

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 242**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61P 35/02	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2015 PCT/CN2015/089035**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16037550**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2015 E 15839519 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3191475**

54 Título: **Formas cristalinas de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida**

30 Prioridad:

10.09.2014 CN 201410456350

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2021

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)
Building 4, 720 Cailun Road, ZJ., Hi-tech Park
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**WU, ZHENPING;
LI, WENJI y
CHU, YUPING**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 819 242 T3

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

DESCRIPCIÓN

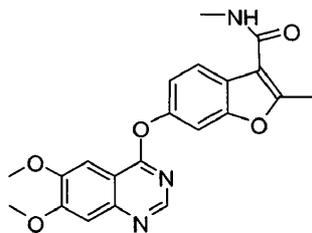
Formas cristalinas de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo farmacéutico y da a conocer una nueva forma cristalina del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, una composición farmacéutica que comprende la nueva forma cristalina, así como también sus métodos de preparación y usos, como se define en más detalle en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, descrito en este documento, con la estructura química de Fórmula A, exhibe actividad de inhibición de KDR cinasa. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y su receptor VEGFR-2, también conocido como receptor que contiene el dominio de inserto cinasa (KDR), constituyen una vía angiogénica importante. Los estudios han demostrado que la inhibición de KDR puede causar apoptosis de las células endoteliales, que en consecuencia bloquean el proceso de angiogénesis (Rubin M. Tuder, Chest, 2000; 117: 281). Por lo tanto, se pueden usar los inhibidores de KDR para tratar trastornos relacionados con angiogénesis, como cáncer, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad inflamatoria crónica. Los estudios han demostrado que el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida se puede usar para tratar trastornos relacionados con angiogénesis, como el tratamiento del cáncer.



Fórmula A

20 La capacidad de un compuesto de existir en por lo menos una estructura cristalina o forma de estado sólido se conoce como polimorfismo. Muchos compuestos pueden existir como cristales polimorfos, y esos compuestos pueden también existir en un estado amorfo sólido. Hasta que se descubre el polimorfismo de un compuesto, es altamente impredecible (1) si un compuesto particular exhibirá polimorfismo, (2) cómo elaborar cualquiera de dichos polimorfismos conocidos, y (3) cuáles serán las propiedades, como estabilidad, de cualquiera de dichos polimorfismos desconocidos. Véase, p. 25 ej., J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, (2002).

Ya que las propiedades de cualquier material sólido dependen de la estructura, además de la naturaleza del compuesto propiamente dicho, diferentes formas de estado sólido de un compuesto pueden exhibir, y a menudo lo hacen, distintas propiedades físico-químicas. Las diferencias en las propiedades químicas se pueden determinar mediante una variedad de técnicas utilizadas para caracterizar, analizar y comparar. Y de esas diferencias en las propiedades 30 químicas se pueden usar en última instancia para diferenciar entre las distintas formas de estado sólido que se puede descubrir que existen. Asimismo, las diferencias en las propiedades físicas, como solubilidad y biodisponibilidad, de formas de estado sólido pueden ser importantes cuando se formula un compuesto farmacéutico. Como tales, las nuevas formas de estado sólido amorfas y cristalinas de compuestos farmacéuticos, como el compuesto de Fórmula A, pueden ser importantes en el desarrollo de dichos compuestos.

35 El compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida se describió en los documentos WO 2009/137797 A2 y CN 101575333 A, y sus métodos de preparación también se describieron allí.

Compendio de la invención

Después de mucha exploración e investigación, hemos descubierto que el compuesto de Fórmula A (6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida) puede existir en distintas formas cristalinas, y puede formar solvatos con determinados disolventes. La existencia de varias formas polimorfas del compuesto de Fórmula A se explora con el fin de determinar y preparar la forma más apropiada del compuesto para uso farmacéutico. En base a estos estudios, la presente invención da a conocer el compuesto de Fórmula A en una nueva forma cristalina, que se designa Forma I. También se describe en este documento el compuesto de Fórmula A en más formas cristalinas, solvatos y las formas cristalinas de estos, que se designan Forma II, Forma III, Forma IV, Forma VII y 45 Forma VIII, respectivamente.

En un aspecto, las nuevas formas cristalinas del compuesto de Fórmula A o sus solvatos, que se dan a conocer o se describen en este documento, son cristalinas, no higroscópicas y estables.

5 En particular, la presente invención da a conocer la Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, es decir la Forma I del compuesto de Fórmula A, en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2 teta (2θ) a: 5,3, 10,7, 13,9 y 14,6, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

Se describen también en este documento solvatos de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, que son solvato de etanol, solvato de ácido acético y solvato de dioxano del compuesto de Fórmula A.

10 A su vez, se describen en este documento solvatos de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, que son solvato de hemietanol, solvato de ácido monoacético y solvato de monodioxano del compuesto de Fórmula A.

Se describe también en este documento el solvato de hemietanol de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, que es la Forma II del compuesto de Fórmula A.

15 Incluso también se describe en este documento la Forma III de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, es decir, la Forma III del compuesto de Fórmula A.

Incluso también se describe en este documento el solvato de ácido monoacético de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, que es la Forma IV del compuesto de Fórmula A.

20 Incluso también se describe en este documento la Forma VII de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, es decir, la Forma VII del compuesto de Fórmula A. Incluso también se describe en este documento solvato de monodioxano de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, que es la Forma VIII del compuesto de Fórmula A.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer métodos de preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A, que son reproducibles y fáciles de operar. También se describen en este documento métodos de preparación de la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma VII y Forma VIII.

25 Incluso en otro aspecto, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de la Forma I del compuesto de Fórmula A, como se describió anteriormente, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención se refiere además a la Forma I del compuesto de Fórmula A para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con inhibición de KDR, por ejemplo trastornos relacionados con angiogénesis, como cáncer, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad inflamatoria crónica, en un sujeto que verdaderamente lo necesita.

En particular, la invención se refiere a la Forma I para uso en el tratamiento de trastornos relacionados con angiogénesis. En algunas realizaciones, dichos trastornos relacionados con angiogénesis se seleccionan entre cáncer, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad inflamatoria crónica.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma I del compuesto de Fórmula A, el eje horizontal (eje x) grafica 2 teta de difracción, y el eje vertical (eje y) grafica la intensidad (recuentos).

La Figura 2 muestra un termograma de un calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma I del compuesto de Fórmula A, el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje vertical (eje y) grafica el flujo térmico (mW).

40 La Figura 3 muestra una curva termogravimétrica (TG) de la Forma I del compuesto de Fórmula A, el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje vertical (eje y) grafica el porcentaje en peso (%).

La Figura 4 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica 2 teta de difracción y el eje vertical (eje y) grafica la intensidad (recuentos).

45 La Figura 5 muestra un termograma de un calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje vertical (eje y) grafica el flujo térmico (mW).

50 La Figura 6 muestra una curva termogravimétrica (TG) de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje vertical (eje y) grafica el porcentaje en peso (%).

La Figura 7 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma III del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica 2 teta de difracción y el eje vertical (eje y) grafica la intensidad (recuentos).

5 La Figura 8 muestra un termograma de un calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma III del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el flujo térmico (mW).

La Figura 9 muestra una curva termogravimétrica (TG) de la Forma III del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el porcentaje en peso (%).

10 La Figura 10 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica 2 teta de difracción y el eje vertical (eje y) grafica la intensidad (recuentos).

15 La Figura 11 muestra un calorímetro de un termograma de barrido diferencial (DSC) de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el flujo térmico (mW).

La Figura 12 muestra una curva termogravimétrica (TG) de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el porcentaje en peso (%).

20 La Figura 13 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica 2 teta de difracción y el eje vertical (eje y) grafica la intensidad (recuentos).

La Figura 14 muestra un termograma de un calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma VII del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el flujo térmico (mW).

25 La Figura 15 muestra una curva termogravimétrica (TG) de la Forma VII del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el porcentaje en peso (%).

30 La Figura 16 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de solvato de monodioxano del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica 2 teta de difracción y el eje vertical (eje y) grafica la intensidad (recuentos).

La Figura 17 muestra un termograma de un calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma VIII de solvato de monodioxano del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C) y el eje vertical (eje y) grafica el flujo térmico (mW).

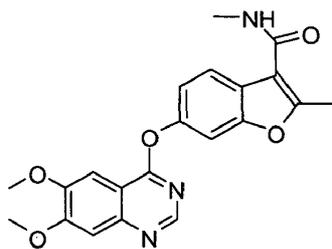
35 La Figura 18 muestra una curva termogravimétrica (TG) de la Forma VIII de solvato de monodioxano del compuesto de Fórmula A (como se describe en este documento), el eje horizontal (eje x) grafica la temperatura (°C), y el eje vertical (eje y) grafica el porcentaje en peso (%).

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, como se usa en la presente patente (incluidas la memoria y las reivindicaciones), las siguientes abreviaturas o términos tienen los significados que se exponen a continuación.

40 La expresión "forma cristalina de la presente invención", tal como se emplea en este documento, se refiere a la forma cristalina Forma I del compuesto de Fórmula A. Como se explicó anteriormente, también se describen en este documento las formas cristalinas Forma II, Forma III, Forma IV, Forma VII o Forma VIII del compuesto de Fórmula A, o sus solvatos, además de mezclas de estos. "Forma", "forma cristalina" y "polimorfismo" se pueden utilizar en este documento de manera intercambiable.

45 La expresión "compuesto de Fórmula A" o "6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida", tal como se emplea en este documento, se refiere a un compuesto con la siguiente estructura química de Fórmula A (también denominada "Compuesto A"):



Fórmula A

La expresión "alcohol C₃₋₆", tal como se emplea en este documento, se refiere a un alcohol alquílico lineal o ramificado totalmente saturado, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, n-propanol, i-propanol, n-butanol, i-butanol, t-butanol, n-pentanol, i-pentanol, n-hexanol y similares.

- 5 La expresión "alcano lineal o ramificado C₅₋₈", tal como se emplea en este documento, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado totalmente saturado que contiene 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, entre otros, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano.

10 La expresión "éster de ácido orgánico con no más de ocho átomos de carbono", tal como se emplea en este documento, se refiere a R₁COOR₂, en donde R₁ y R₂ consisten en forma independiente en un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado o insaturado que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono (radical hidrocarbonado C₁₋₇), y el número total de átomos de carbono de R₁ y R₂ no es superior a 7. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo.

15 La expresión "haloalcano con menos de tres átomos de carbono", tal como se emplea en esta memoria, se refiere a un hidrocarburo totalmente saturado que contiene 1 o 2 átomos de carbono, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl, Br o I. Los ejemplos incluyen diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares.

El término "aproximadamente", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a la desviación de un valor numérico determinado encima o debajo del valor determinado por una varianza de no más de 10%.

20 La expresión "sustancialmente libre de otras formas", tal como se emplea en esta memoria, se refiere a que el contenido de dichas otras formas es inferior a 40%, preferiblemente inferior a 30%, preferiblemente inferior a 20%, preferiblemente inferior a 10%, preferiblemente inferior a 5%, preferiblemente inferior a 1%, en peso.

25 El término "disolución", tal como se emplea en la presente memoria, significa una mezcla apropiada para los propósitos descritos en este documento de uno o más solutos en uno o más disolventes. Disolución tiene como fin abarcar mezclas homogéneas, así como también mezclas heterogéneas, como suspensiones u otras mezclas en suspensión que tienen material insoluble (no disuelto).

La expresión "disolvente orgánico", tal como se emplea en la presente memoria, significa ampliamente cualquier disolvente orgánico apropiado para los fines descritos en este documento.

30 La expresión "disolvente en disolución", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier disolvente orgánico que es apropiado por ser capaz de disolver, total o parcialmente, el sustrato bajo condiciones adecuadas, como una cantidad apropiada y una temperatura apropiada, como temperatura ambiente o temperatura elevada.

La expresión "disolvente anti-disolución", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier disolvente orgánico apropiado en donde el sustrato tiene menos solubilidad que en el disolvente de disolución.

35 "Sales farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en la presente memoria, incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales con ácidos inorgánicos, como hidrocloreto, hidrobromato, fosfato, fosfito, sulfato, sulfito, nitrato, y sales similares; además de sales con un ácido orgánico, como malato, maleato, mandelato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, aspartato, glutamato, 2-hidroxil-2-fenilpropionato, gluconato, propionato, lactato, alcanforsulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, β-hidroxibutirato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH en donde n es 0-4, y sales similares. De modo similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

45 A su vez, si un compuesto descrito en este documento se obtiene como sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener convirtiendo a una base una disolución de la sal de adición de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, la sal de adición anteriormente descrita se puede producir disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, de conformidad con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos base. Los expertos en la técnica reconocerán distintas metodologías

5 sintéticas que se pueden emplear dentro del ámbito de experimentación de rutina para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables, no tóxicas.

5 La expresión "cantidad eficaz" del compuesto de Fórmula A, incluida la forma cristalina, sus solvatos y formas cristalinas descritos en este documento significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto que realmente la necesita, como un paciente humano o no humano, para mitigar, mejorar los síntomas o detener o demorar la progresión de por lo menos una enfermedad asociada con KDR, como trastornos relacionados con angiogénesis, por ejemplo cáncer, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad inflamatoria crónica. La "cantidad eficaz" puede variar con diversos factores, como el compuesto, el estado de enfermedad tratada, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y el estado de salud del individuo, la ruta y la forma de administración, el criterio del médico de cabecera o veterinario, etc.

10 El término "sujeto", tal como se emplea en la presente memoria, significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mammalia, entre otros, seres humanos; primates no humanos como chimpancés y otra especie de simios y monos; animales de granja como ganado, caballos, ovejas, cabras y porcinos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluidos roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, aunque sin limitarse a ello, pájaros y similares. El término "sujeto" no indica una edad ni sexo particular.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención da a conocer una nueva forma cristalina del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida, es decir la Forma I, en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2-teta (2θ) a: 5,3, 10,7, 13,9 y 14,6, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

Se describen también en este documento otras formas cristalinas nuevas, sus solvatos y formas cristalinas del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida.

Las nuevas formas cristalinas que se dan a conocer o describen son cristalinas, no higroscópicas y estables.

25 Como se describe en este documento, las nuevas formas cristalinas se pueden identificar mediante uno cualquiera o más métodos analíticos de estado sólido. Por ejemplo, las formas cristalinas descritas en este documento se pueden caracterizar de acuerdo con uno o más de, p. ej., difracción de rayos X de polvo, parámetros de red obtenidos de un solo cristal, espectroscopia infrarroja de transformación Fourier, datos de calorimetrías de barrido diferencial y/o una curva termogravimétrica. Y si la caracterización mediante uno de esos métodos es consistente con la existencia de las formas descritas en este documento, no significa que ninguno de los otros métodos sea inconsistente con esa existencia.

30 Como se describe en este documento, las nuevas formas cristalinas se pueden caracterizar de acuerdo con la difracción de rayos X de polvo. No obstante, se sabe en la técnica que la intensidad y/o los picos medidos en el difractograma de rayos X de polvo de los distintos lotes de una forma cristalina pueden variar debido a, por ejemplo, distintas condiciones experimentales y/u orientaciones preferidas. Y de acuerdo con la precisión del instrumento, el error de medición del valor 2θ está en aproximadamente $\pm 0,2$ 2θ . No obstante, se conoce el valor de la intensidad relativa de los picos más dependientes que la posición pico en determinadas propiedades de las muestras medidas, como el tamaño del cristal en la muestra, el efecto de orientación de la cristalinidad y la pureza de los materiales analizados, por lo tanto, puede ocurrir la desviación de la intensidad pico en aproximadamente $\pm 20\%$ o un intervalo mayor. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de los principios tales como la orientación preferida, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos en este documento para identificar la Forma I y cualquier otra forma cristalina descrita en este documento.

Forma I

Se da a conocer la Forma I del compuesto de Fórmula A.

45 El difractograma de rayos X de polvo de la Forma I del compuesto de Fórmula A tiene ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,3 grados, 10,7 grados, 13,9 grados, 14,6 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

50 En algunas realizaciones, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,3 grados, 7,3 grados, 10,7 grados, 13,9 grados, 14,6 grados, 19,9 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

En algunas realizaciones, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,3 grados, 7,3 grados, 10,7 grados, 13,9 grados, 14,6 grados, 16,3 grados, 19,9 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

En algunas realizaciones, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,3 grados, 7,3 grados, 10,7 grados, 13,9 grados, 14,6 grados, 16,3 grados, 19,9 grados, 21,1 grados, 21,3 grados y 25,8 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 5 En algunas realizaciones, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,3 grados, 7,3 grados, 10,7 grados, 13,9 grados, 14,6 grados, 15,2 grados, 16,3 grados, 19,9 grados, 21,1 grados, 21,3 grados, 23,1 grados, 23,3 grados y 25,8 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 10 En algunas realizaciones, la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener el difractograma de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de los principios de orientación preferidos, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos en este documento para identificar la Forma I del compuesto de Fórmula A y cualquier otra forma cristalina.

- 15 Como se describe en este documento, la Forma I del compuesto de Fórmula A puede además caracterizarse de acuerdo con un termograma DSC. En particular, la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener la curva DSC que se muestra en la Figura 2. En el termograma DSC, el pico endotérmico de la Forma I del compuesto de Fórmula A es aproximadamente 247,3-248,3°C.

Como se describe en este documento, la Forma I del compuesto de Fórmula A puede además caracterizarse por análisis termogravimétrico (TGA). En particular, la Forma I del compuesto de Fórmula A puede tener la curva TGA que se muestra en la Figura 3 que indica la Forma I descrita en este documento como material anhidro o forma pura.

- 20 En algunas realizaciones, la Forma I del compuesto de Fórmula A está sustancialmente libre de otras Formas cristalinas descritas en la presente invención. Por ejemplo, el contenido de la Forma I del compuesto de Fórmula A es por lo menos 99%, por lo menos 95%, por lo menos 90% o incluso menos de 80% en peso. Además, por ejemplo, el contenido de la Forma I del compuesto de Fórmula A es por lo menos 70% o por lo menos 60% en peso. Incluso también, por ejemplo, el contenido de la Forma I del compuesto de Fórmula A es por lo menos 50% en peso.

- 25 Métodos para preparar la Forma I

Método A

Se da a conocer también en este documento un método para preparar la Forma I del compuesto de Fórmula A, que comprende:

- 30 (1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con por lo menos un de disolvente de disolución o una mezcla de disolvente de disolución, y calentar la mezcla hasta reflujo para obtener una disolución;

- 35 en donde dicho por lo menos un disolvente de disolución se selecciona entre metanol, alcohol C₃₋₆, ácido acético y disolvente aprótico; en donde dicha mezcla de disolvente de disolución se selecciona entre una mezcla de dos o más disolventes apróticos, o una mezcla de disolvente miscible en agua y agua, en donde el porcentaje en volumen del disolvente orgánico miscible en agua en dicha mezcla de disolvente de disolución es inferior a aproximadamente 50%;

(2) enfriar la disolución obtenida en la etapa (1) hasta temperatura ambiente lentamente; luego

(3) aislar hasta obtener el sólido de la Forma I del compuesto de Fórmula A;

(4) secar el sólido obtenido en la etapa (3).

- 40 En algunas realizaciones, dicho C₃₋₆ es n-propanol, i-propanol, n-butanol, i-butanol, s-butanol, t-butanol, n-pentanol, n-hexanol, y similares.

En algunas realizaciones, dichos disolventes apróticos se seleccionan entre acetona, metil etil cetona, tolueno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM) y alcano C₅₋₈ lineal o ramificado, como n-heptano.

- 45 En algunas realizaciones, dicho disolvente orgánico miscible en agua se selecciona entre acetona, metanol, etanol y acetonitrilo.

En algunas realizaciones, el porcentaje en volumen de dicho disolvente orgánico miscible en agua en dicha mezcla de disolvente de disolución es inferior a aproximadamente 35%.

- 50 En algunas realizaciones, dicho disolvente orgánico miscible en agua y el agua se mezclan en una relación correcta. En algunas realizaciones, la relación en volumen del disolvente orgánico miscible en agua y agua es aproximadamente 1:2, tal como metanol / agua (aproximadamente 1/2 en V/V), etanol/agua (aproximadamente 1/2 en V/V), acetonitrilo/agua (aproximadamente 1/2 en V/V).

En algunas realizaciones, dicho por lo menos un disolvente de disolución se selecciona entre mezclas de dos o tres disolventes orgánicos, por ejemplo, mezclas de acetona y THF (en una relación en volumen de aproximadamente 5/1 a aproximadamente 1/7), mezclas de THF y acetonitrilo (en una relación en volumen de aproximadamente 1/3 a aproximadamente 1/7), mezclas de DCM, ácido acético y n-heptano (aproximadamente 4/1/5 en V/V/V), y similares.

- 5 En algunas realizaciones, dicho enfriamiento de la disolución hasta temperatura ambiente puede enfriar lentamente mientras se agita, como agitando a una velocidad moderada, por ejemplo a una velocidad de 50 a 200 rpm.

En algunas realizaciones, dicha temperatura de secado y tiempo de secado deben ser correctos para asegurar que el sólido se seque por completo y mantenga las propiedades esenciales.

Método B

- 10 Se da a conocer también en este documento un método alternativo para preparar la Forma I del compuesto de Fórmula A, que comprende:

(1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con por lo menos un disolvente de disolución, luego calentar la mezcla hasta reflujo para obtener la primera disolución, en donde dicho disolvente de disolución se selecciona entre etanol, isopropanol, acetona, diclorometano, dimetil sulfóxido (DMSO) y N,N-dimetilformamida;

- 15

(2) añadir por lo menos un disolvente anti-disolución a dicha primera disolución para obtener la segunda disolución;

(3) dejar enfriar dicha segunda disolución espontánea y lentamente hasta temperatura ambiente; luego

(4) aislar para obtener el sólido de la Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

- 20 (5) secar el sólido obtenido en la etapa (4).

En algunas realizaciones, dicho disolvente anti-disolución se selecciona entre agua, alcano C₅₋₈ lineal o ramificado (como n-heptano) y ésteres de ácido orgánico con no más de ocho átomos de carbono (como acetato de etilo).

En algunas realizaciones, dicho disolvente anti-disolución se selecciona entre agua, n-heptano y acetato de etilo.

- 25 En algunas realizaciones, la relación en volumen de dicho disolvente de disolución al disolvente anti-disolución oscila entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 2,5:1.

En algunas realizaciones, la cantidad de dicho por lo menos un disolvente de disolución usado en la etapa (1) del método B es aproximadamente 20 a 380 ml / 1 g del compuesto de Fórmula A (relación en volumen/peso).

Método C

- 30 También se da a conocer en este documento un método alternativo para preparar la Forma I del compuesto de Fórmula A, que comprende:

(1) suspender el sólido del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida en una cantidad apropiada de un sistema de disolvente; en donde dicho sistema de disolvente se selecciona entre un disolvente de disolución (tal como acetona), o una mezcla de disolvente de un disolvente orgánico miscible en agua y agua, en donde el porcentaje en volumen de disolvente orgánico miscible en agua en la mezcla de disolvente es inferior a aproximadamente 80%;

- 35

(2) agitar la suspensión obtenida en la etapa (1) por un periodo de tiempo;

(3) aislar hasta obtener el sólido de la Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

(4) secar el sólido obtenido en la etapa (3).

- 40 En algunas realizaciones, dicho sólido del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida utilizado en la etapa (1) puede ser una forma de un solo cristal, como la Forma I, Forma II o Forma III, o una mezcla de dos o más de estas formas.

En algunas realizaciones, en dicha etapa (1), el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida no se disuelve por completo en el sistema de suspensión, en donde parte permanece como sólido.

- 45 En algunas realizaciones, dicho disolvente orgánico miscible en agua se selecciona entre acetona, metanol, etanol y acetonitrilo. Cuando el disolvente orgánico miscible en agua seleccionado es etanol, el porcentaje en volumen de etanol en el sistema de disolvente no es superior a aproximadamente 25%.

En algunas realizaciones, dicho disolvente orgánico miscible en agua y el agua se mezclan en una relación correcta. En algunas realizaciones, la relación en volumen de disolvente orgánico miscible en agua y agua es aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:9, o es aproximadamente 1:1, como etanol/agua (aproximadamente 1/3 a aproximadamente 1/9 en V/V), acetona/agua (aproximadamente 1/1 en V/V).

- 5 En algunas realizaciones, se aplica calentamiento en dicha etapa (2) cuando se agita la suspensión, y la temperatura de calentamiento no es superior al punto de ebullición del sistema de disolvente, como aproximadamente 40°C, aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C. Dicho calentamiento puede facilitar la conversión del sólido en el sistema de suspensión a la Forma I del compuesto de Fórmula A.

Solvato de etanol

- 10 Se describe también en este documento el solvato de etanol del compuesto de Fórmula A.

En algunas realizaciones descritas en este documento, el solvato de etanol del compuesto de Fórmula A es solvato de hemietanol.

En algunas realizaciones descritas en este documento, el solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A es la Forma II.

- 15 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con un patrón de rayos X de polvo.

- 20 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 8,2 grados, 10,3 grados, 12,1 grados y 13,2 grados, en donde cada ángulo de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,2 grados, 4,6 grados, 8,2 grados, 9,3 grados, 10,3 grados, 12,1 grados, 13,2 grados y 14,6 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 25 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,2 grados, 4,6 grados, 7,2 grados, 8,2 grados, 9,3 grados, 10,3 grados, 12,1 grados, 13,2 grados, 14,6 grados y 18,2 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 30 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,2 grados, 4,6 grados, 5,2 grados, 7,2 grados, 8,2 grados, 9,3 grados, 10,3 grados, 12,1 grados, 13,2 grados, 14,6 grados, 18,2 grados y 23,5 grados, en donde cada ángulo de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 35 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,2 grados, 4,6 grados, 5,2 grados, 7,2 grados, 8,2 grados, 8,9 grados, 9,3 grados, 10,3 grados, 11,4 grados, 12,1 grados, 13,2 grados, 14,6 grados, 18,2 grados, 18,9 grados, 20,4 grados, 22,1 grados, 23,5 grados y 26,2 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 40 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A puede tener un difractograma de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 4. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de los principios tales como la orientación preferida, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos en este documento para identificar la Forma II del solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A y cualquier otra forma cristalina.

- 45 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con un termograma DSC. En algunas realizaciones, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A tiene una curva DSC que se muestra en la Figura 5. En el termograma DSC, el pico endotérmico de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A está en aproximadamente 245,7-247,0°C.

- 50 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar por análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A tiene una curva TGA que se muestra en la Figura 6 indicando la Forma II descrita en este documento como un solvato de hemietanol.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A está prácticamente libre de otras Formas cristalinas descritas en este documento. Por ejemplo, el contenido de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A es por lo menos 99%, por lo menos 95%, por lo menos

90% o incluso menos de 80%, en peso. Como otro ejemplo, el contenido de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A es por lo menos 70%, o por lo menos 60%, en peso. Incluso como otro ejemplo, el contenido de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A es por lo menos 50% en peso.

Método para preparar la Forma II

5 Método A

También se describe en este documento un método para preparar la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A, que comprende:

(1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con por lo menos un disolvente de disolución, y calentar la mezcla hasta reflujo para obtener una disolución;

10 en donde dicho disolvente de disolución se selecciona entre etanol, o una mezcla de disolvente de etanol y un disolvente aprótico, en donde el porcentaje en volumen de etanol en la mezcla de disolvente no es inferior a aproximadamente 65%;

(2) enfriar la disolución obtenida en la etapa (1) hasta temperatura ambiente lentamente; luego

15 (3) aislar hasta obtener el sólido de la Forma II de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

(4) secar el sólido obtenido en la etapa (3).

20 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho disolvente aprótico es tetrahidrofurano o agua. En algunas realizaciones descritas en este documento, dichos etanol y disolvente aprótico se mezclan en una relación correcta para formar la mezcla de disolvente. En algunas realizaciones descritas en este documento, la relación en volumen de etanol y disolvente aprótico es aproximadamente 5:1 o aproximadamente 2:1, como etanol / tetrahidrofurano (aproximadamente 5/1 en V/V), etanol/agua (aproximadamente 2/1 en V/V).

En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho enfriamiento de la disolución hasta temperatura ambiente puede enfriar lentamente mientras se agita, como agitando a una velocidad moderada, por ejemplo, a una velocidad entre 50 y 200 rpm.

25 En algunas realizaciones descritas en este documento, se requieren temperatura de secado y tiempo de secado correctos para asegurar que el sólido se seque por completo y se mantenga la forma cristalina deseada.

Método B

También se describe en este documento un método alternativo para preparar la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A, que comprende:

30 (1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con por lo menos un disolvente de disolución, luego calentar la mezcla a reflujo hasta obtener la primera disolución;

en donde dicho disolvente de disolución se selecciona entre etanol, o una mezcla de disolvente de etanol y un ácido orgánico débil;

35 (2) añadir por lo menos un disolvente anti-disolución a dicha primera disolución a temperatura de reflujo para obtener la segunda disolución, en donde dicho disolvente anti-disolución es alcano C₅₋₈ lineal o ramificado, como n-heptano;

(3) dejar enfriar dicha segunda disolución espontánea y lentamente hasta temperatura ambiente; luego

(4) aislar hasta obtener el sólido de la Forma II de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

(5) secar el sólido obtenido en la etapa (4).

40 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho ácido orgánico débil es ácido acético. En algunas realizaciones más específicas descritas en este documento, la relación en volumen de etanol y ácido acético es aproximadamente 1:3.

En algunas realizaciones descritas en este documento, el porcentaje en volumen de etanol en el sistema de disolvente (cantidad total del disolvente de disolución y del disolvente anti-disolución) no es inferior a aproximadamente 30%.

45 En algunas realizaciones descritas en este documento, la cantidad de dicho sistema de disolvente de disolución que consiste en etanol y un ácido orgánico débil es 60 a 300 ml / 1 g del Compuesto A utilizado en la etapa (1) (relación volumen/peso).

Método C

También se describe en este documento un método alternativo para preparar la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A, que comprende:

- 5 (1) suspender el sólido del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida en una cantidad apropiada de un sistema de disolvente; en donde dicho sistema de disolvente se selecciona entre etanol, una mezcla de disolvente y un alcano C₅₋₈ lineal o ramificado (como n-heptano), o una mezcla de disolvente de etanol y agua, en donde el porcentaje en volumen de etanol en la mezcla de disolvente de etanol y agua no es inferior a aproximadamente 80%;
- (2) agitar la suspensión obtenida en la etapa (1) por un periodo de tiempo;
- 10 (3) aislar hasta obtener la Forma II de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida.
- (4) secar el sólido obtenido en la etapa (3).

En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho sólido del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida utilizado en la etapa (1) puede ser una sola forma cristalina, como la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV, o una mezcla de dos o más de estas formas.

- 15 En algunas realizaciones descritas en este documento, la relación en volumen de etanol y alcano C₅₋₈ lineal o ramificado (como n-heptano) en dicha mezcla de disolvente es aproximadamente 1:4. En algunas realizaciones descritas en este documento, la relación en volumen correcta de etanol y agua es aproximadamente 4:1.

Como se describe en este documento, la agitación se lleva a cabo a temperatura inferior al punto de ebullición del sistema de disolvente, como a temperatura ambiente, aproximadamente 40°C y aproximadamente 60°C.

20 Forma III

También se describe en este documento la Forma III del compuesto de Fórmula A.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma III del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con difracción de rayos X de polvo.

- 25 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma III del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 7,2 grados, 8,6 grados, 14,4 grados y 15,2 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 30 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma III del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,9 grados, 7,2 grados, 8,6 grados, 12,0 grados, 14,4 grados, 15,2 grados, 25,4 grados y 26,1 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma III del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,9 grados, 7,2 grados, 8,6 grados, 12,0 grados, 14,4 grados, 15,2 grados, 25,4 grados, 26,1 grados y 29,1 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 35 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma III del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,9 grados, 7,2 grados, 8,6 grados, 12,0 grados, 14,4 grados, 15,2 grados, 16,2 grados, 20,4 grados, 22,4 grados, 25,4 grados, 26,1 grados, 29,1 grados y 32,7 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 40 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma III del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 4,9 grados, 7,2 grados, 8,6 grados, 12,0 grados, 14,4 grados, 15,2 grados, 16,2 grados, 17,3 grados, 19,9 grados, 20,4 grados, 22,4 grados, 24,0 grados, 24,3 grados, 24,9 grados, 25,4 grados, 26,1 grados, 29,1 grados y 32,7 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 45 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma III del compuesto de Fórmula A puede tener un difractograma de rayos X de polvo como se muestra en la Figura 7. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de los principios tales como la orientación preferida, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos en este documento para identificar la Forma III y cualquier otra forma cristalina.

- 50 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma III del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con un termograma DSC. En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma III del

compuesto de Fórmula A tiene la curva DSC que se muestra en la Figura 8. En el termograma DSC, el pico endotérmico de la Forma III del compuesto de Fórmula A está en aproximadamente 248,0-249,0°C.

5 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma III del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar por análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma III del compuesto de Fórmula A tiene una curva TGA que se muestra en la Figura 9 indicando la Forma III como un material anhidro o una forma pura.

10 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicha Forma III del compuesto de Fórmula A está prácticamente libre de otras Formas cristalinas descritas en este documento. Por ejemplo, el contenido de la Forma III es por lo menos 99%, por lo menos 95%, por lo menos 90%, o incluso menor que 80%, en peso. Como otro ejemplo, el contenido de la Forma III es por lo menos 70% o por lo menos 60%, en peso. Incluso como otro ejemplo, el contenido de la Forma III es por lo menos 50% en peso.

Método para preparar la Forma III

También se describe en este documento un método para preparar la Forma III del compuesto de Fórmula A, que comprende:

15 (1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con una mezcla de disolvente de un disolvente aprótico y agua, en donde la relación en volumen de dicho disolvente aprótico y agua en la mezcla de disolvente no es inferior a aproximadamente 1:2,5, y calentar la mezcla para obtener una disolución;

(2) enfriar la disolución obtenida en la etapa (1) hasta temperatura ambiente lentamente; luego

(3) aislar hasta obtener la Forma III de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida.

20 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho disolvente aprótico se selecciona entre tetrahidrofurano y acetonitrilo.

25 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho disolvente aprótico y agua se mezclan en una relación en volumen correcta para formar un disolvente de disolución. Por ejemplo, la relación en volumen de dicho disolvente aprótico y agua oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 7:1, como tetrahidrofurano/agua (aproximadamente 1/1 en V/V a aproximadamente 3/1 en V/V), acetonitrilo/agua (aproximadamente 1/1 en V/V a aproximadamente 7/1 en V/V).

En algunas realizaciones descritas en este documento, en dicha etapa (1), calentar la mezcla a reflujo o a aproximadamente 72°C.

30 Enfriar la disolución hasta temperatura ambiente, como se describe en este documento, puede consistir en enfriar lentamente mientras se agita, como enfriar mientras se agita a una velocidad moderada, por ejemplo a una velocidad entre 50 y 200 rpm.

Solvato de ácido acético

También se describe en este documento solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula A.

35 En algunas realizaciones descritas en este documento, el solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula A es solvato de ácido monoacético.

En algunas realizaciones descritas en este documento, el solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A es la Forma IV.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con una difracción de rayos X de polvo.

40 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 7,6 grados, 10,5 grados y 11,5 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

45 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 7,6 grados, 10,1 grados, 10,5 grados, 11,5 grados, 13,3 grados, 15,4 grados y 17,3 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7

grados, 7,6 grados, 10,1 grados, 10,5 grados, 11,5 grados, 13,3 grados, 15,4 grados, 17,3 grados, and 20,2 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error of aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ),

5 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 7,6 grados, 10,1 grados, 10,5 grados, 11,5 grados, 13,3 grados, 15,4 grados, 17,3 grados, 20,2 grados, 21,2 grados, 22,7 grados, 26,4 grados, 26,9 grados, 31,0 grados y 32,9 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

10 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 7,6 grados, 10,1 grados, 10,5 grados, 11,5 grados, 13,3 grados, 15,4 grados, 16,3 grados, 17,3 grados, 18,1 grados, 20,2 grados, 21,2 grados, 22,1 grados, 22,7 grados, 26,4 grados, 26,9 grados, 29,7 grados, 31,0 grados, 32,0 grados, and 32,9 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

15 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A puede tener el difractograma de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 10. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de los principios tales como la orientación preferida, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos en este documento para identificar la Forma IV del solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A y cualquier otra forma cristalina.

20 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con un termograma DSC. En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A tiene la curva DSC que se muestra en la Figura 11. En el termograma DSC, el pico endotérmico de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A está a aproximadamente 245,1-247,4°C.

25 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar por análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A tiene la curva TGA que se muestra en la Figura 12 indicando la Forma IV descrita en este documento como un solvato de ácido monoacético.

30 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A está prácticamente libre de otras Formas cristalinas descritas en este documento. Por ejemplo, el contenido de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A es por lo menos 99%, por lo menos 95%, por lo menos 90% o incluso inferior a 80% en peso. Como otro ejemplo, el contenido de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A es por lo menos 70% o por lo menos 60% en peso. Incluso como otro ejemplo, el contenido de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A es por lo menos 50% en peso.

35 Método para preparar la Forma IV

También se describe en este documento un método para preparar la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A, que comprende:

- (1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con el sistema de disolvente que contiene ácido acético y calentar la mezcla a reflujo para obtener la primera disolución;
- 40 (2) añadir por lo menos un disolvente anti-disolución a la primera disolución para obtener la segunda disolución;
- (3) dejar enfriar la segunda disolución espontánea y lentamente hasta temperatura ambiente; luego
- (4) aislar hasta obtener la Forma IV de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida.

45 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho sistema de disolvente se selecciona entre una mezcla de disolvente de ácido acético y haloalcano con menos de tres átomos de carbono (como diclorometano), o se utiliza ácido acético solo como el sistema de disolvente. En algunas realizaciones más específicas descritas en este documento, el porcentaje de ácido acético en dicho sistema de disolvente no es inferior a 5%. En algunas realizaciones más específicas descritas en este documento, la relación en volumen de ácido acético y diclorometano es aproximadamente 5:1.

50 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho disolvente anti-disolución se selecciona entre alcano C₅-s lineal o ramificado, como n-heptano.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la relación en volumen de dicho disolvente anti-disolución al sistema de disolvente no es inferior a aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la cantidad del sistema de disolvente utilizado en la etapa (1) de dicho método es aproximadamente 20 a 30 ml / 1 g del Compuesto A (relación volumen/peso).

Forma VII

También se describe en este documento la Forma VII del compuesto de Fórmula A.

- 5 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con difracción de rayos X de polvo.

En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 9,0 grados, 11,8 grados y 13,6 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 10 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 6,8 grados, 9,0 grados, 11,8 grados, 13,6 grados, 14,9 grados y 18,2 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 15 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,9 grados, 6,8 grados, 7,1 grados, 9,0 grados, 11,8 grados, 13,6 grados, 14,9 grados y 18,2 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 20 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,9 grados, 6,8 grados, 7,1 grados, 9,0 grados, 11,8 grados, 13,6 grados, 14,9 grados, 18,2 grados, 21,4 grados, 23,7 grados y 26,0 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 25 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,9 grados, 6,8 grados, 7,1 grados, 9,0 grados, 11,8 grados, 13,6 grados, 14,9 grados, 18,2 grados, 19,1 grados, 19,7 grados, 21,4 grados, 23,7 grados, 26,0 grados, 27,5 grados, 28,1 grados, 29,1 grados y 30,0 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

- 30 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A puede tener el difractograma de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 13. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de los principios tales como la orientación preferida, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos para identificar la Forma VII del compuesto de Fórmula A y cualquier otra forma cristalina.

- 35 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con un termograma DSC. En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A tiene la curva DSC que se muestra en la Figura 14. En el termograma DSC, el pico endotérmico de la Forma VII del compuesto de Fórmula A está a aproximadamente 245,4-247,8°C.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar por análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A tiene la curva TGA que se muestra en la Figura 15 indicando Forma VII descrita en este documento como un material anhidro o una forma pura.

- 40 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VII del compuesto de Fórmula A está prácticamente libre de otras Formas cristalinas descritas en este documento. Por ejemplo, el contenido de la Forma VII del compuesto de Fórmula A es por lo menos 99%, por lo menos 95%, por lo menos 90% o incluso inferior a 80% en peso. Como otro ejemplo, el contenido de la Forma VII del compuesto de Fórmula A es por lo menos 70% o por lo menos 60% en peso. Incluso como otro ejemplo, el contenido de la Forma VII del compuesto de Fórmula A es por lo menos 50% en peso.

- 45 Método para preparar la Forma VII

También se describe en este documento un método para preparar la Forma VII del compuesto de Fórmula A, que comprende:

- 50 (1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con una mezcla de disolvente de un disolvente aprótico y agua, en donde la relación en volumen de dicho disolvente aprótico y agua en la mezcla de disolvente es aproximadamente 1:1, y calentar la mezcla a reflujo para obtener una disolución;

(2) enfriar la disolución obtenida en la etapa (1) a temperatura ambiente lentamente; luego

(3) aislar los precipitados sólidos obtenidos en la etapa (2);

(4) secar el sólido para obtener la Forma VII de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida.

En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho disolvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano.

5 En algunas realizaciones descritas en este documento, dicho enfriamiento de la disolución a temperatura ambiente puede enfriar lentamente mientras se agita, como enfriar mientras se agita a una velocidad moderada, por ejemplo entre 50 y 200 rpm.

En algunas realizaciones descritas en este documento, las condiciones de secado en la etapa (4) se seleccionan entre presión ambiente y vacío, y la temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 55°C, y el tiempo de secado entre aproximadamente 16 horas y aproximadamente 48 horas.

10 Solvato de dioxano

También se describe en este documento el solvato de dioxano del compuesto de Fórmula A.

En algunas realizaciones descritas en este documento, el solvato de dioxano del compuesto de Fórmula A es monosolvato de dioxano.

15 En algunas realizaciones descritas en este documento, el monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A es la Forma VIII.

20 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con difracción de rayos X de polvo. En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 9,0 grados, 14,5 grados, 16,3 grados y 16,8 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 8,2 grados, 9,0 grados, 11,4 grados, 14,5 grados, 16,3 grados y 16,8 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

25 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 8,2 grados, 9,0 grados, 11,4 grados, 12,7 grados, 14,5 grados, 16,3 grados, 16,8 grados, 22,9 grados y 25,9 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

30 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 8,2 grados, 9,0 grados, 11,4 grados, 12,7 grados, 14,5 grados, 16,3 grados, 16,8 grados, 17,9 grados, 22,9 grados, 25,9 grados y 29,8 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

35 En algunas realizaciones descritas en este documento, el difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A puede tener ángulos de difracción característicos (2θ) de 5,7 grados, 8,2 grados, 9,0 grados, 11,4 grados, 12,7 grados, 14,5 grados, 16,3 grados, 16,8 grados, 17,9 grados, 20,3 grados, 21,6 grados, 21,9 grados, 22,9 grados, 23,7 grados, 24,5 grados, 25,9 grados, 29,2 grados, 29,8 grados, 33,9 grados y 37,4 grados, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).

40 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A puede tener el difractograma de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 16. Sin perjuicio de los errores experimentales y de la máquina, y de principios tales como la orientación preferida, el experto en la técnica puede encontrar suficiente información en los datos XRPD provistos en este documento para identificar la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A y cualquier otra forma cristalina.

45 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar de acuerdo con un termograma DSC. En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A tiene la curva DSC que se muestra en la Figura 17. En el termograma DSC, el pico endotérmico de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A está a aproximadamente 245,6-248,3°C.

50 En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A se puede caracterizar por análisis termogravimétrico (TGA). En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A tiene la curva TGA que se muestra en la Figura 18 indicando la Forma VIII descrita en este documento como un monosolvato de dioxano.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A está prácticamente libre de otras Formas cristalinas descritas en este documento. Por ejemplo, el contenido de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A es por lo menos 99%, por lo menos 95%, por lo menos 90% o incluso inferior a 80% en peso. Como otro ejemplo, el contenido de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A es por lo menos 70% o por lo menos 60% en peso. Incluso como otro ejemplo, el contenido de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A es por lo menos 50% en peso.

Método para preparar la Forma VIII

También se describe en este documento un método para preparar la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A, que comprende:

- (1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con dioxano, y calentar la mezcla a reflujo hasta obtener una disolución;
- (2) enfriar la disolución obtenida en la etapa (1) a temperatura ambiente lentamente; luego
- (3) aislar hasta obtener la Forma VIII de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida.

En algunas realizaciones descritas en este documento, la cantidad de dioxano utilizado en la etapa (1) no es inferior a aproximadamente 80 ml / 1 g del compuesto de Fórmula A (relación volumen/peso).

Las características de cada realización en los métodos anteriores de preparación de las formas cristalinas del compuesto de Fórmula A o sus solvatos se pueden combinar en forma arbitraria, cada realización obtenida a partir de dichas combinaciones mutuas se incluye dentro del alcance de la presente invención o la presente descripción, ya que estas realizaciones obtenidas de dichas combinaciones mutuas se mencionan específica e individualmente en este documento.

Composiciones farmacéuticas y Forma I para uso en tratamiento

La Forma I del compuesto de Fórmula A de acuerdo con la presente invención, además de las formas cristalinas descritas del compuesto de Fórmula A, sus solvatos y sus formas cristalinas (como la Forma II, Forma III, Forma IV, Forma VII y Forma VIII), se pueden usar para el tratamiento de enfermedades mediadas por KDR, como trastornos relacionados con angiogénesis.

Por ejemplo, los trastornos relacionados con angiogénesis incluyen enfermedad degenerativa vascular relacionada con la edad, como degeneración macular relacionada con la edad, cáncer y enfermedad inflamatoria crónica. Los tipos de cáncer descritos en este documento incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, sarcoma, como sarcoma de tejidos blandos, y leucemia.

Se da a conocer en este documento la Forma I del compuesto de Fórmula A para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con KDR, como trastornos relacionados con angiogénesis.

En algunas realizaciones, el tratamiento es contra por lo menos una enfermedad asociada con KDR, como trastornos relacionados con angiogénesis, por ejemplo cáncer, en donde a un sujeto con necesidad reconocida de tratamiento se le ha de administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende: por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y la Forma I del compuesto de Fórmula A, para proporcionar dicho tratamiento.

La cantidad de la Forma I eficaz para lograr el efecto biológico deseado puede depender de una serie de factores, por ejemplo, el uso que se tenga como fin, el modo de administración y el cuadro clínico del paciente. La dosis diaria puede, por ejemplo, oscilar entre 0,01 mg y 3 g/día (como entre 0,05 mg y 2 g /día, por ejemplo entre 100 mg y 1g /día). Las formulaciones de dosis unitarias que se pueden administrar por vía oral incluyen, por ejemplo, comprimidos o cápsulas.

Para la terapia de las afecciones anteriormente mencionadas, la Forma I del compuesto de Fórmula A se puede administrar en la forma del compuesto propiamente dicho, pero típicamente se usaría en la forma de una composición farmacéutica con uno o más vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los vehículos/excipientes representativos deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para la salud del paciente. El vehículo/excipiente puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se puede formular con la Forma I del compuesto de Fórmula A, en una composición farmacéutica o forma de dosis unitaria (por ejemplo, un comprimido, una cápsula), que puede contener entre 0, 05% y 95% en peso de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se describe en este documento. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención se pueden producir por métodos farmacéuticos conocidos, como aquellos que implican mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y diluyentes.

En algunas realizaciones, los vehículos o excipientes representativos incluirían, entre otros: celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, difosfato de calcio, glicina, desintegrantes tales como almidón, carboximetilcelulosa reticulada con sodio, silicatos compuestos y polietilenglicol con alto peso molecular, aglutinantes de granulación (como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga) y lubricantes (como estearato de magnesio, glicerina y talco). En algunas realizaciones, la Forma I del compuesto de Fórmula A se puede combinar con por lo menos un componente, como vehículo y/o excipiente y/o diluyente, seleccionado entre edulcorantes, saporíferos, colorantes, tintes y emulsionantes.

En algunas realizaciones, la conversión de la Forma I del compuesto de Fórmula A no ocurrirá tras la formulación con uno o más vehículos y/o excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, la Forma I del compuesto de Fórmula A se puede convertir, total o parcialmente, a una o más de otras formas, incluida una forma no sólida, tras la formulación con uno o más vehículos y/o diluyentes, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y/o diluyentes y/o excipientes ilustrativos incluirían, aunque sin limitarse a ello, agua, etanol, propilenglicol, glicerina y mezclas de estos. En algunas realizaciones, la Forma I u otras formas descritas en este documento se pueden disolver cuando se formulan en una composición farmacéutica. Por consiguiente, en dichos casos "disueltos", la Forma I u otras formas ya no existen en sus respectivas formas cristalinas en la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la Forma I del compuesto de Fórmula A se formula en una forma de dosis adecuada.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden ser formas de dosis adecuadas para administración oral y a la cavidad oral (por ejemplo, sublingual), aunque el modo de administración adecuado puede depender en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del ingrediente farmacéutico activo, es decir la Forma I del compuesto de Fórmula A, que se usa en cada caso para preparar la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden ser formas de dosis recubiertas o formas de dosis de liberación sostenida recubiertas. Las formas de dosis resistentes al jugo gástrico y a los ácidos son también posibles. Los recubrimientos adecuados resistentes a los jugos gástricos comprenden acetato de celulosa ftalato, polivinil acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metil metacrilato.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral preparadas a partir de la Forma I del compuesto de Fórmula A pueden estar en la forma de dosis unitarias como cápsulas, obleas y comprimidos, incluidos comprimidos para chupar, cada uno de los cuales se prepara con una cantidad definida de la Forma I; así como también en las formas seleccionadas entre polvos, gránulos, disoluciones, suspensiones en emulsiones líquidas acuosas o no acuosas y emulsiones aceite en agua y agua en aceite. Aquellas composiciones pueden, como ya se mencionó, prepararse mediante cualquier método de formulación farmacéutica adecuado, como aquellos que incluyen una etapa en donde la Forma I del compuesto de Fórmula A y un vehículo y/o excipiente y/o diluyente (que puede consistir en uno o más ingredientes añadidos) se ponen en contacto. Las composiciones en general pueden producirse mezclando de manera uniforme y homogénea la Forma I del compuesto de Fórmula A con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, después de lo cual se puede dar forma al producto.

Las composiciones descritas en este documento se pueden administrar por vía tópica o sistémica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración peroral (incluida sublingual) pueden comprender comprimidos para chupar que comprenden la Forma I del compuesto de Fórmula A y un saporífero. El saporífero se selecciona entre sacarosa, goma arábiga, tragacanto y similares.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención pueden además ser aquellas formas adecuadas para administración parenteral, como pulverización para inhalación, o mediante un depósito implantado. Los vehículos sólidos utilizados allí incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y cualquier ingrediente adecuado para el uso pretendido. Los vehículos líquidos incluyen, por ejemplo, agua inyectable, alcohol polivinílico, agentes tensioactivos no ionizados y aceite de maíz, y cualquier ingrediente adecuado para el uso pretendido. Otros excipientes comúnmente utilizados en la formulación farmacéutica incluyen agentes colorantes, conservantes, saporíferos y antioxidantes como vitamina E, vitamina A, BHT y BHA.

La Forma I -del compuesto de Fórmula A que se describe en este documento puede también administrarse por vía intraperitoneal. Y la disolución y suspensión de ese compuesto se pueden preparar disolviendo o suspendiendo el compuesto en agua que contiene tensioactivos adecuados. Las suspensiones dispersadas se pueden preparar usando glicerol, polietilenglicol (PEG) o sus mezclas con aceites adecuados. Se pueden añadir conservantes a aquellas formulaciones para prevenir el desarrollo de microorganismos durante el uso.

La formulación inyectable incluye una disolución o suspensión en agua esterilizada, y polvo esterilizado. En todos los casos, aquellas formulaciones se deben esterilizar y extraerse fácilmente de la jeringa, y deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento, y libres de contaminación e infección por parte de microorganismos. Los vehículos pueden ser disolventes o dispersantes e incluir agua, alcohol y algunos aceites adecuados.

La Forma I del compuesto de Fórmula A puede también administrarse en combinación con uno o más de otros ingredientes activos (como en la terapia sinérgica). Cuando se administran como una combinación, los ingredientes

activos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en forma secuencial en momentos diferentes (como administrados secuencialmente en cualquier orden) mediante las mismas rutas de administración o diferentes, o los ingredientes activos se pueden administrar en la misma composición farmacéutica.

- 5 En algunas realizaciones, la Forma I del compuesto de Fórmula A se puede administrar en combinación con uno o más de otros ingredientes activos con efecto terapéutico conocido, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades asociadas con KDR, como trastornos relacionados con angiogénesis.

10 La frase "en combinación con", tal como se emplea en la presente memoria, define el uso combinado de la Forma I del compuesto de Fórmula A con uno o más de otros ingredientes activos, como el uso combinado en el método antineoplásico. Tal como se emplea en este documento, la expresión "método antineoplásico" se refiere al agente(s) respectivo para uso en cualquier método para fines de tratar el cáncer. Los ejemplos de métodos antineoplásicos incluyen, aunque sin limitarse a ello: radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia de daño al ADN y quimioterapia que rompe la replicación celular.

15 Los ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN incluyen, por ejemplo, inhibidores de topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán, camptotecina y sus análogos o metabolitos, y doxorubicina); inhibidores de topoisomerasa II (p. ej., etopósido, tenipósido y daunorrubicina); agentes alquilantes (p. ej., melfalán, clorambucil, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C y ciclofosfamida); intercaladores de ADN (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); intercaladores de ADN y generadores de radicales libres tales como bleomicina; y miméticos de nucleósidos (p. ej., 5-fluorouracil, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiurea).

20 Los agentes quimioterapéuticos que rompen la replicación celular incluyen, aunque sin limitarse a ello: paclitaxel, docetaxel y análogos relacionados; vincristina, vinblastina y análogos relacionados; talidomida y análogos relacionados (p. ej., CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteína tirosina cinasa (p. ej., imatinib mesilato y gefitinib); inhibidores de proteasoma (p. ej., bortezomib); inhibidores de NF-kappa B, incluidos inhibidores de I kappa B cinasa; anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cáncer y por lo tanto reducen la replicación de las células (p. ej., rituximab, cetuximab y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas conocidos por aumentar, sobreexpresarse o activarse en cáncer, cuya inhibición puede disminuir la replicación celular.

25 Por lo tanto, los tratamientos descritos en este documento no se limitan en la secuencia de administración; la Forma I del compuesto de Fórmula A se puede administrar o bien antes, al mismo tiempo o después de la administración de uno o más de los otros ingredientes activos. Por lo menos un ingrediente farmacéutico activo en la combinación descrita anteriormente es la Forma I del compuesto de Fórmula A.

30 Se exponen los siguientes ejemplos no limitativos.

Experimentos

El compuesto de material de Fórmula A utilizado en los ejemplos se prepara de acuerdo con el documento WO 2009/137797 A2.

35 Todos los reactivos, excepto los intermedios, utilizados en esta descripción se obtienen de fuentes comerciales. Los nombres de todos los compuestos, excepto los reactivos, fueron generados por ChemBioDraw Ultra 12.0.

40 A menos que se indique otra cosa, los difractogramas de rayos X de polvo se obtuvieron usando el difractómetro de rayos X Germany Bruker D8 ADVANCE, con radiación generada a partir de una fuente de CuK α a 40mA y 40kV, y el instrumento se puede operar en un intervalo 2θ de 3-45° con un paso de barrido de 0,02° y una velocidad de barrido de 4° /min.

Los análisis térmicos DSC se efectuaron en PerkinElmer DSC 7, en donde se utilizó nitrógeno como el gas de purga a un caudal de 50 ml min⁻¹. Las muestras se midieron en recipientes de aluminio rizado. Los instrumentos se calibraron para temperatura usando indio. Las pruebas de muestra de los experimentos DSC se llevaron a cabo en el modo convencional a una velocidad de calentamiento de 5-10°C min⁻¹ con un intervalo de temperatura de 25 a 200°C.

45 Las curvas termogravimétricas (TG) se obtuvieron usando Perkin-Elmer Thermal TGA7, con N₂ como gas de purga a un caudal de 50 ml min⁻¹ y una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

Ejemplo 1: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

50 Se disolvieron 95 mg del compuesto de Fórmula A en 36 ml de acetona bajo calentamiento y agitación, se filtraron todavía en caliente, se enfriaron naturalmente hasta temperatura ambiente, se separaron los precipitados por filtración, se secaron a 60°C al vacío y se obtuvieron 64 mg de un polvo blanco, rendimiento 67,4%, m.p. (DSC): 247,31-248,33°C.

La muestra de polvo obtenida es la Forma I del compuesto de Fórmula A, cuyo difractograma de rayos X de polvo se muestra en la Figura 1, y los datos principales se muestran en la Tabla 1. Los picos (2θ) escogidos de la figura tienen los siguientes valores: 5,302, 7,313, 10,684, 13,862, 14,590, 15,194, 16,304, 17,528, 19,165, 19,876, 21,137, 21,394,

23,145, 25,809, 26,458, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ), en donde los picos característicos (2θ) se identifican como 5,302, 10,684, 13,862 y 14,590.

Las pruebas de DSC muestran que el intervalo del punto de fusión de la Forma I obtenido es 247,31-248,33°C.

Tabla 1

#	2θ	Altura	I%	Área	I%
1	5,302	4006	86,7	33918	88,4
2	7,313	1399	30,3	11679	30,5
3	10,684	3495	75,6	29404	76,7
4	13,862	4620	100,0	38350	100,0
5	14,590	1856	40,2	15491	40,4
6	15,194	306	6,6	1096	2,9
7	16,304	663	14,4	4800	12,5
8	19,876	1540	33,3	12970	33,8
9	21,137	499	10,8	3651	9,5
10	21,394	622	13,5	5417	14,1
11	23,145	697	15,1	16722	43,6
12	23,345	612	13,2	20885	54,5
13	25,809	1474	31,9	26498	69,1

5

Ejemplo 2: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

Se disolvieron 100 mg del compuesto de Fórmula A en 25 ml de metil etil cetona bajo calentamiento y agitación, luego se detuvo el calentamiento, la disolución se enfrió naturalmente hasta temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración para obtener la Forma I del compuesto de Fórmula A. El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A obtenido en el Ejemplo 1.

10

Ejemplo 3: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

Se disolvieron 100 mg del compuesto de Fórmula A en 20 ml de n-propanol bajo calentamiento y agitación, luego se detuvo el calentamiento, la disolución se enfrió naturalmente hasta temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración para obtener la Forma I del compuesto de Fórmula A.

15

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A obtenido en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

Se disolvieron 96,5 mg del compuesto de Fórmula A en 25 ml de tolueno bajo calentamiento y agitación, luego la disolución se enfrió naturalmente hasta temperatura ambiente, se separaron los precipitados por filtración, se secó a 60°C al vacío y se obtuvieron 75,8 mg de un polvo blanco, rendimiento 78,5%.

20

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

5 Se disolvieron 524,5 mg del compuesto de Fórmula A en 18 ml de N,N-dimetilformamida bajo calentamiento y agitación, luego se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente, los cristales aparecieron a aproximadamente 60°C, luego se agitó durante la noche, los precipitados se separaron por filtración y se obtuvieron 449,2 mg de polvo blanco, rendimiento 85,6%.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

10 Se disolvieron 0,5 g del compuesto de Fórmula A en disolventes en mezcla de 250 ml de metanol y 500 ml de agua bajo calentamiento y agitación, luego se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente, los precipitados se separaron por filtración y se obtuvieron 0,42 g de polvo blanco, rendimiento 84%.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 7: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

15 Se disolvieron 100 mg del compuesto de Fórmula A en disolventes en mezcla de 22 ml de etanol y 44 ml de agua bajo calentamiento y agitación, y luego se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente, y el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 8: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

20 Se disolvieron 0,51g del compuesto de Fórmula A en disolventes en mezcla de 200 ml de acetonitrilo y 400 ml de agua bajo calentamiento y agitación, luego se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente, se separaron los precipitados por filtración y se obtuvieron 0,36 g de polvo blanco, rendimiento 70%.

25 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 9: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

30 Los disolventes pre-mezclados de acetona y tetrahidrofurano en una relación en volumen de 5:1 se añadieron gradualmente a un matraz que contenía el compuesto de Fórmula A, se calentó hasta reflujo leve, se agitó y se añadieron los disolventes mixtos constantemente hasta que el compuesto de Fórmula A se disolvió finalmente por completo, luego se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente; el sólido precipitado se recogió por filtración y se obtuvo el polvo blanco. El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 10: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

35 Los disolventes pre-mezclados de acetona y tetrahidrofurano en una relación en volumen de 1:7 se añadieron gradualmente a un matraz que contenía el compuesto de Fórmula A, se calentaron a reflujo moderado, se agitó y se añadieron los disolventes mixtos antes mencionados constantemente hasta que el compuesto de Fórmula A finalmente se disolvió por completo, luego se enfrió la disolución naturalmente a temperatura ambiente; el sólido precipitado se recogió por filtración y se obtuvo el polvo blanco. El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 11: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

40 Se disolvieron 50 mg del compuesto de Fórmula A en 6 ml de disolventes en mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo en una relación en volumen de 1:3 bajo calentamiento y agitación, luego se detuvo el calentamiento y se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente, se dejó reposar para cristalización; y los precipitados se recogieron por filtración para obtener la Forma I del compuesto de Fórmula A.

45 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 12: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

50 Se disolvieron 200 mg del compuesto de Fórmula A en 26 ml de disolventes en mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo en una relación en volumen de 1:7 bajo calentamiento y agitación, luego se detuvo el calentamiento y se enfrió la disolución naturalmente hasta 25°C; luego se dispuso la mezcla en ultrasonido durante 15 minutos; después la mezcla

se volvió a calentar a 60-65°C para disolver la mayoría de los precipitados, luego se enfrió la disolución a temperatura ambiente, se volvió a calentar a 60-65°C hasta disolver la mayor parte de los precipitados, y después se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente para precipitar por completo; los precipitados se recogieron por filtración.

5 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 13: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

10 Se disolvieron 0,5 g del compuesto de Fórmula A en una mezcla de disolvente de 20 ml de diclorometano, 5 ml de ácido acético y 25 ml de n-heptano agitando a temperatura ambiente, se siguió agitando durante aproximadamente otras 5-6 h, el sólido precipitó y luego se siguió agitando a 25-30°C durante otras 48 h. El sólido se recogió por filtración y luego se secó.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 14: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

15 Se disolvieron 79 mg del compuesto de Fórmula A en 16 ml de isopropanol bajo calentamiento y agitación, luego a la disolución se le añadieron lentamente 20 ml de agua, luego se enfrió la disolución naturalmente hasta temperatura ambiente; el precipitado se recogió por filtración y se secó a 60°C al vacío, se obtuvieron 77,5 mg de un polvo blanco, rendimiento 98,1%. El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 15: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

20 Se disolvieron 100 mg del compuesto de Fórmula A en 10 ml de diclorometano bajo calentamiento y agitación, a la disolución se le añadieron 20 ml de acetato de etilo lentamente; el producto precipitó enfriando la disolución naturalmente hasta 40°C, después el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

25 **Ejemplo 16: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A**

Se disolvieron 2 g del compuesto de Fórmula A en 688 ml de acetona bajo calentamiento y agitación, se filtró la disolución caliente, luego a la disolución se le añadieron 752 ml de n-heptano lentamente a reflujo y agitando, se interrumpió el calentamiento, la disolución se enfrió naturalmente agitando durante 3-4 horas, se filtraron los precipitados, se secó a 60°C al vacío durante 2 horas, se obtuvo un sólido blanco cristalino.

30 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 17: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

Se disolvieron 100 mg del compuesto de Fórmula A en 10 ml de diclorometano bajo calentamiento y agitación, a la disolución se le añadieron 10 ml de n-heptano lentamente, el producto precipitó y se recogió por filtración.

35 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 18: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

Se disolvieron 0,2 g del compuesto de Fórmula A en 20 ml de DMSO bajo calentamiento y agitación, luego se añadieron 9 ml de agua gota a gota, se enfrió a temperatura ambiente, y el producto precipitó y se recogió por filtración.

40 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 19: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

45 Se disolvieron 88 mg del compuesto de Fórmula A en 2,0 ml de DMF bajo calentamiento y agitación, y se añadieron 1,5 ml de agua lentamente a la disolución; luego se calentó hasta obtener una disolución clara, luego se enfrió a temperatura ambiente para precipitación, los precipitados se separaron por filtración, se secó a 60°C al vacío, se obtuvo la muestra de sólido.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 20: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

5 Se disolvieron 94 mg del compuesto de Fórmula A en 35 ml de acetona bajo calentamiento y agitación, luego a la disolución se le añadieron 40 ml de agua lentamente, luego se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente para precipitación, los precipitados se separaron por filtración, se secó a 60°C al vacío durante la noche y se obtuvo la muestra de sólido.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 21: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

10 Se disolvieron 2,8 g del compuesto de Fórmula A en 600 ml de etanol bajo calentamiento y agitación, a la disolución se le añadieron lentamente 1200 ml de agua, se mantuvo la temperatura de la disolución no inferior a 60°C y se filtró con un papel de filtro, el filtrado se agitó a temperatura ambiente durante la noche para precipitación. El sólido se recogió por filtración, se secó a 60°C al vacío durante la noche y se obtuvo la muestra del sólido. El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 22: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

15 Se suspendieron 111,54 mg del compuesto de Fórmula A en 22 ml de disolventes en mezcla de acetona/agua (1/1, V/V) y se agitó a 60°C durante 20 horas. Luego se dejó de calentar y el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 23: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

20 Se suspendieron 50 mg de la Forma I del compuesto de Fórmula A y 2,5 mg de la Forma II del compuesto de Fórmula A en 5 ml de disolventes en mezcla de etanol/agua (1/3, V/V) y se agitó a 60°C durante 20 horas, luego se detuvo el calentamiento y el sólido se recogió por filtración.

25 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 24: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

Se suspendieron 91,6 mg de la Forma I del compuesto de Fórmula A y 92,0 mg de la Forma III del compuesto de Fórmula A en 8 ml de disolventes en mezcla de etanol/agua (1/9, V/V) y se agitó a 40°C durante la noche, luego se dejó de calentar y el sólido se recogió por filtración.

30 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 25: Preparación de la Forma I del compuesto de Fórmula A

35 Se suspendieron 3,1 g de formas cristalinas mixtas del compuesto de Fórmula A que consistía en la Forma I y la Forma III en 77,5 ml de acetona, se calentó a reflujo agitando durante 16 horas; luego se dejó de calentar y el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma I del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 1.

Ejemplo 26 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

40 Se disolvió 1,0 g del compuesto de Fórmula A en 600 ml de etanol calentando a reflujo con agitación y luego se enfrió la disolución a temperatura ambiente; y el sólido se recogió por filtración, se secó a 55°C al vacío durante 6 horas. Se obtuvo la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A, m.p. (DSC): 245,7-247,0°C.

45 La muestra de polvo obtenida es la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A, cuyo difractograma de rayos X de polvo se muestra en la Figura 4, y los datos principales se muestran en la Tabla 2. Los picos (2θ) escogidos de la figura tienen los siguientes valores: 4,243, 4,600, 5,172, 7,243, 8,231, 8,862, 9,259, 10,343, 11,430, 12,080, 13,165, 13,995, 14,586, 16,148, 17,113, 18,239, 18,911, 20,372, 22,087, 23,488, 24,772 y 26,176, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ), en donde los picos característicos (2θ) se identifican como 8,231, 10,343, 12,080 y 13,165.

La curva DSC muestra que el intervalo del punto de fusión de la Forma II obtenido es 245,7-247,0°C como se muestra en la Figura 5.

ES 2 819 242 T3

La curva TGA muestra que la Forma II obtenida es solvato de hemietanol, como se muestra en la Figura 6.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 3,3 Hz, 7H), 3,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

5 Tabla 2

#	2θ	Altura	I%	Área	I%
1	4,243	4433	29,3	56888	25,6
2	4,600	1942	12,8	18713	8,4
3	5,172	1232	8,1	2410	1,1
4	7,243	1344	8,9	7622	3,4
5	8,231	11989	79,3	192553	86,6
6	8,862	2058	13,6	21656	9,7
7	9,259	3245	21,5	35380	15,9
8	10,343	7843	51,8	98631	44,3
9	11,430	2043	13,5	13764	6,2
10	12,080	13569	89,7	169759	76,3
11	13,165	15128	100,0	222476	100,0
12	14,586	7078	46,8	87027	39,1
13	18,239	5229	34,6	65146	29,3
14	18,911	2288	15,1	21311	9,6
15	20,372	2524	16,7	21225	9,5
16	22,087	2052	13,6	20523	9,2
17	23,488	2990	19,8	23463	10,5
18	26,176	2719	18,0	35243	15,8

Ejemplo 27 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

10 Se disolvieron 112,7mg del compuesto de Fórmula A en 35 ml de etanol bajo calentamiento y agitación, luego a la disolución se le añadieron 70 ml de n-heptano lentamente; luego se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante la noche; el sólido se recogió por filtración, se obtuvo la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 28 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

Se disolvieron 0,6 g del compuesto de Fórmula A en disolventes en mezcla de 36 ml de etanol y 12 ml de ácido acético bajo calentamiento y agitación, luego a la disolución se le añadieron 48 ml de n-heptano gota a gota, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó a temperatura ambiente.

5 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 29 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

Se suspendieron 1,3 g del compuesto de Fórmula A en 450 ml de disolventes en mezcla de etanol/tetrahidrofurano (2/1 en V/V), se calentó a reflujo hasta disolver, luego se enfrió a 20-30°C lentamente, se agitó a 20-30°C durante 16

10 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se secó al vacío a 55°C por 5 horas.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 30 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

15 Se suspendió 1,0 g del compuesto de Fórmula A en 306 ml de disolventes en mezcla de etanol/tetrahidrofurano (5/1 en V/V), se calentó a reflujo hasta disolver, luego se enfrió a 20-30°C lentamente, después se agitó a 20-30°C durante 16 horas. El sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 31 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

Se suspendieron 86 mg de la Forma IV del compuesto de Fórmula A en 2 ml de etanol y se agitó a 40°C durante 3 días, el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 32 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

Una mezcla de 25 mg de la Forma I y 25 mg de la Forma II del compuesto de Fórmula A se suspendió en una mezcla de disolvente de 2 ml de n-heptano y 0,5 ml de etanol, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, el sólido se recogió por filtración.

30 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 33 (Referencia): Preparación de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A

Una mezcla de 50 mg de la Forma I, 50 mg de la Forma II y 50 mg de la Forma III del compuesto de Fórmula A se suspendió en una mezcla de disolvente de 2 ml de etanol y 0,5 ml de agua, luego se calentó hasta 60°C y se agitó a 60°C durante 24 horas, el sólido se recogió por filtración. El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida

35 por este método es el mismo que aquel de la Forma II de solvato de hemietanol del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 26.

Ejemplo 34 (Referencia): Preparación de la Forma III del compuesto de Fórmula A

Se suspendieron 1,2 g del compuesto de Fórmula A en una cantidad apropiada de disolventes en mezcla de tetrahidrofurano y agua (1/1, V/V), se calentó hasta reflujo agitando hasta disolver el compuesto de Fórmula A, y luego la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y luego la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. El sólido se recogió por filtración, y se obtuvo la Forma III del compuesto de Fórmula A, m.p. (DSC): 248,04-249,00°C.

40

La muestra de polvo obtenida es la Forma III del compuesto de Fórmula A, el difractograma de rayos X de polvo se muestra en la Figura 7, y los datos se exponen en la Tabla 3. Los picos (2θ) seleccionados de la figura tienen los siguientes valores: 4,872, 7,199, 8,619, 9,756, 10,586, 12,028, 14,415, 15,163, 16,189, 20,426, 22,357, 24,253, 24,882, 25,411 y 26,082, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ), en donde los picos característicos (2θ) se identifican como 7,199, 8,619, 14,415 y 15,163.

45

La curva DSC muestra que el intervalo del punto de fusión de la Forma III del compuesto de Fórmula A es 248,04-249,00°C, como se muestra en la Figura 8.

50

Tabla 3

#	2θ	Altura	I%	Área	I%
1	4,872	1489	9,4	17428	8,4
2	7,199	6222	39,1	81265	39,3
3	8,619	12272	77,2	173969	84,2
4	12,028	3635	22,9	44392	21,5
5	14,415	7237	45,5	104182	50,4
6	15,163	15894	100,0	206710	100,0
7	16,189	2087	13,1	23216	11,2
8	17,293	724	4,6	3832	1,9
9	19,895	1152	7,2	15781	7,6
10	20,426	2989	18,8	39459	19,1
11	22,357	3084	19,4	51058	24,7
12	23,993	1951	12,3	22113	10,7
13	24,253	1802	11,3	39616	19,2
14	24,882	1598	10,1	6668	3,2
15	25,411	2941	18,5	20619	10,0
16	26,082	4601	28,9	56578	27,4
17	29,101	2397	15,1	31862	15,4
18	32,688	1107	7,0	11840	5,7

Ejemplo 35 (Referencia): Preparación de la Forma III del compuesto de Fórmula A

- 5 Se suspendieron 1,7 g del compuesto de Fórmula A en 70 ml de disolventes en mezcla de tetrahidrofurano y agua (3/1, V/V), se calentó hasta reflujo agitando para disolver el compuesto de Fórmula A, luego se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente lentamente, el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma III del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 34.

Ejemplo 36 (Referencia): Preparación de la Forma III del compuesto de Fórmula A

- 10 Se suspendieron 1,25 g del compuesto de Fórmula A en 500 ml de disolventes en mezcla de tetrahidrofurano y agua (1/2,57, V/V), se calentó a reflujo agitando para disolver el compuesto de Fórmula A, luego se enfrió la disolución lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó a 20-30°C durante 16 horas, el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma III del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 34.

Ejemplo 37 (Referencia): Preparación de la Forma III del compuesto de Fórmula A

Se suspendieron 40 mg del compuesto de Fórmula A en 13 ml de disolventes mixtos de acetonitrilo y agua (1/1, V/V), se calentó hasta 72°C agitando para disolver el compuesto de Fórmula A; luego la disolución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente, y el sólido se recogió por filtración.

- 5 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma III del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 34.

Ejemplo 38 (Referencia): Preparación de la Forma III del compuesto de Fórmula A

Se suspendieron 53 mg del compuesto de Fórmula A en 5,2 ml de disolvente mixto de acetonitrilo y agua (7/1, V/V), se calentó hasta 72°C agitando para disolver el compuesto de Fórmula A; luego la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente lentamente, y el sólido se recogió por filtración.

- 10 El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma III del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 34.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma III del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 34.

Ejemplo 39 (Referencia): Preparación de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A

- 15 Se suspendieron 3,0 g del compuesto de Fórmula A en 60 ml de diclorometano y se calentó a reflujo agitando, luego a la suspensión se le añadieron 12 ml de ácido acético, el sólido suspendido se disolvió hasta obtener una disolución clarificada; luego se añadieron 120 ml de n-heptano gota a gota a temperatura de reflujo, después de completar la adición la mezcla obtenida se agitó a reflujo durante 1h, después se enfrió hasta 20-30°C lentamente; después de agitar a 20-30°C por 16 horas, el sólido se recogió por filtración, luego se secó durante 1 día en condiciones ambiente, y se obtuvo la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A, m.p. (DSC): 245,1-247,4°C.
- 20

- La muestra de polvo obtenida es la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A, cuyo difractograma de rayos X de polvo se muestra en la Figura 10, y los datos principales se muestran en la Tabla 4. Los picos (2θ) escogidos de la figura tienen los siguientes valores: 5,724, 7,601, 10,071, 10,501, 11,488, 13,322, 15,358, 16,305, 17,331, 18,098, 20,152, 21,202, 22,720, 26,373 y 26,865, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ), en donde los picos característicos (2θ) se identifican como 5,724, 7,601, 10,501 y 11,488.
- 25

La curva DSC muestra que el intervalo del punto de fusión de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A es 245,1-247,4°C como se muestra en la Figura 11. La curva TGA muestra que la Forma IV obtenida es solvato de ácido monoacético, como se expone en la Figura 12.

- 30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 2,1 Hz, 7H), 3,06 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Tabla 4

#	2θ	Altura	I%	Área	I%
1	5,724	12068	62,6	176947	75,7
2	7,601	8273	42,9	109210	46,7
3	10,071	7520	39,0	106430	45,5
4	10,501	15789	81,8	189592	81,1
5	11,488	19293	100,0	233846	100,0
6	13,322	2388	12,4	23998	10,3
7	15,358	6048	31,3	69472	29,7
8	16,305	844	4,4	2365	1,0
9	17,331	4993	25,9	52614	22,5

#	2θ	Altura	I%	Área	I%
10	18,098	1214	6,3	4800	2,1
11	20,152	4433	23,0	42594	18,2
12	21,202	2314	12,0	17590	7,5
13	22,088	1310	6,8	5597	2,4
14	22,720	2829	14,7	26114	11,2
15	26,373	1600	8,3	8644	3,7
16	26,865	1668	8,6	11143	4,8
17	29,685	1231	6,4	6018	2,6
18	31,029	1092	5,7	4810	2,1
19	31,974	963	5,0	3321	1,4
20	32,944	1196	6,2	10222	4,4

Ejemplo 40 (Referencia): Preparación de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A

5 Se suspendieron 0,5 g del compuesto de Fórmula A en disolventes en mezcla de 10 ml de diclorometano y 2 ml de ácido acético, se calentó hasta reflujo agitando hasta disolver, luego se añadieron 20 ml de n-heptano a la disolución a reflujo, la disolución siguió a reflujo durante 5 horas; precipitó una enorme cantidad de sólido, la suspensión se enfrió lentamente hasta 20-30°C y se siguió agitando durante otras 18 horas, y el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 39.

10 **Ejemplo 41 (Referencia): Preparación de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A**

15 Se suspendieron 0,5 g del compuesto de Fórmula A en 10 ml de ácido acético, se calentó hasta 90°C agitando hasta disolver, luego se añadieron 20 ml de n-heptano a la disolución; se siguió agitando la disolución a 90°C por otra hora más, luego se enfrió lentamente hasta 20-30°C, precipitó una gran cantidad de sólido, luego se calentó hasta 90°C y se agitó durante 2 horas, después se enfrió hasta 20-30°C y se agitó a esa temperatura por 18 horas, el sólido se recogió por filtración.

El difractograma de rayos X de polvo de la muestra obtenida por este método es el mismo que aquel de la Forma IV de solvato de ácido monoacético del compuesto de Fórmula A que se obtuvo en el Ejemplo 39.

Ejemplo 42 (Referencia): Preparación de la Forma VII del compuesto de Fórmula A

20 Se suspendieron 2,0 g del compuesto de Fórmula A en 180 ml de disolventes en mezcla de THF/H₂O (1/1, V/V), se calentó agitando hasta disolver; luego la disolución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente, y el sólido se recogió por filtración, se secó a temperatura ambiente durante 3 días, luego al vacío a 55°C durante 16 horas, y se obtuvo la Forma VII del compuesto de Fórmula A, m.p. (DSC): 245,4-247,8°C.

25 La muestra de polvo obtenida es la Forma VII del compuesto de Fórmula A, cuyo difractograma de rayos X de polvo se muestra en la Figura 13, y los datos principales en la Tabla 5. Los picos (2θ) escogidos de la figura tienen los siguientes valores: 5,883, 6,751, 7,145, 8,981, 11,784, 13,620, 14,942, 18,160, 21,356, 23,687, 27,476, 28,129 y 29,077, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente ± 0,2 grados (2θ), en donde los picos característicos (2θ) se identifican como 8,981, 11,784 y 13,620.

30 La curva DSC muestra que el intervalo del punto de fusión de la Forma VII del compuesto de Fórmula A es 245,4-247,8°C, como se expone en la Figura 14.

Tabla 5

#	2 θ	Altura	I%	Área	I%
1	5,883	1668	2,5	3924	0,3
2	6,751	2855	4,2	46239	3,9
3	7,145	1776	2,6	15044	1,3
4	8,981	17600	25,9	339184	28,8
5	11,784	9042	13,3	124406	10,6
6	13,620	68003	100,0	1178676	100,0
7	14,942	6867	10,1	132891	11,3
9	18,160	5657	8,3	89446	7,6
10	19,087	1581	2,3	10973	0,9
11	19,719	1088	1,6	1398	0,1
12	21,356	3021	4,4	28801	2,4
14	23,687	4944	7,3	110027	9,3
15	26,037	2416	3,6	24436	2,1
16	27,476	2684	3,9	47713	4,0
17	28,129	2525	3,7	17520	1,5
18	29,077	1528	2,2	8260	0,7
19	29,962	1516	2,2	9989	0,8

Ejemplo 43 (Referencia): Preparación de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A

5 Se suspendieron 1,2 g del compuesto de Fórmula A en 100 ml de dioxano, se calentó agitando hasta disolver, luego la disolución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente; y el sólido se recogió por filtración, se secó a temperatura ambiente durante 2 días, y se obtuvo la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A, m.p. (DSC): 245,6-248,3°C.

10 La muestra de polvo obtenida es la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A, en donde el difractograma de rayos X de polvo se muestra en la Figura 16, y los datos principales en la Tabla 6. Los picos (2 θ) escogidos de la figura tienen los siguientes valores: 5,723, 8,151, 9,040, 14,507, 16,304, 16,797, 17,923, 21,894, 22,859, 23,744, 24,535, 25,897, 29,154 y 29,846, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2 θ), en donde los picos característicos (2 θ) se identifican como 9,040, 14,507, 16,304 y 16,797.

15 La curva DSC muestra que el intervalo del punto de fusión de la Forma VIII de monosolvato de dioxano del compuesto de Fórmula A es 245,6-248,3°C, como se muestra en la Figura 17. La curva TGA muestra que la Forma VIII obtenida es monosolvato de dioxano, como se expone en la Figura 18.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 7H), 3,69 (s, 6H), 3,06 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H).

Tabla 6

#	2θ	Altura	I%	Área	I%
1	5,723	3053	7,6	38921	6,1
2	8,151	10273	25,5	140952	22,2
3	9,040	40245	100,0	635118	100,0
4	11,408	1733	4,3	14192	2,2
5	12,671	1566	3,9	18587	2,9
6	14,507	18594	46,2	302955	47,7
7	16,304	28034	69,7	463416	73,0
8	16,797	22288	55,4	404179	63,6
9	17,923	2176	5,4	16686	2,6
10	20,330	1949	4,8	24582	3,9
11	21,576	1913	4,8	3676	0,6
12	21,894	2654	6,6	18101	2,9
13	22,859	5853	14,5	67737	10,7
14	23,744	2354	5,8	18622	2,9
15	24,535	2654	6,6	27094	4,3
16	25,897	5589	13,9	96150	15,1
17	29,154	3060	7,6	38451	6,1
18	29,846	2765	6,9	26744	4,2
19	33,913	1172	2,9	7284	1,1
20	37,442	1026	2,5	7913	1,2

Ejemplo 44: Estabilidad de la Forma I bajo condiciones de alta temperatura, alta humedad e iluminación:

5 Método de determinación: la muestra de ensayo de la Forma I preparada en el Ejemplo 1 se añadió a una placa de cultivo destapada, y se dispuso en un recipiente limpio sellado; luego el recipiente se dispuso bajo las condiciones de temperatura de 60°C, temperatura de 25°C y humedad relativa de 92,5%±5%, e iluminación de 4500lx±500lx respectivamente por 10 días; luego del muestreo, se investigaron la pureza y la forma cristalina de la muestra, y se compararon los resultados de la investigación, que se muestran en la siguiente tabla.

Resultados del experimento de factor de influencia de la Forma I (10 días)

ES 2 819 242 T3

	día 0		60°C			92,5±5% HR		4500lx±500lx	
Forma	Pureza A%	Forma	Pureza A%	Forma	Pureza A%	Forma	Pureza A%	Forma	
I	98,94	I	98,90	I	98,00	I	98,66	I	

Conclusión: los datos de la tabla ilustran que la pureza química y la forma cristalina de la Forma I no se alteran después de disponer bajo condiciones de alta temperatura, alta humedad e iluminación durante 10 días, la Forma I es estable.

REIVINDICACIONES

1. Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida,
 en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2-teta (2θ) a: 5,3, 10,7, 13,9 y 14,6, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).
 5
2. La Forma I según la reivindicación 1, en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2-teta (2θ) a: 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6 y 19,9, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).
3. La Forma I según la reivindicación 1, en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2-teta (2θ) a: 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 16,3 y 19,9, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).
 10
4. La Forma I según la reivindicación 1, en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2-teta (2θ) a: 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 16,3, 19,9, 21,1, 21,3 y 25,8, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).
5. La Forma I según la reivindicación 1, en donde el difractograma de rayos X de polvo de la Forma I comprende ángulos de difracción expresados en grados 2-teta (2θ) a: 5,3, 7,3, 10,7, 13,9, 14,6, 15,2, 16,3, 19,9, 21,1, 21,3, 23,1, 23,3 y 25,8, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).
 15
6. La Forma I según la reivindicación 1, en donde la Forma I puede tener el difractograma de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1, en donde cada uno de los ángulos de difracción tiene un error de aproximadamente $\pm 0,2$ grados (2θ).
 20
7. La Forma I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el contenido de otras formas cristalinas de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida es inferior a 40% en peso, preferiblemente inferior a 30% en peso, más preferiblemente inferior a 20% en peso, más preferiblemente inferior a 10% en peso, más preferiblemente inferior a 5% en peso o incluso más preferiblemente inferior a 1% en peso.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la Forma I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 25
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que además comprende uno o más de otros ingredientes activos;
 en donde uno o más de otros ingredientes activos preferiblemente se seleccionan entre agentes antineoplásicos; más preferiblemente en donde dicho uno o más de otros ingredientes activos se seleccionan entre agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN, inhibidores de topoisomerasa I, irinotecán, topotecán, camptotecina, doxorubicina, inhibidores de topoisomerasa II, etopósido, tenipósido, daunorrubicina, agentes alquilantes, melfalán, clorambucil, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C, ciclofosfamida, intercaladores de ADN, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, intercaladores de ADN y generadores de radicales libres, bleomicina, miméticos de nucleósidos, 5-fluorouracil, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, hidroxiurea, agentes quimioterapéuticos que rompen la replicación celular, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, talidomida, CC-5013, CC-4047, inhibidores de proteína tirosina cinasa, imatinib mesilato, gefitinib, inhibidores de proteasomas, bortezomib, inhibidores de NF-kappa B, inhibidores de I kappa B cinasa, anticuerpos que se unen a las proteínas sobrepresadas en cáncer y por lo tanto reducen la replicación celular, rituximab, cetuximab y bevacizumab.
 30
 35
 40
10. La Forma I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 o 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con inhibición de KDR.
11. La Forma I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 o 9 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con angiogénesis, en donde dicho trastorno relacionado con angiogénesis preferiblemente se selecciona entre cáncer, degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad inflamatoria crónica.
 45
12. La Forma I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 o 9 para uso en el tratamiento del cáncer, que se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, cáncer óseo, sarcoma y leucemia, preferiblemente en donde dicho cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago o cáncer de riñón.
 50

13. La Forma I definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicha Forma I se ha de administrar en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, en donde dicha Forma I y dichos uno o más de otros ingredientes activos se formulan como composiciones separadas o se formulan en la misma composición farmacéutica,

5 en donde dicho uno o más ingredientes activos se seleccionan preferiblemente entre agentes antineoplásicos, más preferiblemente entre agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN, inhibidores de topoisomerasa I, irinotecán, topotecán, camptotecina, doxorubicina, inhibidores de topoisomerasa II, etopósido, tenipósido, daunorrubicina, agentes alquilantes, melfalán, clorambucil, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina C, ciclofosfamida, intercaladores de ADN, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, intercaladores de ADN y generadores de radicales libres, bleomicina, miméticos de
10 nucleósidos, 5-fluorouracil, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, hidroxiaurea, agentes quimioterapéuticos que rompen la replicación celular, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, talidomida, CC-5013, CC-4047, inhibidores de proteína tirosina cinasa, imatinib mesilato, gefitinib, inhibidores de proteasomas, bortezomib, inhibidores de NF-kappa B, inhibidores de I kappa B cinasa, anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cáncer y que por lo tanto reducen la replicación celular, rituximab, cetuximab y bevacizumab,

en donde dicho cáncer preferiblemente se selecciona entre cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, cáncer óseo, sarcoma y leucemia, más
20 preferiblemente en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago y cáncer de riñón.

14. Un método que es:

(i) un método para preparar la Forma I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con por lo menos un disolvente de disolución o una mezcla de disolventes de disolución, y calentar la mezcla hasta reflujo para obtener una disolución;

en donde dicho por lo menos un disolvente de disolución se selecciona entre metanol, alcohol C₃₋₆, ácido acético y disolvente aprótico; dicha mezcla de disolvente de disolución se selecciona entre una mezcla de dos o más disolventes apróticos, o una mezcla de disolvente orgánico miscible en agua y agua, en donde el porcentaje en volumen del disolvente orgánico miscible en agua en dicha mezcla de disolvente de disolución es inferior a aproximadamente 50%;

(2) enfriar la disolución obtenida en la etapa (1) hasta temperatura ambiente lentamente; luego

(3) aislar hasta obtener el sólido de la Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

(4) secar el sólido obtenido en la etapa (3); o

(ii) un método para preparar la Forma I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(1) mezclar el compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida con por lo menos un disolvente de disolución, luego calentar la mezcla a reflujo para obtener la primera disolución; en donde dicho disolvente de disolución se selecciona entre etanol, isopropanol, acetona, diclorometano, dimetil sulfóxido y N,N-dimetilformamida;

(2) añadir por lo menos un disolvente anti-disolución a dicha primera disolución para obtener la segunda disolución;

(3) dejar enfriar la segunda disolución espontánea y lentamente hasta temperatura ambiente; luego

(4) aislar hasta obtener el sólido de la Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

(5) secar el sólido obtenido en la etapa (4); o

(iii) un método para preparar la Forma I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

(1) suspender el sólido del compuesto 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida en una cantidad apropiada de un sistema de disolvente; en donde dicho sistema de disolvente se selecciona entre un disolvente de disolución, o una mezcla de disolvente de disolvente orgánico miscible en agua y agua, en donde el porcentaje en volumen de disolvente orgánico miscible en agua en la mezcla de disolvente es inferior a
50 aproximadamente 80%;

(2) agitar la suspensión obtenida en la etapa (1) por un periodo de tiempo;

(3) aislar hasta obtener el sólido de la Forma I de 6-((6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)oxi)-N,2-dimetilbenzofuran-3-carboxamida;

(4) secar el sólido obtenido en la etapa (3).

5 15. El método según la reivindicación 14, en donde el disolvente de disolución utilizado en la etapa (1) del método (iii) es acetona.

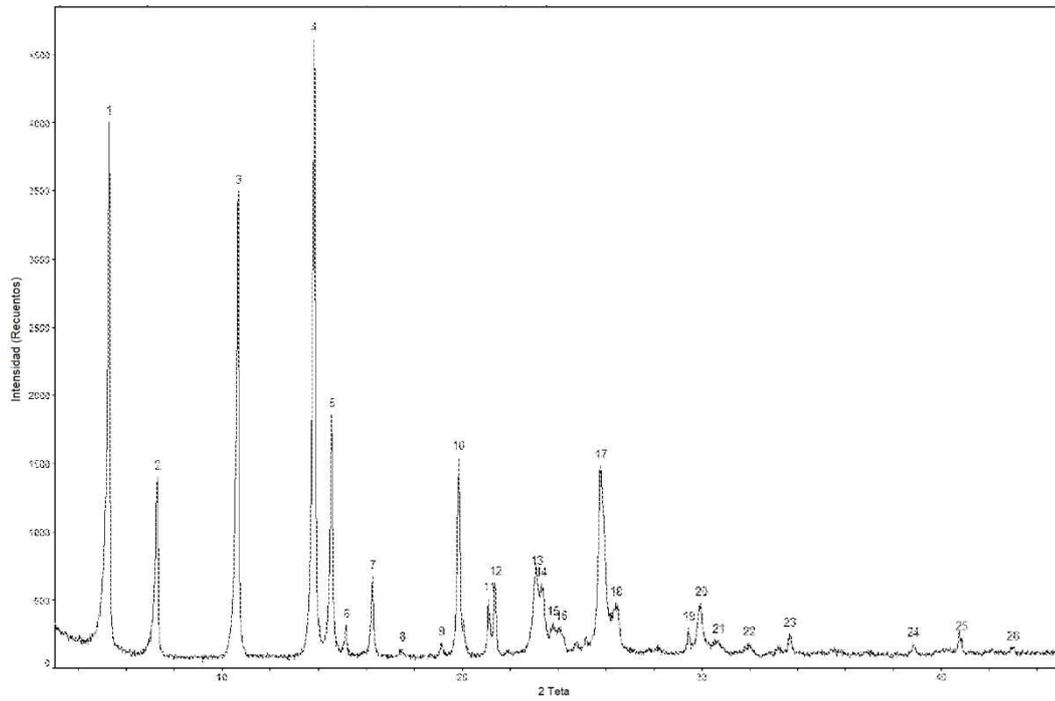


Figura 1 Difractograma de rayos X de polvo de la Forma I

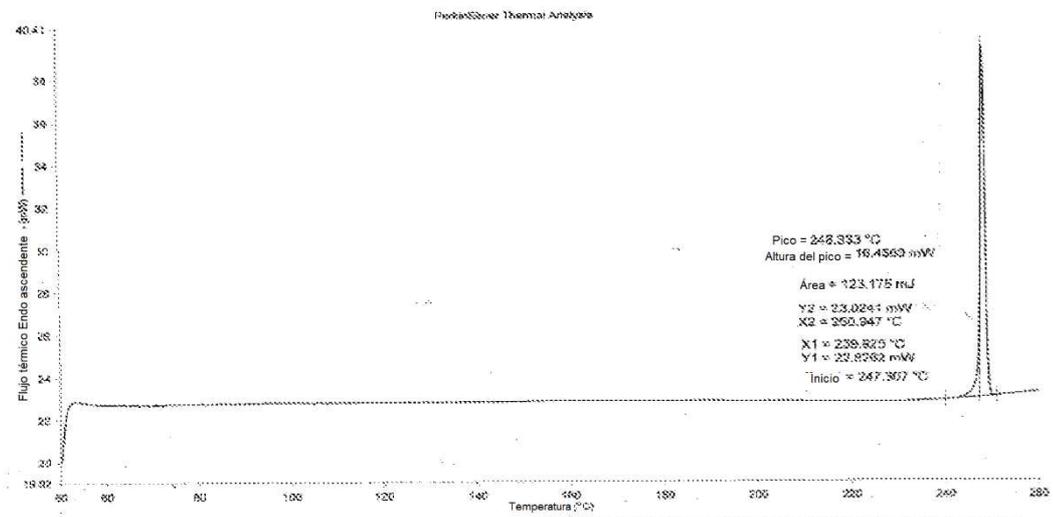


Figura 2 Termograma del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma I

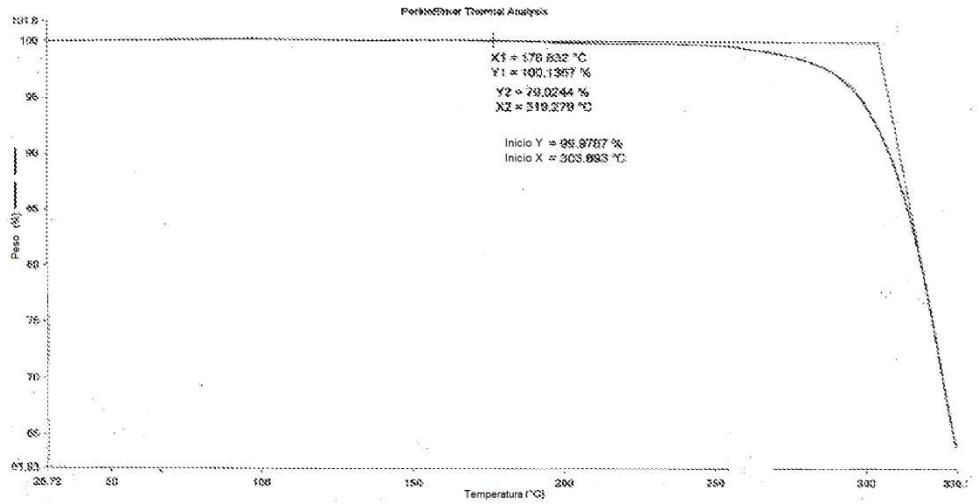


Figura 3 Curva termogravimétrica (TG) de la Forma I

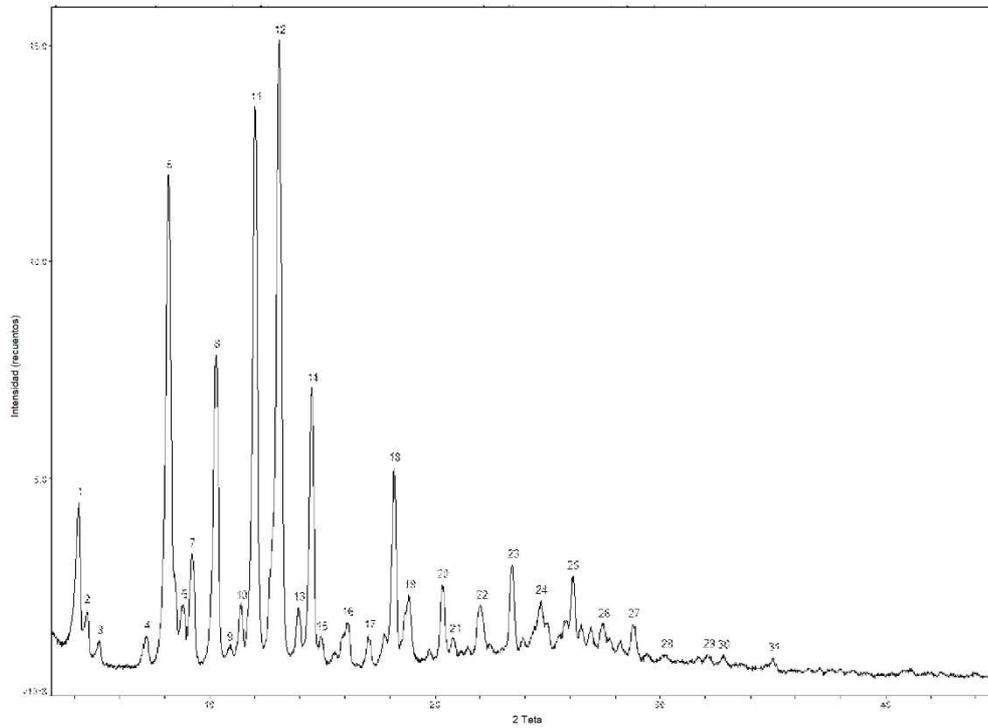


Figura 4 Difractograma de rayos X de polvo de la Forma II

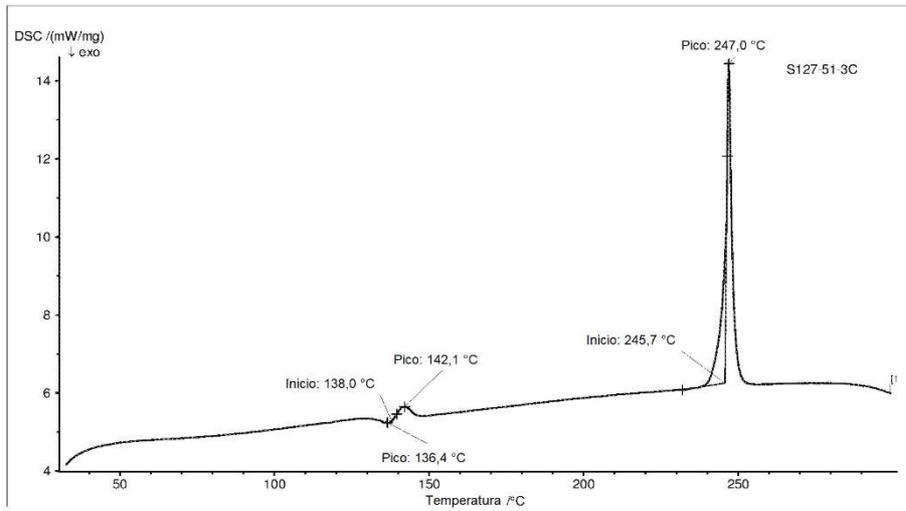


Figura 5 Termograma del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma II

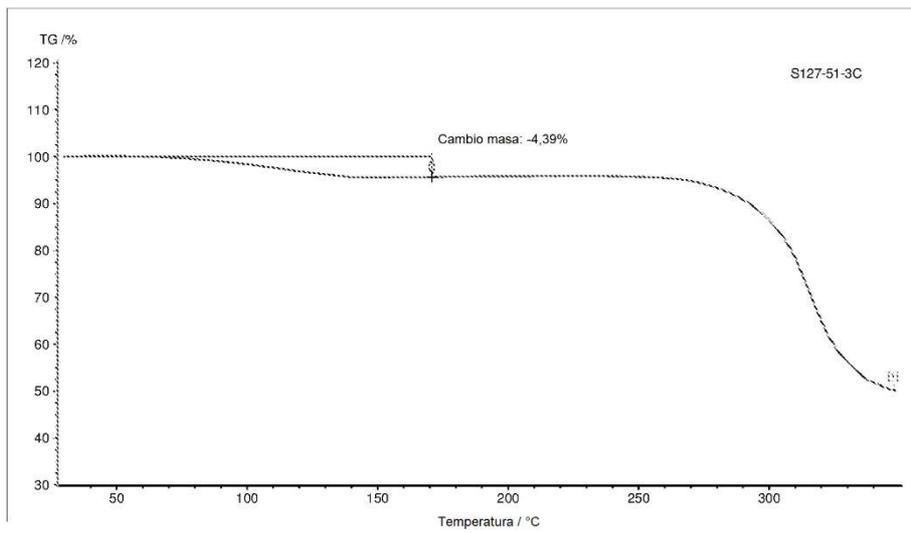


Figura 6 Curva termogravimétrica (TG) de la Forma II

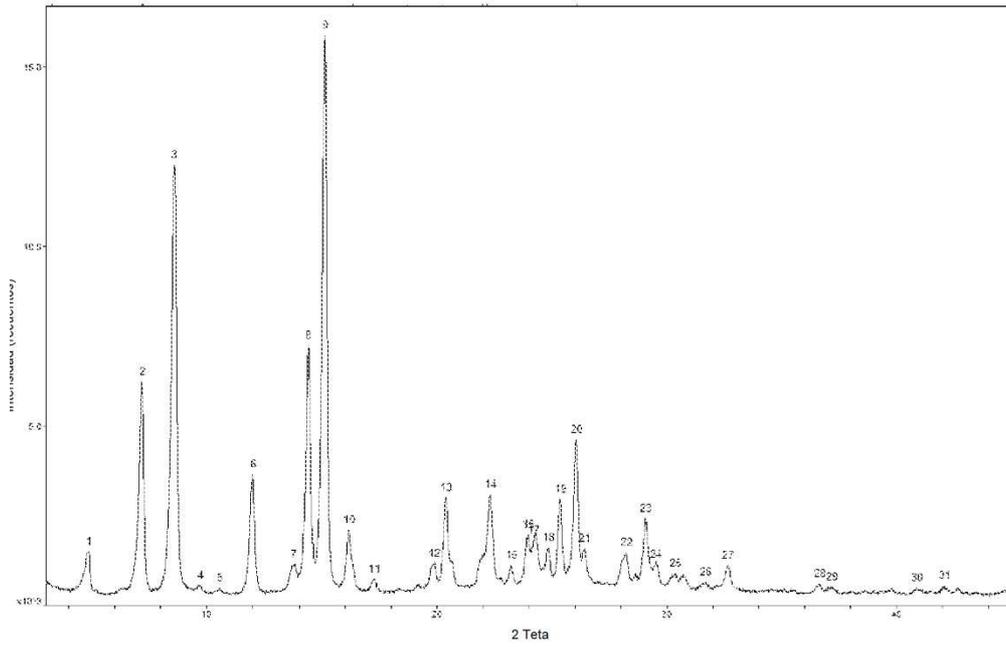


Figura 7 Diffractograma de rayos X de polvo de la Forma III

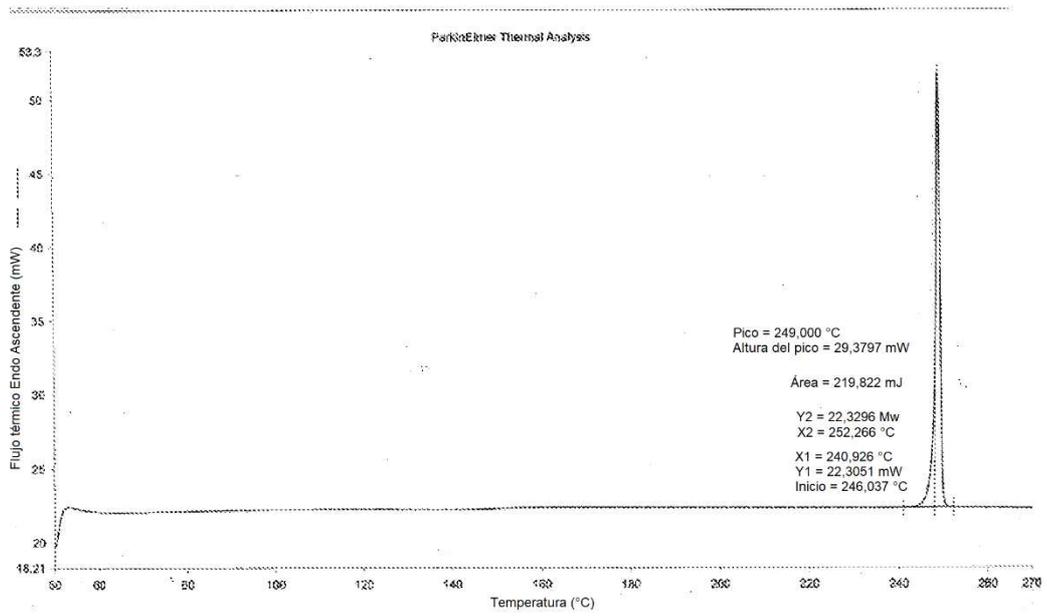


Figura 8 Termograma del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma III

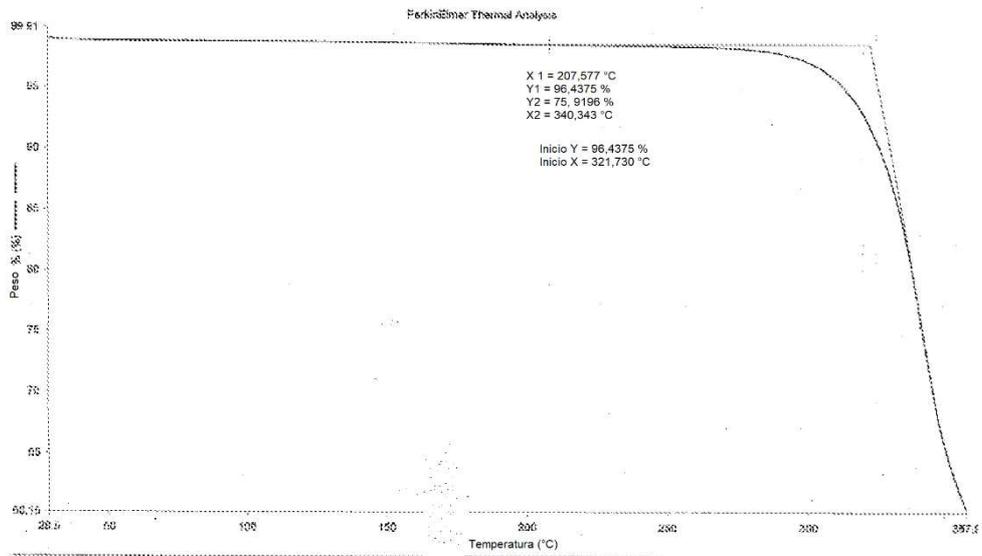


Figura 9 Curva termogravimétrica (TG) de la Forma III

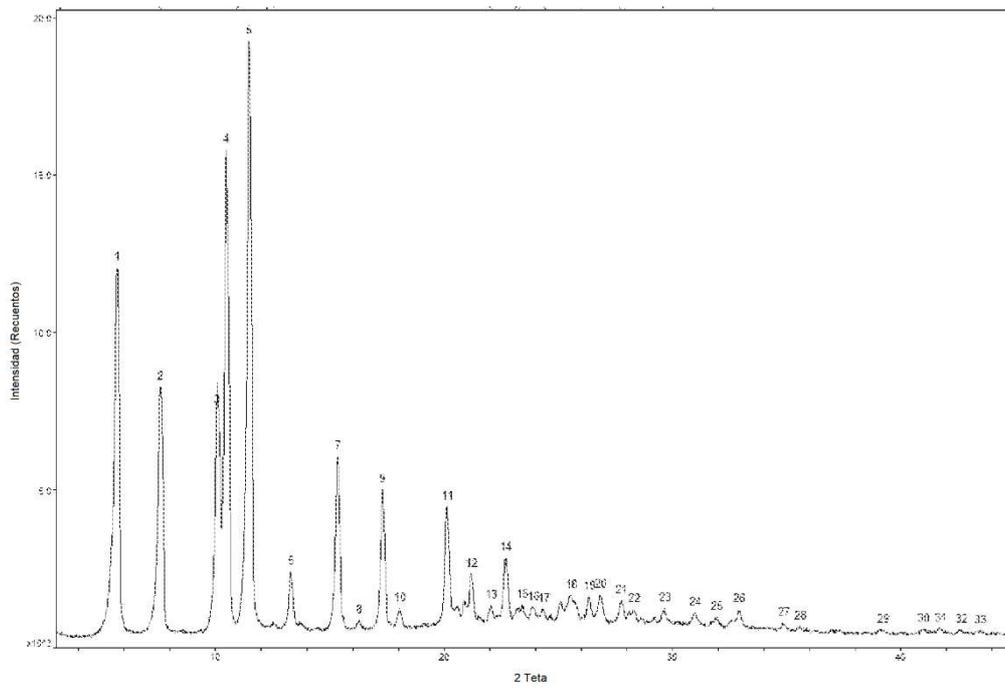


Figura 10 Difractograma de rayos X de polvo de la Forma IV

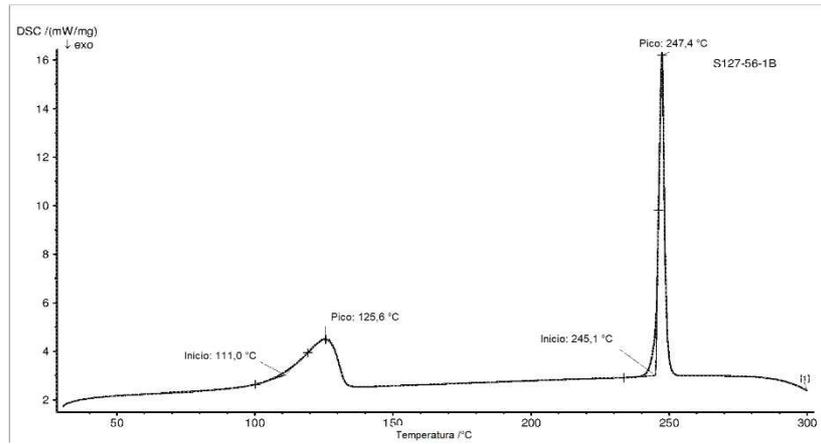


Figura 11 Termograma del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma IV

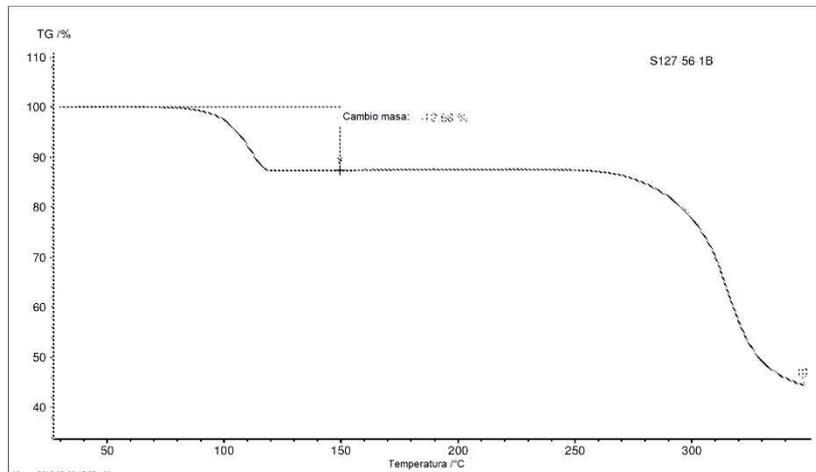


Figura 12 Curva termogravimétrica (TG) de la Forma IV

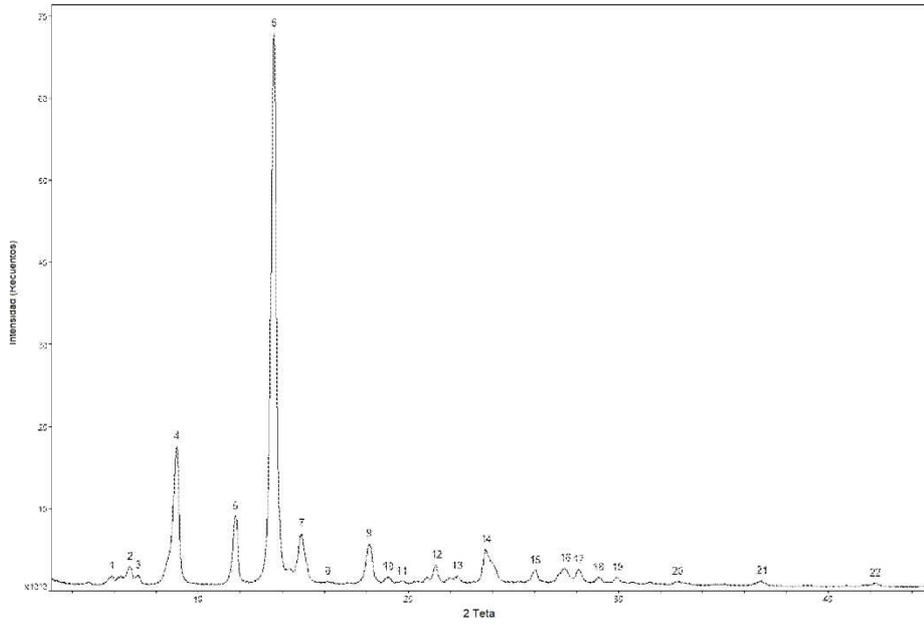


Figura 13 Difractograma de rayos X de polvo de la Forma VII

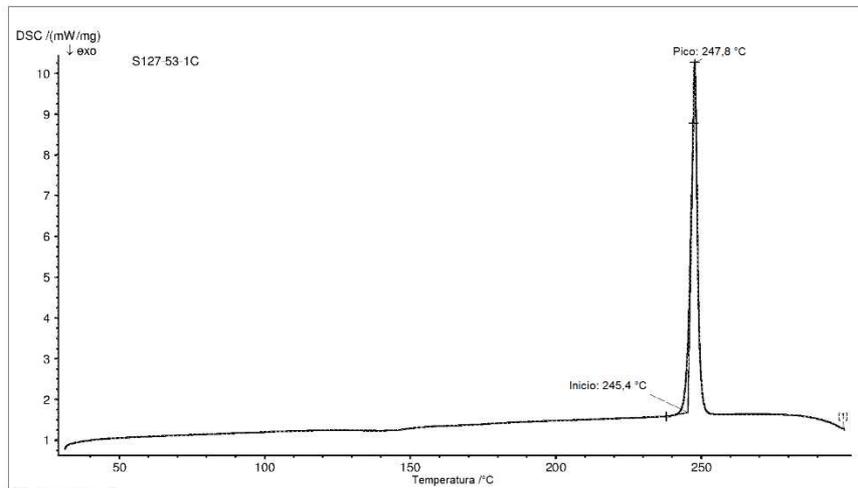


Figura 14 Termograma del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma VII

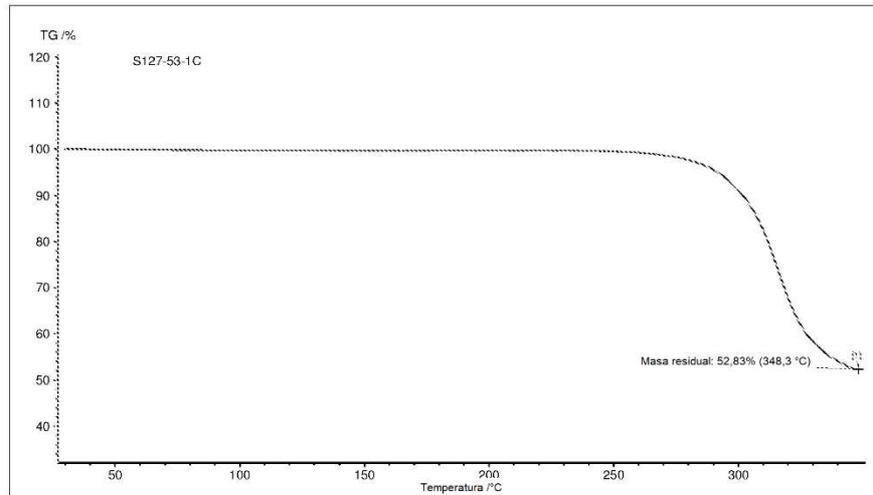


Figura 15 Curva termogravimétrica (TG) de la Forma VII

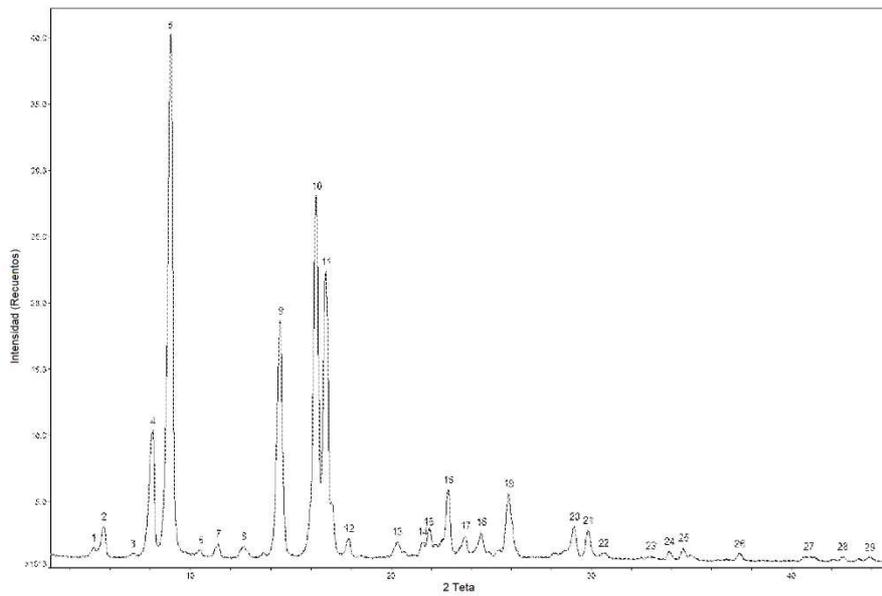


Figura 16 Difractograma de rayos X de polvo de la Forma VIII

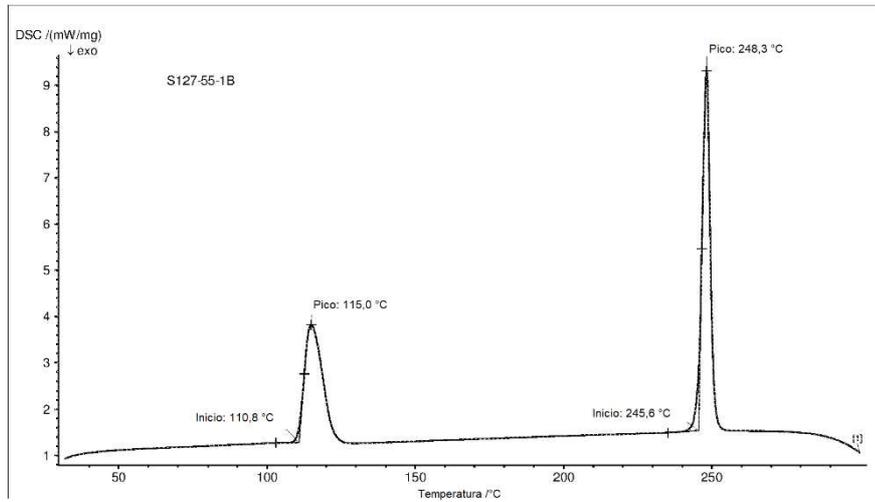


Figura 17 Termograma del calorímetro de barrido diferencial (DSC) de la Forma VIII

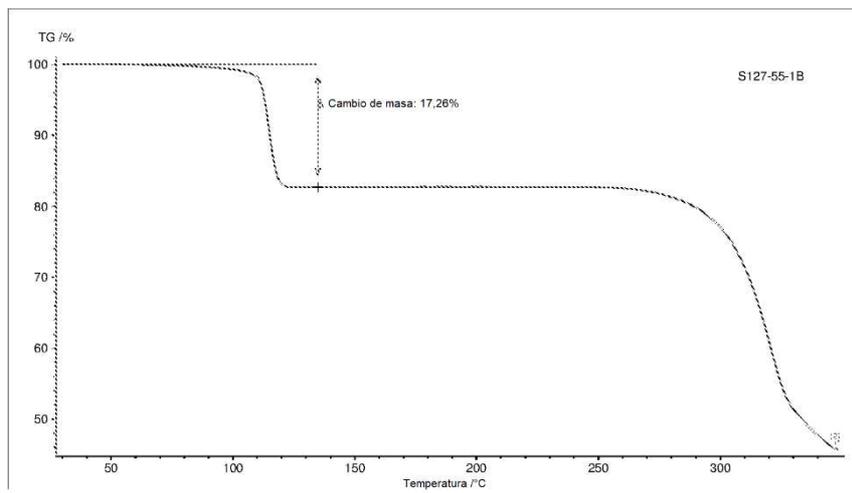


Figura 18 Curva termogravimétrica (TG) de la Forma VIII