15,74±0,2°, 16,30±0,2°, 16,75±0,2°, 17,14±0,2°, 17,40±0,2°, 18,18±0,2°, 19,08±0,2°, 20,10±0,2°, 20,41±0,2°, 20,70±0,2°, 21,59±0,2°, 22,42±0,2°, 23,76±0,2°, 24,11±0,2°, 24,77±0,2°, 26,00±0,2°, 26,41±0,2°, 27,02±0,2°, 27,72±0,2°, 29,48±0,2° y 30,32±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 58.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,65	15,64191	100,0	**2**	8,53	10,38908	50,7
3	8,92	9,93386	47,5	**4**	10,33	8,59418	68,6
5	10,84	8,19266	44,7	**6**	11,39	7,80087	43,9
7	11,59	7,67004	40,5	**8**	12,20	7,28764	44,3
9	13,07	6,81207	51,6	**10**	13,41	6,64174	54,1
11	14,38	6,20162	72,5	**12**	14,75	6,05036	57,1
13	15,13	5,90154	42,0	**14**	15,74	5,68043	49,5
15	16,30	5,48874	46,7	**16**	16,75	5,34646	54,1
17	17,14	5,22716	47,5	**18**	17,40	5,15067	33,5
19	18,18	4,93813	34,1	**20**	19,08	4,71183	32,5
21	20,10	4,48385	27,1	**22**	20,41	4,41751	25,6
23	20,70	4,35851	25,6	**24**	21,59	4,18638	27,4
25	22,42	4,03945	30,5	**26**	23,76	3,82387	20,8
27	24,11	3,77093	29,2	**28**	24,77	3,67705	41,3
29	26,00	3,51383	24,1	**30**	26,41	3,46348	19,8
31	27,02	3,39168	37,3	**32**	27,72	3,31156	18,0
33	29,48	3,13017	15,4	**34**	30,32	3,05135	17,0

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 38 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico a 203±3 °C.

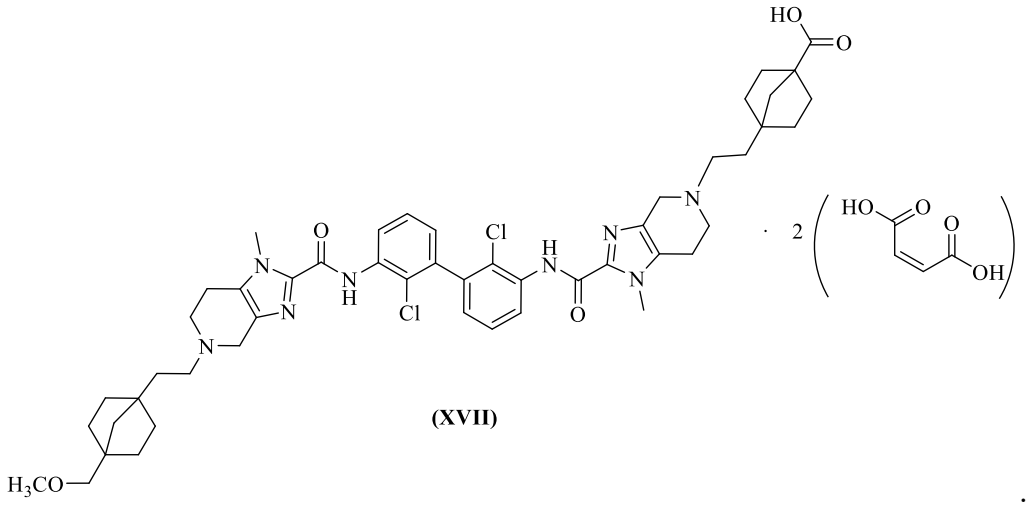
En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato)

descrita anteriormente en la FIG. 59.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 1,5 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 100 °C y una pérdida de peso del 10,2 % en el proceso de 100-260 °C, que puede corresponder al proceso de eliminación de ácido maleico.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 60.

La presente invención proporciona además una forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,53 ± 0,2°,



(XVII)

.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,53±0,2°, 13,59±0,2°, 24,42±0,2° y 26,50±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,53±0,2°, 8,64±0,2°, 11,09±0,2°, 12,80±0,2°, 13,59±0,2°, 15,01±0,2°, 16,10±0,2°, 16,66±0,2°, 16,97±0,2°, 17,40±0,2°,

17,77±0,2°, 19,31±0,2°, 20,28±0,2°, 21,91±0,2°, 22,55±0,2°, 23,62±0,2°, 23,89±0,2°, 24,42±0,2°, 26,50±0,2°, 27,68±0,2°, 29,59±0,2° y 32,89±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 61.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	5,53	15,99644	100,0	**2**	8,64	10,25950	18,1
3	11,09	8,01268	37,0	**4**	12,80	6,95610	30,7
5	13,59	6,55532	56,9	**6**	15,01	5,94803	44,9
7	16,10	5,55551	42,4	**8**	16,66	5,37266	40,9
9	16,97	5,27704	47,2	**10**	17,40	5,15125	45,3
11	17,77	5,04755	38,0	**12**	19,31	4,65967	43,6
13	20,28	4,44511	34,8	**14**	21,91	4,12845	27,6
15	22,55	4,01691	21,2	**16**	23,62	3,84485	39,5
17	23,89	3,80359	32,9	**18**	24,42	3,72670	52,7
19	26,50	3,45298	63,3	**20**	27,68	3,31606	22,8
21	29,59	3,12012	22,5	**22**	32,89	2,83688	20,0

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 50 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 184 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrito anteriormente en la FIG. 62.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrito anteriormente tiene una pérdida de peso del 3,5 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición a 170 °C o más.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 63.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,20 ± 0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,20±0,2° y 10,29±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,20±0,2°, 10,29±0,2°, 15,44±0,2°, 16,24±0,2°, 17,62±0,2°, 20,65±0,2°, 22,30±0,2°, 25,86±0,2° y 31,14±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 64.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,20	17,01054	100,0	**2**	10,29	8,62581	24,4
3	15,44	5,78714	16,2	**4**	16,24	5,51019	4,7
5	17,62	5,09068	4,1	**6**	20,65	4,36899	10,4
7	22,30	4,06006	2,9	**8**	25,86	3,53252	7,6
9	31,14	2,97886	4,2				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 134 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 178 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 65.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 6,1 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y una pérdida de peso sostenida antes de la temperatura de descomposición.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 66.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,57±0,2° y 25,14±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un

patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,57±0,2°, 13,26±0,2°, 16,59±0,2°, 19,36±0,2°, 20,26±0,2° y 25,14±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,57±0,2°, 8,71±0,2°, 10,09±0,2°, 11,16±0,2°, 11,94±0,2°, 13,26±0,2°, 13,61±0,2°, 14,20±0,2°, 15,34±0,2°, 16,02±0,2°, 16,59±0,2°, 17,34±0,2°, 17,64±0,2°, 18,24±0,2°, 19,09±0,2°, 19,36±0,2°, 20,26±0,2°, 21,68±0,2°, 22,30±0,2°, 23,17±0,2°, 23,82±0,2°, 25,14±0,2°, 26,36±0,2°, 28,38±0,2°, 29,80±0,2°, 31,77±0,2° y 33,09±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 67.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	5,57	15,88507	100,0	**2**	8,71	10,16867	32,9
3	10,09	8,79012	22,9	**4**	11,16	7,95757	34,0
5	11,94	7,44627	20,5	**6**	13,26	6,71560	65,6
7	13,61	6,54613	39,4	**8**	14,20	6,28243	25,5
9	15,34	5,82291	46,9	**10**	16,02	5,58175	41,6
11	16,59	5,39713	73,9	**12**	17,34	5,16803	41,9
13	17,64	5,08524	44,5	**14**	18,24	4,92268	47,5
15	19,09	4,70987	53,7	**16**	19,36	4,64618	63,5
17	20,26	4,44920	63,4	**18**	21,68	4,17069	46,1
19	22,30	4,06006	52,8	**20**	23,17	3,91481	37,5

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
21	23,82	3,81528	43,0	**22**	25,14	3,62673	83,2
23	26,36	3,46952	41,3	**24**	28,38	3,24087	32,7
25	29,80	3,09977	31,5	**26**	31,77	2,92647	24,0
27	33,09	2,82209	24,4				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 48 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 177 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 68.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrito anteriormente tiene una pérdida de peso del 7,2 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición a 170 °C o más.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 69.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,49±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,49±0,2° y 16,39±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,49±0,2°, 8,89±0,2°, 10,91±0,2°, 13,24±0,2°, 15,15±0,2°, 16,39±0,2°, 17,71±0,2°, 18,92±0,2°, 19,75±0,2°, 21,09±0,2°, 21,85±0,2°, 23,43±0,2°, 25,02±0,2°, 27,41±0,2°, 29,80±0,2° y 32,97±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 70.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	5,49	16,10940	100,0	**2**	8,89	9,97013	5,8
3	10,91	8,13955	14,3	**4**	13,24	6,72528	11,0
5	15,15	5,89584	19,6	**6**	16,39	5,45934	43,1
7	17,71	5,06363	13,3	**8**	18,92	4,75180	11,4
9	19,75	4,55830	15,9	**10**	21,09	4,28050	12,2
11	21,85	4,13892	23,3	**12**	23,43	3,87493	9,4
13	25,02	3,64254	13,9	**14**	27,41	3,34639	13,7
15	29,80	3,09977	8,1	**16**	32,97	2,83094	6,8

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene un pico endotérmico relativamente amplio a aproximadamente 105 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 180 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 71.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 8,4 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición a 175 °C o más.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 72.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,74±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,74±0,2°, 11,42±0,2°, 14,25±0,2° y 19,99±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,55±0,2°, 5,74±0,2°, 8,58±0,2°, 11,42±0,2°, 14,25±0,2°, 16,80±0,2°, 17,11±0,2°, 18,12±0,2°, 19,99±0,2°, 22,84±0,2°, 25,76±0,2° y 31,57±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 73.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,55	19,39966	21,4	**2**	5,74	15,40258	100,0
3	8,58	10,32871	21,4	**4**	11,42	7,78371	43,9
5	14,25	6,25727	45,9	**6**	16,80	5,33038	18,1
7	17,11	5,23632	19,9	**8**	18,12	4,95328	22,1
9	19,99	4,50724	44,0	**10**	22,84	3,96834	21,3
11	25,76	3,54493	26,7	**12**	31,57	2,94261	14,8

Los resultados de XRPD muestran que la forma E es un sólido poco cristalino y tiene tendencia a convertirse en la forma A después de secarlo al vacío a temperatura ambiente. En conclusión, la forma E es una forma cristalina metaestable.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 4,85±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,24±0,2°, 4,85±0,2° y 5,45±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,24±0,2°, 4,85±0,2°, 5,45±0,2°, 5,88±0,2°, 9,69±0,2°, 10,91±0,2°, 11,82±0,2°, 12,66±0,2°, 15,09±0,2°, 16,88±0,2°, 17,83±0,2°, 19,42±0,2°, 24,24±0,2°, 25,49±0,2°, 26,81±0,2°, 29,12±0,2° y 29,78±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 74.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo F del compuesto

representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,24	20,81832	58,0	**2**	4,85	18,23523	100,0
3	5,45	16,22399	57,8	**4**	5,88	15,04719	47,3
5	9,69	9,15677	25,3	**6**	10,91	8,13955	18,2
7	11,82	7,51865	32,7	**8**	12,66	7,02962	25,1
9	15,09	5,91809	35,2	**10**	16,88	5,30654	37,1
11	17,83	5,03158	30,3	**12**	19,42	4,63277	38,3
13	24,24	3,75195	24,4	**14**	25,49	3,58021	21,8
15	26,81	3,41584	22,7	**16**	29,12	3,16561	17,0
17	29,78	3,10161	16,9				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 64 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 187 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 75.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 4,7 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición después de 180 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 76.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma G

del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 4,69±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma G del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,69±0,2°, 16,49±0,2° y 18,88±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma G del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,69±0,2°, 9,39±0,2°, 9,72±0,2°, 13,81±0,2°, 14,14±0,2°, 16,16±0,2°, 16,49±0,2°, 17,17±0,2°, 17,40±0,2°, 17,75±0,2°, 18,88±0,2°, 19,66±0,2°, 19,89±0,2°, 20,57±0,2°, 21,74±0,2°, 22,26±0,2°, 23,08±0,2°, 23,93±0,2°, 25,00±0,2°, 26,79±0,2°, 28,46±0,2° y 29,22±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma G del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 77.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma G del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma G del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	4,69	18,83822	100,0	**2**	9,39	9,43825	25,8
3	9,72	9,12051	22,2	**4**	13,81	6,45573	24,6
5	14,14	6,30781	24,9	**6**	16,16	5,53599	30,0
7	16,49	5,42805	51,3	**8**	17,17	5,21907	29,7
9	17,40	5,15125	26,4	**10**	17,75	5,05290	28,2
11	18,88	4,76123	55,6	**12**	19,66	4,57993	30,1
13	19,89	4,52837	30,8	**14**	20,57	4,38478	24,0

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
15	21,74	4,16004	21,6	**16**	22,26	4,06679	22,9
17	23,08	3,93039	22,2	**18**	23,93	3,79778	32,6
19	25,00	3,64519	25,3	**20**	26,79	3,41814	28,3
21	28,46	3,23276	24,1	**22**	29,22	3,15601	19,7

Los resultados de la XRPD muestran que la forma G es un sólido poco cristalino y, debido a la presencia del disolvente dimetilsulfóxido residual, que es difícil de eliminar mediante secado, la muestra de forma G se convierte en la forma H después de un secado adicional al vacío a 40 °C.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,02±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,02±0,2°, 9,90±0,2° y 19,85±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,02±0,2°, 9,90±0,2°, 14,93±0,2°, 17,25±0,2°, 19,85±0,2°, 24,05±0,2°, 25,06±0,2° y 27,04±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 78.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,02	17,60151	100,0	**2**	9,90	8,96092	20,5
3	14,93	5,97828	15,9	**4**	17,25	5,19626	14,1
5	19,85	4,53687	22,7	**6**	24,05	3,78045	9,0
7	25,06	3,63725	8,5	**8**	27,04	3,38857	7,6

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 132 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 184 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 79.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 10,4 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y una pérdida de peso sostenida antes de la temperatura de descomposición.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 80.

Los resultados de la prueba XRPD de temperatura variable en línea muestran que la forma H tiene tendencia a convertirse en la forma A cuando se calienta hasta alcanzar los 150 °C.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,95±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma I del

compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,95±0,2°, 11,88±0,2° y 17,85±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,07±0,2°, 5,95±0,2°, 9,22±0,2°, 11,88±0,2°, 15,05±0,2°, 16,70±0,2°, 17,85±0,2°, 19,42±0,2°, 23,89±0,2°, 25,70±0,2°, 26,89±0,2° y 29,94±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 81.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	4,07	21,71167	11,7	**2**	5,95	14,85140	100,0
3	9,22	9,61574	2,9	**4**	11,88	7,48228	67,6
5	15,05	5,93302	8,2	**6**	16,70	5,36050	5,2
7	17,85	5,02628	30,7	**8**	19,42	4,63277	4,6
9	23,89	3,80359	3,5	**10**	25,70	3,55243	2,9
11	26,89	3,40670	3,5	**12**	29,94	3,08698	5,9

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 190 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 82.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 2,3 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición después de 170 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 83.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 4,59±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,59±0,2° y 18,12±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,59±0,2°, 9,08±0,2°, 13,59±0,2°, 18,12±0,2°, 23,91±0,2°, 25,00±0,2° y 27,33±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 84.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,59	19,23585	100,0	**2**	9,08	9,75853	12,4
3	13,59	6,55532	15,8	**4**	18,12	4,95328	47,2

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
5	23,91	3,80068	9,8	**6**	25,00	3,64519	10,9
7	27,33	3,35517	10,9				

Los resultados de XRPD muestran que la forma J es un sólido poco cristalino. Después de secarse, la forma J se convierte en un cristal mixto de la forma A y forma B.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 4,75±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,75±0,2° y 19,27±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 4,75±0,2°, 5,31±0,2°, 9,57±0,2°, 14,41±0,2°, 16,95±0,2°, 19,27±0,2°, 24,20±0,2° y 29,08±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 85.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,75	18,60748	100,0	**2**	5,31	16,63821	19,2
3	9,57	9,26729	19,0	**4**	14,41	6,19115	11,6

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
5	16,95	5,28292	5,5	**6**	19,27	4,66871	22,1
7	24,20	3,75761	4,7	**8**	29,08	3,16947	7,6

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 122 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 178 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 86.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 10,6 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y una pérdida de peso sostenida antes de la temperatura de descomposición.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 87.

El resultado de la transición cristalina térmica muestra que la de forma K se convierte en la forma I después de calentarse hasta alcanzar los 150 °C y enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene un pico de difracción característico en el siguiente ángulo 2θ: 5,10±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción

característicos en los siguientes ángulos 2θ: 3,21±0,2°, 5,10±0,2° y 17,07±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 3,21±0,2°, 5,10±0,2°, 8,50±0,2°, 9,03±0,2°, 10,25±0,2°, 10,91±0,2°, 12,45±0,2°, 13,53±0,2°, 14,88±0,2°, 15,52±0,2°, 17,07±0,2°, 17,97±0,2°, 18,55±0,2°, 20,76±0,2°, 21,78±0,2°, 23,31±0,2°, 26,56±0,2° y 29,65±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 88.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	3,21	27,48038	79,6	**2**	5,10	17,33385	100,0
3	8,50	10,42247	9,3	**4**	9,03	9,82104	13,8
5	10,25	8,65817	20,2	**6**	10,91	8,13955	11,5
7	12,45	7,14842	27,4	**8**	13,53	6,58303	29,7
9	14,88	6,00118	12,2	**10**	15,52	5,75885	16,3
11	17,07	5,24789	40,5	**12**	17,97	4,99472	18,5
13	18,55	4,84298	23,3	**14**	20,76	4,34553	14,7
15	21,78	4,15298	16,1	**16**	23,31	3,89323	20,7
17	26,56	3,44595	17,0	**18**	29,65	3,11454	11,7

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica relativamente amplia a aproximadamente 120 °C correspondiente a una pérdida de peso por TGA.

En algunas realizaciones de la presente invención, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula

(XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica de descomposición a aproximadamente 169 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 89.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 7,1 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y una pérdida de peso sostenida antes de la temperatura de descomposición.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 90.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 13,38±0,2° y 17,50±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 10,97±0,2°, 13,38±0,2°, 17,50±0,2° y 18,59±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 8,62±0,2°, 10,97±0,2°, 13,38±0,2°, 13,79±0,2°, 17,23±0,2°, 17,50±0,2°, 17,91±0,2° y 18,59±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 6,96±0,2°, 8,62±0,2°, 9,30±0,2°, 10,35±0,2°, 10,97±0,2°, 12,10±0,2°, 13,38±0,2°, 13,79±0,2°, 14,88±0,2°, 15,75±0,2°, 16,24±0,2°, 16,59±0,2°, 17,23±0,2°, 17,50±0,2°, 17,91±0,2°, 18,59±0,2°, 18,94±0,2°, 20,24±0,2°, 20,67±0,2°, 22,01±0,2°, 22,40±0,2°, 24,20±0,2°, 24,87±0,2°, 25,97±0,2°,

26,69±0,2°, 27,68±0,2°, 30,27±0,2°, 32,06±0,2° y 34,27±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 91.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**	**N.º de pico**	**Ángulo 2θ (º)**	**Espaciamiento interplanar (Å)**	**Intensidad relativa (%)**
1	6,96	12,70478	26,2	**2**	8,62	10,28247	65,4
3	9,30	9,53603	42,3	**4**	10,35	8,57772	30,3
5	10,97	8,09681	78,2	**6**	12,10	7,35195	26,6
7	13,38	6,65812	95,5	**8**	13,79	6,46466	63,8
9	14,88	6,00118	14,4	**10**	15,75	5,67568	19,7
11	16,24	5,51019	37,5	**12**	16,59	5,39713	31,9
13	17,23	5,20194	70,8	**14**	17,50	5,12353	100,0
15	17,91	5,01045	65,0	**16**	18,59	4,83321	76,1
17	18,94	4,74711	28,4	**18**	20,24	4,45329	23,1
19	20,67	4,36506	23,4	**20**	22,01	4,11112	29,8
21	22,40	4,04334	22,5	**22**	24,20	3,75761	46,3
23	24,87	3,66385	37,3	**24**	25,97	3,51776	21,4
25	26,69	3,42966	25,5	**26**	27,68	3,31606	23,1
27	30,27	3,05643	17,2	**28**	32,06	2,90265	15,2
29	34,27	2,73580	15,2				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica a aproximadamente 131-176 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la

forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 92.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 5,6 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición después de 170 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 93.

El resultado de la transición cristalina térmica muestra que la forma M se convierte en la forma I después de calentarse hasta alcanzar los 150 °C y enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,04±0,2° y 10,00±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,04±0,2°, 10,00±0,2°, 14,91±0,2°, 17,40±0,2° y 19,95±0,2°.

La presente invención también proporciona además una forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente y un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina tiene picos de difracción característicos en los siguientes ángulos 2θ: 5,04±0,2°, 10,00±0,2°, 13,22±0,2°, 14,91±0,2°, 16,90±0,2°, 17,40±0,2°, 19,95±0,2°, 23,85±0,2°, 25,00±0,2°, 26,94±0,2° y 30,04±0,2°.

En algunas realizaciones de la presente invención, el patrón de XRPD de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestra en la FIG. 94.

En algunas realizaciones de la presente invención, los datos del análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente se muestran en la Tabla 34.

Tabla 34. Análisis del patrón de XRPD de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato)

N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)	N.º de pico	Ángulo 2θ (º)	Espaciamiento interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
1	5,04	17,53383	100,0	**2**	10,00	8,87469	21,7
3	13,22	6,73499	6,6	**4**	14,91	5,98590	11,4
5	16,90	5,30061	9,3	**6**	17,40	5,15125	12,2
7	19,95	4,51567	17,1	**8**	23,85	3,80943	7,1
9	25,00	3,64519	7,6	**10**	26,94	3,39988	8,4
11	30,04	3,07792	5,0				

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una señal endotérmica a aproximadamente 116-182 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de DSC de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 95.

En algunas realizaciones de la presente invención, una curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente tiene una pérdida de peso del 8,3 % en el proceso de calentamiento hasta alcanzar los 150 °C y puede mostrar descomposición después de 170 °C.

En algunas realizaciones de la presente invención, se muestra un perfil de TGA de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato) descrita anteriormente en la FIG. 96.

Los resultados de XRPD muestran que la forma N es un sólido poco cristalino. Los patrones de XRPD de la forma N y la forma H son bastante similares, lo que indica que son isomorfos.

La presente invención proporciona además un método para preparar una sal a partir del compuesto representado por la fórmula (**I**) y el compuesto alcalino descrito anteriormente. El método comprende específicamente los siguientes pasos:

1) pesar una cantidad adecuada del compuesto y del compuesto alcalino, y agregar una

cantidad determinada de disolvente;

2) suspender en un lugar oscuro a una temperatura determinada;

3) centrifugar la suspensión para separar un sólido o dejar reposar la suspensión en un matraz abierto en un lugar oscuro a una temperatura determinada (opcionalmente un rango de temperatura ambiente a temperatura de reflujo) hasta que el disolvente se volatilice completamente para obtener un sólido; y

4) secar el sólido al vacío a una determinada temperatura para dar una forma de sal;

en donde,

la cantidad del compuesto alcalino en el paso 1) es preferentemente 1 equivalente;

el disolvente del paso 1) se selecciona de entre metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, n-heptano, metil terc-butil éter, metil éter de etilenglicol, dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahidrofurano, agua, isopropanol y trifluoroetanol, o de entre un disolvente mixto de 2 o más de estos disolventes; preferentemente, de entre metanol, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetona, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de isopropanol y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de isopropanol y acetona, un disolvente mixto de isopropanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de isopropanol y diclorometano, un disolvente mixto de trifluoroetanol y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetona, un disolvente mixto de trifluoroetanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol e isopropanol, y un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetato de etilo; más preferentemente, de entre metanol, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetona, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetona, un disolvente mixto de trifluoroetanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol e isopropanol, y un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetato de etilo; y más preferentemente, de entre tetrahidrofurano y acetona, tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, trifluoroetanol y acetato de etilo, y trifluoroetanol y metil terc-butil éter;

la temperatura del paso 2) es preferentemente la temperatura ambiente;

el tiempo de suspensión del paso 2) es preferentemente 3 días;

la temperatura del paso 3) es preferentemente la temperatura ambiente;

la temperatura del paso 4) es preferentemente la temperatura ambiente.

La presente invención proporciona además un método para preparar una sal a partir del compuesto representado por la fórmula (**I**) y el compuesto ácido descrito anteriormente. El método comprende específicamente los siguientes pasos:

1) pesar una cantidad adecuada del compuesto y del compuesto ácido, y agregar una cantidad determinada de disolvente;
2) suspender en un lugar oscuro a una temperatura determinada;
3) centrifugar la suspensión para separar un sólido o dejar reposar la suspensión en un matraz abierto en un lugar oscuro a una temperatura determinada (opcionalmente un rango de temperatura ambiente a temperatura de reflujo) hasta que el disolvente se volatilice completamente para obtener un sólido; y
4) secar el sólido al vacío a una determinada temperatura para dar una forma de sal;
en donde,
la cantidad del compuesto ácido en el paso 1) se selecciona de entre 1-2 equivalentes; preferentemente, de entre 2 equivalentes;
el disolvente en el paso 1) se selecciona de entre metanol, etanol, n-propanol, acetona, 4-metil-2-pentanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, formiato de etilo, formiato de butilo, n-heptano, ciclohexano, dioxano, éter dietílico, metil terc-butil éter, etilenglicol metil éter, etilenglicol dimetil éter, acetonitrilo, tolueno, *N*,*N'*-dimetilformamida, cloroformo, dimetilsulfóxido, diclorometano, tetrahidrofurano, agua, isopropanol y trifluoroetanol, o de un disolvente mixto de 2 o más de estos disolventes; preferentemente, de entre metanol, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetona, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de isopropanol y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de isopropanol y acetona, un disolvente mixto de isopropanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de isopropanol y diclorometano, un disolvente mixto de trifluoroetanol y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetona, un disolvente mixto de trifluoroetanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol e isopropanol y un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetato de etilo; más preferentemente, de entre metanol, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetona, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetona, un disolvente mixto de trifluoroetanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol e isopropanol, y un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetato de etilo; y lo más preferentemente, de entre tetrahidrofurano y acetona, tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, trifluoroetanol y acetato de etilo, y trifluoroetanol y metil terc-butil éter;
la temperatura del paso 2) es preferentemente la temperatura ambiente;
el tiempo de suspensión del paso 2) es preferentemente 3 días;
la temperatura del paso 3) es preferentemente la temperatura ambiente;

la temperatura del paso 4) es preferentemente la temperatura ambiente.

Después de que se forman las sales a partir del compuesto representado por la fórmula (**I**) descrita anteriormente y diferentes ácidos o bases, la presente invención también proporciona la preparación de las diferentes formas cristalinas de las formas de sal correspondientes mediante un método de volatilización del disolvente, un método de suspensión, un método de cristalización por evaporación del solvente, un método de enfriamiento, un método de difusión en fase gaseosa y un método de transición cristalina térmica, que se describen más a continuación:

método de volatilización del disolvente: pesar una cantidad adecuada de la muestra y disolverla en un disolvente único o binario seleccionado, y dejar reposar la solución transparente resultante en un matraz abierto a temperatura ambiente hasta que el disolvente se haya volatilizado completamente para obtener un sólido;

método de suspensión: 1) suspensión a temperatura ambiente: pesar una cantidad adecuada de la muestra, agregar una cantidad determinada de muestra a un solvente único o solvente binario seleccionado hasta que se forme una suspensión, después de agitar la suspensión a temperatura ambiente durante un tiempo determinado, separar por centrifugación la suspensión y secar el sólido al vacío a temperatura ambiente; 2) suspensión a 50 °C: pesar una cantidad adecuada de la muestra, agregar una cantidad determinada de muestra a un solvente seleccionado hasta que se forme una suspensión, después de agitar la suspensión a 50 °C durante 24 h, separar por centrifugación la suspensión y secar el sólido al vacío a temperatura ambiente;

método de cristalización por evaporación del solvente: 1) método binario de adición gota a gota de disolvente normal: pesar una cantidad determinada de la muestra y agregar gota a gota una cantidad adecuada de un buen disolvente a temperatura ambiente para disolver completamente la muestra; y tomar una cantidad determinada de la solución y agregar gota a gota la solución a 10 o 20 volúmenes de disolvente pobre; después de agitar durante 1 h y, luego, separar por centrifugación el sistema del que ha precipitado un sólido, secar el sólido al vacío a temperatura ambiente; si el sistema es una solución transparente, entonces continuar agitando la solución durante 24 h, y si aún no ha precipitado ningún sólido del sistema, colocar el sistema en un congelador a -15 °C y, después de separar por centrifugación el sistema del cual ha precipitado un sólido, secar el sólido al vacío a temperatura ambiente; y si aún no ha precipitado ningún sólido de la solución, dejar reposar la solución en un matraz abierto a temperatura ambiente hasta que el disolvente se haya volatilizado completamente para

obtener un sólido. 2) método binario de adición inversa gota a gota de disolvente: pesar una cantidad determinada de muestra y agregar gota a gota una cantidad adecuada de un buen disolvente a temperatura ambiente para disolver completamente la muestra; y tomar una cantidad determinada de la solución y agregar gota a gota un disolvente pobre hasta que precipite un sólido; después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h y, luego, separar por centrifugación el sistema del que ha precipitado un sólido, secar el sólido al vacío a temperatura ambiente; si el sistema es una solución transparente, entonces continuar agitando la solución durante 24 h, y si aún no ha precipitado ningún sólido del sistema, colocar el sistema en un congelador a -15 °C y, después de separar por centrifugación el sistema del cual ha precipitado un sólido, secar el sólido al vacío a temperatura ambiente; y si todavía no ha precipitado ningún sólido de la solución, dejar reposar la solución en un matraz abierto a temperatura ambiente hasta que el disolvente se haya volatilizado completamente para obtener un sólido;

método de enfriamiento: 1) método de enfriamiento con un solo disolvente: pesar una cantidad apropiada de muestra y agregar gota a gota un solvente seleccionado precalentado a 50 °C hasta que el sólido se disuelva por completo; transferir rápidamente la solución a temperatura ambiente para dejarla enfriar; dejar reposar la solución a temperatura ambiente durante 2 horas o más, si no ha precipitado una cantidad suficiente de sólido de la solución, colocar la solución a 4 °C para enfriarla más y, si aún no ha precipitado una cantidad suficiente de sólido de la solución, colocar la solución a -15 °C para enfriarla más; y para un sistema del cual ha precipitado una cantidad suficiente de sólido, después de la separación por centrifugación, secar el sólido al vacío a temperatura ambiente; 2) método binario de enfriamiento de disolventes: pesar una cantidad adecuada de muestra y mezclarla con una cantidad determinada de un disolvente pobre a 50 °C para formar una suspensión; agregar gradualmente gota a gota un disolvente bueno precalentado hasta que el sólido esté completamente disuelto y transferir la solución a temperatura ambiente para dejarla enfriar; dejar reposar la solución a temperatura ambiente durante 2 horas o más, si no ha precipitado una cantidad suficiente de sólido de la solución, colocar la solución a 4 °C para enfriarla más; y si aún no ha precipitado una cantidad suficiente de sólido de la solución, colocar la solución a -15 °C para enfriarla más; y para un sistema del cual se ha precipitado una cantidad suficiente de sólido, después de la separación por centrifugación, secar el sólido al vacío a temperatura ambiente;

método de difusión en fase gaseosa: pesar una cantidad determinada de la muestra y

agregar gota a gota una cantidad adecuada de un buen solvente a temperatura ambiente para disolver completamente la muestra; y tomar una cantidad determinada de la solución y dejar reposar la solución transparente en una atmósfera de un disolvente pobre a temperatura ambiente hasta que precipite un sólido; y retirar la solución de un sistema del cual ha precipitado un sólido y realizar un análisis de XRPD en la muestra húmeda; y

método de transición cristalina térmica: colocar 6-8 mg de muestra en un portaobjetos de vidrio, colocar el portaobjetos de vidrio en una platina calefactora Instec HCS424GXY (Instec Inc., EE. UU.), calentar hasta alcanzar una temperatura diana a una velocidad de 10 °C/min e incubar a esa temperatura durante 1 min y, luego, enfriar naturalmente a temperatura ambiente para obtener un sólido.

Los disolventes en los métodos antes mencionados se seleccionan de entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona, 4-metil-2-pentanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, formiato de etilo, formiato de butilo, n-heptano, ciclohexano, 1,4-dioxano, éter dietílico, metil terc-butil éter, etilenglicol metil éter, etilenglicol dimetil éter, agua, acetonitrilo, tolueno, *N*,*N*'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona y trifluoroetanol, o son disolventes mixtos de dos o más de estos disolventes. Los disolventes incluyen preferentemente, entre otros, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, un disolvente mixto de acetato de etilo y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetona, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de isopropanol y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de isopropanol y acetona, un disolvente mixto de isopropanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de isopropanol y diclorometano, un disolvente mixto de trifluoroetanol y tetrahidrofurano, un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetona, un disolvente mixto de trifluoroetanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol e isopropanol, y un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetato de etilo; más preferentemente, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, un disolvente mixto de acetato de etilo y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y acetona, un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetona, un disolvente mixto de trifluoroetanol y metil terc-butil éter, un disolvente mixto de trifluoroetanol e isopropanol, y un disolvente mixto de trifluoroetanol y acetato de etilo; y más preferentemente, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo metil terc-butil éter, tetrahidrofurano y acetona,

tetrahidrofurano y metil terc-butil éter, trifluoroetanol y acetato de etilo, y trifluoroetanol y metil terc-butil éter.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos o las formas cristalinas descritas anteriormente, o formas cristalinas preparadas y obtenidas utilizando los métodos descritos anteriormente en la preparación de medicamentos de molécula pequeña relacionados con inmunomoduladores.

Efectos técnicos

Las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención presentan una excelente estabilidad en condiciones de alta temperatura, alta humedad, exposición a la luz y condiciones aceleradas. Esto indica que los compuestos de la presente invención tienen excelentes características de potencialidad farmacológica.

Los compuestos de la presente invención tienen excelentes características farmacocinéticas de absorción por vía oral y muestran niveles ideales de exposición y tiempo de exposición continua *in vivo*. Además, se dirigen a los tejidos tumorales, de modo que pueden acumularse en los tejidos tumorales y alcanzar concentraciones de exposición más altas, lo que favorece la producción de una mejor actividad antitumoral durante el tratamiento y, por tanto, conseguir una mejor eficacia.

Definiciones y explicaciones

A menos que se indique lo contrario, todos los términos y frases a continuación que se usan en la presente invención tienen los siguientes significados. Una frase o término particular, a menos que se defina específicamente lo contrario, no debe considerarse dudoso o poco claro, sino que debe interpretarse de acuerdo con su significado común.

Los compuestos intermedios de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidas las realizaciones específicas enumeradas a continuación, las realizaciones formadas por las combinaciones de los mismos con otros métodos sintéticos químicos y sustituciones equivalentes de los mismos conocidas por los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, entre otras, los ejemplos de la presente invención.

Las reacciones químicas de las realizaciones específicas de la presente invención se llevan a cabo en un disolvente adecuado que debe ser adecuado para los cambios químicos de la presente invención, y los reactivos y materiales requeridos. Para obtener los compuestos de la presente invención, a veces es necesario que los expertos en la

técnica modifiquen o seleccionen un paso de síntesis o un proceso de reacción basándose en las realizaciones existentes.

La "sal farmacéuticamente aceptable" descrita en la presente invención se refiere a una sal de adición de ácido preparada mediante la reacción de un compuesto de la presente invención con un ácido farmacéuticamente aceptable, o una sal formada mediante la reacción de un compuesto que tiene un grupo ácido con un compuesto alcalino. La sal farmacéuticamente aceptable descrita anteriormente se separa fácilmente y se puede purificar utilizando métodos de separación convencionales, tales como extracción con solvente, dilución, recristalización, cromatografía en columna y cromatografía en capa fina preparativa.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene todos los compuestos descritos anteriormente, o los isómeros de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los precursores de los mismos y los metabolitos de los mismos, como ingredientes activos.

Los compuestos descritos en la presente invención pueden usarse opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, y sus respectivas cantidades y proporciones pueden ser ajustadas por un experto en la técnica dependiendo del trastorno particular, las afecciones particulares del paciente, las necesidades clínicas, etc.

Todos los compuestos descritos en la presente invención, o los isómeros de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los precursores de los mismos y los metabolitos de los mismos, pueden ser preparados por un experto en la técnica (por experiencia o referencias).

Cuando las fórmulas estructurales de los compuestos descritos en la presente invención no concuerden con los nombres en chino, prevalecerán las fórmulas estructurales químicas.

Cuando una forma de pico en los patrones de XRPD no sea un pico de difracción muy nítido, los valores de pico calculados por diferentes programas de software pueden variar, pero todos ellos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

En la presente invención, se permite que todas las temperaturas tengan un determinado error y, a menos que se especifique lo contrario, el error es preferentemente ±5 °C; más preferentemente ±3 °C; aún más preferentemente ±2 °C; y, lo más preferentemente, ±1 °C. Por ejemplo, "una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) tiene una señal

endotérmica de descomposición a aproximadamente 184 °C" significa preferentemente "una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) tiene una señal endotérmica de descomposición a 184±5 °C"; más preferentemente, "una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) tiene una señal endotérmica de descomposición a 184±3 °C"; aún más preferentemente, "una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) tiene una señal endotérmica de descomposición a 184±2 °C"; y, más preferentemente, "una curva de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) tiene una señal endotérmica de descomposición a 184±1 °C".

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS GRÁFICOS

La FIG. 1 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio).

La FIG. 2 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio).

La FIG. 3 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (II) (sal de sodio).

La FIG. 4 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio).

La FIG. 5 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio).

La FIG. 6 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (III) (sal de potasio).

La FIG. 7 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina).

La FIG. 8 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina).

La FIG. 9 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IV) (sal de meglumina).

La FIG. 10 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato).

La FIG. 11 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato).

La FIG. 12 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (V) (sulfato).

La FIG. 13 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato).

La FIG. 14 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato).

La FIG. 15 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VI) (metanosulfonato).

La FIG. 16 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato).

La FIG. 17 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato).

La FIG. 18 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VII) (p-toluenosulfonato).

La FIG. 19 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato).

La FIG. 20 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato).

La FIG. 21 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato).

La FIG. 22 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato).

La FIG. 23 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato).

La FIG. 24 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (VIII) (*L*-canforsulfonato).

La FIG. 25 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato).

La FIG. 26 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato).

La FIG. 27 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato).

La FIG. 28 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato).

La FIG. 29 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato).

La FIG. 30 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (IX) (oxalato).

La FIG. 31 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato).

La FIG. 32 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato).

La FIG. 33 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato).

La FIG. 34 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato).

La FIG. 35 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato).

La FIG. 36 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (X) (fumarato).

La FIG. 37 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato).

La FIG. 38 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato).

La FIG. 39 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XI) (*L*-tartrato).

La FIG. 40 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato).

La FIG. 41 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato).

La FIG. 42 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XII) (*L*-tartrato).

La FIG. 43 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato).

La FIG. 44 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato).

La FIG. 45 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XIII) (*L*-malato).

La FIG. 46 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato).

La FIG. 47 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato).

La FIG. 48 es un perfil TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XIV) (*L*-malato).

La FIG. 49 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 50 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 51 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 52 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 53 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 54 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo B del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 55 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 56 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 57 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).

La FIG. 58 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato).

La FIG. 59 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato).

La FIG. 60 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XVI) (maleato).

La FIG. 61 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 62 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 63 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 64 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 65 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 66 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma B del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 67 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 68 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 69 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma C del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 70 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 71 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 72 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma D del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 73 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma E del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 74 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 75 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 76 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo F del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 77 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma G del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 78 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 79 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 80 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma H del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 81 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 82 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 83 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma I del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 84 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma J del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 85 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 86 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 87 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma K del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 88 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 89 es un perfil de DSC de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 90 es un perfil de TGA de la forma cristalina de tipo L del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 91 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 92 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 93 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma M del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 94 es un patrón de XRPD de una forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 95 es un perfil de DSC de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

La FIG. 96 es un perfil de TGA de la forma cristalina de forma N del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).
La FIG. 97 es un gráfico de DVS de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).
La FIG. 98 es un gráfico de superposición de datos de XRPD antes y después del análisis de DVS de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).
La FIG. 99 es un gráfico de DVS de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).
La FIG. 100 es un gráfico de superposición de datos de XRPD antes y después del análisis de DVS de la forma cristalina de tipo C del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).
La FIG. 101 es un gráfico de DVS de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XV) (maleato).
La FIG. 102 es un gráfico de superposición de datos de XRPD antes y después del análisis de DVS de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XV) (maleato).
La FIG. 103 es un gráfico de superposición de datos de XRPD para un estudio de estabilidad de la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula (XV) (clorhidrato).
La FIG. 104 es un gráfico de superposición de datos de XRPD para un estudio de estabilidad de la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula (XVII) (maleato).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se explica detalladamente a continuación con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de protección de la presente invención no se limita únicamente a estos ejemplos. Los porcentajes descritos en la presente invención son todos porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario. Los rangos numéricos descritos en la especificación, como unidades de medida, condiciones de reacción, estados físicos o porcentajes de compuestos, están destinados a proporcionar una referencia escrita inequívoca. Un experto en la técnica puede poner en práctica esta patente utilizando temperaturas, concentraciones, cantidades, números de átomos de carbono, etc. fuera de estos rangos o diferentes de los valores individuales y, aun así,

obtener los resultados deseados.

Todos los compuestos y todos los intermedios a los que se refiere la presente invención pueden purificarse mediante métodos de separación comunes, tales como extracción, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y separación por TLC preparativa. El gel de sílice de malla 200-300 y las placas de gel de sílice para cromatografía en capa fina utilizadas fueron todos producidos por Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. Los solventes y reactivos químicos utilizados fueron productos analítica o químicamente puros, comercialmente disponibles, de reactivos generales y se utilizaron sin purificación adicional.

Método de análisis por difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la presente invención:

Las muestras sólidas obtenidas de los experimentos se analizaron utilizando un difractómetro de rayos X en polvo PANalytical Empyrean (PANalytical, NL). El ángulo de barrido 2θ fue de 3° a 45°, el tamaño del paso de barrido fue de 0,013° y el tiempo total de la prueba fue de 4 minutos. El voltaje y la corriente del tubo de luz para la prueba de la muestra fueron 45 kV y 40 mA, respectivamente, y la bandeja de la muestra era una bandeja de la muestra de ruido de fondo cero.

Método de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la presente invención:

El modelo del analizador de calorimetría diferencial de barrido fue TA Discovery 250 (TA, US). Se pesó con precisión una muestra de 1-2 mg; luego, se colocó en una bandeja de la muestra de DSC Tzero perforada y se calentó hasta alcanzar la temperatura final a una velocidad de 10 °C/min con una velocidad de purga de nitrógeno de 50 ml/min en el horno.

Método de análisis termogravimétrico (TGA) de la presente invención:

El modelo del analizador termogravimétrico fue TA Discovery 550 (TA, US). Se colocó una muestra de 2-5 mg en una bandeja de muestras de aluminio abierta equilibrada y se pesó automáticamente en un horno de TGA. La muestra se calentó hasta alcanzar la temperatura final a una velocidad de 10 °C/min con una velocidad de purga de nitrógeno de 60 ml/min en la muestra y una velocidad de purga de nitrógeno de 40 ml/min en la balanza.

Método de análisis de adsorción/desorción dinámica de vapor (DVS) de la presente invención:

El análisis de adsorción/desorción dinámica de vapor se realizó utilizando DVS Intrinsic (SMS, Reino Unido). La prueba se realizó utilizando un modo de gradiente

con un cambio de humedad de 50 %-95 %-0 %-50 % y el cambio de humedad de cada gradiente fue del 10 % en el rango del 0 % al 90 %. El punto final del gradiente se determinó por dm/dt y se definió como un dm/dt de menos del 0,002 % con una duración de 10 minutos. Una vez finalizada la prueba, se realizó un análisis de XRPD de la muestra para confirmar si la forma sólida había cambiado.

Las categorías y evaluación de la higroscopicidad son las siguientes:

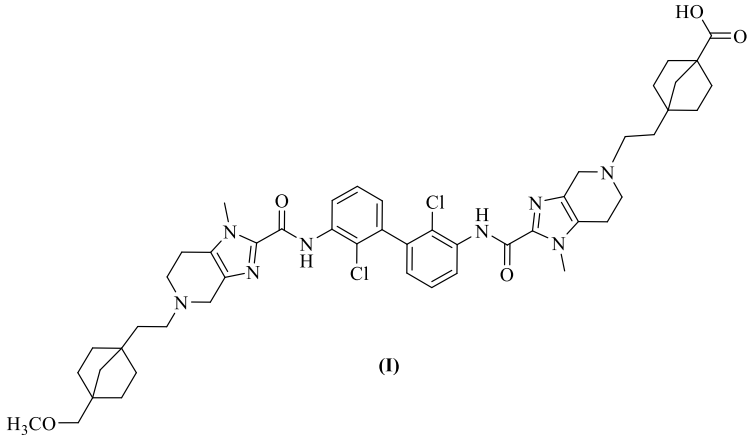
Categorías de higroscopicidad	**ΔW%**
Delicuescencia	Absorción de suficiente agua para formar una solución
Muy higroscópico	ΔW% ≥ 15%
Higroscópico	15% > ΔW% ≥ 2%
Ligeramente higroscópico	2% > ΔW% ≥ 0,2%
No higroscópico o poco higroscópico	ΔW% < 0,2%

Nota: ΔW% representa una ganancia de peso higroscópico de la muestra de prueba a 25±1 °C y 80±2 % HR.

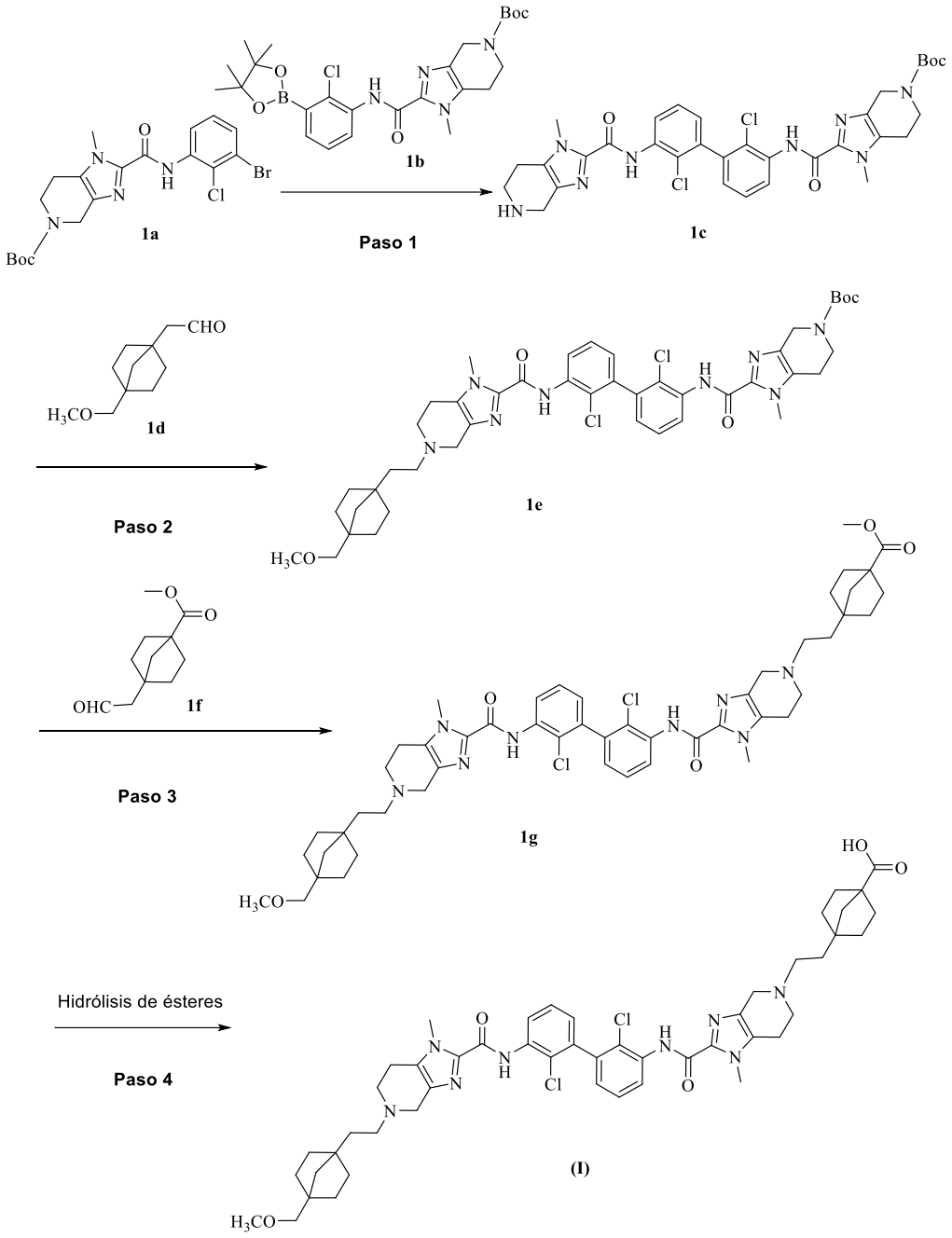
Método de análisis por resonancia magnética nuclear (^{1}H RMN) de la presente invención:

El análisis de ^{1}H RMN se realizó a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear modelo BRUKER AVANCE-400 MHz en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) o cloroformo deuterado ($CDCl_3$) o similar con tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, y los picos de señal se representan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete) y dd (doble de doblete). La constante de acoplamiento (*J*) está en hercios (Hz).

Ejemplo 1. Preparación del compuesto de la fórmula (I)



(I)



Paso 1

Se disolvió **1a** (530,00 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq, referencia de síntesis CN202111092852.4) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml). Se agregaron **1b** (583,08 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq, referencia de síntesis CN202111092852.4), [1,1′-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (83,05 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq), carbonato de sodio anhidro (359,34 mg, 3,39 mmol, 3,0 eq) y agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó al microondas hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar

durante 1 h, y se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol [v/v] = 40/1-20/1) para dar **1c** en forma sólida (363,00 mg, rendimiento: 47,3 %). LC-MS MS-ESI (m/z) 679,6 [M+H]+.

Paso 2

El intermedio **1c** (363,00 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (10 ml), y se agregaron trietilamina (1 ml) y **1d** (143,78 mg, 0,79 mmol, 1,5 eq, referencia de síntesis CN202111092852.4). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (674,16 mg, 3,18 mmol, 6,0 eq) y se agitó la mezcla durante otras 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con diclorometano/metanol (10/1, 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se separó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol [v/v] = 8/1) para dar **1e** en forma sólida (363,00 mg, rendimiento: 47,3 %). LC-MS MS-ESI (m/z) 845,9 [M+H]+.

Paso 3

El intermedio **1e** (338,00 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). La solución resultante se concentró y el trifluoroacetato sólido resultante se utilizó directamente en el siguiente paso. El trifluoroacetato descrito anteriormente se disolvió en diclorometano (10 ml), y se agregaron trietilamina (1 ml) y **1f** disponible comercialmente (117,6 mg, 0,60 mmol, 1,5 eq). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (508,80 mg, 2,40 mmol, 6,0 eq) y se agitó la mezcla durante otras 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con diclorometano/metanol (10/1, 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se separó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol [v/v] = 6/1) para dar **1g** (307,00 mg, rendimiento: 82,9 %). LC-MS MS-ESI (m/z) 926,0 $[M+H]^+$.

Paso 4

El intermedio **1g** (307,00 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se agregaron agua (10 ml) e hidróxido de litio monohidrato (277,20 mg, 6,60 mmol, 20,0 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

La solución se concentró para eliminar el tetrahidrofurano y el pH se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico 1 M. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar **I** en forma sólida de color blanquecino (84,00 mg, rendimiento: 27,9 %). LC-MS MS-ESI (m/z) 912,0 [M+H]+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,89 (s, 2H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,48-3,41 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,56-2,51 (m, 4H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 4H), 1,58-1,22 (m, 16H), 1,12 (s, 2H).

Ejemplo 2. Preparación de sales a partir del compuesto de la fórmula (I) y diferentes compuestos alcalinos

Se pesaron aproximadamente 27,5 mg (0,03 mmol) del compuesto de la fórmula **(I)** y 1 equivalente de un compuesto alcalino, y se agregaron a tetrahidrofurano/acetona (v/v, 3:7) o tetrahidrofurano/metil terc-butil éter (v/v, 1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 3 días. La suspensión se separó por centrifugación y el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente. Los resultados experimentales se presentan en la Tabla 35.

Tabla 35. Preparación de sales a partir del compuesto de la fórmula (I) y diferentes compuestos alcalinos

N.°	**Cantidad de muestra (mg)**	**Compuesto alcalino y cantidad**	**Disolvente**	**Volumen (ml)**	**Resultado**
Fórmula **(II)**	27,8	30 µl de hidróxido de sodio (1 M)*	Tetrahidrofurano/acetona (v/v, 3:7)	1,0	Sal de sodio tipo A
Fórmula **(III)**	27,4	30 µl de hidróxido de potasio (1 M)*		1,0	Sal de potasio tipo A
Fórmula **(II)**	27,4	30 µl de hidróxido de sodio (1 M)*	Tetrahidrofurano/metil terc-butil éter (v/v, 1:1)	1,0	Sal de sodio tipo A
Fórmula **(III)**	27,2	30 µl de hidróxido de potasio (1 M)*		1,0	Sal de potasio tipo A
Fórmula **(IV)**	27,8	0,03 mmol de meglumina		1,0	Sal de meglumina tipo A

Nota: "*" representa una solución de base inorgánica diluida con agua.

Ejemplo 3. Preparación de sales a partir del compuesto de la fórmula (I) y diferentes compuestos ácidos

Se pesaron aproximadamente 27,5 mg (0,03 mmol) del compuesto de la fórmula **(I)** y 2 equivalentes de un compuesto ácido y se agregaron a metanol, tetrahidrofurano/acetona (v/v, 3:7) o tetrahidrofurano/metil terc-butil éter (v/v, 1:1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 3 días. La suspensión se separó por centrifugación y el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente. Si el sistema era una solución transparente, la solución transparente se dejó reposar en un matraz abierto en un lugar oscuro a temperatura ambiente hasta que el disolvente se volatilizó por completo. Los resultados experimentales se presentan en la Tabla 36.

Tabla 36. Preparación de sales a partir del compuesto de la fórmula (I) y diferentes compuestos ácidos

N.°	**Cantidad de muestra (mg)**	**Compuesto ácido y cantidad**	**Disolvente**	**Volumen (ml)**	**Resultado**
Fórmula **(V)**	27,3	60 µl de ácido sulfúrico (1 M)*	Tetrahidrofurano/ acetona (v/v, 3:7)	1,0	Sulfato tipo A
Fórmula **(VI)**	27,2	60 µl de ácido metanosulfónico (1 M)*		1,0	Metanosulfonato tipo A
Fórmula **(VII)**	27,8	0,06 mmol Ácido p-toluenosulfónico		1,0	p-toluensulfonato tipo A
Fórmula **(VIII)**	27,6	0,06 mmol Ácido *L*-canforsulfónico		1,0	*L*-canforsulfonato tipo A
Fórmula **(IX)**	27,8	0,06 mmol de ácido oxálico	Metanol	3,0	Oxalato tipo A
Fórmula **(X)**	27,8	0,06 mmol Ácido fumárico		3,0	Fumarato tipo A

N.°	**Cantidad de muestra (mg)**	**Compuesto ácido y cantidad**	**Disolvente**	**Volumen (ml)**	**Resultado**
Fórmula **(XI)**	27,3	0,06 mmol Ácido *L*-tartárico		3,0	*L*-tartrato tipo A
Fórmula **(XIII)**	27,1	0,06 mmol Ácido *L*-málico		3,0	*L*-malato tipo A
Fórmula **(IX)**	27,2	0,06 mmol de ácido oxálico	Tetrahidrofurano/ acetona (v/v, 3:7)	1,0	Oxalato tipo B
Fórmula **(X)**	27,8	0,06 mmol Ácido fumárico		1,0	Fumarato tipo B
Fórmula **(XII)**	27,4	0,06 mmol Ácido *L*-tartárico		1,0	*L*-tartrato tipo B
Fórmula **(XIII)**	27,1	0,06 mmol Ácido *L*-málico		1,0	*L*-malato tipo A
Fórmula **(V)**	27,0	60 µl de ácido sulfúrico (1 M)**	Tetrahidrofurano/ metil terc-butil éter (v/v, 1:1)	1,0	Sulfato tipo A
Fórmula **(VI)**	27,7	60 µl de ácido metanosulfónico (1 M)**		1,0	Metanosulfonato tipo A
Fórmula **(VII)**	27,5	0,06 mmol Ácido p-toluenosulfónico		1,0	p-toluensulfonato tipo A
Fórmula **(VIII)**	27,7	0,06 mmol Ácido *L*-canforsulfónico		1,0	*L*-canforsulfonato tipo B
Fórmula **(IX)**	27,7	0,06 mmol de ácido oxálico		1,0	Oxalato tipo B
Fórmula **(X)**	27,2	0,06 mmol Ácido fumárico		1,0	Fumarato tipo B
Fórmula	27,2	0,06 mmol		1,0	*L*-tartrato

N.°	Cantidad de muestra (mg)	Compuesto ácido y cantidad	Disolvente	Volumen (ml)	Resultado
(XII)		Ácido *L*-tartárico			tipo B
Fórmula **(XIV)**	27,5	0,06 mmol Ácido *L*-málico		1,0	*L*-malato tipo B
Fórmula **(XV)**	27,4	60 µl de ácido clorhídrico (1 M)*	Tetrahidrofurano/ acetona (v/v, 3:7)	1,0	Clorhidrato tipo A
Fórmula **(XV)**	27,3	60 µl de ácido clorhídrico (1 M)**	Tetrahidrofurano/ metil terc-butil éter (v/v, 1:1)	1,0	Clorhidrato tipo A
Fórmula **(XVI)**	27,1	0,06 mmol Ácido maleico	Metanol	3,0	Maleato tipo A

Nota: "*" representa una solución de ácido inorgánico diluida con agua; "**" representa una solución de ácido inorgánico diluida con etanol.

Ejemplo 4. Preparación del clorhidrato y maleato del compuesto de la fórmula (I)

La fórmula (XV) y la fórmula (XVII) se prepararon para la selección adicional de otras formas cristalinas de clorhidratos y maleatos descritos en la presente invención. Los procesos de preparación se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37. Preparación de la fórmula (XV) y la fórmula (XVII)

Nombre	Proceso	Resultado
Preparación de la fórmula **(XV)**	Se pesaron 6,0 g del compuesto de la fórmula **(I)** y se colocaron en un matraz, y se agregaron sucesivamente 218,0 ml de tetrahidrofurano/metil terc-butil éter (v/v, 1:1) y 13,2 ml de una solución de ácido clorhídrico y etanol (1M). La mezcla se suspendió y se agitó en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 2 días. La	6,4 g de fórmula **(XV)** obtenidos

Nombre	Proceso	Resultado
	suspensión se filtró al vacío para dar un sólido, y el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente.	
Preparación de la fórmula **(XVII)**	Se pesaron 6,1879 g de material de partida y 1,6427 g de ácido maleico, y se agregaron a 225 ml de tetrahidrofurano/acetona (v/v, 3:7), y se suspendieron a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión se separó por filtración al vacío y el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente.	6,8 g de fórmula **(XVII)** obtenidos

Ejemplo 5. Métodos de preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

5.1. Método de suspensión

Se pesaron determinadas cantidades de muestra de la fórmula **(XV)**, se suspendieron en los disolventes seleccionados en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 7 días mediante el método de suspensión a temperatura ambiente y se suspendieron en los disolventes seleccionados a 50 °C durante 24 h mediante el método de suspensión a 50 °C para preparar diferentes formas cristalinas de la fórmula **(XV)**. Los resultados se muestran en la Tabla 38.

Tabla 38. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
19,9	n-propanol	10,0	7 días	tipo A
20,0	Isopropanol	10,0	7 días	tipo A
20,0	Acetona	10,0	7 días	tipo A
20,1	4-metil-2-pentanona	10,0	7 días	tipo A
20,5	Acetato de etilo	10,0	7 días	tipo A
20,1	Acetato de isopropilo	10,0	7 días	tipo A
20,3	Formiato de etilo	10,0	7 días	tipo A
20,1	Formiato de butilo	10,0	7 días	tipo A
20,1	n-heptano	10,0	7 días	tipo A

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
19,8	Ciclohexano	10,0	7 días	tipo A
20,2	Dioxano	10,0	7 días	tipo A
20,2	Éter dietílico	10,0	7 días	tipo A
20,0	Metil terc-butil éter	10,0	7 días	tipo A
20,3	Etilenglicol dimetil éter	10,0	7 días	tipo A
19,9	Acetonitrilo	10,0	7 días	tipo A
20,1	Tolueno	10,0	7 días	tipo A
20,5	Diclorometano	10,0	7 días	tipo A
20,2	Tetrahidrofurano	10,0	7 días	tipo A
20,6	Etilenglicol metil éter/metil terc-butil éter (v/v, 1:1)	2,0	7 días	tipo A
20,4	Etilenglicol metil éter/tolueno (v/v, 1:1)	2,0	7 días	tipo A*
20,4	Dimetilsulfóxido/4-metil-2-pentanona (v/v, 1:1)	2,0	7 días	tipo A
20,2	Dimetilsulfóxido/acetato de etilo (v/v, 1:1)	2,0	7 días	tipo A
39,8	Dimetilsulfóxido/tolueno (v/v, 1:1)	2,0	7 días	tipo A
20,4	Trifluoroetanol/etanol (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,6	Trifluoroetanol/isopropanol (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,4	Trifluoroetanol/acetona (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,7	Trifluoroetanol/acetato de etilo (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
19,6	Trifluoroetanol/formiato de butilo (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,0	Trifluoroetanol/dioxano (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,4	Trifluoroetanol/metil terc-butil éter (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A

Cantidad de muestra (mg)	**Disolvente**	**Volumen (ml)**	**Tiempo de suspensión**	**Resultado**
19,5	Trifluoroetanol/acetonitrilo (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,4	Trifluoroetanol/dimetilformamida (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
20,4	Trifluoroetanol/tetrahidrofurano (v/v, 1:9)	1,0	7 días	tipo A
40,6	Metanol/dioxano (v/v, 1:1)	1,0	7 días	tipo B
20,2	Etanol	2,0	24 h	tipo A
20,5	n-propanol	2,0	24 h	tipo A
20,4	Isopropanol	2,0	24 h	tipo A
20,8	Acetona	2,0	24 h	tipo A
19,4	4-metil-2-pentanona	2,0	24 h	tipo A
20,3	Acetato de etilo	2,0	24 h	tipo A
19,5	Acetato de isopropilo	2,0	24 h	tipo A
20,2	Formiato de etilo	2,0	24 h	tipo A
19,3	Formiato de butilo	2,0	24 h	tipo A
20,3	Dioxano	2,0	24 h	tipo A
19,7	Metil terc-butil éter	2,0	24 h	tipo A
19,9	Etilenglicol dimetil éter	2,0	24 h	tipo A
46,7	Agua	1,0	24 h	tipo A
19,6	Acetonitrilo	2,0	24 h	tipo A
20,6	Tolueno	2,0	24 h	tipo A
19,1	*N*,*N*'-dimetilformamida	1,0	24 h	tipo A
20,1	Cloroformo	2,2	24 h	tipo B
19,6	Tetrahidrofurano	2,0	24 h	tipo A
21,0	Etilenglicol metil éter/ 4-metil-2-pentanona (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
20,2	Etilenglicol metil éter/acetato de etilo (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
21,2	Etilenglicol metil éter/formiato de butilo (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
20,5	Etilenglicol metil éter/dioxano (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
21,0	Etilenglicol metil éter/etilenglicol dimetil éter (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
20,3	Etilenglicol metil éter/tetrahidrofurano (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
19,9	Dimetilsulfóxido/isopropanol (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
20,4	Dimetilsulfóxido/4-metil-2-pentanona (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
19,1	Dimetilsulfóxido/acetato de isopropilo (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
19,4	Dimetilsulfóxido/dioxano (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
21,1	Dimetilsulfóxido/etilenglicol dimetil éter (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
19,5	Dimetilsulfóxido/acetonitrilo (v/v, 1:4)	1,0	24 h	tipo A
19,2	Trifluoroetanol/n-propanol (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A
19,7	Trifluoroetanol/4-metil-2-pentanona (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A
20,4	Trifluoroetanol/acetato de isopropilo (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A
21,0	Trifluoroetanol/dioxano (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A
20,5	Trifluoroetanol/etilenglicol dimetil éter (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A
20,7	Trifluoroetanol/acetonitrilo (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
19,4	Trifluoroetanol/tetrahidrofurano (v/v, 1:9)	1,0	24 h	tipo A

* Solo se obtuvo una pequeña cantidad de sólido después del experimento de suspensión, y dejar la solución a -15 °C para que se enfríe no dio como resultado una cantidad suficiente de precipitado sólido. Luego, la solución se volatilizó en un matraz abierto a temperatura ambiente para dar un sólido.

5.2. Método de cristalización por evaporación del solvente

Método de adición inversa gota a gota de disolvente binario: se utilizó etilenglicol metil éter, *N*,*N*'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido como un buen solvente y se combinó con una variedad de solventes pobres, y se utilizó el método de adición inversa gota a gota para llevar a cabo los experimentos de cristalización por evaporación del solvente binario. Método de adición normal gota a gota de disolvente binario: se utilizó etilenglicol metil éter, *N*,*N*'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido como un buen solvente y se combinó con una variedad de solventes pobres, y se utilizó el método de adición normal gota a gota para llevar a cabo los experimentos de cristalización por evaporación del solvente binario. Los resultados se muestran en la Tabla 39.

Tabla 39. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

Método de preparación	Buen disolvente y cantidad	Disolvente pobre	Volumen (ml)	Resultado
Método de adición inversa gota a gota	Se disolvieron 140,0 mg de la muestra en 9,8 ml de etilenglicol metil éter y se tomaron 1,4 ml de la solución	4-metil-2-pentanona	7,0	tipo A
		Formiato de butilo	7,0	tipo A
		Dioxano	7,0	tipo A
		Éter dietílico	7,0	tipo A
	Se disolvieron 120,0 mg de la muestra en 7,8 ml de dimetilsulfóxido y se tomaron 1,3 ml de la solución	Isopropanol	6,5	tipo A
		Acetato de isopropilo	6,5	tipo A
		Dioxano	6,5	tipo A
		Etilenglicol dimetil éter	6,5	tipo A
		Acetonitrilo	6,5	tipo A
	Se disolvieron 240,5 mg de la muestra en 1,2 ml de	Isopropanol	1,0	tipo A
		Acetona	1,0	tipo A

Método de preparación	Buen disolvente y cantidad	Disolvente pobre	Volumen (ml)	Resultado
	trifluoroetanol y se tomaron 0,1 ml de la solución	Acetato de etilo	1,0	tipo A
		Formiato de butilo	1,0	tipo A
		Dioxano	1,0	tipo A
		Metil terc-butil éter	1,0	tipo A
		Etilenglicol dimetil éter	1,0	tipo A
		Acetonitrilo	1,0	tipo A
		Tetrahidrofurano	1,0	tipo A
	Se disolvieron 140,0 mg de la muestra en 12,6 ml de metanol y se tomaron 1,8 ml de la solución	Etanol	7,2	tipo A*
		Acetona	7,2	tipo A*
		Acetato de etilo	7,2	tipo A
		Dioxano	7,2	tipo A*
		Metil terc-butil éter	7,2	tipo A
		Tetrahidrofurano	7,2	tipo A*
Método de adición normal gota a gota	Se disolvieron 220,0 mg de la muestra en 15,4 ml de etilenglicol metil éter y se tomaron 1,4 ml de la solución	Etanol	8,0	tipo A*
		Isopropanol	2,4	tipo A
		Acetona	3,4	tipo A
		Acetato de etilo	1,8	tipo A
		Formiato de butilo	2,2	tipo A
		Metil terc-butil éter	1,0	tipo A
		Etilenglicol dimetil éter	1,8	tipo A
		Tolueno	6,0	tipo A
		Tetrahidrofurano	3,6	tipo A
	Se disolvieron 140,0 mg de la muestra en 1,0 ml de trifluoroetanol y se tomaron 0,1 ml de la solución	Etanol	0,5	tipo A
		n-propanol	0,6	tipo A
		4-metil-2-pentanona	0,4	tipo A
		Acetato de isopropilo	0,2	tipo A
		Formiato de etilo	0,6	tipo A
		Éter dietílico	0,2	tipo A

Método de preparación	Buen disolvente y cantidad	Disolvente pobre	Volumen (ml)	Resultado
		N,*N*'-dimetilformamida	0,1	tipo A

* El enfriamiento a -15 °C no dio como resultado una cantidad suficiente de precipitado sólido. La solución se volatilizó en un matraz abierto a temperatura ambiente.

5.3. Método de enfriamiento

1) Método de enfriamiento con un solo disolvente: se utilizaron diferentes disolventes para llevar a cabo los experimentos de cristalización por enfriamiento con un solo disolvente. Los resultados se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Temperatura (°C)	Resultado
21,2	Agua	0,8	50→RT→4	tipo A*
19,8	Metanol	1,0	50→RT→4→-15	tipo A

* Un resultado de volatilización a temperatura ambiente

2) Método de enfriamiento de múltiples solventes: se utilizaron etilenglicol metil éter, dimetilsulfóxido, agua, metanol o trifluoroetanol como un buen solvente y se combinó con una variedad de solventes pobres, y se llevaron a cabo los experimentos de cristalización por enfriamiento de solventes binarios a diferentes temperaturas. Los resultados se muestran en la Tabla 41.

Tabla 41. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente pobre	Volumen (ml)	Buen disolvente	Volumen (ml)	Temperatura (°C)	Resultado
21,2	Acetato de isopropilo	1,0	Etilenglicol metil éter	3,3	80→RT→4→-15	tipo A
20,6	Tolueno	1,0	Etilenglicol metil éter	0,9	80→RT→4→-15	tipo A
39,7	Dioxano	0,5	Metanol	0,8	50→RT→4→-15	tipo B
40,7	Acetato de isopropilo	0,5	Trifluoroetanol	0,7	50→RT→4→-15	tipo C

5.4. Método de difusión en fase gaseosa

1) Método de difusión en fase gaseosa de la solución: se disolvió una cantidad determinada de la muestra de la fórmula **(XV)** en un buen solvente y la solución resultante se colocó en una atmósfera de un solvente pobre y volátil, y se dejó reposar en un lugar oscuro a temperatura ambiente para realizar un experimento de difusión en fase gaseosa de la solución. Los resultados se muestran en la Tabla 42.

Tabla 42. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

Buen disolvente y cantidad	Disolvente pobre	Resultado
Se disolvieron 161,0 mg de la muestra en 11,2 ml de etilenglicol metil éter y se tomaron 1,4 ml de la solución	Isopropanol	tipo A
	Acetato de etilo	tipo A
	Formiato de butilo	tipo A
	Éter dietílico	tipo A
	Metil terc-butil éter	tipo A

2) Método de difusión en fase gaseosa de un sólido: se colocó una cantidad determinada de muestra en una atmósfera de un disolvente volátil y se dejó reposar en un lugar oscuro a temperatura ambiente para llevar a cabo un experimento de difusión en fase gaseosa de un sólido. Los resultados se muestran en la Tabla 43.

Tabla 43. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XV)

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Resultado
20,6	Metanol	tipo A
20,3	Etanol	tipo A
20,6	Acetona	tipo A
20,7	Acetato de etilo	tipo A
20,1	Formiato de etilo	tipo A
19,9	Ciclohexano	tipo A
20,7	Éter dietílico	tipo A
20,1	Metil terc-butil éter	tipo A
20,5	Acetonitrilo	tipo A
19,4	Diclorometano	tipo A
20,2	Tetrahidrofurano	tipo A

Ejemplo 6. Métodos de preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

6.1. Método de volatilización

Se pesó una cantidad determinada de la muestra de la fórmula **(XVII)** y se disolvió en un disolvente simple o binario seleccionado, y la solución transparente se dejó reposar en un matraz abierto a temperatura ambiente hasta que el disolvente se volatilizó completamente para dar un sólido. Los resultados se muestran en la Tabla 44.

Tabla 44. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Resultado
19,9	Metanol	9,0	Forma A
20,3	Etanol/acetona (v/v, 1:1)	2,0	Forma A
20,0	Etanol/dioxano (v/v, 1:1)	2,0	Forma A
19,9	Etanol/acetonitrilo (v/v, 1:1)	2,0	Forma A
19,7	Etanol/cloroformo (v/v, 1:1)	2,0	Forma A
19,9	Dioxano/acetonitrilo (v/v, 1:1)	2,0	Forma A
30,1	Etilenglicol metil éter/etanol (v/v, 1:1)	1,0	Forma A
19,7	Etilenglicol metil éter/diclorometano (v/v, 1:1)	1,0	Forma A

6.2. Método de suspensión

Se pesaron determinadas cantidades de muestra de la fórmula **(XVII)**, se suspendieron en los disolventes seleccionados en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 7 días mediante el método de suspensión a temperatura ambiente y se suspendieron en los disolventes seleccionados a 50 °C durante 24 h mediante el método de suspensión a 50 °C para preparar diferentes formas cristalinas de la fórmula **(XVII)**. Los resultados se muestran en la Tabla 45.

Tabla 45. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
19,8	Isopropanol	10,0	7 días	Forma A
20,1	4-metil-2-pentanona	10,0	7 días	Forma A
20,2	Acetato de etilo	10,0	7 días	Forma A

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
20,1	Acetato de isopropilo	10,0	7 días	Forma A
19,8	Formiato de etilo	10,0	7 días	Forma A
19,8	Formiato de butilo	10,0	7 días	Forma A
19,9	Ciclohexano	10,0	7 días	Forma A
20,2	Dioxano	10,0	7 días	Forma I
20,2	Éter dietílico	10,0	7 días	Forma A
19,8	Metil terc-butil éter	10,0	7 días	Forma A
19,8	Acetonitrilo	10,0	7 días	Forma M
20,0	Tolueno	10,0	7 días	Forma A
20,2	Diclorometano	10,0	7 días	Forma A
20,2	Cloroformo	10,0	7 días	Forma A
20,3	Tetrahidrofurano	2,0	7 días	Forma I
19,7	Etanol/n-heptano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
19,9	4-metil-2-pentanona/ciclohexano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
19,7	4-metil-2-pentanona/ tetrahidrofurano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
20,0	4-metil-2-pentanona/ diclorometano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
19,8	Acetato de etilo/acetona (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
20,1	Acetato de etilo/dioxano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
20,1	Acetato de etilo/acetonitrilo (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma M
19,8	Acetato de etilo/tolueno (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A

Cantidad de muestra (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Tiempo de suspensión	Resultado
20,2	Acetato de etilo/ tetrahidrofurano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
19,9	Etilenglicol metil éter/tolueno (v/v, 1:1)	1,0	7 días	Forma A
19,9	Etilenglicol metil éter/isopropanol (v/v, 1:1)	1,0	7 días	Forma A
20,1	Etilenglicol metil éter/acetato de etilo (v/v, 1:1)	1,0	7 días	Forma A
19,7	Tetrahidrofurano/n-heptano (v/v, 1:1)	2,0	7 días	Forma A
20,5	4-metil-2-pentanona	1,0	24 h	Forma A
20,4	Acetato de etilo	1,0	24 h	Forma A
20,4	Acetato de isopropilo	1,0	24 h	Forma A
20,3	Formiato de butilo	1,0	24 h	Forma A
20,5	n-heptano	1,0	24 h	Forma A
20,0	Ciclohexano	1,0	24 h	Forma A
20,1	Acetonitrilo	1,0	24 h	Forma A
20,2	Tolueno	1,0	24 h	Forma A
20,2	Tetrahidrofurano	1,0	24 h	Forma I

6.3. Método de cristalización por evaporación del solvente

Método de adición inversa gota a gota de disolvente binario: se utilizó etilenglicol metil éter, *N*,*N*'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido como un buen solvente y se combinó con una variedad de solventes pobres, y se utilizó el método de adición inversa gota a gota para llevar a cabo los experimentos de cristalización por evaporación del solvente binario. Método de adición normal gota a gota de disolvente binario: se utilizó etilenglicol metil éter, *N*,*N*'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido como un buen solvente y se combinó con una variedad de solventes pobres, y se utilizó el método de

adición normal gota a gota para llevar a cabo los experimentos de cristalización por evaporación del solvente binario. Los resultados se muestran en la Tabla 46.

Tabla 46. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Método de preparación	Buen disolvente y cantidad	Disolvente pobre	Volumen (ml)	Resultado
Método de adición inversa gota a gota	Se disolvieron 200,1 mg de la muestra en 9,0 ml de etilenglicol metil éter y se tomaron 0,9 ml de la solución.	Acetato de etilo	9,0	Forma A
		Formiato de butilo	9,0	Forma A
		Éter dietílico	9,0	Forma C
		Tolueno	9,0	Forma I
	Se disolvieron 220,0 mg de la muestra en 1,1 ml de *N*,*N*'-dimetilformamida, y se tomaron 0,1 ml de la solución.	Isopropanol	2,0	Forma B
		Acetato de etilo	2,0	Forma D
		Dioxano	2,0	Forma I
		Tolueno	2,0	Tipo F
	Se disolvieron 200,2 mg de la muestra en 1,0 ml de dimetilsulfóxido y se tomaron 0,1 ml de la solución.	Isopropanol	2,0	Forma G
		Acetato de etilo	2,0	Forma H
		Metil terc-butil éter	2,0	Forma G
Método de adición normal gota a gota	Se disolvieron 140,2 mg de la muestra en 6,3 ml de etilenglicol metil éter y se tomaron 0,9 ml de la solución.	Acetato de etilo	9,0	Forma A
		Éter dietílico	2,0	Forma A
		Tolueno	6,5	Forma I
	Se disolvieron 179,9 mg de la muestra en 0,9 ml de *N*,*N*'-dimetilformamida y se tomaron 0,1 ml de la solución.	Acetato de etilo	0,6	Forma D
		Dioxano	3,0	Forma I
		Éter dietílico	0,4	Forma N
		Acetonitrilo	3,0	Tipo L
		Tolueno	2,0	Tipo F
	Se disolvieron 140,1 mg de la muestra en 0,35 ml de dimetilsulfóxido y se tomaron 0,05 ml de la solución.	Isopropanol	0,6	Forma G
		4-metil-2-pentanona	0,8	Forma G
		Acetato de etilo	0,4	Forma G
		Dioxano	3,0	Forma G
		Acetonitrilo	3,0	Forma G

6.4. Método de enfriamiento

1) Método de enfriamiento con un solo disolvente: se utilizaron diferentes disolventes para llevar a cabo los experimentos de cristalización por enfriamiento con un solo disolvente. Los resultados se muestran en la Tabla 47.

Tabla 47. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Cantidad (mg)	Disolvente	Volumen (ml)	Temperatura (°C)	Resultado
19,8	n-propanol	4,5	50→RT→-15	Forma A
20,0	Dioxano	5,0	50→RT	Forma K
20,5	Acetonitrilo	5,0	50→RT→-15	Forma M
20,5	Tetrahidrofurano	3,2	50→RT→-15	Forma I

2) Método de enfriamiento multidisolvente: se utilizó etilenglicol dimetil éter, *N*,*N*'-dimetilformamida, etanol/dioxano (v/v, 1:1) o etanol/acetonitrilo (v/v, 1:1) como buen disolvente y se combinó con una variedad de disolventes deficientes, y se realizaron los experimentos de cristalización por enfriamiento a 50 °C. Los resultados se muestran en la Tabla 48.

Tabla 48. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Cantidad (mg)	Disolvente pobre	Volumen (ml)	Buen disolvente	Volumen (ml)	Temperatura (°C)	Resultado
20,2	Isopropanol	1,0	Etilenglicol metil éter	1,0	50→RT→-15	Forma I
19,9	Cloroformo	1,0	*N*,*N*'-dimetilformamida	1,0	50→RT→-15	Forma B
20,0	Agua	1,0	Etanol/dioxano (v/v, 1:1)	1,0	50→RT→-15	Forma A
20,3	Acetato de etilo	1,0	Etanol/acetonitrilo (v/v, 1:1)	1,0	50→RT→-15	Forma A
20,2	4-metil-2-pentanona	1,0	Etanol/acetonitrilo (v/v, 1:1)	1,0	50→RT→-15	Forma A
20,1	Tetrahidrofurano	1,0	Etanol/acetonitrilo (v/v, 1:1)	1,0	50→RT→-15	Forma M

6.5. Método de difusión en fase gaseosa

Se disolvió una cantidad determinada de la muestra de la fórmula **(XVII)** en un buen solvente, y la solución resultante se colocó en una atmósfera de un solvente pobre y

volátil y se dejó reposar a temperatura ambiente para llevar a cabo un experimento de difusión en fase gaseosa. Los resultados se muestran en la Tabla 49.

Tabla 49. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Buen disolvente y cantidad	Disolvente pobre	Resultado
Se disolvieron 40,2 mg de la muestra en 1,8 ml de etilenglicol metil éter y se tomaron 0,9 ml de la solución.	Tolueno	Forma E
Se disolvieron 140,5 mg de la muestra en 0,7 ml de dimetilformamida y se tomaron 0,1 ml de la solución	Acetona	Forma E
	Éter dietílico	Forma N
Se disolvieron 120,2 mg de la muestra en 0,3 ml de DMSO y se tomaron 0,05 ml de la solución	Isopropanol	Forma J
	Acetato de etilo	Forma E

6.6. Método de transición cristalina térmica

Se utilizaron diferentes formas cristalinas como materiales de partida, se calentaron hasta alcanzar una temperatura diana utilizando una platina calefactora, se incubaron a esa temperatura durante 1 min y se enfriaron a temperatura ambiente para obtener un sólido, y el sólido se sometió a un análisis de XRPD. Los resultados se muestran en la Tabla 50.

Tabla 50. Preparación de las diferentes formas cristalinas de la fórmula (XVII)

Material de partida	Temperatura diana (°C)	Velocidad de calentamiento	Tiempo de incubación	Resultado
Forma B	150	10 ºC/min	1 min	Forma A
Forma D	150	10 ºC/min	1 min	Forma A
Tipo F	150	10 ºC/min	1 min	Forma I
Forma H	150	10 ºC/min	1 min	Forma A
Forma I	150	10 ºC/min	1 min	Forma I
Forma K	150	10 ºC/min	1 min	Forma I
Forma A	150	10 ºC/min	1 min	Forma A
Forma M	150	10 ºC/min	1 min	Forma I
Forma N	150	10 ºC/min	1 min	Forma I

Ejemplo 7. Estudio de higroscopicidad de diferentes compuestos

En la presente invención, se evaluó la higroscopicidad de los compuestos diana utilizando el método de adsorción/desorción dinámica de vapor (DVS) mencionado anteriormente. Una vez finalizada la prueba, se realizó un análisis de XRPD de las muestras para confirmar si la forma sólida había cambiado. Los resultados se muestran en la Tabla 51.

Tabla 51. Resultados del estudio de higroscopicidad de diferentes compuestos

N.° de compuesto	**Forma cristalina**	**Categorías de higroscopicidad**	**ΔW%**	**Consistencia de los datos de XRPD antes y después del análisis de DVS**
Fórmula **(XV)**	tipo A	Higroscópico	2,96%[a]	Sí[b]
Fórmula **(XV)**	tipo C	Ligeramente higroscópico	0,92%[c]	Sí[d]
Fórmula **(XVII)**	Forma A	Ligeramente higroscópico	1,8%[e]	Sí[f]

Nota: ΔW% representa una ganancia de peso higroscópico de la muestra de prueba a 25±1 °C y 80±2 % HR;

[a] Consultar la FIG. 97 para ver los datos de DVS; [b] consultar la FIG. 98 para ver una comparación por superposición de datos de XRPD antes y después del análisis de DVS; [c] consultar la FIG. 99 para conocer los datos de DVS; [d] consultar la FIG. 100 para ver una comparación por superposición de datos de XRPD antes y después del análisis de DVS; [e] consultar la FIG. 101 para conocer los datos de DVS; [f] consultar la FIG. 102 para ver una comparación por superposición de datos de XRPD antes y después del análisis de DVS.

Conclusión experimental: las formas cristalinas de tipo A y tipo C del compuesto representado por la fórmula **(XV)** de la presente invención son higroscópicos o ligeramente higroscópicos, y las formas cristalinas permanecieron consistentes antes y después del análisis de DVS; la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula **(XVII)** de la presente invención es ligeramente higroscópica y la forma cristalina se mantuvo consistente antes y después del análisis de DVS.

Ejemplo 8. Estudio de la estabilidad sólida de diferentes compuestos

8.1. Se pesaron aproximadamente 30 mg de la muestra y la forma cristalina de tipo A de la fórmula **(XV)** se sometió a alta temperatura (60 °C), alta humedad (25 °C/92,5 %

HR), exposición a la luz (25 °C/4500 Lux) y condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) para estudiar su estabilidad. Se tomaron muestras para la caracterización por XRPD a los 5 y 10 días, y los resultados se muestran en la Tabla 52.

Tabla 52. Resultados del estudio de estabilidad de diferentes compuestos[a]

N.° de compuesto	Forma cristalina al día 0	Condiciones	Forma cristalina al día 5	Forma cristalina al día 10
Fórmula **(XV)**	tipo A	Alta temperatura, 60 °C	Sin cambios	Sin cambios
		Alta humedad, 25 °C/92,5 % HR	Sin cambios	Sin cambios
		Exposición a la luz 25 °C/4500 Lux	Sin cambios	Sin cambios
		Aceleradas 40 °C/75 % HR	Sin cambios	Sin cambios

[a] Ver la FIG. 103 para la comparación por superposición de datos de la XRPD

8.2. Se pesaron aproximadamente 25 mg de la muestra y la forma cristalina de forma A de la fórmula **(XVII)** se sometió a alta temperatura (60 °C), alta humedad (25 °C/92,5 % HR), exposición a la luz (25 °C/4500 Lux) y condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) para estudiar su estabilidad. Se tomaron muestras para la caracterización por XRPD a los 7 y 15 días, y los resultados se muestran en la Tabla 53.

Tabla 53. Resultados del estudio de estabilidad de diferentes compuestos[a]

N.° de compuesto	Forma cristalina al día 0	Condiciones	Forma cristalina al día 7	Forma cristalina al día 15
Fórmula **(XVII)**	Forma A	Alta temperatura, 60 °C	Sin cambios	Sin cambios
		Alta humedad, 25 °C/92,5 % HR	Sin cambios	Sin cambios
		Exposición a la luz 25 °C/4500 Lux	Sin cambios	Sin cambios
		Aceleradas 40 °C/75 % HR	Sin cambios	Sin cambios

[a] Ver la FIG. 104 para la comparación por superposición de datos de la XRPD

Conclusión experimental: la forma cristalina de tipo A del compuesto representado por la fórmula **(XV)** y la forma cristalina de forma A del compuesto representado por la fórmula **(XVII)** de la presente invención mostró excelentes características de estabilidad a alta temperatura, alta humedad, exposición a la luz y condiciones

aceleradas.

Ejemplo 9. Pruebas farmacocinéticas

En las pruebas, se utilizaron doce beagles machos, con un peso de entre 8 y 9 kg (adquiridos en Nanjing Chaimen Biotechnology Co., Ltd.). Los compuestos de prueba, fórmula **(I), la forma cristalina de tipo A de la fórmula (XV)**, y **la forma cristalina de forma A de la fórmula (XVII)**, se disolvieron en agua purificada que contenía PEG400 al 20 % y se administraron por vía oral una vez a 10 mg/kg. Los animales se sometieron a un ayuno durante la noche antes de la administración y se recogieron muestras de sangre de la vena de la extremidad anterior en los siguientes puntos de tiempo: 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 32 h y 48 h después de la administración. Se recogieron aproximadamente 0,2 ml de sangre en tubos de anticoagulación con heparina sódica y se centrifugaron a 5000 rpm durante 5 min para separar el plasma. El plasma se almacenó a -20 °C antes del análisis. Después de procesar las muestras de plasma, se determinaron las concentraciones de los compuestos en el plasma utilizando un sistema de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando el software Phoenix WinNonlin 7.0. Un resumen de los datos se muestra en la Tabla 54.

Tabla 54. Parámetros farmacocinéticos promedio en beagles tras la administración oral de dosis únicas de 10 mg/kg de los compuestos

Compuesto	**$AUC_{(0-t)}$ (h*µg/ml)**	**$C_{máx}$ (µg/ml)**	**$T_{1/2}$ (h)**	**Biodisponibilidad relativa $F_{relativa\ a\ la\ fórmula\ (I)}$**
Fórmula **(I)**	37,6	1,9	10,2	-
Tipo A **de la fórmula (XV)**	53,6	2,6	10,9	143%
Forma A de la fórmula (XVII)	49,2	2,5	10,6	131%

Conclusión experimental: después de la administración oral de dosis únicas de 10 mg/kg, los dos compuestos representativos en forma de sal descritos en la presente invención, fórmula (**XV**) y fórmula **(XVII**), ambos mostraron niveles de exposición plasmática *in vivo* más altos ($AUC_{(0-t)}$) y concentraciones máximas ($C_{máx}$) en beagles que el compuesto de la fórmula **(I)**; además, mostraron una biodisponibilidad relativa

oral más alta, lo que indica que la fórmula (**XV**) y la fórmula **(XVII**) tienen características de absorción oral superiores.