

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 860 648**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2015** **PCT/US2015/014589**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015** **WO15120133**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015** **E 15746995 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **17.07.2024** **EP 3102208**

54 Título: **Polimorfos cristalinos de la base libre de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído**

30 Prioridad:

**07.02.2014 US 201461937393 P**

**07.02.2014 US 201461937404 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente modificada:  
**27.11.2024**

73 Titular/es:

**GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**181 Oyster Point Blvd.**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**LI, ZHE;**  
**PARENT, STEPHAN D. y**  
**HOUSTON, TRAVIS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

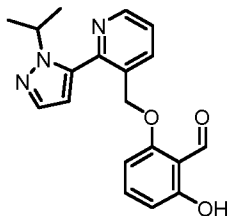
ES 2 860 648 T5

## DESCRIPCIÓN

Polimorfos cristalinos de la base libre de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído

## Antecedentes

- 5 El 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído es un compuesto de fórmula:



La anemia drepanocítica es un trastorno de los eritrocitos, que afecta en particular a personas de descendencia africana y mediterránea. El origen de la anemia drepanocítica se halla en la hemoglobina drepanocítica (HbS) que contiene una mutación puntual respecto a la secuencia peptídica prevalente de la hemoglobina (Hb).

- 10 La hemoglobina (Hb) transporta moléculas de oxígeno desde los pulmones hasta varios tejidos y órganos repartidos por todo el cuerpo. La hemoglobina se une al oxígeno y lo libera mediante cambios conformacionales. La hemoglobina drepanocítica (HbS) contiene una mutación puntual en la que el ácido glutámico se reemplaza por valina, lo cual hace que la HbS tienda a polimerizar y confiera a los eritrocitos que contienen HbS su forma de hoz característica. Las células drepanocíticas son también más rígidas que los
- 15 eritrocitos normales y su falta de flexibilidad puede hacer que los vasos sanguíneos se bloqueen. Se necesitan agentes terapéuticos que puedan tratar trastornos que son mediados por la Hb o por una Hb anómala tal como HbS, como por ejemplo, 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído.

- Es importante que cuando se utiliza una forma cristalina de un agente terapéutico, como 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído o una de sus sales, para tratar a los seres humanos, esta retenga su estabilidad polimórfica y química, su solubilidad y otras propiedades fisicoquímicas con el tiempo y entre lotes fabricados del agente diferentes. Si las propiedades fisicoquímicas varían con el tiempo y entre lotes, la administración de una dosis terapéuticamente eficaz se vuelve problemática y puede dar lugar a efectos secundarios tóxicos o que la terapia sea ineficaz, en particular si un polimorfo determinado
- 20 descompone, antes de usarlo, a un compuesto menos activo, inactivo o tóxico. Por tanto, es importante elegir una forma del agente cristalino que sea estable, se fabrique de forma reproducible y tenga unas propiedades fisicoquímicas favorables para su uso como agente terapéutico.

- Sin embargo, la técnica sigue sin poder predecir qué forma cristalina de un agente poseerá una combinación de las propiedades deseadas y será adecuada para administrarla a los seres humanos, y cómo sintetizar el agente en tal forma cristalina. Los documentos WO 2013/102142 y US 2013/190315 se refieren a "benzaldehídos sustituidos y derivados de los mismos que actúan como moduladores alostéricos de la hemoglobina, procedimientos e intermedios para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los moduladores y procedimientos para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de un aumento de la oxigenación tisular".
- 30

## Compendio

- 35 **Ansolvatos**

- Esta invención tiene origen en parte en el descubrimiento de que una sal clorhídrica del Compuesto 1 se desproporciona de HCl o lo pierde, y la desproporcionación de la sal clorhídrica del Compuesto 1 en agua genera la base libre, y la desproporcionación fue sencilla al exponerla a una humedad elevada, con molienda en húmedo y en contacto directo con agua (p. ej., suspensión densa). La sal sulfato del Compuesto 1 también se desproporciona de ciertos disolventes tales como sulfóxido de dimetilo y metanol cuando se hace precipitar con agua. La volatilización del HCl fue evidente en cuestión de horas de exposición a condiciones desecantes. Por ejemplo, la conversión parcial en la base libre se observó en cuestión de 12 horas a 30 °C. Por consiguiente, la base libre del Compuesto 1 proporciona una entidad química más estable en comparación con la sal clorhídrica o sulfato correspondiente y otra sal de este tipo.
- 40

- 45 Se acaba de descubrir que el 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (o Compuesto 1), es decir, la base libre del Compuesto 1, se puede obtener como una o más formas de ansolvatos cristalinos, varias de las cuales se denominan en la presente Forma I, Forma II y Material N cristalinas (Forma I y Material N no son según la invención. En realizaciones preferidas, la base libre del Compuesto 1 es un

ansolvato cristalino, tal como una forma cristalina anhidra. La base libre del Compuesto 1 se puede obtener a partir de su forma salina correspondiente, tal como la sal clorhídrica del Compuesto 1.

Se identificaron tres formas cristalinas anhidras de la base libre, denominadas Formas I, II y Material N de la base libre. Se ha descubierto que la nucleación de la Forma I de la base libre normalmente se produce primero a partir de una suspensión densa. La prolongación del tiempo en suspensión densa puede inducir la transformación de la Forma I de la base libre en la Forma II de la base libre, una fase termodinámicamente más estable en comparación con la Forma I. También se ha descubierto que el Material N de la base libre puede ser estable en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente.

El material N de la base libre se comprobó que estaba enantiotrópicamente relacionado con la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (que se estimó en la presente que era próxima a 40-42 °C). Por encima de la temperatura de transición, la Forma II de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N. Por tanto, a temperaturas operacionales inferiores a 40 °C, p. ej., a 30 °C, la base libre del Compuesto 1 existe principalmente como el Material N, que puede contener cierta cantidad de la Forma II residual. Por tanto, a temperaturas operacionales superiores a 40 °C, p. ej., a 50 °C, la base libre del Compuesto 1 existe principalmente como la Forma II, que puede contener cierta cantidad del Material N residual. A 40 °C se observa muy poca conversión apreciable entre el Material N y la Forma II. Esto se considera cierto para las suspensiones densas de la base libre en ciertos disolventes y en el estado sólido. En una realización, la forma o las formas de la base libre cristalina del Compuesto 1 no experimentan ninguna transformación polimórfica en condiciones adecuadas para la fabricación y el almacenamiento de las formas cristalinas.

#### *Forma I (no según la invención)*

En una realización, la base libre cristalina del Compuesto 1 comprende la Forma cristalina I, que se caracteriza por un pico endotérmico a  $(97 \pm 2)$  °C según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido. En otra realización, la Forma cristalina I de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por la ausencia sustancial de eventos térmicos a temperaturas por debajo del pico endotérmico a  $(97 \pm 2)$  °C según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido. En otra realización, la Forma cristalina I de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación  $K\alpha$  del Cu) a uno o más de 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44°  $\pm 0.2$  °2 $\theta$ . En otra realización, la Forma cristalina I de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación  $K\alpha$  del Cu) sustancialmente similar al de la FIG. 3.

En otra realización, la Forma cristalina I de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación  $K\alpha$  del Cu) seleccionado entre 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44° (cada uno  $\pm 0.2$  °2 $\theta$ ). En otra realización, la Forma cristalina I de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (radiación  $K\alpha$  del Cu) seleccionados entre 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44° (cada uno  $\pm 0.2$  °2 $\theta$ ). En otra realización, la Forma cristalina I de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (radiación  $K\alpha$  del Cu) seleccionados entre 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44° (cada uno  $\pm 0.2$  °2 $\theta$ ).

En otra realización, la Forma I se caracteriza por 1, 2, 3, 4 o más picos como los tabulados más adelante.

#### Picos observados para la Forma I, XRPD archivo 609973.

°2 $\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5.52 $\pm$ 0.20	16.021 $\pm$ 0.602	68
12.82 $\pm$ 0.20	6.906 $\pm$ 0.109	74
15.03 $\pm$ 0.20	5.897 $\pm$ 0.079	38
15.74 $\pm$ 0.20	5.629 $\pm$ 0.072	46
16.03 $\pm$ 0.20	5.530 $\pm$ 0.069	46
16.63 $\pm$ 0.20	5.331 $\pm$ 0.064	61
17.60 $\pm$ 0.20	5.040 $\pm$ 0.057	100
18.74 $\pm$ 0.20	4.736 $\pm$ 0.051	24
19.07 $\pm$ 0.20	4.654 $\pm$ 0.049	17
19.35 $\pm$ 0.20	4.587 $\pm$ 0.047	23

## ES 2 860 648 T5

5	20.32 ± 0.20	4.370 ± 0.043	18
	21.64 ± 0.20	4.106 ± 0.038	23
	22.80 ± 0.20	3.901 ± 0.034	26
	23.28 ± 0.20	3.821 ± 0.033	34
	25.14 ± 0.20	3.543 ± 0.028	52
	25.82 ± 0.20	3.451 ± 0.026	81
	26.44 ± 0.20	3.371 ± 0.025	51
	27.91 ± 0.20	3.197 ± 0.023	17
	28.19 ± 0.20	3.165 ± 0.022	26

### 10 *Forma II*

- La invención proporciona la base libre del Compuesto cristalino 1 nombrada la Forma cristalina II, que se caracteriza por un pico endotérmico a (97±2) °C según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido. En otra realización, la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por la ausencia sustancial de eventos térmicos a temperaturas por debajo del pico endotérmico a (97±2) °C según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido. En otra realización, la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) a uno o más de 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92 °2 $\theta$ . En otra realización, la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) sustancialmente similar al de la FIG. 5.
- En otra realización, la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) seleccionado entre 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 $\theta$  (cada uno ±0.2 °2 $\theta$ ). En otra realización, la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) seleccionados entre 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 $\theta$  (cada uno ±0.2 °2 $\theta$ ). En otra realización, la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) seleccionados entre 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 $\theta$  (cada uno ±0.2 °2 $\theta$ ).

En otra realización, la Forma II se caracteriza por 1, 2, 3, 4 o más picos como los tabulados más adelante.

Picos observados para la Forma II, XRPD archivo 613881.

	°2 $\theta$	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
30	5.62 ± 0.20	15.735 ± 0.581	24
	12.85 ± 0.20	6.888 ± 0.108	22
	12.97 ± 0.20	6.826 ± 0.106	21
	13.37 ± 0.20	6.622 ± 0.100	100
	14.37 ± 0.20	6.162 ± 0.087	56
35	15.31 ± 0.20	5.788 ± 0.076	21
	16.09 ± 0.20	5.507 ± 0.069	23
	16.45 ± 0.20	5.390 ± 0.066	69
	16.75 ± 0.20	5.294 ± 0.064	32
	16.96 ± 0.20	5.227 ± 0.062	53
40	19.95 ± 0.20	4.450 ± 0.045	39
	20.22 ± 0.20	4.391 ± 0.043	20
	23.18 ± 0.20	3.837 ± 0.033	38
	23.92 ± 0.20	3.721 ± 0.031	41

	24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	44
	24.73 ± 0.20	3.600 ± 0.029	22
	24.99 ± 0.20	3.564 ± 0.028	50
	25.12 ± 0.20	3.545 ± 0.028	28
5	25.39 ± 0.20	3.509 ± 0.027	51
	25.70 ± 0.20	3.466 ± 0.027	21
	26.19 ± 0.20	3.403 ± 0.026	27
	26.72 ± 0.20	3.336 ± 0.025	30
	27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	25
10	27.34 ± 0.20	3.262 ± 0.024	23
	28.44 ± 0.20	3.138 ± 0.022	20

15 En algunas realizaciones, la base libre del Compuesto cristalino 1 comprende la Forma cristalina II. En algunas realizaciones preferidas, la base libre del Compuesto cristalino 1 comprende la Forma cristalina II y menos de un 25% molar, un 10% molar o un 5% molar de la Forma cristalina I, el Material cristalino N o formas amorfas del Compuesto 1.

20 En una realización preferida, la Forma cristalina II se prepara a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en heptano, a partir de la cual se forma la Forma cristalina II y se filtra. Por tanto, en algunas realizaciones, la Forma cristalina II comprende heptano residual (1-500 ppm). En otra realización preferida, la Forma cristalina II se prepara a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en agua, a partir de la cual se forma la Forma cristalina II y se filtra.

25 La Forma cristalina II presenta varias ventajas en comparación con la Forma cristalina I o el Material N. Por ejemplo, la Forma cristalina II se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en heptano, que es adecuada para los protocolos de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés). Además, en una realización aún más preferida, la Forma cristalina II se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en agua o la sal clorhídrica del Compuesto 1 en agua, lo cual reduce o elimina la necesidad de disolvente durante la recristalización. Por tanto, en algunas realizaciones, la Forma cristalina II del Compuesto 1 comprende menos de 500 ppm, 100 ppm, menos de 50 ppm o menos de 10 ppm de disolvente orgánico. Además, la Forma II tiene menos propensión que el Material N a aglomerar al reducir su tamaño, p. ej., al molerlo. Como tal, la Forma II tiene una fluidez mayor que el Material N. Ciertas ventajas ilustrativas y no limitantes de la Forma II frente al Material N (es decir, la Forma N) se muestran en la siguiente tabla.

DATOS/EXPERIMENTO	RESULTADOS/ESTADO
Identificar el disolvente adecuado para ampliar la escala	<p><u>Forma N:</u></p> <p>Número limitado de disolventes adecuados en comparación con la Forma II</p> <p>Se identificó el MTBE (adecuado para GMP; disolvente de Clase III)</p> <p>Los resultados al ampliar la escala parecen buenos</p> <p><u>Forma II:</u></p> <p>Más opciones de disolvente que la Forma N, que incluyen el H<sub>2</sub>O</p> <p>El disolvente actual es el heptano (adecuado para GMP; disolvente de la Clase III)</p> <p>Producida en una escala de 5 kg</p> <p>Tiempo de formación más rápido que N (se podría traducir en un ahorro de 2-3 días en el tiempo de producción)</p> <p>Mejor recuperación que N</p>
Tamaño/Morfología de N y II	<p>Se observó una morfología acicular para la Forma N; material compuesto por partículas pequeñas y grandes</p> <p>Los aglomerados son un problema para la Forma N en comparación con la Forma II (se observó menos aglomeración con un procedimiento de energía reducida)</p>
Comparación PK (farmacocinética) de N y II	Las administraciones orales de las Formas N y II de GBT440 a ratas generaron una exposición comparable en dosis de 100 y 500 mg/kg

*Material N (no según la invención)*

- En otra realización, la base libre del Compuesto cristalino 1 comprende el Material cristalino N, que se caracteriza por un pico endotérmico a  $(95 \pm 2)^\circ\text{C}$  según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido.
- 5 Las expresiones "Material N", "Forma N" y "Forma N polimórfica" se utilizan de forma indiferente en la presente.
- En otra realización, el Material cristalino N de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por la ausencia sustancial de eventos térmicos a temperaturas por debajo del pico endotérmico a  $(95 \pm 2)^\circ\text{C}$  según se mide mediante calorimetría diferencial de barrido. En otra realización, el Material cristalino N de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) a
- 10 uno o más de  $11.65^\circ$ ,  $11.85^\circ$ ,  $12.08^\circ$ ,  $16.70^\circ$ ,  $19.65^\circ$  o  $23.48^\circ 2\theta$ . En otra realización, el Material cristalino N de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) sustancialmente similar al de la FIG. 7.
- En otra realización, el Material cristalino N de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) seleccionado entre  $11.65^\circ$ ,  $11.85^\circ$ ,  $12.08^\circ$ ,  $16.70^\circ$ ,  $19.65^\circ$  y  $23.48^\circ 2\theta$  (cada uno  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ). En otra realización, el Material cristalino N de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) seleccionado entre  $11.65^\circ$ ,  $11.85^\circ$ ,  $12.08^\circ$ ,  $16.70^\circ$ ,  $19.65^\circ$  y  $23.48^\circ 2\theta$  (cada uno  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ). En otra realización, el Material cristalino N de la base libre del Compuesto cristalino 1 se caracteriza por
- 15 al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  del Cu) seleccionado entre  $11.65^\circ$ ,  $11.85^\circ$ ,  $12.08^\circ$ ,  $16.70^\circ$ ,  $19.65^\circ$  y  $23.48^\circ 2\theta$  (cada uno  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ).
- 20

En otra realización, el Material N se caracteriza por 1, 2, 3, 4 o más picos como los tabulados más adelante.

Picos observados para el Material N, XRPD archivo 615765.

	$2\theta$	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
5	$5.55 \pm 0.20$	$15.924 \pm 0.595$	54
	$11.65 \pm 0.20$	$7.597 \pm 0.132$	31
	$11.85 \pm 0.20$	$7.468 \pm 0.128$	50
	$12.08 \pm 0.20$	$7.324 \pm 0.123$	31
	$12.67 \pm 0.20$	$6.987 \pm 0.112$	29
	$13.12 \pm 0.20$	$6.748 \pm 0.104$	83
	$14.94 \pm 0.20$	$5.929 \pm 0.080$	34
10	$15.19 \pm 0.20$	$5.832 \pm 0.077$	56
	$15.76 \pm 0.20$	$5.623 \pm 0.072$	20
	$16.70 \pm 0.20$	$5.310 \pm 0.064$	100
	$17.35 \pm 0.20$	$5.112 \pm 0.059$	52
	$19.65 \pm 0.20$	$4.517 \pm 0.046$	60
15	$23.48 \pm 0.20$	$3.789 \pm 0.032$	72
	$23.68 \pm 0.20$	$3.757 \pm 0.032$	29
	$25.25 \pm 0.20$	$3.527 \pm 0.028$	20
	$25.47 \pm 0.20$	$3.497 \pm 0.027$	20
	$25.70 \pm 0.20$	$3.466 \pm 0.027$	85
20	$26.04 \pm 0.20$	$3.422 \pm 0.026$	35
	$26.37 \pm 0.20$	$3.380 \pm 0.025$	55

En algunas realizaciones, la base libre del Compuesto cristalino 1 comprende el Material cristalino N y menos de un 25% molar, un 10% molar o un 5% molar de las Formas cristalinas I o II, o formas amorfas del Compuesto 1.

25 En otra realización, el Material cristalino N se prepara a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en éter *tert*-butil metílico (MTBE), a partir de la cual se forma el Material cristalino N y se filtra. Por tanto, en algunas realizaciones, el Material cristalino N comprende MTBE residual (1-500 ppm).

30 El Material cristalino N presenta varias ventajas en comparación con las Formas cristalinas I o II. Por ejemplo, el Material cristalino N se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en MTBE, que es adecuada para los protocolos de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés).

En algunas realizaciones, las formas de ansovatos cristalinas son estables en contacto con agua, heptano, éter isopropílico (IPE), MTBE y tolueno, y otros disolventes de este tipo.

35 En otra de sus realizaciones referentes a composiciones, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una base libre del Compuesto cristalino 1, que comprende la Forma II.

En una de sus realizaciones referentes a procedimientos, esta divulgación proporciona un procedimiento para preparar la base libre cristalina sólida del Compuesto 1 que comprende, p. ej., la Forma I, la Forma II y/o el Material N.

40 La Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en procedimientos para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones.

La Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en procedimientos para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia drepanocítica en un sujeto, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II cristalina de la base libre cristalina del Compuesto 1 de las reivindicaciones.

- 5 En todos estos tratamientos, la cantidad eficaz de la Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones, para el paciente tratado ya se ha descrito en la técnica.

### Solvatos

- 10 Esta invención surge en parte del descubrimiento de que los polimorfos de ansolvatos de la base libre del Compuesto 1 forman polimorfos de solvatos con diversidad de disolventes, preferentemente diferentes de ciertos disolventes hidrocarbonados, agua y éteres.

- 15 También se contempla el uso de solvatos de la base libre cristalina del Compuesto 1 (p. ej., de acetona, acetonitrilo, diclorometano, dioxano, etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, cetona etil metílica (MEK) y tetrahidrofurano), p. ej., como intermediarios para regenerar el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1. Tales procedimientos pueden incluir, sin carácter limitante, someter el solvato a condiciones de vacío; y/o generar una sal y desproporcionarla en agua para formar el ansolvato; y/o suspender o lavar el solvato con un disolvente menos propenso a formar solvatos tales como heptano, éter diisopropílico (IPE), éter *tert*-butil metílico (MTBE) y tolueno.

- 20 En otra de sus realizaciones referentes a composiciones, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y la Forma II que se proporcionan en la presente.

En una de sus realizaciones referentes a procedimientos, esta divulgación proporciona un procedimiento para preparar las formas cristalinas solvatadas que se proporcionan en la presente.

- 25 La Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en procedimientos para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones.

- 30 La Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en procedimientos para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones.

En todos estos tratamientos, la cantidad eficaz de la Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones para el paciente tratado ya se ha descrito en la técnica.

### Breve descripción de los dibujos

- 35 La FIG. 1 es un perfil de XRPD de la sal clorhídrica cristalina antes (superior) y después (inferior) de suspenderla durante 5 minutos en agua.

La FIG. 2 es un perfil de XRPD de la Forma I (superior), la Forma II (intermedia), y el Material cristalino N (inferior) de la base libre.

La FIG. 3 es un perfil de XRPD y la indexación contemplada para la Forma I de la base libre.

La FIG. 4 es una caracterización térmica de la Forma I de la base libre.

- 40 La FIG. 5 es un perfil de XRPD y la indexación contemplada para la Forma II de la base libre.

La FIG. 6 es una caracterización térmica de la Forma II de la base libre.

La FIG. 7 es un perfil de XRPD del Material cristalino N de la base libre.

La FIG. 8 es una caracterización térmica del Material cristalino N de la base libre.

- 45 La FIG. 9 representa un diagrama de energía-temperatura entre las Formas I, II y el Material cristalino N de la base libre. Las isobaras de entalpía ( $H$ ) y energía libre ( $G$ ) de cada forma se representan como una función de la temperatura.  $\Delta H_f$  es el calor de fusión;  $T$  es la temperatura de transición;  $m$  es la temperatura de fusión; los superíndices  $I$ ,  $II$  y  $N$  se refieren a los polimorfos. \*En las condiciones de ensayo, no se disponía de suficiente información para representar gráficamente la isobara de energía libre de la Forma I por debajo de 6 °C y por encima de la temperatura de transición estimada  $T^{N-II}$ ; la isobara probablemente se interseca con  $G_L$  a una temperatura inferior a  $m^{II}$ , lo cual ofrece la posibilidad de que la Forma I pueda ser enantiotrópica respecto a la
- 50

Forma II (en la que  $T^{I-II}$  aparece por debajo de 6 °C) y/o el Material cristalino N (en el que  $T^{I-N}$  aparece por debajo de  $T^{I-II}$  o  $T^{N-II}$  aparece por encima de  $T^{N-II}$ , pero no ambos casos). Las isobaras de energía libre solamente se pueden intersectar entre sí una vez.

5 La FIG. 10 representa los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de las Formas I (superior), II (intermedia) y el Material N (superior) de la base libre. La Forma I contiene una molécula por unidad asimétrica. El Material N contiene cuatro moléculas por unidad asimétrica. Tal como se observa en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido, las Formas II y N no experimentaron transición por encima de 250 K-340 K. Los desplazamientos químicos varían ligeramente con la temperatura (esto no se ilustra gráficamente).

10 La FIG. 11 representa los espectros de RMN de  $^{15}\text{N}$  en estado sólido de las Formas I (superior), II (intermedia) y el Material N (superior) de la base libre.

La FIG. 12 representa una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) del Material N de la base libre.

La FIG. 13 representa una curva de DSC de la Forma II de la base libre.

La FIG. 14 representa una curva de DSC de la Forma I de la base libre.

15 La FIG. 15 representa un perfil de XRPD de experimentos de maduración para la base libre del Compuesto 1 a varias temperaturas.

La FIG. 16 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material E solvatado.

La FIG. 17 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material F solvatado.

La FIG. 18 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material G solvatado.

20 La FIG. 19 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material H solvatado.

La FIG. 20 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material J solvatado.

La FIG. 21 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material K solvatado.

La FIG. 22 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material L solvatado.

La FIG. 23 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material M solvatado.

25 La FIG. 24 representa un perfil de XRPD contemplado para el Material O solvatado.

La FIG. 25 representa una comparación de los perfiles de XRPD de solvatos isoestructurales contemplados de la base libre del Compuesto 1. Desde la parte superior a la inferior: Material E a partir de acetona; Material F a partir de ACN; Material G a partir de DCM; Material H a partir de dioxano; Material J a partir de EtOH; Material K a partir de IPA/agua (también obtenido a partir de IPA); y Material L a partir de THF, Material M a partir de MEK.

### Descripción detallada

Tal como se ha indicado anteriormente, esta invención se refiere, a la base libre estable del Compuesto 1. Sin embargo, antes de discutir esta invención más detalladamente, se definirán los siguientes términos.

#### Definiciones

35 Los siguientes términos, tal como se utilizan en la presente, tienen los siguientes significados.

Las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” y similares incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluye tanto un único compuesto como una pluralidad de compuestos diferentes.

40 El término “aproximadamente”, cuando se utiliza precediendo a una designación numérica, p. ej., temperatura, tiempo, cantidad y concentración, incluido un rango, indica aproximaciones que podrán variar en  $\pm$  un 10%, 5% o 1%.

45 El término “administración” se refiere a la introducción de un agente en un paciente. Se puede administrar una cantidad terapéutica, la cual puede ser determinada por el médico responsable del tratamiento o profesional similar. Se prefiere una vía de administración oral. Los términos y frases relacionados “administrar” y “administración de”, cuando se utilizan en relación con un compuesto o una composición farmacéutica (y equivalentes gramaticales) se refieren tanto a la administración directa, que puede ser la administración a un paciente por parte de un profesional médico o la autoadministración por parte del paciente, y/o a la

administración indirecta, que puede ser el acto de recetar un fármaco. Por ejemplo, un médico que indica a un paciente que debe autoadministrarse un fármaco y/o que proporciona una receta de un fármaco a un paciente está administrando el fármaco al paciente. En cualquier caso, la administración supone el suministro del fármaco al paciente.

5 El "ansolvato cristalino" del Compuesto 1 es una forma sólida cristalina de la base libre de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, tal como, p. ej., la Forma cristalina I, Forma II o el Material N tal como se describen en la presente. Cada una de las redes cristalinas de la Forma I, Forma II o el Material N está sustancialmente exenta de disolventes de cristalización. Sin embargo, cualquier disolvente que  
10 esté presente no está incluido en la red cristalina y estará distribuido aleatoriamente en el exterior de la red cristalina. Por tanto, los cristales de la Forma I, Forma II o el Material N en su mayor parte pueden contener, en el exterior de la red cristalina, cantidades pequeñas de uno o más disolventes, tales como los disolventes empleados en su síntesis o cristalización. Las expresiones "sustancialmente exenta de" y "cantidades pequeñas", tal como se utilizan anteriormente, se refieren a una presencia de disolventes preferentemente menor de 10 000 partes por millón (ppm) o más preferentemente menor de 500 ppm.

15 El "solvato cristalino" del Compuesto 1 es una forma sólida cristalina de la base libre de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, en la que las redes cristalinas comprenden uno o más disolventes de cristalización.

El término "caracterización" se refiere a obtener datos que se pueden utilizar para identificar una forma sólida de un compuesto, por ejemplo, para identificar si la forma sólida es amorfa o cristalina, y si está solvatada o  
20 no. El proceso mediante el cual se caracterizan tales formas sólidas implica el análisis de los datos recogidos sobre las formas polimórficas para que de este modo un experto en la técnica pueda distinguir una forma sólida de otras formas sólidas que contienen el mismo material. La identidad química de las formas sólidas normalmente se puede determinar mediante técnicas en estado de solución tales como <sup>13</sup>C RMN o <sup>1</sup>H RMN. Aunque estas técnicas pueden ayudar a identificar un material y una molécula de disolvente para un solvato,  
25 tales técnicas en estado de solución puede que no sean capaces por sí solas de proporcionar información sobre el estado sólido. Sin embargo, existen técnicas analíticas en estado sólido que se pueden utilizar para proporcionar información sobre la estructura en estado sólido y diferenciar entre formas sólidas polimórficas, tales como la difracción de rayos X de un monocristal, difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés), resonancia magnética nuclear en estado sólido (SS-RMN), y espectroscopía infrarroja y Raman, y  
30 técnicas térmicas tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés), <sup>13</sup>C-RMN en estado sólido, termogravimetría (TG), punto de fusión y microscopía en platina de calentamiento.

Para "caracterizar" una forma sólida de un compuesto, se puede, por ejemplo, recopilar datos de XRPD sobre las formas sólidas de los compuestos y comparar los picos de XRPD de las formas. Por ejemplo, cuando se comparan solamente tres formas sólidas, p. ej., las Formas I y II y el Material N, y el patrón de la Forma I  
35 muestra un pico a un ángulo en el que no aparecen picos en el patrón de la Forma II ni del Material N, entonces ese pico de ese compuesto diferencia la Forma I de la Forma II y del Material N, y además sirve para caracterizar la Forma I. Por ejemplo, la recopilación de picos que diferencian la Forma I de las otras formas conocidas es una recopilación de picos que se pueden utilizar para caracterizar la Forma I. Los expertos en la técnica reconocerán que normalmente existen diversos modos, que incluyen diversos modos que utilizan la  
40 misma técnica analítica, para caracterizar las formas sólidas. También se podrían utilizar picos adicionales, pero no son necesarios, para caracterizar la forma hasta obtener y con la inclusión de un patrón de difracción completo. Aunque todos los picos dentro de un patrón de XRPD completo se puedan utilizar para caracterizar una forma de este tipo, se puede utilizar y normalmente se utiliza un subconjunto de datos para caracterizar la forma.

45 Un patrón de XRPD es un gráfico x-y con un ángulo de difracción (normalmente ° 2θ) en el eje de las x y la intensidad en el eje de las y. Los picos dentro de este patrón se pueden utilizar para caracterizar una forma sólida cristalina. Al igual que con cualquier medición de datos, existe variabilidad en los datos de XRPD. Los datos normalmente se representan únicamente utilizando el ángulo de difracción de los picos en vez de incluyendo la intensidad de los picos, ya que la intensidad de los picos puede ser particularmente sensible a la  
50 preparación de la muestra (por ejemplo, los efectos del tamaño de partícula, el contenido de humedad, el contenido de disolvente y la orientación preferida afectan a la sensibilidad), de modo que muestras del mismo material preparadas en condiciones diferentes pueden proporcionar patrones ligeramente diferentes; esta variabilidad suele ser mayor que la variabilidad en los ángulos de difracción. La variabilidad en los ángulos de difracción también puede ser sensible a la preparación de la muestra. Otras fuentes de variabilidad provienen  
55 de los parámetros del instrumento y del procesamiento de los datos de rayos X sin procesar: unos instrumentos de rayos X que sean diferentes operan utilizando parámetros diferentes y esto puede generar patrones de XRPD ligeramente diferentes para la misma forma sólida, y de forma análoga, unos paquetes informáticos que sean diferentes procesan los datos de rayos X de forma diferente y esto también genera variabilidad. Los expertos en las técnicas farmacéuticas estarán familiarizados con estas y otras fuentes de variabilidad. Debido  
60 a tales fuentes de variabilidad, es habitual asignar una variabilidad de ±0.2° 2θ a los ángulos de difracción en los patrones de XRPD.

Se pretende que las expresiones “que comprende” o “comprende” signifiquen que las composiciones y los procedimientos incluyen los elementos nombrados, pero no excluyen otros. La expresión “constituido esencialmente por”, cuando se utiliza para definir composiciones y procedimientos, significará que se excluyen otros elementos de alguna significación esencial para la combinación con el fin mencionado. Por lo tanto, una composición constituida esencialmente por los elementos definidos en la presente no excluirá otros materiales o pasos que no afecten sustancialmente a la característica o características novedosas y básicas de la invención reivindicada. La expresión “constituido por” significará que se excluyen los elementos en cantidades superiores a trazas de otros ingredientes y pasos metodológicos sustanciales.

La Forma II y el Material N son enantiotrópicos a una temperatura de transición (de aproximadamente 42 °C). Por debajo de esta temperatura de transición, el Material N de la base libre del Compuesto 1 es la forma más estable termodinámicamente en comparación con las Formas I y II. Por encima de esta temperatura de transición, la Forma II de la base libre del Compuesto 1 es la forma más estable termodinámicamente en comparación con la Forma I y el Material N.

La expresión “temperatura ambiente” se refiere a (22±5) °C.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad terapéutica” se refiere a una cantidad de un fármaco o un agente que cuando se administra a un paciente que padece una afección, ejercerá el efecto terapéutico deseado, p. ej., aliviar, mitigar, paliar o eliminar una o más manifestaciones de la afección en el paciente. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección, la composición o el excipiente particular que se haya elegido, la pauta posológica que se vaya a seguir, el periodo de administración, la forma de administración y factores similares, todos los cuales puede determinar fácilmente un experto en la técnica. El efecto terapéutico completo no ocurre necesariamente mediante la administración de una dosis y puede que ocurra únicamente después de administrar una serie de dosis. Por tanto, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones. Por ejemplo, y sin carácter limitante, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente, en el contexto del tratamiento de trastornos relacionados con la hemoglobina S, se refiere a una cantidad del agente que alivia, mitiga, palia o elimina una o más manifestaciones de los trastornos relacionados con la hemoglobina S en el paciente.

Las expresiones “tratamiento”, “que trata” y “tratar” se definen como actuar sobre una enfermedad, trastorno o afección con un agente para reducir o mitigar los efectos perjudiciales u otros efectos no deseados de la enfermedad, trastorno o afección, y/o sus síntomas. El tratamiento, tal como se utiliza en la presente, abarca el tratamiento de un paciente humano e incluye: (a) reducir el riesgo de aparición de la afección en un paciente que se ha determinado que está predispuesto a la enfermedad pero al que no se le ha diagnosticado aún que padece la afección (b) impedir el desarrollo de la afección y/o (c) aplacar la afección, es decir, provocar la regresión de la afección y/o aplacar uno o más síntomas de la afección. A efectos de esta invención, los resultados beneficiosos o clínicos deseados incluyen, sin carácter limitante, una mejora de múltiples linajes hematológicos, una reducción del número de transfusiones sanguíneas requeridas, una reducción de las infecciones, menos hemorragias y efectos similares.

#### Identificación de las Formas I, II y el Material N

Cuando la sal clorhídrica del Compuesto 1 se sometió a varias condiciones de estrés, se observó la desproporcionación de la sal clorhídrica en agua para generar la base libre. Se identificaron al menos tres formas cristalinas anhidras de la base libre, denominadas Formas I, II y Material N de la base libre. Se descubrió que generalmente primero tiene lugar la nucleación de la Forma I de la base libre y que la prolongación del tiempo en suspensión densa induce la transformación de la Forma I de la base libre en la Forma II de la base libre, una fase termodinámicamente más estable en comparación con la Forma I. También se descubrió que el Material N de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente. El material N de la base libre se comprobó que era enantiotrópicamente activo respecto a la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (que se estimó en la presente que era próxima a 42 °C). Por encima de la temperatura de transición, la Forma II de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N.

Basándose en parte en los datos de resonancia magnética nuclear en estado sólido, las tres formas son cristalinas y son formas polimórficas diferentes. Remítase a las FIGS 10 y 11. La Forma I contiene una molécula por unidad asimétrica, la Forma II contiene dos moléculas por unidad asimétrica y la Forma N contiene cuatro moléculas por unidad asimétrica. Remítase a los espectros de <sup>15</sup>N de la FIG. 11.

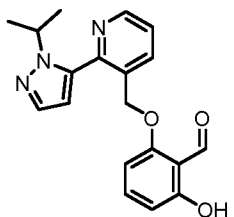
#### Ansolvatos de las Formas I, II y el Material N

Esta invención proporciona el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1, en el que el solvato cristalino de base libre es la Forma II. El ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1 puede incluir uno o más de los polimorfos de la Forma I, la Forma II y/o el Material N. Preferentemente, el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1 puede incluir los polimorfos de la Forma II y/o el Material N. Más preferentemente,

el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1 puede incluir el polimorfo del Material N. Aún más preferentemente, el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1 está sustancialmente exento de un polimorfo solvatado de la base libre del Compuesto 1. Incluso aún más preferentemente, el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1 está sustancialmente exento de otros polimorfos de ansolvatos de la base libre del Compuesto 1. La expresión "sustancialmente exento" de un componente, tal como se utiliza en la presente se refiere a que contiene hasta aproximadamente un 5%, más preferentemente aproximadamente un 3% y aún más preferentemente aproximadamente un 1% de dicho componente. El término "solvato", tal como se utiliza en la presente, incluye además una forma hidratada.

#### Solvatos del Compuesto 1

- 10 En un aspecto, se proporciona un solvato cristalino del Compuesto 1:



Compuesto 1

En algunas realizaciones, el solvato cristalino está sustancialmente exento de un polimorfo ansolvatado del Compuesto 1.

- 15 Muchos de los experimentos de solubilidad y cribado con la base libre del Compuesto 1 resultaron en la precipitación de sólidos caracterizados como una formación de solvatos con algunos disolventes. En tales condiciones, no se observaron solvatos de la base libre del Compuesto 1 con cuatro disolventes que incluían heptano, éter diisopropílico (IPE), éter *tert*-metil butílico (MTBE) y tolueno. Se observaron solvatos de la base libre del Compuesto 1 en nueve disolventes que incluían acetona (Material E), acetonitrilo (Material F), diclorometano (Material G), dioxano (Material H), etanol (Material J), alcohol isopropílico o una mezcla de agua y alcohol isopropílico (Material K), tetrahidrofurano (Material L), cetona etil metílica "MEK" (Material M), acetato de etilo (Material O) y sulfóxido de dimetilo "DMSO" (Material P). La mayoría de los solvatos (es decir, los Materiales E-H, J-M, O y P) se contempla que son isoestructurales. En algunas realizaciones, el solvato cristalino incluye uno o más de entre el Material E, Material F, Material G, Material H, Material J, Material K, Material L, Material M, Material O o Material P.

- El Material E se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.69, 11.73, 12.10, 15.26, 16.11, 17.45, 22.39, 22.55 y 23.70  $\pm$  0.20. El Material F se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.47, 8.81, 12.75, 13.17, 14.92, 15.63, 17.01, 23.73 y 24.07  $\pm$  0.20. El Material G se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.47, 11.45, 12.62, 14.66, 15.69, 17.01, 18.47, 20.32, 22.61, 23.08, 23.43 y 23.70  $\pm$  0.20. El Material H se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.61, 11.67, 15.33, 16.28, 17.28, 22.58, 23.51 y 25.77  $\pm$  0.20. El Material J se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.52, 8.88, 12.79, 15.04, 15.61, 17.11, 22.81, 23.87, 24.17, 24.62 y 26.44  $\pm$  0.20. El Material K se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.52, 8.83, 11.35, 15.04, 15.74, 17.11, 23.46, 23.58, 24.08 y 25.99  $\pm$  0.20. El Material L se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 8.61, 8.78, 11.67, 14.94, 15.28, 16.14, 17.30, 22.75, 23.71 y 26.05  $\pm$  0.20; y el Material M se puede caracterizar por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación K $\alpha$  de Cu) seleccionado entre 7.74, 10.05, 12.82, 15.33, 16.80, 20.82, 21.14, 25.80 y 26.97  $\pm$  0.20.

- Los solvatos (tales como de acetona, acetonitrilo, diclorometano, dioxano, etanol, acetato de etilo, alcohol isopropílico, MEK, tetrahidrofurano o DMSO) se podrían utilizar, p. ej., como intermedios para regenerar el ansolvato cristalino de la base libre del Compuesto 1 mediante varios procedimientos que incluyen someter el solvato a condiciones de vacío; y/o regenerar la sal clorhídrica y desproporcionar el HCl; y/o lavar el solvato con un disolvente menos propenso a la formación de solvatos tal como heptano, éter diisopropílico (IPE), éter *tert*-metil butílico (MTBE) y tolueno.

Tabla 1. Datos relacionados con solvatos de la base libre del Compuesto 1

Identificador	Disolvente de cristalización	Volumen ( $\text{\AA}^3/\text{celda}$ )	Número de unidades fórmula por celda	Volumen estimado de unidad fórmula* ( $\text{\AA}^3$ )	Resultado de la indexación
Material E	acetona	968	2	484	FIG 1
Material F	ACN	947	2	473	FIG 2
Material G	DCM	959	2	480	FIG 3
Material H	dioxano	977	2	488	FIG 4
Material J	EtOH	943	2	472	FIG 5
Material K	IPA	963	2	481	FIG 6
Material L	THF	972	2	486	FIG 7
Material M	MEK	3956	8	494	FIG 8
Material O	EtOAc	-	-	-	FIG 9
Material P**	DMSO	-	-	-	-

\* El valor se obtiene dividiendo el volumen de la celda, derivado de la solución de indexación tentativa, entre el volumen de unidades de fórmula dentro de la celda. \*\* El Material P se observó como una mezcla con un "sulfato de la Forma I".

A continuación se tabulan ciertos picos contemplados de los diferentes solvatos proporcionados en la presente. Ciertos picos, que son preferentemente picos a un ángulo bajo, que no se solapan y con una intensidad fuerte, no se identificaron. Los picos se determinaron hasta el punto en que se desconocía el estado de orientación preferida en las muestras.

Tabla 2. Picos observados para el Material E.

$2\theta$	Espaciado $d$ ( $\text{\AA}$ )	Intensidad (%)
8.41 $\pm$ 0.20	10.517 $\pm$ 0.256	13
10 8.69 $\pm$ 0.20	10.174 $\pm$ 0.239	100
11.73 $\pm$ 0.20	7.543 $\pm$ 0.130	17
12.10 $\pm$ 0.20	7.314 $\pm$ 0.122	20
13.00 $\pm$ 0.20	6.809 $\pm$ 0.106	15
14.02 $\pm$ 0.20	6.316 $\pm$ 0.091	5
15 14.77 $\pm$ 0.20	5.996 $\pm$ 0.082	16
15.26 $\pm$ 0.20	5.807 $\pm$ 0.077	34
15.81 $\pm$ 0.20	5.605 $\pm$ 0.071	7
16.11 $\pm$ 0.20	5.501 $\pm$ 0.069	20
16.48 $\pm$ 0.20	5.379 $\pm$ 0.066	11
20 16.65 $\pm$ 0.20	5.326 $\pm$ 0.064	11
16.88 $\pm$ 0.20	5.253 $\pm$ 0.063	3
17.26 $\pm$ 0.20	5.136 $\pm$ 0.060	9

## ES 2 860 648 T5

	$17.45 \pm 0.20$	$5.083 \pm 0.058$	32
	$20.02 \pm 0.20$	$4.435 \pm 0.044$	2
	$20.92 \pm 0.20$	$4.246 \pm 0.041$	13
	$21.91 \pm 0.20$	$4.057 \pm 0.037$	20
5	$22.39 \pm 0.20$	$3.970 \pm 0.035$	49
	$22.55 \pm 0.20$	$3.944 \pm 0.035$	37
	$22.81 \pm 0.20$	$3.898 \pm 0.034$	16
	$23.36 \pm 0.20$	$3.807 \pm 0.032$	12
	$23.70 \pm 0.20$	$3.755 \pm 0.032$	61
10	$24.37 \pm 0.20$	$3.653 \pm 0.030$	12
	$24.85 \pm 0.20$	$3.583 \pm 0.029$	5
	$25.42 \pm 0.20$	$3.504 \pm 0.027$	2
	$25.89 \pm 0.20$	$3.442 \pm 0.026$	8
	$26.19 \pm 0.20$	$3.403 \pm 0.026$	40
15	$26.97 \pm 0.20$	$3.306 \pm 0.024$	3
	$27.61 \pm 0.20$	$3.231 \pm 0.023$	16
	$28.24 \pm 0.20$	$3.160 \pm 0.022$	2
	$28.48 \pm 0.20$	$3.134 \pm 0.022$	5
	$28.69 \pm 0.20$	$3.111 \pm 0.021$	7
20	$29.83 \pm 0.20$	$2.995 \pm 0.020$	4

**Tabla 3.** Picos observados para el Material F.

	$2\theta$	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
25	$8.47 \pm 0.20$	$10.434 \pm 0.252$	100
	$8.81 \pm 0.20$	$10.039 \pm 0.233$	49
	$11.42 \pm 0.20$	$7.752 \pm 0.138$	15
	$12.75 \pm 0.20$	$6.942 \pm 0.110$	27
	$13.17 \pm 0.20$	$6.723 \pm 0.103$	21
30	$13.87 \pm 0.20$	$6.384 \pm 0.093$	7
	$14.61 \pm 0.20$	$6.064 \pm 0.084$	13
	$14.92 \pm 0.20$	$5.936 \pm 0.080$	43
	$15.51 \pm 0.20$	$5.713 \pm 0.074$	24
	$15.63 \pm 0.20$	$5.671 \pm 0.073$	43
35	$15.96 \pm 0.20$	$5.553 \pm 0.070$	15
	$17.01 \pm 0.20$	$5.212 \pm 0.062$	31
	$17.26 \pm 0.20$	$5.136 \pm 0.060$	4

	17.70 ± 0.20	5.011 ± 0.057	9
	18.17 ± 0.20	4.883 ± 0.054	4
	18.79 ± 0.20	4.724 ± 0.050	10
	19.35 ± 0.20	4.587 ± 0.047	4
5	19.49 ± 0.20	4.555 ± 0.047	3
	20.02 ± 0.20	4.435 ± 0.044	4
	20.29 ± 0.20	4.377 ± 0.043	9
	21.06 ± 0.20	4.219 ± 0.040	11
	21.33 ± 0.20	4.167 ± 0.039	4
10	22.71 ± 0.20	3.915 ± 0.034	27
	23.11 ± 0.20	3.848 ± 0.033	15
	23.73 ± 0.20	3.749 ± 0.031	42
	24.07 ± 0.20	3.698 ± 0.031	59
	24.65 ± 0.20	3.612 ± 0.029	87
15	24.95 ± 0.20	3.569 ± 0.028	6
	25.20 ± 0.20	3.534 ± 0.028	5
	25.69 ± 0.20	3.468 ± 0.027	15
	26.52 ± 0.20	3.361 ± 0.025	61
	26.79 ± 0.20	3.328 ± 0.025	10
20	27.02 ± 0.20	3.300 ± 0.024	9

**Tabla 4.** Picos observados para el Material G.

	°2θ	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
	8.47 ± 0.20	10.434 ± 0.252	45
25	8.76 ± 0.20	10.096 ± 0.235	12
	11.45 ± 0.20	7.729 ± 0.137	76
	12.62 ± 0.20	7.015 ± 0.113	36
	13.09 ± 0.20	6.765 ± 0.105	10
	13.87 ± 0.20	6.384 ± 0.093	5
30	14.66 ± 0.20	6.044 ± 0.083	39
	14.92 ± 0.20	5.936 ± 0.080	26
	15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	7
	15.69 ± 0.20	5.647 ± 0.072	88
	16.01 ± 0.20	5.536 ± 0.070	8
35	16.76 ± 0.20	5.289 ± 0.063	15
	17.01 ± 0.20	5.212 ± 0.062	29
	17.50 ± 0.20	5.068 ± 0.058	5

## ES 2 860 648 T5

	17.60 ± 0.20	5.040 ± 0.057	4
	18.13 ± 0.20	4.892 ± 0.054	5
	18.47 ± 0.20	4.804 ± 0.052	21
	19.55 ± 0.20	4.540 ± 0.046	4
5	20.01 ± 0.20	4.439 ± 0.044	5
	20.32 ± 0.20	4.370 ± 0.043	20
	21.11 ± 0.20	4.209 ± 0.040	15
	22.61 ± 0.20	3.932 ± 0.035	42
	22.88 ± 0.20	3.887 ± 0.034	9
10	23.08 ± 0.20	3.854 ± 0.033	28
	23.43 ± 0.20	3.797 ± 0.032	56
	23.70 ± 0.20	3.755 ± 0.032	48
	24.12 ± 0.20	3.690 ± 0.030	13
	24.42 ± 0.20	3.646 ± 0.030	100
15	25.05 ± 0.20	3.555 ± 0.028	7
	25.40 ± 0.20	3.506 ± 0.027	26
	26.36 ± 0.20	3.382 ± 0.025	50
	26.57 ± 0.20	3.355 ± 0.025	7
	26.82 ± 0.20	3.324 ± 0.025	27
20	27.07 ± 0.20	3.294 ± 0.024	10

**Tabla 5.** Picos observados para el Material H.

	°2θ	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
	8.61 ± 0.20	10.273 ± 0.244	48
25	8.81 ± 0.20	10.039 ± 0.233	20
	11.67 ± 0.20	7.586 ± 0.132	32
	12.10 ± 0.20	7.314 ± 0.122	11
	12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	9
	14.56 ± 0.20	6.085 ± 0.084	4
30	14.87 ± 0.20	5.956 ± 0.081	22
	15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	42
	15.76 ± 0.20	5.623 ± 0.072	18
	16.28 ± 0.20	5.445 ± 0.067	51
	16.73 ± 0.20	5.299 ± 0.064	9
35	17.28 ± 0.20	5.132 ± 0.060	61
	17.68 ± 0.20	5.016 ± 0.057	3
	20.47 ± 0.20	4.338 ± 0.042	12

	21.38 ± 0.20	4.157 ± 0.039	7
	21.83 ± 0.20	4.072 ± 0.037	4
	22.23 ± 0.20	3.999 ± 0.036	9
	22.58 ± 0.20	3.938 ± 0.035	100
5	22.95 ± 0.20	3.876 ± 0.034	6
	23.11 ± 0.20	3.848 ± 0.033	14
	23.51 ± 0.20	3.783 ± 0.032	88
	24.37 ± 0.20	3.653 ± 0.030	13
	24.65 ± 0.20	3.612 ± 0.029	10
10	25.77 ± 0.20	3.457 ± 0.027	41
	26.67 ± 0.20	3.342 ± 0.025	7
	26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	5
	27.66 ± 0.20	3.225 ± 0.023	3
	28.11 ± 0.20	3.174 ± 0.022	4
15	28.61 ± 0.20	3.120 ± 0.022	6
	28.96 ± 0.20	3.083 ± 0.021	4
	29.23 ± 0.20	3.055 ± 0.021	3
	29.63 ± 0.20	3.015 ± 0.020	3

20 **Tabla 6.** Picos observados para el Material J.

	°2θ	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
	8.52 ± 0.20	10.373 ± 0.249	100
	8.88 ± 0.20	9.964 ± 0.229	39
	11.33 ± 0.20	7.809 ± 0.140	22
25	12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	25
	13.12 ± 0.20	6.748 ± 0.104	24
	13.94 ± 0.20	6.354 ± 0.092	4
	14.47 ± 0.20	6.120 ± 0.085	14
	15.04 ± 0.20	5.890 ± 0.079	42
30	15.61 ± 0.20	5.677 ± 0.073	56
	15.84 ± 0.20	5.594 ± 0.071	16
	17.11 ± 0.20	5.181 ± 0.061	33
	17.40 ± 0.20	5.097 ± 0.059	4
	17.82 ± 0.20	4.979 ± 0.056	8
35	18.12 ± 0.20	4.897 ± 0.054	3
	18.90 ± 0.20	4.695 ± 0.050	11
	19.39 ± 0.20	4.579 ± 0.047	5

## ES 2 860 648 T5

	19.62 ± 0.20	4.525 ± 0.046	4
	20.16 ± 0.20	4.406 ± 0.044	8
	20.96 ± 0.20	4.239 ± 0.040	12
	22.81 ± 0.20	3.898 ± 0.034	27
5	23.15 ± 0.20	3.843 ± 0.033	9
	23.28 ± 0.20	3.821 ± 0.033	7
	23.87 ± 0.20	3.729 ± 0.031	34
	24.17 ± 0.20	3.683 ± 0.030	52
	24.62 ± 0.20	3.616 ± 0.029	95
10	25.20 ± 0.20	3.534 ± 0.028	5
	25.77 ± 0.20	3.457 ± 0.027	13
	26.44 ± 0.20	3.371 ± 0.025	70
	26.71 ± 0.20	3.338 ± 0.025	10
	27.21 ± 0.20	3.278 ± 0.024	7
15			

**Tabla 7.** Picos observados para GBT000440, Material K.

	°2θ	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
	8.52 ± 0.20	10.373 ± 0.249	75
	8.83 ± 0.20	10.020 ± 0.232	33
20	11.35 ± 0.20	7.797 ± 0.139	29
	12.52 ± 0.20	7.071 ± 0.114	21
	12.90 ± 0.20	6.861 ± 0.108	24
	13.92 ± 0.20	6.361 ± 0.092	4
	14.49 ± 0.20	6.113 ± 0.085	18
25	15.04 ± 0.20	5.890 ± 0.079	41
	15.34 ± 0.20	5.775 ± 0.076	17
	15.74 ± 0.20	5.629 ± 0.072	57
	15.93 ± 0.20	5.564 ± 0.070	13
	16.61 ± 0.20	5.336 ± 0.065	7
30	17.11 ± 0.20	5.181 ± 0.061	33
	17.70 ± 0.20	5.011 ± 0.057	7
	18.00 ± 0.20	4.928 ± 0.055	4
	18.38 ± 0.20	4.826 ± 0.053	13
	19.04 ± 0.20	4.662 ± 0.049	4
35	19.74 ± 0.20	4.498 ± 0.046	5
	20.21 ± 0.20	4.395 ± 0.043	11
	20.99 ± 0.20	4.232 ± 0.040	12

	22.70 ± 0.20	3.918 ± 0.034	22
	22.90 ± 0.20	3.884 ± 0.034	17
	23.46 ± 0.20	3.791 ± 0.032	45
	23.58 ± 0.20	3.773 ± 0.032	70
5	24.08 ± 0.20	3.695 ± 0.030	100
	24.75 ± 0.20	3.597 ± 0.029	6
	25.19 ± 0.20	3.536 ± 0.028	21
	25.99 ± 0.20	3.429 ± 0.026	71
	26.71 ± 0.20	3.338 ± 0.025	11
10	27.36 ± 0.20	3.260 ± 0.024	9
	28.11 ± 0.20	3.174 ± 0.022	4
	28.69 ± 0.20	3.111 ± 0.021	9

**Tabla 8.** Picos observados para el Material L.

	°2θ	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
15			
	8.61 ± 0.20	10.273 ± 0.244	79
	8.78 ± 0.20	10.077 ± 0.235	38
	11.67 ± 0.20	7.586 ± 0.132	35
	12.17 ± 0.20	7.274 ± 0.121	19
20	12.94 ± 0.20	6.844 ± 0.107	14
	14.07 ± 0.20	6.293 ± 0.090	3
	14.62 ± 0.20	6.057 ± 0.084	5
	14.94 ± 0.20	5.929 ± 0.080	25
	15.28 ± 0.20	5.800 ± 0.076	50
25	15.93 ± 0.20	5.564 ± 0.070	18
	16.14 ± 0.20	5.490 ± 0.068	49
	16.33 ± 0.20	5.429 ± 0.067	9
	16.70 ± 0.20	5.310 ± 0.064	9
	16.85 ± 0.20	5.263 ± 0.063	6
30	17.30 ± 0.20	5.127 ± 0.060	52
	17.63 ± 0.20	5.030 ± 0.057	6
	18.37 ± 0.20	4.830 ± 0.053	3
	20.14 ± 0.20	4.409 ± 0.044	5
	20.59 ± 0.20	4.314 ± 0.042	14
35	21.53 ± 0.20	4.128 ± 0.038	11
	22.01 ± 0.20	4.038 ± 0.037	3
	22.44 ± 0.20	3.961 ± 0.035	27

## ES 2 860 648 T5

	22.75 ± 0.20	3.910 ± 0.034	72
	23.10 ± 0.20	3.851 ± 0.033	20
	23.31 ± 0.20	3.816 ± 0.033	19
	23.48 ± 0.20	3.789 ± 0.032	12
5	23.71 ± 0.20	3.752 ± 0.031	100
	24.48 ± 0.20	3.636 ± 0.029	20
	24.70 ± 0.20	3.604 ± 0.029	4
	24.93 ± 0.20	3.571 ± 0.028	3
	25.59 ± 0.20	3.482 ± 0.027	5
10	25.72 ± 0.20	3.464 ± 0.027	5
	26.05 ± 0.20	3.420 ± 0.026	62
	26.59 ± 0.20	3.352 ± 0.025	6
	27.14 ± 0.20	3.286 ± 0.024	8
	27.83 ± 0.20	3.206 ± 0.023	8
15	28.38 ± 0.20	3.145 ± 0.022	3
	28.78 ± 0.20	3.102 ± 0.021	8
	29.05 ± 0.20	3.074 ± 0.021	4
	29.36 ± 0.20	3.042 ± 0.020	3

20 **Tabla 9.** Picos observados para el Material M.

	°2θ	Espaciado $d$ (Å)	Intensidad (%)
	7.74 ± 0.20	11.424 ± 0.303	100
	8.34 ± 0.20	10.601 ± 0.260	4
	10.05 ± 0.20	8.806 ± 0.178	17
25	12.82 ± 0.20	6.906 ± 0.109	46
	13.05 ± 0.20	6.783 ± 0.105	4
	14.17 ± 0.20	6.249 ± 0.089	2
	14.54 ± 0.20	6.092 ± 0.085	6
	14.99 ± 0.20	5.910 ± 0.079	16
30	15.33 ± 0.20	5.782 ± 0.076	47
	15.53 ± 0.20	5.707 ± 0.074	21
	16.80 ± 0.20	5.278 ± 0.063	27
	18.33 ± 0.20	4.839 ± 0.053	3
	19.17 ± 0.20	4.630 ± 0.048	22
35	20.19 ± 0.20	4.399 ± 0.044	23
	20.82 ± 0.20	4.266 ± 0.041	32
	21.14 ± 0.20	4.202 ± 0.040	27

	21.29 ± 0.20	4.173 ± 0.039	14
	22.01 ± 0.20	4.038 ± 0.037	13
	22.28 ± 0.20	3.991 ± 0.036	23
	22.93 ± 0.20	3.879 ± 0.034	6
5	23.35 ± 0.20	3.810 ± 0.032	11
	24.00 ± 0.20	3.708 ± 0.031	14
	24.25 ± 0.20	3.670 ± 0.030	3
	24.88 ± 0.20	3.578 ± 0.029	11
	25.54 ± 0.20	3.488 ± 0.027	9
10	25.80 ± 0.20	3.453 ± 0.027	94
	26.97 ± 0.20	3.306 ± 0.024	27
	27.63 ± 0.20	3.229 ± 0.023	2
	28.41 ± 0.20	3.142 ± 0.022	7
	28.54 ± 0.20	3.127 ± 0.022	8
15	29.03 ± 0.20	3.076 ± 0.021	3
	29.30 ± 0.20	3.049 ± 0.020	7
	29.63 ± 0.20	3.015 ± 0.020	15

#### Composiciones farmacéuticas

20 En otra de sus realizaciones referentes a composiciones, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un ansolvato de la base libre cristalina del Compuesto 1, que incluye el polimorfo de la Forma II.

25 Tales composiciones se pueden formular para vías de administración diferentes. Aunque las composiciones adecuadas para la administración oral serán probablemente las empleadas con mayor frecuencia, otras vías que se pueden utilizar incluyen la vía intravenosa, intraarterial, pulmonar, rectal, nasal, vaginal, lingual, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea, intracraneal, subcutánea y transdérmica. Las formas farmacéuticas adecuadas para administrar cualquiera de los compuestos descritos en la presente incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, aerosoles, supositorios, parenterales y líquidos orales, que incluyen suspensiones, soluciones y emulsiones. También se pueden utilizar formas farmacéuticas de liberación prolongada, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico. Todas las formas farmacéuticas se pueden preparar utilizando procedimientos que son estándar en la técnica (remítase, p. ej., a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16.<sup>a</sup> ed., editor A. Oslo, Easton Pa. 1980).

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son atóxicos, facilitan la administración y no afectan de forma adversa al efecto terapéutico del compuesto de esta invención. Tales excipientes pueden ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso del que generalmente disponga un experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de modo convencional utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

40 Las composiciones descritas en la presente se pueden utilizar junto con cualquiera de los vehículos y excipientes que se emplean habitualmente en los preparados farmacéuticos, p. ej., talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, disolventes acuosos o no acuosos, aceites, derivados de la parafina, glicoles, etc. También se pueden añadir agentes colorantes y saborizantes a los preparados, en particular a los de administración oral. Las soluciones se pueden preparar utilizando agua o disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles tales como etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles, sulfóxido de dimetilo, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres parciales de glicerina y similares.

45 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche descremada deshidratada y análogos. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, que incluyen los derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, p. ej., aceite de cacahuate, aceite de

soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, etc. En ciertas realizaciones, las composiciones que se proporcionan en la presente comprenden uno o más de:  $\alpha$ -tocoferol, goma arábiga y/o hidroxipropilcelulosa.

En una realización, esta invención proporciona formulaciones de liberación prolongada, tales como depósitos de fármaco o parches, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente. En otra realización, el parche comprende además goma arábiga o hidroxipropilcelulosa por separado o combinadas, en presencia de alfa-tocoferol. Preferentemente, la hidroxipropilcelulosa tiene un PM promedio comprendido entre 10 000 y 100 000. En una realización más preferida, la hidroxipropilcelulosa tiene un PM promedio comprendido entre 5 000 y 50 000.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden utilizar solos o combinados con otros compuestos. Cuando se administran con otro agente, la administración conjunta puede ser de cualquier modo en el que se manifiesten los efectos farmacológicos de ambos en un paciente al mismo tiempo. Por tanto, la administración conjunta no requiere el uso de una única composición farmacéutica, la misma forma farmacéutica ni tampoco la misma vía de administración para administrar tanto el compuesto de esta invención como el otro agente, ni que los dos agentes se administren exactamente al mismo tiempo. Sin embargo, lo más conveniente es que la administración conjunta se realice utilizando la misma forma farmacéutica y la misma vía de administración, prácticamente al mismo tiempo. Obviamente, la forma más conveniente de llevar a cabo dicha administración es suministrando ambos principios activos de forma simultánea en una composición farmacéutica novedosa de acuerdo con la presente invención.

#### Procedimientos preparativos y de tratamiento

##### Ansolvato

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar el ansolvato de la base libre cristalina del Compuesto 1. En una realización, se proporciona en la presente un procedimiento para preparar la base libre cristalina del Compuesto 1 que comprende suspender o poner en contacto la sal clorhídrica del Compuesto 1 con agua y permitir la disociación del HCl para producir la base libre del Compuesto 1. En una realización, el ansolvato de la base libre cristalina del Compuesto 1 preparado comprende uno o más de entre la Forma I, la Forma II y el Material N.

La Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en procedimientos para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones.

La Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en procedimientos para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones.

La Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones se puede utilizar en un procedimiento para tratar la enfermedad de células falciformes, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones. La base libre cristalina del Compuesto 1 es un ansolvato. La base libre cristalina del Compuesto 1 es la Forma II. La Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones puede utilizarse en un procedimiento para tratar el cáncer, un trastorno pulmonar, un accidente cerebrovascular, el mal de altura, una úlcera por presión, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de enfermedad respiratoria aguda y una herida, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones. La base libre cristalina del Compuesto 1 es un ansolvato. La base libre cristalina del Compuesto 1 es la Forma II.

En estos tratamientos, la dosis de la Forma II cristalina de la base libre del Compuesto 1 de las reivindicaciones para el paciente tratado ya se ha descrito en la técnica.

##### Solvatos

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar los solvatos de la base libre cristalina del Compuesto 1. En algunas realizaciones, un ansolvato de la base libre, tal como se describe en la presente (p. ej., obtenido al suspender una sal clorhídrica del Compuesto 1 en agua), del Compuesto 1 se pone en contacto con un disolvente como los proporcionados en la presente, que incluyen una mezcla de disolventes, para preparar el solvato. el disolvente o la mezcla de disolventes. Así pues, un disolvente puede ser un único disolvente o sustancialmente un único disolvente o una mezcla de disolventes. Cuando se utiliza una mezcla de disolventes, se puede producir un solvato que contiene uno o más de los disolventes constituyentes individuales de la mezcla de disolventes. En algunas realizaciones, el disolvente incluye disolventes alcohólicos tales como mono-, di- o alcoholes superiores o alcanos. En algunas realizaciones, el disolvente incluye

disolventes clorados tales como diclorometano, cloroformo, etc. En algunas realizaciones, el disolvente incluye disolventes cetónicos tales como alcanonas y cicloalcanonas. Ciertos disolventes incluyen, sin carácter limitante, metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-1-propanol, 1-butanol, acetonitrilo, acetona, diclorometano, dioxano o tetrahidrofurano, o combinaciones de estos, que incluyen opcionalmente agua.

- 5 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para incrementar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato cristalino del Compuesto 1.

- 10 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia drepanocítica, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato cristalino del Compuesto 1.

### EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos describen la preparación, la caracterización y las propiedades del ansolvato de la Forma I de la base libre del Compuesto 1. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se presentan en grados Celsius (°C) y las siguientes abreviaturas tienen las siguientes definiciones:

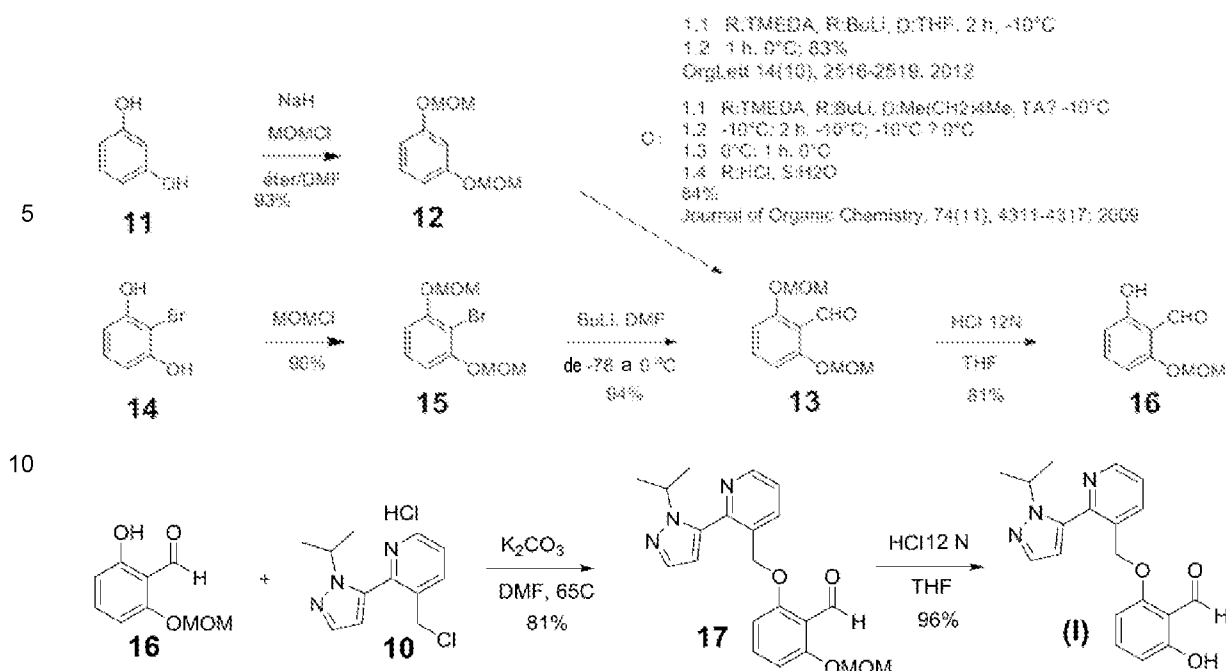
15	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	DVS	Sorción dinámica de vapor
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
	NA	No aplicable
	ND	No determinado
20	Q	Porcentaje disuelto por unidad de tiempo
	HR	Humedad relativa
	RSD	Desviación estándar residual
	TRR	Tiempo de retención relativo
	SS-RMN	Resonancia magnética nuclear en estado sólido
25	TGA	Análisis termogravimétrico
	TG-IR	Análisis termogravimétrico con espectroscopía infrarroja
	XRPD	Difracción de rayos X en polvo
	VT-XRPD	Difracción de rayos X en polvo a temperatura variable

### Rutas sintéticas para preparar el Compuesto 1

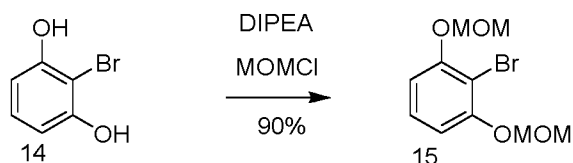
- 30 El compuesto de fórmula (I) se sintetizó tal como se describe esquemáticamente a continuación y se detalla posteriormente.

35

40

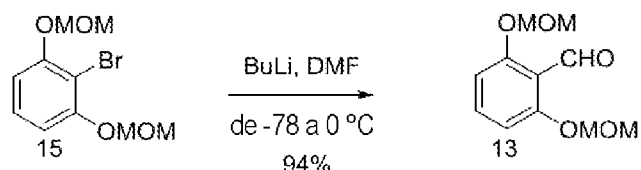


### Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 15

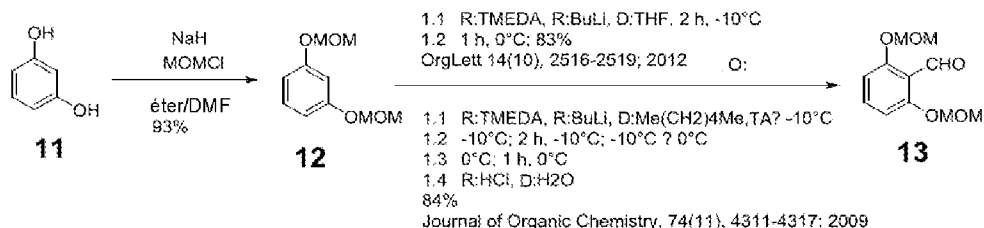


A una solución de 2-bromobenceno-1,3-diol (5 g, 26.45 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadieron DIPEA (11.54 mL, 66.13 mmol) y MOMCl (4.42 mL, 58.19 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1.5 h y después se calentó hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secó y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó en columna (hexanos/EtOAc=4:1) para obtener 15.58 g del producto deseado (90%).

### Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 13 a partir del 15



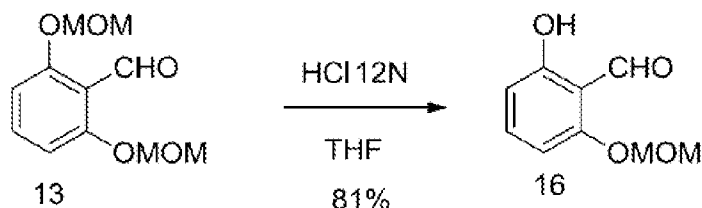
A una solución de 2-bromo-1,3-bis(metoximetoxi)benceno (**15**) (19.9 g, 71.8 mmol) en THF (150 mL) a -78 °C se añadió BuLi (2.5 M, 31.6 mL, 79.0 mmol) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 25 min (lo cual resultó en una mezcla blanca turbia), después se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se vuelve homogénea lentamente. Se añadió DMF a 0 °C a la solución. Después de 25 min, se comprobó por HPLC que la reacción había finalizado. La mezcla se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (150 mL) y se diluyó con éter (300 mL). Se separó la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter (2X200 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó por lavado para obtener 14.6 g del producto deseado. A continuación el filtrado se concentró y se purificó en columna para obtener 0.7 g más, la masa total es de 15.3 g.

**Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 13 a partir del resorcinol 11**

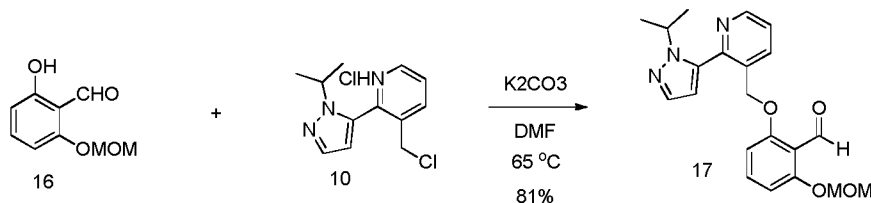
En un matraz de fondo redondo de tres bocas provisto de un agitador mecánico se introdujeron 0.22 mol de NaH (suspensión al 50% en aceite mineral) en atmósfera de nitrógeno. El NaH se lavó con 2 porciones (100 mL) de *n*-hexano y a continuación con 300 mL de éter dietílico anhidro; posteriormente se añadieron 80 mL de DMF anhidro. A continuación, se añadieron 0.09 mol del resorcinol **11**, disueltos en 100 mL de éter dietílico gota a gota y la mezcla se dejó agitar a TA durante 30 min. Después se añadieron 0.18 mol de MOMCl lentamente. Después de 1 h con agitación a TA, se añadieron 250 mL de agua y la capa orgánica se extrajo con éter dietílico. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto **12** (93% de rendimiento).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas se introdujeron 110 mL de *n*-hexano, 0.79 mol de BuLi y 9.4 mL de tetrametiletilendiamina (TMEDA) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -10 °C y se añadieron 0.079 mol del éter bis-fenílico **12** lentamente. La mezcla resultante se dejó agitar con un agitador magnético a -10 °C durante 2 h. A continuación la temperatura se incrementó hasta 0 °C y se añadieron 0.067 mol de DMF gota a gota. Después de 1 h, se añadió HCl acuoso hasta pH ácido; a continuación la mezcla se extrajo con éter etílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener el aldehído **13** (84%).

2,6-Bis(metoximetoxi)benzaldehído (**13**): pf 58-59 °C (*n*-hexano); IR (KBr)  $\nu$ : 1685 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.51 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 5.28 (s, 4H, 2 OCH<sub>2</sub>O), 6.84 (d, 2H, J = 8.40 Hz, H-3, H-5), 7.41 (t, 1H, J = 8.40 Hz, H-4), 10.55 (s, 1H, CHO); MS, m/e (intensidad relativa) 226 (M<sup>+</sup>, 3), 180 (4), 164 (14), 122 (2), 92 (2), 45 (100); Análisis elemental teórico para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 58.40; H, 6.24. Experimental: C, 57.98; H, 6.20.

**Ejemplo 4: La síntesis del Compuesto 16**

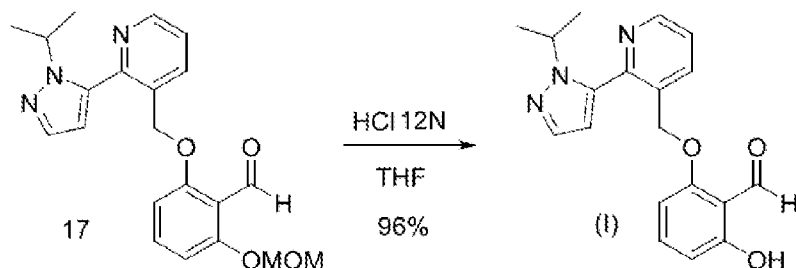
A una solución de 2,6-bis(metoximetoxi)benzaldehído (**13**) (15.3 g, 67.6 mmol) en THF (105 mL) (el disolvente se purgó con N<sub>2</sub>) se añadió HCl conc. (12 N, 7 mL) en N<sub>2</sub>, y después se agitó además en N<sub>2</sub> durante 1.5 h. Se añadieron salmuera (100 mL) y éter (150 mL) a la solución. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter (2x200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el producto crudo, que se purificó en columna (300 g, hexanos/EtOAc=85:15) para obtener el producto deseado **16** (9.9 g) como un líquido amarillo.

**Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 17**

A una solución de 2-hidroxi-6-(metoximetoxi)benzaldehído (**16**) (10.88 g, 59.72 mmol) en DMF (120 mL) (la solución en DMF se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 min) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32.05 g, 231.92 mmol) y clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-yl)piridina (**10**) (15.78 g, 57.98 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C

durante 1.5 h, se enfrió hasta TA y se vertió sobre agua helada (800 mL). Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, se secaron y se concentraron para obtener el producto deseado (**17**, **18** g).

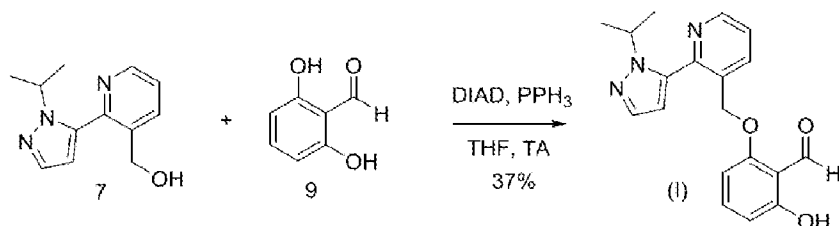
#### Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto (I)



- 5 A una solución de 2-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-(metoximetoxi)benzaldehído (**17**) (18 g, 47.19 mmol) en THF (135 mL, la solución se purgó con N<sub>2</sub>) se añadió HCl conc. (12 N, 20 mL). La solución se agitó a TA durante 3 h cuando se comprobó por HPLC que la reacción había finalizado. La mezcla se añadió a una solución de NaHCO<sub>3</sub> (15 g) en agua (1.2 L), y el precipitado resultante se recogió por filtración, se secó para obtener un sólido crudo, que se purificó de nuevo en columna (DCM/EtOAc=60:40) para obtener el producto puro (15.3 g).

#### Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto I (base libre) y su forma de sal clorhídrica

La base libre del Compuesto (I) (40 g) se obtuvo mediante el acoplamiento del intermedio alcohólico **7** y 2,6-dihidroxibenzaldehído **9** en condiciones de Mitsunobu. También se proporciona un procedimiento a continuación:



#### Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto (I) por acoplamiento de Mitsunobu

- En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2000 mL, que se había purgado y mantenido en atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo una solución de [2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol (**7**) (70 g, 322.18 mmol, 1.00 equiv) en tetrahidrofurano (1000 mL). Se añadieron 2,6-dihidroxibenzaldehído (**9**) (49.2 g, 356.21 mmol, 1.10 eq) y PPh<sub>3</sub> (101 g, 385.07 mmol, 1.20 eq) a la mezcla de reacción. Después de esto se añadió una solución de DIAD (78.1 g, 386.23 mmol, 1.20 eq) en tetrahidrofurano (200 mL) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 mL de H<sub>2</sub>O. La solución resultante se extrajo con 3x500 mL de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EA:PE (1:50-1:3) como eluyente para obtener el producto crudo. El producto crudo se recrystalizó en isopropanol/H<sub>2</sub>O en una proporción de 1/1.5. De este modo se obtuvieron 40 g (37%) de 2-hidroxi-6-([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metoxi)benzaldehído como un sólido de color amarillo claro. El compuesto presentó un punto de fusión de 80-82 °C. MS (ES, *m/z*): 338.1 [M+1]. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.72(s, 1H), 10.21(s, 1H), 8.76(d, J=3.6Hz, 1H), 8.24(d, J=2.7Hz, 1H), 7.55(m, 3H), 6.55(m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 1.37 (d, J=5.1Hz, 6H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.67 (sep, J = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

- En otra estrategia, se preparan varios lotes de la base libre del Compuesto (I) en cantidades de multigramos (20 g). La ventaja de esta ruta es el uso de 2,6-dihidroxibenzaldehído monoprotectado (**16**), que elimina de forma eficaz la posibilidad de que se produzca un producto secundario por bis-alquilación. El éter mono-MOM de 2,6-dihidroxibenzaldehído (**16**) se puede obtener comenzando en dos puntos de partida, el bromoresorcinol (**14**) o el resorcinol (**11**) [los procedimientos se describen en el *Journal of Organic Chemistry*, 74(11), 4311-4317; 2009]. Todos los pasos y procedimientos se proporcionan a continuación. Debido a la presencia del grupo aldehído fenólico, se deben extremar las precauciones (es decir, llevar a cabo todas las reacciones en un gas inerte tal como el hidrógeno) para evitar la oxidación del grupo fenol y/o aldehído.

- 5 Preparación de la sal clorhídrica del Compuesto I: Una solución del Compuesto I (55.79 g, 165.55 mmol) en acetonitrilo (275 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min y a continuación se añadió HCl acuoso 3 N (62 mL) a esta solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min más después de la adición, a continuación se eliminó la mayor parte del acetonitrilo (aproximadamente 200 mL) mediante evaporación en un evaporador rotatorio a aproximadamente 32 °C, y la solución remanente se congeló por enfriamiento en un baño de acetona-hielo seco y se liofilizó para obtener la sal clorhídrica del Compuesto I (59.4 g).

**Ejemplo 9: Caracterización de la sal clorhídrica del Compuesto 1**

Técnica	Detalles	Resultado
XRPD	indexado	sal clorhídrica del Compuesto 1
microscopio	-	sólidos de color amarillo pálido, hojas/tabletas finas, birrefringentes
<sup>1</sup> H RMN	DMSO-d <sub>6</sub>	concuera con la estructura, <0.01 moles de MEK
XRPD	-	sal clorhídrica del Compuesto 1
DVS	-	ganancia de un 0.03% en equilibrio con un 5% de HR ganancia de un 0.10% desde un 5 hasta un 95% de HR pérdida de un 0.09% desde un 95 hasta un 5% de HR
	posXRPD	I·HCl + Forma I de la base libre

10 **Ejemplo 10: Estabilidad física de la sal clorhídrica del Compuesto 1 expuesta a agua**

Condición	Tiempo (todos los tiempos son aproximados)	Observación	Resultado de XRPD
en contacto con agua	-	formación de láminas después de 5 min	-
suspensión en agua	aproximadamente 5 min	sólidos amarillos flotantes que se convierten en sólidos blancos al aislarlos	I de la base libre (BL) (indexada)
secado al vacío	aproximadamente 1 día	remanente	I de BL
suspensión en agua	aproximadamente 6 días	hojas finas, blancas, birrefringentes (B)	I de BL + II de BL

**Ejemplo 11: Estabilidad física de la sal clorhídrica del Compuesto 1 con molienda**

Condición	Tiempo	Observación	Resultado de XRPD
molienda, en seco	30 min	color blanquecino/amarillo pálido	I·HCl
molienda, en húmedo	30 min	pasta de color blanquecino/amarillo pálido	I·HCl + I de BL

**Ejemplo 12: Estabilidad física de la sal clorhídrica del Compuesto 1 expuesta a temperatura elevada y/o vacío**

Condición	Tiempo	Observación	Resultado de XRPD
vacío a TA	6 días	hojas/placas de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
30 °C	6 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl
	12 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
	24 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
40 °C	6 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
	12 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
	24 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
vacío a 40 °C	6 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
	12 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
	24 h	hojas/comprimidos de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
60 °C	6 días	hojas de color amarillo pálido, B	I·HCl + I de BL
vacío a 60 °C	6 días	hojas de color amarillo pálido, B; Residuo irregular	I·HCl + I de BL + otra forma de la base libre
100-125 °C	20 min	el papel de pH por encima de la muestra indica la presencia de volátiles ácidos	I·HCl + I de BL + otra forma de la base libre

5 **Ejemplo 13: Generación de la base libre del Compuesto 1 mediante la desproporcionación de la sal clorhídrica del Compuesto 1 en agua** (el material de partida es la sal clorhídrica del Compuesto 1).

Procedimiento	Observación	Resultado de XRPD
1. en contacto con agua 2. sonificado 3. filtrado y lavado con agua 4. secado en N <sub>2</sub> durante 10 minutos 5. vacío a TA, durante toda la noche	1. color amarillo pálido, no se humedece bien 2. color blanco 3. - 4. - 5. -	I de BL
1. en contacto con agua 2. sonificado durante 5 minutos 3. suspensión durante 10 minutos 4. filtrado, lavado con agua 5. secado en N <sub>2</sub> durante 10 minutos 6. vacío a TA, durante toda la noche 7. almacenado en un congelador	1. - 2. color amarillo pálido, se volvió blanco 3. - 4. - 5. color blanco 6. - 7. -	I de BL + otra forma de la base libre
1. suspensión en agua, TA, 8 días; adición de gérmenes cristalinos de II de BL	1. suspensión densa blanca	II de BL

2. filtrado, lavado con agua	2. -	
3. vacío a TA, durante toda la noche	3. -	
2. submuestra de la suspensión densa	2. -	II de BL (indexada)
3. lavado con agua	3. -	

**Ejemplo 14: Caracterización de la Forma I de la base libre del Compuesto 1**

Técnica	Detalles	Resultado
XRPD	indexado	Forma I de la base libre
XRPD	-	Forma I de la base libre
TGA	25-350 °C	pérdida de peso de un 0.2% hasta 100 °C
DSC	25-350 °C	evento endotérmico con inicio cerca de 97 °C
microscopía en platina de calentamiento	22.7 °C	inicial, finos, birrefringentes
	91.2 °C	aumento en el tamaño de partícula y la birrefringencia
	94.2 °C	aumento en el tamaño de partícula y la birrefringencia
	95.7 °C	inicio de la fusión, partículas más grandes desde el calentamiento inicial
	96.1 °C	continuación de la fusión
	96.3 °C	fusión total, no hubo cristalización durante la fusión
	68.7 °C	preparado fresco, mayor aumento
	91.1 °C	aumento en la birrefringencia
	94.8 °C	inicio de la fusión, partículas más grandes, birrefringentes
	95.4 °C	continuación de la fusión
	95.9 °C	solamente quedan unos pocos cristales, se enfrió hasta 92.6 °C
	92.6 °C	se mantuvo durante 2-3 minutos el crecimiento cristalino hasta hojas más grandes,- se comenzó a calentar
	96.3 °C	fusión total
<sup>1</sup> H RMN	DMSO-d6	concuera con la estructura
DVS	-	pérdida de un 0.02% en equilibrio con un 5% de HR ganancia de un 0.22% desde un 5 hasta un 95% de HR pérdida de un 0.22% desde un 95 hasta un 5% de HR
	posXRPD	Forma I de la base libre + otro material de la base libre

**Ejemplo 15: Caracterización de la Forma II de la base libre del Compuesto 1**

Técnica	Detalles	Resultado
XRPD	indexado	Forma II de la base libre
XRPD	inicial	Forma II de la base libre
	después de 7 días	Forma II de la base libre
TGA	25-350 °C	pérdida de peso de un 0.1% hasta 100 °C
DSC	25-350 °C	evento endotérmico con inicio cerca de 97 °C
<sup>1</sup> H RMN	DMSO-d6	concuerta con la estructura

**Ejemplo 16: Caracterización del Material N de la base libre del Compuesto 1**

Técnica	Detalles	Resultado
XRPD	-	Material N de la base libre
TGA	25-350 °C	pérdida de peso de un 0.2% hasta 100 °C
DSC	25-350 °C	evento endotérmico con inicio cerca de 94 °C
<sup>1</sup> H RMN	DMSO-d6	concuerta con la estructura, no se observó disolvente de reacción residual

**5 Ejemplo 17: Suspensiones densas con interconversión competitiva entre las Formas I y II de la base libre**

Condiciones	Disolvente	Observación	Resultado de XRPD
6 °C, 6 días	agua	color blanco	II de BL
6 °C, 6 días	heptano	color blanco	II de BL
6 °C, 6 días	IPE	color amarillo pálido tenue	N de BL
TA, 6 días	agua	color blanco	II de BL
TA, 6 días	heptano	color blanquecino	II de BL
TA, 6 días	IPE	color amarillo pálido	N de BL
TA, 6 días	tolueno	color amarillo pálido	N de BL
57 °C, 2 días	agua	finos, color blanquecino, B	II de BL + I de BL
57 °C, durante toda la noche	heptano	hojas y comprimidos, B	II de BL
57 °C, durante toda la noche	IPE	hojas, laminadas, color amarillo pálido, B	II de BL

**Ejemplo 18: Suspensiones densas con interconversión competitiva entre las Forma II y el Material N de la base libre**

Condiciones			
35 °C, 3 días	heptano	finos de color amarillo pálido, B	N de BL
57 °C, 3 días	heptano	hojas más grandes y rosetas de hojas, B	II de BL

**Ejemplo 19: Procedimientos experimentales seleccionados**

- 5 *Indexación:* Los patrones de XRPD se indexaron utilizando el *software* registrado SSCI. La concordancia entre las posiciones de los picos permitidas, marcadas con barras rojas en las figuras, y los picos observados indica una determinación de la celda unitaria coherente. La indexación y el refinamiento de la estructura son estudios computacionales que se llevan a cabo en la sección de "Procedimientos para determinar las actividades que no son cGMP según SSCI". Para confirmar la solución de indexación tentativa, se deben determinar los motivos de empacamiento molecular dentro de las celdas unitarias cristalográficas. No se realizaron intentos para determinar el empacamiento molecular.

- 15 *Calorimetría diferencial de barrido (DSC):* La DSC se llevó a cabo utilizando un calorímetro de barrido diferencial Q2000 de TA Instruments. La calibración de la temperatura se llevó a cabo utilizando el metal indio rastreable según NIST. La muestra se introdujo en una cápsula de aluminio de DSC, se cubrió con una tapa y se registró el peso con exactitud. Se introdujo una cápsula de aluminio pesada configurada como la cápsula de la muestra en el lado de referencia de la celda. Los parámetros de adquisición de datos y la configuración de la cápsula para cada termograma se presentan en la imagen en la sección de Datos de este informe. El código del procedimiento del termograma es una abreviatura para la temperatura inicial y final así como la tasa de calentamiento; p. ej., -30-250-10 quiere decir "de -30 °C a 250 °C, a 10 °C/min". A continuación se resumen las abreviaturas empleadas en cada imagen para las configuraciones de las cápsulas: Cápsula sellada Tzero (T0C); y tapa no sellada (NC).

- 25 *Sorción dinámica de vapor (DVS):* Los datos de la sorción dinámica de vapor (DVS) se recogieron en un analizador de la sorción de vapor SGA-100 de VTI. Se utilizaron NaCl y PVP como estándares para la calibración. Las muestras no se secaron antes de su análisis. Los datos de adsorción y desorción se recogieron en un rango de un 5 a un 95% de HR con incrementos de un 10% de HR en purga con nitrógeno. El criterio de equilibrio empleado para el análisis fue un cambio del peso menor de un 0.0100% en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras.

**Microscopía**

- 30 *Microscopía en platina de calentamiento:* La microscopía en platina de calentamiento se llevó a cabo utilizando una platina de calentamiento Linkam (FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP provisto de una cámara digital en color SPOT Insight™. Las calibraciones de la temperatura se llevaron a cabo utilizando estándares del punto de fusión de la USP. Las muestras se colocaron sobre un cubreobjetos y se colocó un segundo cubreobjetos sobre la muestra. A medida que se calentaba la platina, se observó cada muestra visualmente utilizando un objetivo de larga distancia 20× 0.40 N.A. con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron utilizando el *software* SPOT (v. 4.5.9).

*Microscopía de luz polarizada:* Durante el curso de la experimentación, las muestras generadas se examinaron utilizando un microscopio con luz polarizada cruzada para observar su morfología y birrefringencia. Las muestras se observaron visualmente con un aumento de 40x.

- 40 *Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H en solución (<sup>1</sup>H RMN)*

*SSCI:* Las muestras se prepararon para la espectroscopía de RMN como soluciones de ~5-50 mg en el disolvente deuterado adecuado. Los parámetros de adquisición específicos se enumeran en la representación gráfica del primer espectro completo de cada muestra en la sección de datos para las muestras procesadas según SSCI.

- 45 *Spectral Data Solutions:* Para las muestras procesadas utilizando Spectral Data Solutions (subcontratista), los espectros de <sup>1</sup>H RMN de las soluciones se adquirieron a temperatura ambiente en un espectrómetro Varian <sup>UNITY</sup> INOVA-400 (frecuencia de Larmor de <sup>1</sup>H = 399.8 MHz). Los parámetros de adquisición específicos se

enumeran en la hoja de datos espectrales y en cada representación gráfica de los datos del espectro de la muestra.

#### Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis TG se llevaron a cabo utilizando un analizador termogravimétrico 2950 de TA Instruments. La calibración de la temperatura se llevó a cabo utilizando níquel y Alumel™. Cada muestra se introdujo en una cápsula de aluminio y se insertó en el horno TG. El horno se calentó en purga con nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos se presentan encima de cada termograma en la sección de Datos de este informe. El código del procedimiento del termograma es una abreviatura para la temperatura inicial y final así como la tasa de calentamiento; p. ej., 25-350-10 quiere decir "de 25 °C a 350 °C, a 10 °C/min". El uso de 0 como la temperatura inicial indica que el procesamiento de la muestra comenzó a temperatura ambiente.

#### Análisis por XRPD

*INEL:* Los patrones de XRPD se recogieron con un difractómetro XRG-3000 de Inel. Se produjo un haz incidente de radiación K $\alpha$  de Cu utilizando un tubo de foco fino y un espejo multicapa graduado parabólicamente. Antes del análisis, se analizó un estándar de silicio (NIST SRM 640d) para verificar la posición del pico 111 del Si. Un espécimen de la muestra se introdujo en un capilar de vidrio de paredes finas y se utilizó un colector del haz para minimizar la señal de fondo del aire. Los patrones de difracción se recogieron en geometría de transmisión utilizando el *software* Windif v. 6.6 y un detector Equinox sensible a posiciones curvas con un rango 2 $\theta$  de 120°. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se presentan encima de la imagen en la sección de Datos de este informe.

*Transmisión PANalytical:* Los patrones de XRPD se recogieron con un difractómetro X'Pert PRO MPD de PANalytical utilizando un haz incidente de radiación del Cu producido utilizando una fuente de foco fino de largo alcance Optix. Se utilizó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X de radiación K $\alpha$  de Cu a través del espécimen y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (NIST SRM 640d) para verificar la posición del pico 111 del Si. Se colocó un espécimen de la muestra entre películas con un grosor de 3  $\mu$ m y se analizó en geometría de transmisión. Se utilizaron un colector del haz, una extensión antidispersión corta y una cuchilla antidispersión para minimizar la señal de fondo generada por el aire. Se utilizaron rendijas Soller para el haz incidente y el haz difractado con el fin de minimizar la ampliación de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) situado a 240 mm del espécimen y del *software* colector de datos v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se presentan encima de la imagen en la sección de Datos de este informe con la inclusión de la rendija de divergencia (DS, por sus siglas en inglés) antes del espejo y la rendija antidispersión del haz incidente (SS, por sus siglas en inglés).

*Reflexión PANalytical:* Los patrones de XRPD se recogieron con un difractómetro X'Pert PRO MPD de PANalytical utilizando un haz incidente de radiación K $\alpha$  del Cu producido utilizando una fuente de foco fino de largo alcance y un filtro de níquel. El difractómetro se configuró utilizando la geometría de Bragg-Brentano simétrica. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico 111 del Si concuerde con la posición certificada por el NIST. Se preparó un espécimen de la muestra como una capa circular delgada centrada sobre un sustrato de sílice con señal de fondo cero. Se utilizaron rendijas antidispersión (SS) para minimizar la señal de fondo generada por el aire. Se utilizaron rendijas Soller para el haz incidente y el haz difractado con el fin de minimizar la ampliación de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra y del *software* colector de datos v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se presentan encima de la imagen en la sección de Datos de este informe con la inclusión de la rendija de divergencia (DS) y la rendija del haz incidente (SS).

*Solubilidad aproximada:* Se trató una muestra pesada con alícuotas del disolvente de prueba a temperatura ambiente. La mezcla se sonizó entre las adiciones para facilitar su disolución. La disolución total del material de prueba se determinó mediante una inspección visual. Se estimó la solubilidad en función del disolvente total empleado para proporcionar una disolución total. A continuación, algunas muestras se calentaron y se observaron visualmente para comprobar si su disolución era total. La solubilidad real puede ser superior que el valor calculado debido al uso de alícuotas de disolvente demasiado grandes o debido a una velocidad de disolución lenta. La solubilidad se expresa como "inferior a" si no se produjo disolución durante el experimento. Si se consiguió la disolución total como resultado de la adición de una única alícuota, la solubilidad se expresa como "superior a".

*Adiciones de antidisolvente:* Se pusieron en contacto soluciones del Compuesto 1/disolvente orgánico con disolventes en los que se determinó que el Compuesto 1 era poco soluble o insoluble. Estas adiciones de antidisolvente se añadieron para ayudar a reducir la solubilidad del sistema de disolventes e inducir la cristalización.

*Enfriamiento y enfriamientos lentos:* Se prepararon soluciones en el disolvente o sistema de disolvente/antidisolvente seleccionado. Estas soluciones se refrigeraron por debajo de la temperatura ambiente dentro de un refrigerador durante periodos de diferente duración para intentar inducir la nucleación. Se comprobó la presencia o ausencia de sólidos. Al observar sólidos, en cantidades suficientes para el análisis, se realizó un aislamiento del material. Si no había cantidades suficientes presentes, se continuó enfriando en un congelador. Las muestras se aislaron para su análisis en húmedo o como polvos secos.

*Compresión:* Se comprimieron muestras seleccionadas utilizando un troquel para pastillas de KBr y una prensa hidráulica Carver. Se aplicó una carga de 10000 lbs sobre el eje del troquel durante aproximadamente 20 minutos.

*Cristalización en solución:* Se generaron soluciones saturadas a temperatura ambiente y después se taparon. Se observó que se producía nucleación en estos sistemas durante la evaluación de la base libre del Compuesto 1.

*Evaporación rápida:* Se prepararon soluciones en disolventes seleccionados y se agitaron entre las adiciones de alícuotas para facilitar la disolución. Una vez que la mezcla se disolvió por completo, según se juzgó mediante observación visual, la solución se dejó evaporar a temperatura ambiente en un vial sin tapar o a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos que se formaron se aislaron para su evaluación.

*Molienda:* El material seleccionado se molió utilizando un molino Reitch. El material se introdujo en un recipiente de molienda forrado de ágata y a continuación se añadió una bola de ágata. El recipiente se colocó posteriormente en un molino y se molió durante aproximadamente 30 minutos con una frecuencia de 1/30 segundos. La molienda se detuvo aproximadamente cada 10 minutos y el material se raspó de la pared antes de seguir moliendo.

*Suspensión:* Se prepararon soluciones añadiendo bastantes sólidos a un disolvente determinado de modo que hubiera sólidos en exceso presentes. A continuación, la mezcla se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Después de un tiempo determinado, los sólidos se aislaron para su análisis.

*Estrés por temperatura y humedad relativa:* Se sometieron a estrés materiales seleccionados a una humedad relativa y/o una temperatura elevadas. Se utilizaron tarros de humedad relativa (se utilizaron soluciones salinas saturadas para generar la humedad relativa deseada) para almacenar muestras seleccionadas. Se utilizaron los siguientes tarros de humedad relativa durante la evaluación: 75% de HR (NaCl) y 60% (NaBr), para investigar los efectos de la humedad. Las temperaturas utilizadas fueron la temperatura ambiente, 30, 40, 60 y 100-125 °C.

*Vacío:* Se sometieron a estrés materiales seleccionados a presión reducida durante un periodo de tiempo establecido. Se aplicó un estrés inicial con el sistema de vacío propio con unas lecturas de la presión absoluta <500 mTorr, normalmente de 30 a 50 mTorr (de 0.030 a 0.05 mm Hg). Se aplicó un estrés a vacío adicional a 48 mmHg utilizando un vacío y purga de laboratorio portátil para simular condiciones similares a las que cabía esperar durante el proceso.

## Ejemplo 20: Desproporcionación de la sal clorhídrica

La desproporcionación de la sal clorhídrica en agua se utilizó para generar la base libre. En primer lugar se produce la nucleación de la Forma I de la base libre. La prolongación del tiempo en suspensión densa induce la transformación en una fase termodinámicamente más estable en comparación con la Forma I, la Forma II de la base libre.

Se identificaron tres materiales anhidros de la base libre; las Formas I, II y el Material N de la base libre. El Material N de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente. El material N de la base libre es enantiotrópico respecto a la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (que se estimó que era próxima a 42 °C). Por encima de la temperatura de transición, la Forma II de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N.

La sal clorhídrica (denominada "Forma I·HCl") se sometió a varias condiciones de estrés y se monitorizó mediante XRPD para evaluar su estabilidad física. Según se discutió, la desproporcionación se produjo durante el experimento de DVS de la sal clorhídrica, lo cual indica su inestabilidad al exponerla a una humedad elevada. La desproporcionación es además evidente con la molienda en húmedo o en contacto directo con agua (p. ej., suspensión densa) tal como muestra la presencia de las Formas I o II de la base libre identificadas por XRPD. La volatilización y la pérdida de HCl al calentar y/o someter al vacío se pone de manifiesto por la presencia de la Forma I de la base libre, identificada por XRPD, y también indica la inestabilidad en estas condiciones.

• El contacto con el agua provocó un cambio de color visual del material de amarillo pálido a blanco; también se observaron cambios físicos microscópicamente. Se produce una desproporcionación inmediata. El

análisis por XRPD identificó el material resultante en una suspensión densa acuosa (~5 minutos) como la Forma I de la base libre. La Forma II de la base libre también resulta evidente si se prolonga el tiempo en la suspensión densa.

- La volatilización del HCl fue evidente en cuestión de horas de exposición a condiciones desecantes. Se observó conversión en la Forma I de la base libre mediante XRPD a 30 °C (después de 12 h), 40 °C (después de 6 h) y a 40 °C/48 mmHg (después de 6 h).
- El Material C de la base libre resulta evidente en condiciones más extremas que implican temperaturas elevadas. El calentamiento de la Forma I·HCl hasta 125 °C induce la pérdida de volátiles ácidos (juzgada visualmente mediante el uso de papel de pH mantenido por encima de la muestra). El análisis por XRPD identifica la muestra resultante como una mezcla de la Forma I·HCl, la Forma I de la base libre y el Material C de la base libre. La exposición de la sal clorhídrica a 60 °C al vacío durante 6 días proporciona el mismo resultado. La naturaleza del Material C no se ha establecido.

La sal clorhídrica se demostró que se desproporcionaba de inmediato en agua. Este fenómeno se utilizó para generar la base libre. En primer lugar se produce la nucleación de la Forma I de la base libre. La prolongación del tiempo en suspensión densa induce la transformación en una fase termodinámicamente más estable en comparación con la Forma I, la Forma II de la base libre.

- En un vial de 20 mL se introdujeron 266.4 mg de Forma I·HCl y se pusieron en contacto con 10 mL de agua. La muestra se sonicó hasta que el material de color amarillo pálido se volvió blanco. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración (aspirando el agua) y se lavaron con 10 mL de agua. Se aplicó una purga con nitrógeno en la muestra durante aproximadamente 10 minutos antes de exponerla al vacío a temperatura ambiente para que se secase durante toda la noche. El material resultante se analizó por XRPD y se determinó que era la Forma I de la base libre.
- En un Erlenmeyer de 250 mL se introdujeron 6.0250 gramos de Forma I·HCl y se pusieron en contacto con 220 mL de agua. La muestra se sonicó durante aproximadamente 5 minutos para dispersar el material. El material de color amarillo se volvió blanco durante la sonicación. Se introdujo un imán de agitación y la muestra se agitó a 700 RPM durante aproximadamente 10 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 220 mL de agua, seguidos de una purga con nitrógeno sobre la muestra durante aproximadamente 10 minutos antes de exponerla al vacío a temperatura ambiente. La muestra se secó en estas condiciones durante aproximadamente 24 horas para obtener 5.1834 gramos de material. El material resultante se analizó por XRPD y se determinó que era una mezcla de la Forma I de la base libre y el Material D de la base libre. (La naturaleza del Material D no se ha establecido).

El procedimiento empleado para generar la Forma II de la base libre se describe a continuación.

- En un vial de 20 mL se introdujeron 477.5 mg del lote 20 de Forma I·HCl y se pusieron en contacto con 20 mL de agua. La muestra se sonicó hasta que el material de color amarillo pálido se volvió blanco. Se añadió una pequeña cantidad de la muestra (mezcla de las Formas I y II de la base libre) como gérmenes cristalinos. Se introdujo un imán de agitación y la muestra se agitó a 200 RPM durante 8 días. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración (aspirando el agua) y se lavaron con 15 mL de agua. La muestra se expuso al vacío a temperatura ambiente para secarla durante toda la noche. El material resultante se analizó por XRPD y se determinó que era la Forma II de la base libre.

#### **Ejemplo 21: Procedimientos adicionales para la preparación de la Forma I, la Forma II y la Forma N de la base libre**

##### *Conversión de la base libre del Compuesto 1 en la sal clorhídrica*

*Procedimiento general:* Tratar lentamente una solución de la base libre del Compuesto 1 en MEK (5 vol) con HCl conc. (1.5 eq). Enfriar la suspensión densa resultante hasta 0–5 °C durante 1 h y filtrar. Lavar los sólidos con MEK (1 vol). Secar al vacío a 30–35 °C.

*Preparación A:* Siguiendo el procedimiento general anterior, se procesaron 35 g del Compuesto 1 crudo para proporcionar la sal clorhídrica como un sólido de color amarillo pálido (32.4 g, 82% de rendimiento, 99.8% de pureza mediante HPLC).

##### *Preparación de la Forma I de la base libre a partir de la sal clorhídrica del Compuesto 1*

*Procedimiento general:* Agitar enérgicamente una suspensión densa de la sal clorhídrica del Compuesto 1 en DIW (10 vol) durante 5 min–2 h. Filtrar la suspensión densa, lavar con DIW (2×1 vol), secar en un embudo y después secar de nuevo al vacío a 30–35 °C.

*Preparación A:* Siguiendo el procedimiento general anterior, tras agitar durante 1 h, se procesaron 32 g de la sal clorhídrica del Compuesto 1 para proporcionar la base libre como un sólido de color amarillo pálido (27.3 g, 95% de rendimiento, 99.8% de pureza mediante HPLC; la DSC indica que se trata de la Forma I).

*Preparación B:* Siguiendo el procedimiento general anterior, tras agitar durante 1 h, se procesaron 39 g de la sal clorhídrica del Compuesto 1 para proporcionar la base libre como un sólido de color amarillo pálido (31.8 g, 90% de rendimiento, >99.9% de pureza mediante HPLC).

5 *Preparación C:* Así pues, la sal clorhídrica del Compuesto 1 (134 g) se agitó enérgicamente en agua (10 vol) hasta que el material adquirió el aspecto de una suspensión densa blanca finamente dispersa. Tras filtrar y secar, se aisló un sólido blanco cristalino (116 g, 96% de recuperación, >99.9% de pureza mediante HPLC).

10 *Preparación D:* El objetivo de este experimento era preparar la base libre a partir del Compuesto 1·HCl. Así pues, la sal clorhídrica del Compuesto 1 (65.3 g) se agitó enérgicamente en agua (10 vol) hasta que el material adquirió el aspecto de una suspensión densa blanca finamente dispersa. Tras filtrar y secar, se aisló un sólido blanco cristalino (57.5 g, 97.6% de recuperación, >99.9% de pureza mediante HPLC).

*Preparación de la Forma II de la base libre de GBT000440 a partir de la Forma I de la base libre de GBT000440*

*Procedimiento general:* Agitar una suspensión densa de la Forma I de la base libre del Compuesto 1 en un disolvente adecuado (p. ej., heptano o agua) (10 vol) durante 1-7 días. Filtrar la suspensión densa, lavar con DIW (2×1 vol), secar en un embudo y después secar de nuevo al vacío a 30–35 °C.

15 *Preparación A:* Así pues, la Forma I de la base libre del Compuesto 1 (114 g) se agitó en *n*-heptano (10 vol) a 35 °C. Después de 4 días, la XRPD indicó que el material era la Forma II. La suspensión densa se filtró y se secó para proporcionar 110 g de un sólido blanquecino.

*Preparación B:* La base libre del Compuesto 1 (5 g) se suspendió en heptanos (10 vol, 50 mL) a temperatura ambiente. Después de 4 días, la suspensión densa se filtró para proporcionar un sólido blanquecino.

20 *Preparación C:* La base libre del Compuesto 1 (5.8 kg) se suspendió en heptanos (10 vol) a temperatura ambiente. Después de 2 días, la suspensión densa se filtró y se lavó con 2x2 vol de *n*-heptano para proporcionar 4.745 kg de la Forma II como un sólido blanquecino.

25 *Preparación D:* La base libre del Compuesto 1 (5 g) se suspendió en agua. Después de 4 días, la suspensión densa se filtró para proporcionar un sólido blanquecino. *Preparación de la Forma N de la base libre de GBT000440 a partir de la Forma I o la Forma II de la base libre de GBT000440*

*Procedimiento general:* Agitar una suspensión densa de la Forma I de la base libre del Compuesto 1 en MTBE (4 vol) a temperatura ambiente durante al menos 4 días. Después de 4 días, filtrar la suspensión densa para proporcionar un sólido blanquecino. Obtener un espectro de XRPD para confirmar que el polimorfo se trataba del Material N.

30 *Preparación A:* Siguiendo el procedimiento general anterior, se agitaron 27 g de la Forma I de la base libre del Compuesto 1 (48TRS079) en MTBE a 18–23 °C durante 4 días. La DSC indicó que debía tratarse del Material N. Se aislaron 22.2 g de un sólido de color crema (82% de recuperación, pureza del 99.9 por HPLC). El análisis por XRPD fue el esperado.

35 *Preparación B:* Siguiendo el procedimiento general anterior, se agitaron 31 g de la Forma I de la base libre del Compuesto 1 en 3 vol de MTBE a 18–23 °C durante 4 días.

*Preparación C:* La Forma I de la base libre del Compuesto 1 (13KWB023, 1 g) se suspendió en MTBE (5 vol) a temperatura ambiente. Se agregaron gérmenes cristalinos del Material N (50 mg) a la suspensión densa. Después de 4 días, la suspensión densa se filtró para proporcionar un sólido blanquecino. La DSC indicó que el punto de fusión era el mismo que el del Material N.

40 *Preparación D:* El objetivo de este experimento era convertir la Forma II de la base libre del Compuesto 1 en el Material N. Así pues, la base libre del Compuesto 1 (0.5 g) se agitó en 5 vol de éter di-*n*-propílico a 18–23 °C. Después de 2 días, la DSC se correspondía con el patrón observado para el Material N. El análisis por XRPD confirmó que se había formado el Material N.

45 *Preparación E:* A la Forma II de la base libre del Compuesto 1 (5 g) se añadió éter diisopropílico (5 vol, 25 mL) a temperatura ambiente. Después de 4 días, la suspensión densa se filtró para proporcionar un sólido blanquecino. La DSC indica que se trata del Material N.

## **Ejemplo 22: Exámenes basados en disolventes preliminares**

50 Se realizaron exámenes rápidos basados en disolventes para intentar determinar la forma más estable de la base libre del Compuesto 1. El estudio también proporciona una evaluación preliminar de la propensión de estos materiales a existir en formas cristalinas diferentes. Los sólidos generados se observaron mediante microscopía de luz polarizada (PLM, por sus siglas en inglés) y/o se analizaron por difracción de rayos X en polvo (XRPD), comparando los patrones de XRPD resultantes con patrones conocidos del Compuesto 1.

En los casos posibles, los patrones de XRPD se indexaron. La indexación es el proceso de determinación del tamaño y la forma de la celda unitaria cristalográfica teniendo en cuenta las posiciones de los picos en un patrón de difracción. El término adquiere su nombre de la asignación de etiquetas de los índices de Miller a picos individuales. La indexación de XRPD tiene varios fines. Si todos los picos en un patrón están indexados por una única celda unitaria, esta es una prueba evidente de que la muestra contiene una única fase cristalina. Una vez disponible la solución de indexación, se puede calcular el volumen de la celda unitaria directamente y puede ser útil para determinar su estatus de solvatación. La indexación también es una descripción firme de una forma cristalina y proporciona un resumen conciso de todas las posiciones de los picos disponibles para dicha fase en un punto de un estado termodinámico particular.

Se otorgaron designaciones de letras a materiales que exhiben patrones de XRPD cristalinos únicos, basándose en la inspección visual de picos asociados con estos materiales. La designación de letras está asociada en un principio con la palabra "Material" si los datos de caracterización disponibles son insuficientes. La nomenclatura se utiliza únicamente para facilitar la identificación de patrones de XRPD únicos y no implica que se conozca la estequiometría, la pureza de la fase cristalina o la pureza química del material. Los materiales se designan además como formas con designaciones de números romanos (es decir, Material A de la base libre = Forma I de la base libre), cuando se determinan la pureza de la fase (obtenida mediante la indexación del patrón de XRPD o la elucidación de la estructura monocristalina) y la identidad/pureza química (obtenida por espectroscopía de RMN de protón) del material.

Se identificaron tres materiales anhidros: Las Formas I, II y el Material N. El Material N parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente. El material N es enantiotrópico respecto a la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (que se estimó que era próxima a 42 °C). Por encima de la temperatura de transición, la Forma II parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N.

Los materiales C y D se utilizan para identificar unos pocos picos de baja intensidad adicionales observados en patrones de XRPD que estaban constituidos predominantemente por la Forma I de la base libre del Compuesto 1 o mezclas de Forma I:HCl y la Forma I de la base libre del Compuesto 1.

### **Ejemplo 23: Formas de ansolvatos anhidras**

#### *Forma I*

La Forma I de la base libre es una fase anhidra metaestable de la base libre que se forma de inmediato a partir de la desproporcionación de la sal clorhídrica en agua. Se indexó con éxito un patrón de XRPD representativo de la Forma I y el volumen de la celda unitaria concuerda con la base libre anhidra. La comparación visual del patrón de XRPD con el patrón histórico de la base libre proporcionado indica que el material puede ser similar; sin embargo, el patrón histórico parece exhibir picos adicionales de una mezcla potencial.

El espectro de <sup>1</sup>H RMN concuerda con la estructura química del Compuesto 1. El desplazamiento químico a aproximadamente 2.5 ppm se asigna al DMSO (debido a protones residuales en el disolvente de RMN). Los picos que se podrían asociar con disolventes residuales no eran visibles, lo cual concuerda con el volumen de la celda unitaria anhidra determinado a partir de la solución de indexación anterior y el % de pérdida de peso insignificante observado mediante TGA que se discute a continuación.

Los datos de los termogramas (TG) muestran una pérdida de peso insignificante, un 0.2%, hasta 100 °C, coherente con una forma anhidra. La DSC exhibe una única endoterma con un inicio próximo a 97 °C (similar a lo que se observa para la Forma II). La endoterma concuerda con una fusión por microscopía en platina de calentamiento. Sin embargo, ciertos cambios en el tamaño de partícula y la birrefringencia fueron evidentes antes de la fusión; se produjo un posible cambio de fase. Por consiguiente, si se produjo un cambio de fase y se observó una endoterma similar a la de la Forma II de la base libre, se puede inferir que la fusión observada no es realmente de la Forma I sino de la fase resultante, muy probablemente la Forma II.

La isoterma de DVS indica que la Forma I no es higroscópica. Se observaron un aumento y una pérdida de peso insignificantes, un 0.2%, por sorción/desorción. Por XRPD, el material recuperado del experimento de DVS fue predominantemente la Forma I de la base libre con unos pocos picos adicionales. Los picos adicionales se denominaron Material D de la base libre. Se desconoce la naturaleza del Material D; sin embargo, la aparición de otra u otras fases indica que la Forma I probablemente no es estable en condiciones de humedad elevada (a temperatura ambiente).

#### *Forma II*

La Forma II de la base libre es una fase anhidra de la base libre. La Forma II está relacionada enantiotrópicamente con el Material N, siendo esta la forma termodinámicamente estable por encima de una temperatura de transición estimada de 42 °C. La Forma II se puede generar en disolventes que no forman solvatos conocidos; tales como heptano, IPE, MTBE o tolueno; mediante conversiones de suspensiones densas a corto plazo de la Forma I (en las que la cinética de cristalización retrasa la nucleación de la forma

más estable) o suspensiones densas a temperatura elevada (por encima de 42 °C). Se indexó con éxito un patrón de XRPD representativo de la Forma II y el volumen de la celda unitaria concuerda con la base libre anhidra del Compuesto 1.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN concuerda con la estructura química del Compuesto 1. El desplazamiento químico a aproximadamente 2.5 ppm se asigna al DMSO (debido a protones residuales en el disolvente de RMN). Los picos que se podrían asociar con disolventes residuales no eran visibles, lo cual concuerda con el volumen de la celda unitaria anhidra determinado a partir de la solución de indexación anterior y el % de pérdida de peso insignificante observado mediante TGA que se discute a continuación.

Los datos de los termogramas (TG) muestran una pérdida de peso insignificante, un 0.1%, hasta 100 °C, coherente con una forma anhidra. La DSC exhibe una única endoterma (80.1 J/g) con un inicio próximo a 97 °C.

La Forma II permaneció invariable después de 7 días en almacenamiento en condiciones ambientales, mediante un reanálisis por XRPD. La forma se sabe que es termodinámicamente metaestable, en comparación con el Material N, en estas condiciones; sin embargo, la cinética de conversión del polimorfo puede ser lenta en condiciones ambientales en el estado sólido.

#### Material N

El Material N de la base libre es una fase anhidra de la base libre. El Material N está relacionado enantiotrópicamente con la Forma II, siendo este la forma termodinámicamente estable por debajo de una temperatura de transición estimada de 42 °C. Dada la oportunidad, el Material N se puede generar mediante suspensiones densas en disolventes que no forman solvatos conocidos; tales como heptano, IPE, MTBE o tolueno; a temperaturas por debajo de 42 °C. El siguiente es un ejemplo de un procedimiento a escala de laboratorio empleado para generar el Material N de la base libre.

- Se pusieron en contacto 53.0 mg de la Forma I de la base libre con 2 mL de una solución de IPE/base libre (concentración de 13 mg/mL). Se introdujo un imán de agitación y la muestra se suspendió durante 7 días a temperatura ambiente. La solución se decantó de la muestra y los sólidos remanentes se secaron brevemente en atmósfera de nitrógeno. Los datos de caracterización indican que el Material N es una fase cristalina única.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN concuerda con la estructura química del Compuesto 1. El desplazamiento químico a aproximadamente 2.5 ppm se asigna al DMSO (debido a protones residuales en el disolvente de RMN). Los picos que se podrían asociar con disolventes residuales no eran visibles, lo cual concuerda con el % de pérdida de peso insignificante observado por TGA que se discute más adelante.

Los datos de los termogramas (TG) muestran una pérdida de peso insignificante, un 0.2%, hasta 100 °C, coherente con una forma anhidra. La DSC exhibe una única endoterma (82.8 J/g) con un inicio a 94 °C.

Determinación tentativa de la relación termodinámica entre las Formas I, II y el Material N de la base libre

Los datos de caracterización indican que las Formas I, II y el Material N son fases cristalinas únicas; sin embargo, únicamente los patrones de XRPD de las Formas I y II se indexaron con éxito para confirmar la pureza de las fases. Por tanto, cualquier relación termodinámica propuesta entre estos materiales es una hipótesis de trabajo, en la que se asume la pureza de la fase del Material N.

La transición fásica de sólidos puede ser termodinámicamente reversible o irreversible. Las formas cristalinas que se transforman de forma reversible a una temperatura de transición específica ( $T_p$ ) se denominan polimorfos enantiotrópicos. Si las formas cristalinas no son interconvertibles en estas condiciones, el sistema es monotrópico (una forma termodinámicamente estable). Se han desarrollado varias reglas para predecir la estabilidad termodinámica relativa de los polimorfos y si la relación entre los polimorfos es enantiotrópica o monotrópica. En este estudio se aplica la regla del calor de fusión. La regla del calor de fusión establece que si la forma con un punto de fusión más alto tiene el calor de fusión menor, entonces las dos formas son enantiotrópicas, en el caso contrario son monotrópicas.

El Material N parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente. Sobre la base de los calores de fusión y las fusiones determinados por DSC, el Material N es enantiotrópico respecto a la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica ( $T^{N-II}$ ). Debido al posible cambio de fase de la Forma I en la Forma II que se produjo antes de la endoterma observada en la DSC, la relación de la Forma I con el Material N o con la Forma II no se puede determinar de un modo concluyente por la regla del calor de fusión. Sin embargo, mediante varias suspensiones de interconversión, se demostró que la Forma I es la forma termodinámicamente menos estable a temperaturas comprendidas entre 6 °C y  $T^{N-II}$ . Además, asumiendo que la Forma I se convierte de forma espontánea en la Forma II en la DSC a temperaturas elevadas (antes de la fusión observada), se ha de deducir que la Forma II también es más estable que la Forma I por encima de  $T^{N-II}$ .

**Ejemplo 24: Temperatura de transición estimada**

La temperatura de transición estimada entre dos formas enantiotrópicamente relacionadas se puede calcular a partir de sus inicios de la fusión y calores de fusión sobre la base de la ecuación que se muestra a continuación.

$$T_p = \frac{\Delta H_{f,2} - \Delta H_{f,1} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot (T_{f,1} - T_{f,2})}{\frac{\Delta H_{f,2}}{T_{f,2}} - \frac{\Delta H_{f,1}}{T_{f,1}} + (C_{p,liq} - C_{p,l}) \cdot \ln\left(\frac{T_{f,1}}{T_{f,2}}\right)}$$

Donde

$$(C_{p,liq} - C_{p,l}) = k \cdot \Delta H_{f,1} \quad y \quad k = 0.005$$

- 5 Entre el Material N y la Forma II, la ecuación estima una temperatura de transición de 42 °C. Para resumir, a continuación se muestra la estabilidad relativa de las formas de más a menos estable.

Rango de temperatura*	Estabilidad relativa	Comentarios
Por debajo de 6 °C	N > II	No se establecen relaciones con la Forma I por debajo de esta temp.
Entre 6 °C y $T^{N-II}$	N > II > I	-
Por encima de $T^{N-II}$	(II > N) y (II > I)	No se establece relación entre la Forma I y el Material N por encima de esta temp.

\* $T^{N-II}$  se estima que es próxima a 42 °C

**Ejemplo 25: Diagrama de energía-temperatura**

- 10 El diagrama de energía-temperatura de la FIG. 17 es una solución gráfica semicuantitativa de la ecuación de Gibbs-Helmholtz, en la que las isobaras de entalpía (H) y energía libre (G) de cada forma se representan como una función de la temperatura.

**Ejemplo 26: Experimentos de suspensiones de interconversión competitivos**

- 15 Se realizaron experimentos de interconversión para apoyar la relación termodinámica entre polimorfos ilustrados por el diagrama de energía-temperatura anterior. Los experimentos de suspensiones competitivos o de interconversión son un proceso mediado por una solución que proporciona una vía para que un cristal menos soluble (más estable) crezca a expensas de la forma cristalina más soluble. Aparte de la formación de un solvato o la degradación, el polimorfo más estable resultante de un experimento de interconversión se contempla que es independiente del disolvente empleado ya que el polimorfo termodinámicamente más estable tiene una energía menor y, por lo tanto, una solubilidad menor. La elección del disolvente afecta a la cinética de la conversión entre polimorfos y no a la relación termodinámica entre formas polimórficas.

Los resultados de los estudios de interconversión concuerdan con el diagrama de energía-temperatura tentativo que se muestra en la presente. Se prepararon suspensiones densas binarias a temperatura ambiente, 6 y 57 °C utilizando las Formas I y II. La Forma II fue el resultado de la mayoría de estos experimentos, lo cual confirma que la Forma II es más estable que la Forma I dentro de este rango de temperatura.

- 25 Algunos de los experimentos llevados a cabo a temperatura ambiente y 6 °C dieron como resultado el Material N. Aunque esto no proporciona una clarificación específica entre las Formas I y II, proporciona pruebas de que el Material N es la forma más estable en comparación con las Formas I y II a estas temperaturas (en experimentos llevados a cabo por debajo de la temperatura de transición estimada de 42 °C). Se prepararon suspensiones adicionales de interconversión entre la Forma II y el Material N a temperaturas que abarcan esta temperatura de transición estimada y confirman que la Forma II y el Material N están enantiotrópicamente relacionados.

**Ejemplo 27: Resonancia magnética nuclear en estado sólido**

Se adquirieron espectros de  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$  para las tres formas polimórficas: Forma I, Forma II y Material N. Remítase a las FIGS. 10 y 11. Los espectros se adquirieron a 253K para evitar que se produjeran transiciones

a temperaturas bajas durante la medición y se optimizaron los parámetros de la adquisición para cada forma polimórfica.

Basándose en la resonancia magnética nuclear en estado sólido, las tres formas son cristalinas y son formas polimórficas diferentes. La Forma I contiene una molécula por unidad asimétrica, la Forma II contiene dos moléculas por unidad asimétrica y la Forma N contiene cuatro moléculas por unidad asimétrica. Remítase a los espectros de  $^{15}\text{N}$  de la FIG. 11.

#### **Ejemplo 28: Evaluación de la estabilidad química y física de la Forma I de la base libre del Compuesto 1**

Se expuso una mezcla constituida predominantemente por la Forma I de la base libre (con el Material D de la base libre) a condiciones de estabilidad para evaluar su estabilidad física y química. Se utilizaron tres condiciones; abierta hasta 25 °C/60% de HR, abierta hasta 40 °C/75% de HR y cerrada hasta 60 °C. La estabilidad física se evaluó por XRPD. La estabilidad química se determinó por UPLC y  $^1\text{H}$  RMN, según procedió. Se evaluaron los materiales después de 1, 7 y 14 días de exposición.

##### *Estabilidad química de la Forma I de la base libre*

Para la muestra de la estabilidad de la base libre, la UPLC mostró unos niveles muy bajos de impurezas presentes. El nivel de impurezas no aumentó significativamente después de 14 días de maduración. Esto podría parecer indicativo de una buena estabilidad química frente a las condiciones empleadas para evaluar la estabilidad. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de muestras expuestas a 60 °C (14 días) también concordaron con esta conclusión.

##### *Estabilidad física de la Forma I de la base libre*

La base libre del Compuesto 1 permaneció inalterada, por XRPD, a 25 °C/60% de HR. Sin embargo, se observaron diferencias en las otras dos condiciones. Se dejaron de observar los pocos picos minoritarios atribuidos al Material D de la base libre, lo cual indica que el Material D es metaestable y no se mantiene a temperaturas elevadas. Además, se observó la Forma II de la base libre después de 7 días de maduración. Esto concuerda con las conclusiones que se discuten en la presente, en las que la Forma II de la base libre es más estable que la Forma I de la base libre a estas temperaturas.

#### **Ejemplo 29: Evaluación de la estabilidad física de la Forma II y el Material N (Forma N) de la base libre del Compuesto 1**

La DSC se moduló con una velocidad de calentamiento subyacente baja, seguida por difracción de rayos X en polvo. Se utilizó una velocidad de calentamiento subyacente baja de 0.02 °C min<sup>-1</sup>. La temperatura fue de 80 °C para la Forma N y 90 °C para la Forma II. La exposición fue esencialmente isotérmica, cubriendo un rango de temperatura con sensibilidad para detectar cambios en la forma física. Los materiales resultantes se examinaron por difracción de rayos X en polvo. No se observaron cambios en la forma física para la Forma II polimórfica ni la Forma N polimórfica (es decir, el material N).

Las Formas II y N se expusieron a 40 °C/75% de humedad relativa (HR), 80 °C, 80 °C/80% de HR durante 9 días, seguidos de la difracción de rayos X en polvo. No se observaron cambios en la forma física para la Forma II polimórfica ni la Forma N polimórfica.

La barrera termodinámica para la interconversión entre la Forma II y la Forma N polimórficas es alta, y la estabilidad física es buena para ambas formas. Es poco probable que se produzca una interconversión inducida térmicamente entre la Forma II y la Forma N.

#### **Ejemplo 30: La estabilidad termodinámica relativa de las Formas N y II polimórficas.**

Se llevaron a cabo estudios de maduración mediada por disolvente prolongada con mezclas 1:1 p/p de la Forma II y la Forma N polimórficas. El hexano proporcionó un buen medio para las evaluaciones de los disolventes. Las temperaturas empleadas incluyen -20 °C, -10 °C, 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C y 50 °C. Se observó un aumento significativo de la solubilidad a 30 °C, 40 °C y 50 °C. Se analizaron sólidos derivados de la maduración a -20 °C, -10 °C, 0 °C, 10 °C, 20 °C por difracción de rayos X en polvo. En cada caso, se observó una conversión significativa en la Forma N.

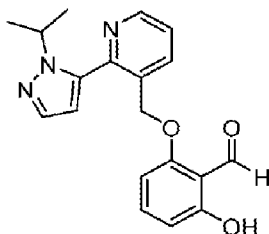
La Forma N es termodinámicamente más estable que la Forma II a temperaturas menores o iguales a 20 °C. Es probable que una relación enantiotrópica entre las dos formas exhiba equivalencia en la estabilidad termodinámica a ca. 30-40 °C.

#### **Ejemplo 31: Morfología de la Forma N**

Un examen inicial de un lote de la Forma N polimórfica indica que tiene una morfología acicular.

# REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina II de la base libre del Compuesto 1:



Compuesto I

- 5 donde la Forma II se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo de radiación Cu K $\alpha$  a 13,37°, 14,37°, 19,95° y 23,92°2 $\theta$ , cada uno  $\pm$ 0,2 °2 $\theta$ .
2. La Forma II cristalina de la reivindicación 1, caracterizada por un pico endotérmico a 97  $\pm$ 2 °C medido por calorimetría diferencial de barrido utilizando un calorímetro diferencial de barrido Q2000 de TA Instruments a una tasa de calentamiento de 10 °C/min con calibración de temperatura realizada utilizando metal indio trazable al NIST.
- 10 3. Una composición que comprende la Forma II cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
4. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y la Forma II cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

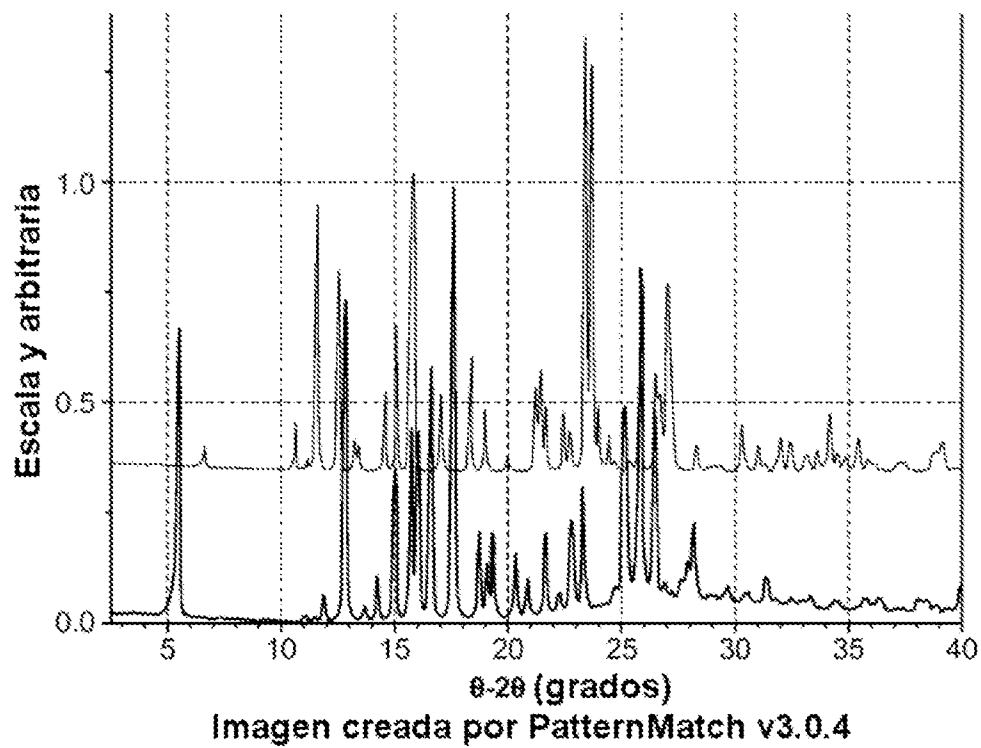


FIG. 1

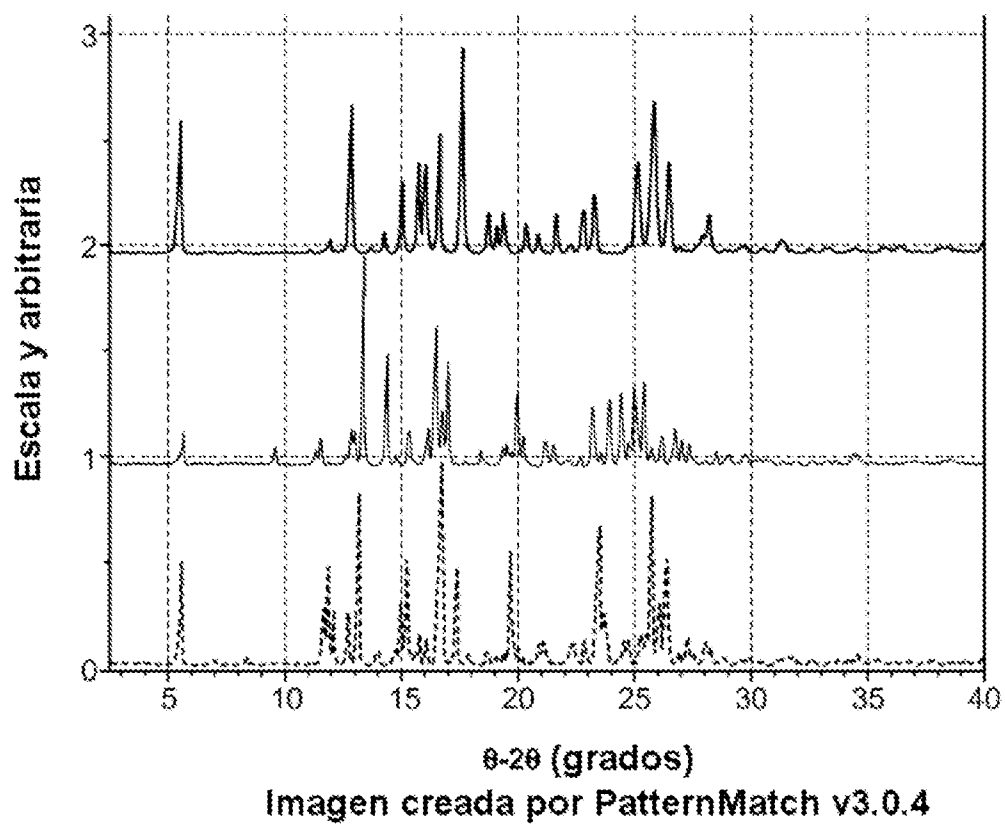
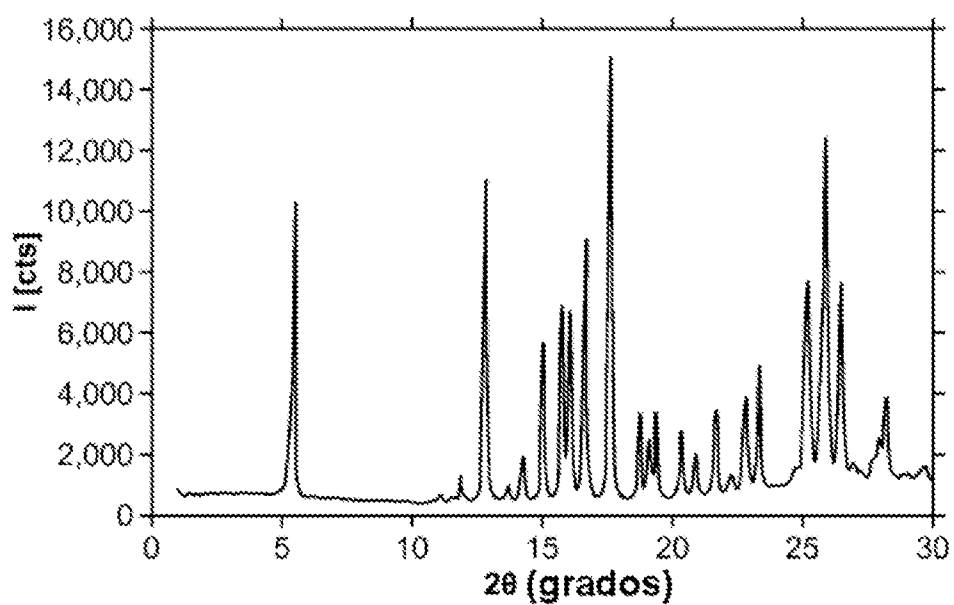


FIG. 2



Tipo de red de Bravais	Monoclinica primitiva
a [Å]	7.760
b [Å]	31.978
c [Å]	7.177
$\alpha$ [grados]	90
$\beta$ [grados]	100.16
$\gamma$ [grados]	90
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	1,753.0
¿Contenido quirál?	Aquiral
Símbolo de extinción	P 1 2 <sub>1</sub> /c 1
Grupo(s) espacial(es)	P2 <sub>1</sub> /c (14)
Fuente	Entrada manual

FIG. 3

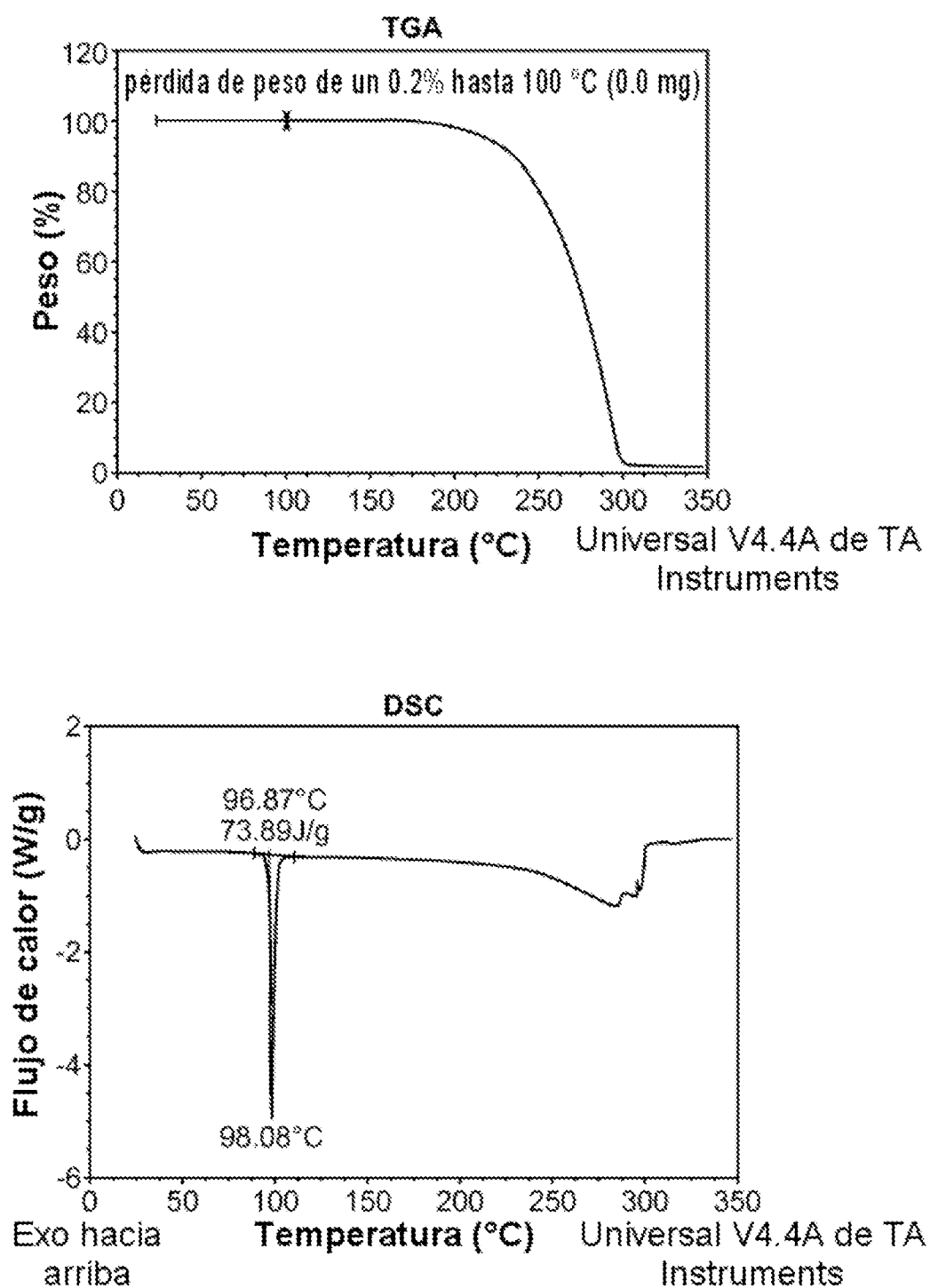
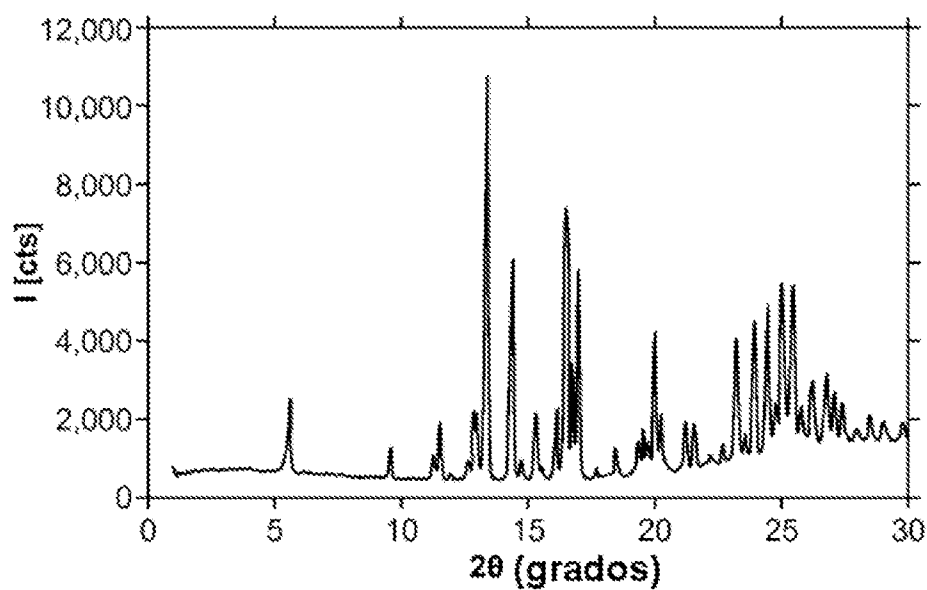


FIG. 4



Tipo de red de Bravais	Triclinica
a [Å]	7.876
b [Å]	14.555
c [Å]	16.281
$\alpha$ [grados]	104.23
$\beta$ [grados]	92.96
$\gamma$ [grados]	101.38
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	1,763.8
¿Contenido quiral?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1)P $\bar{1}$ (14)
Fuente	Algoritmo de Triad

FIG. 5

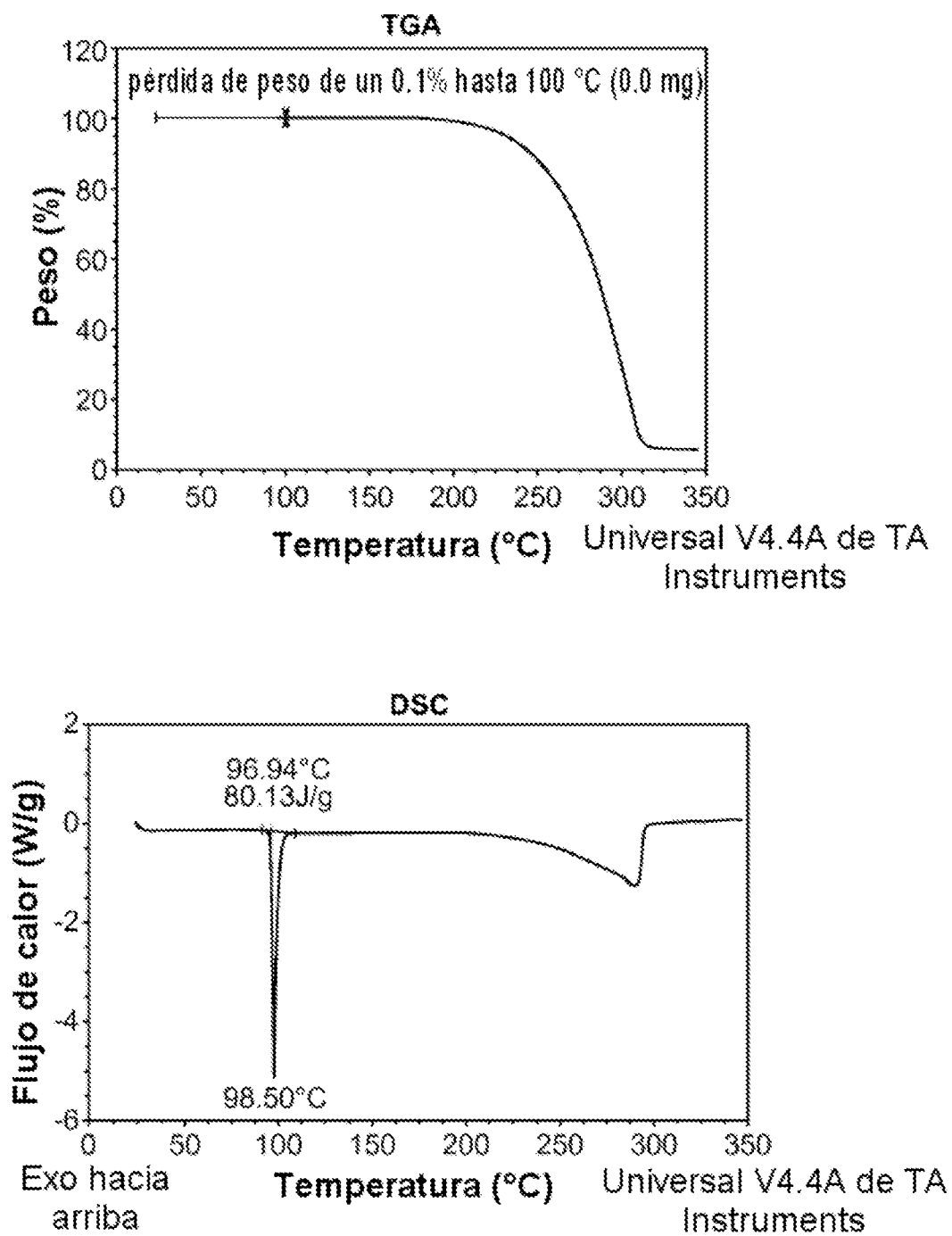


FIG. 6

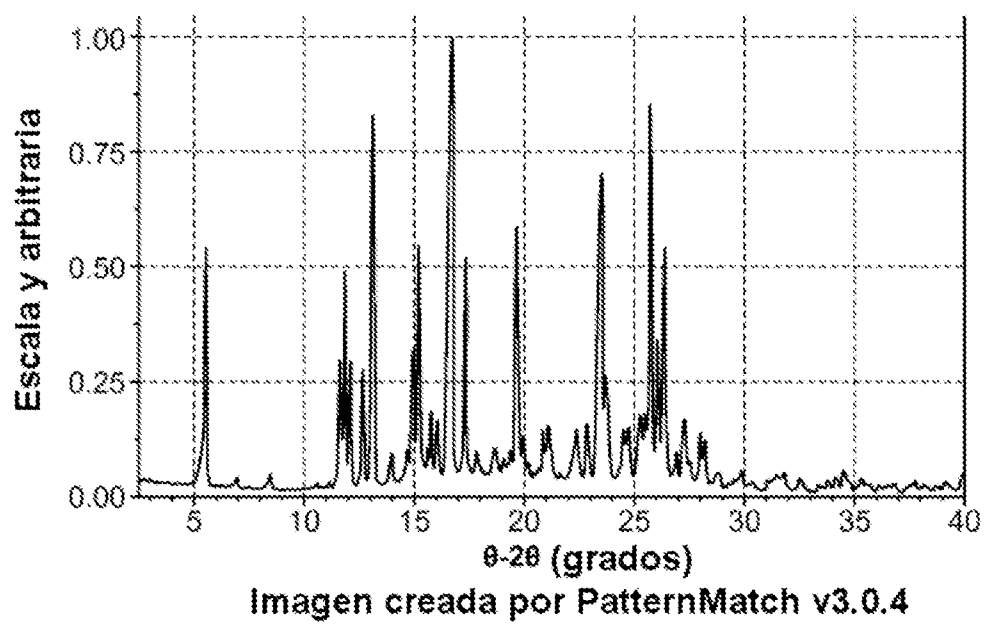


FIG. 7

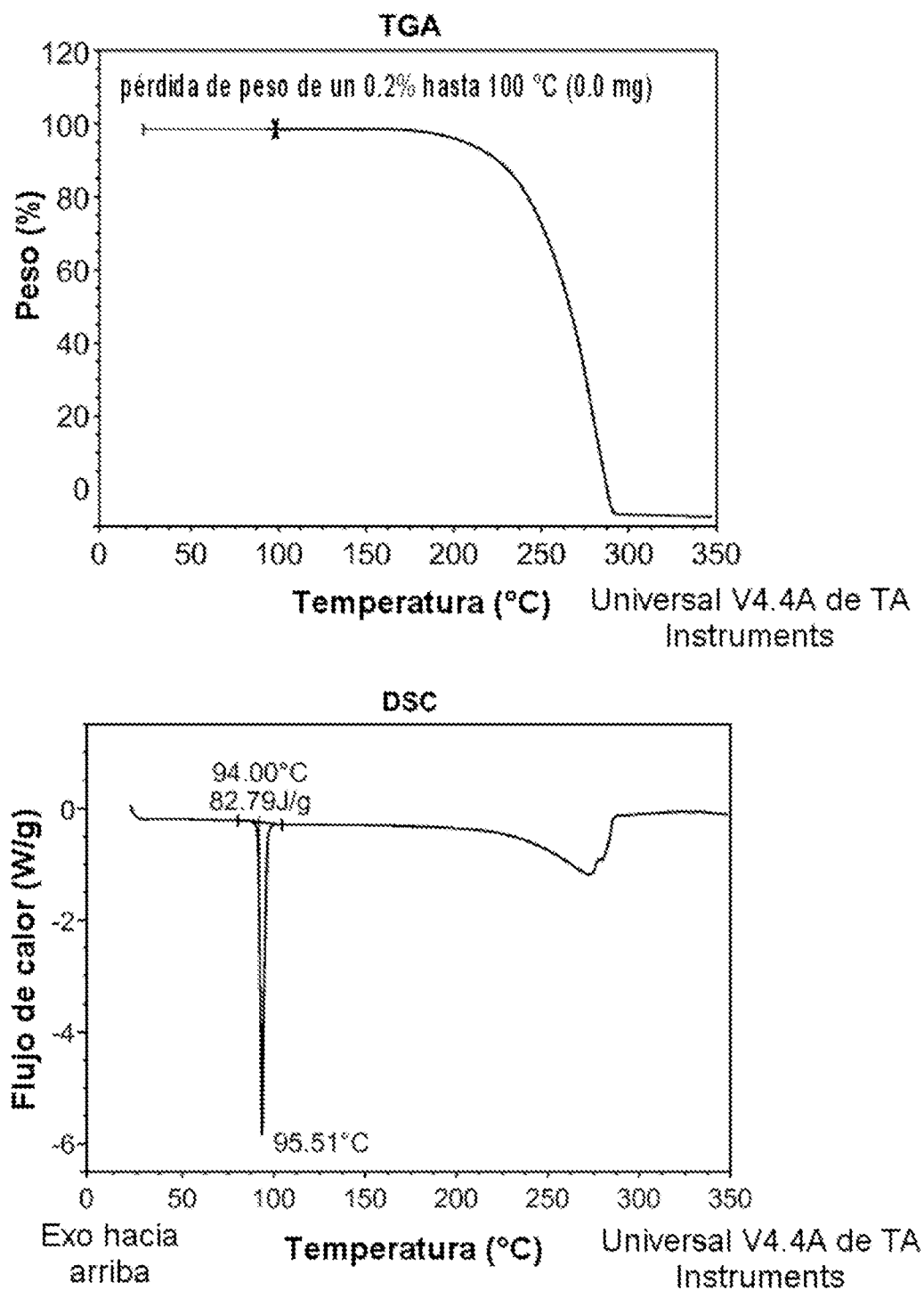


FIG. 8

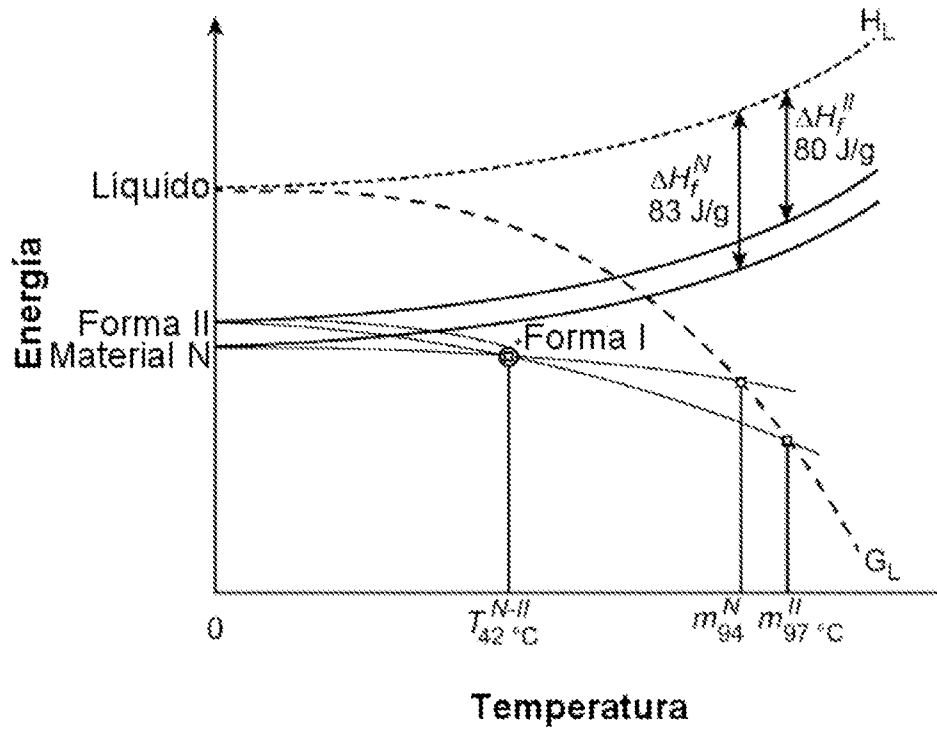


FIG. 9

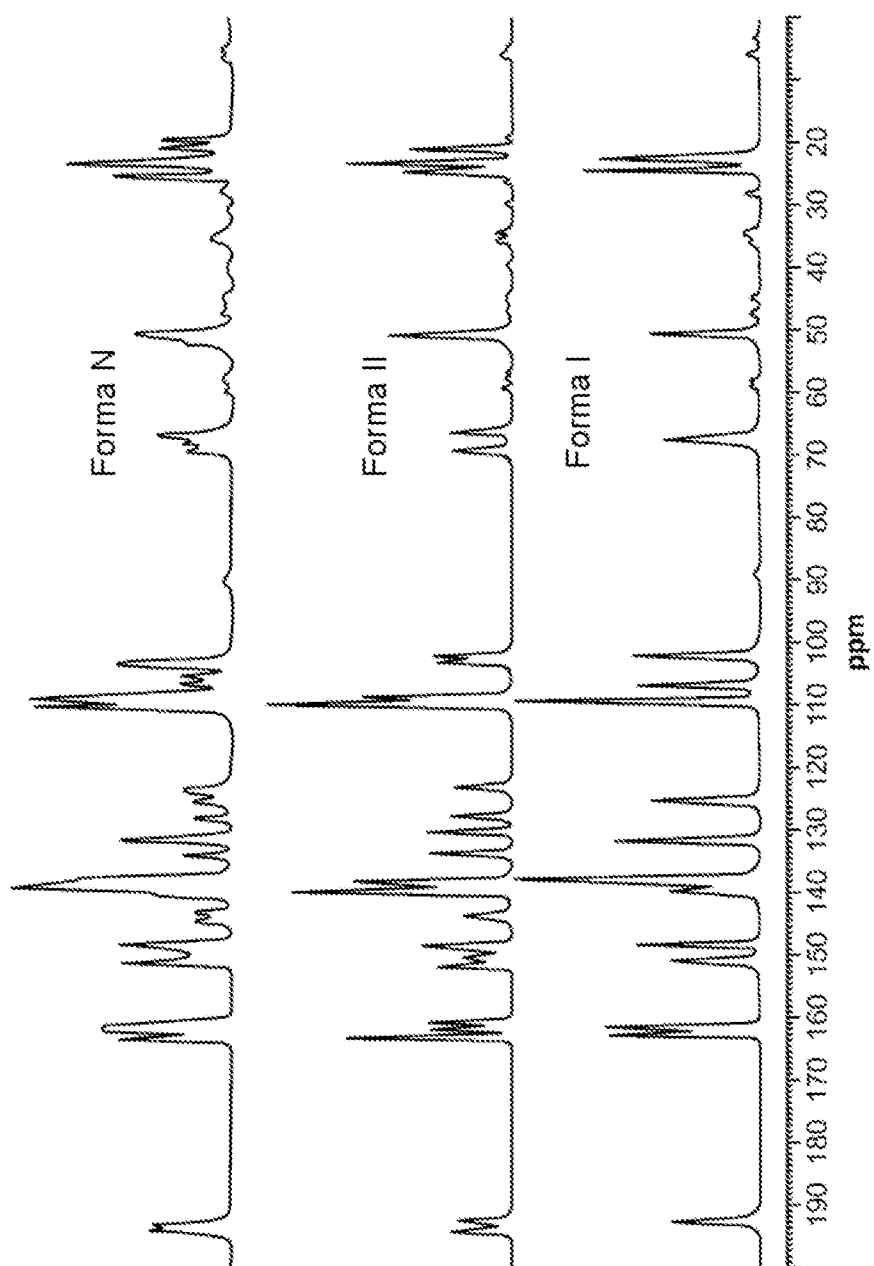


FIG. 10

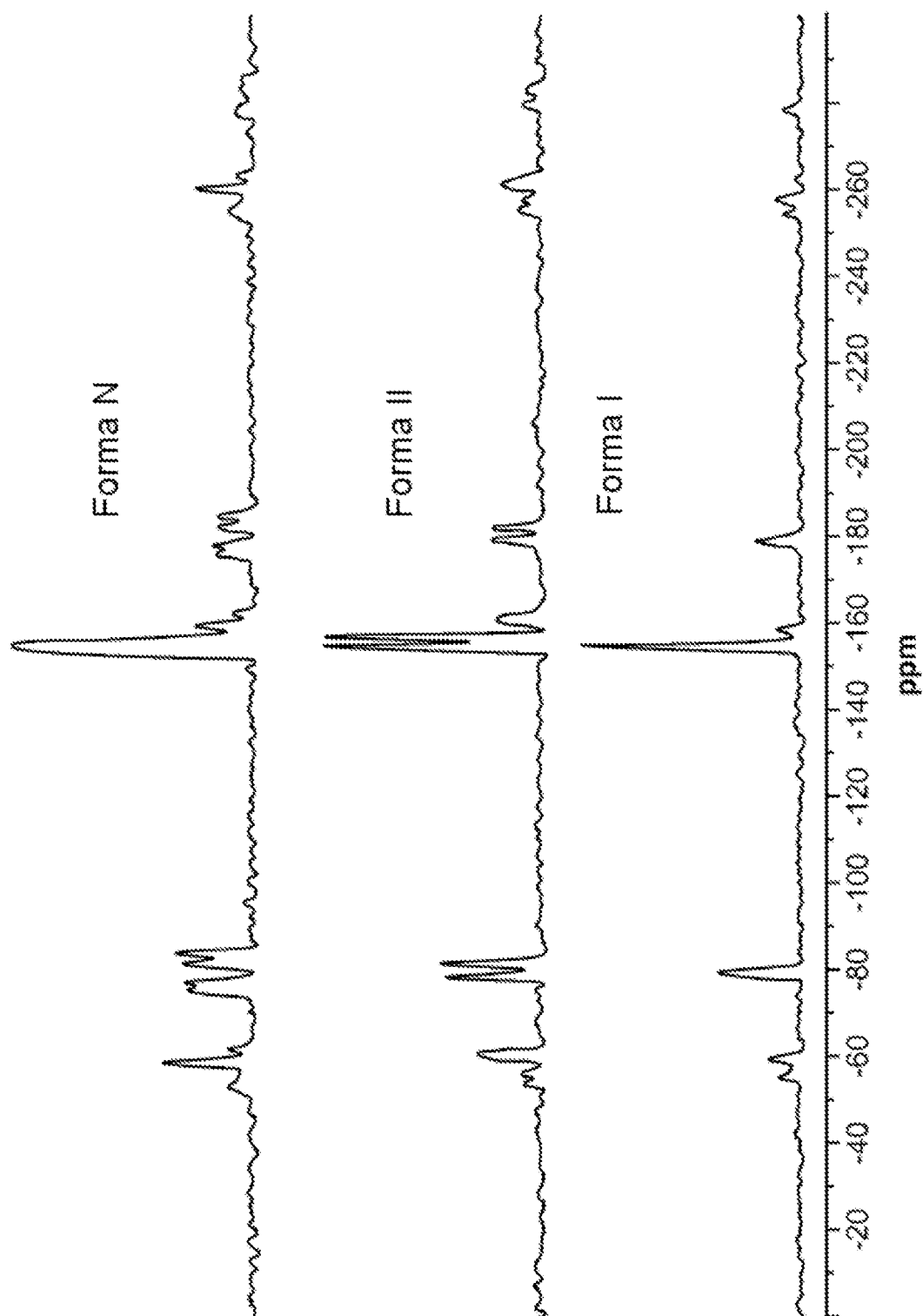


FIG. 11

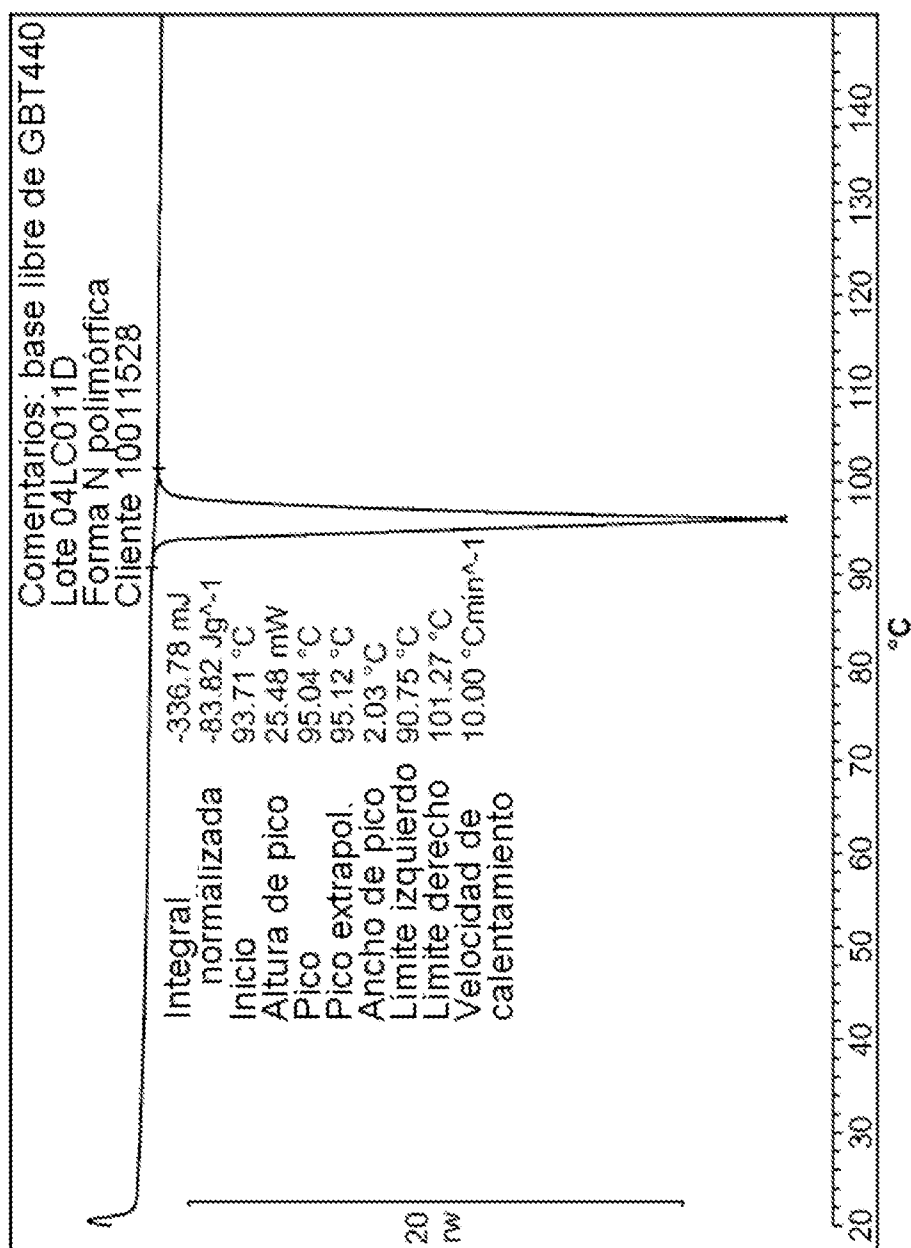


FIG. 12

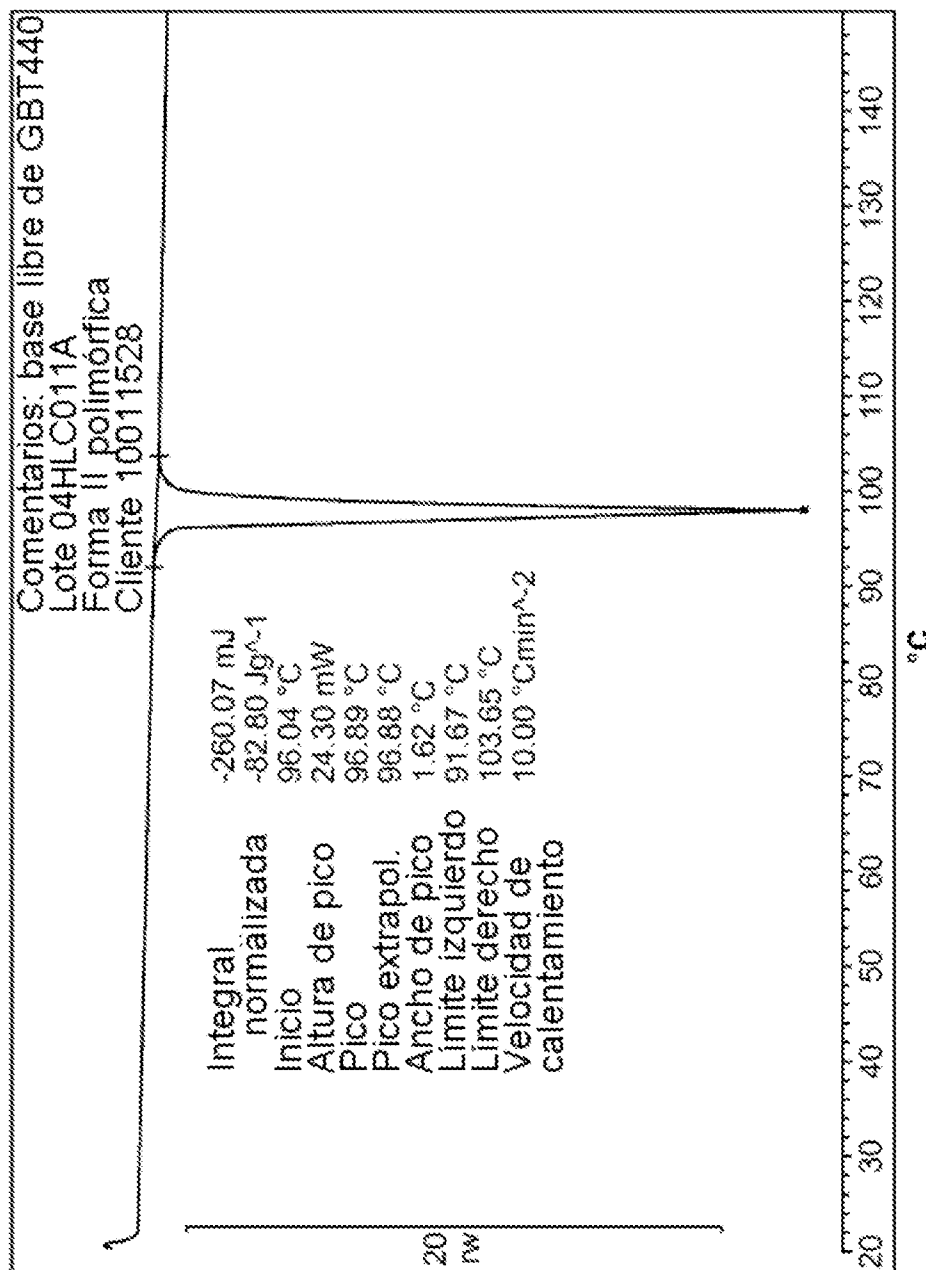


FIG. 13

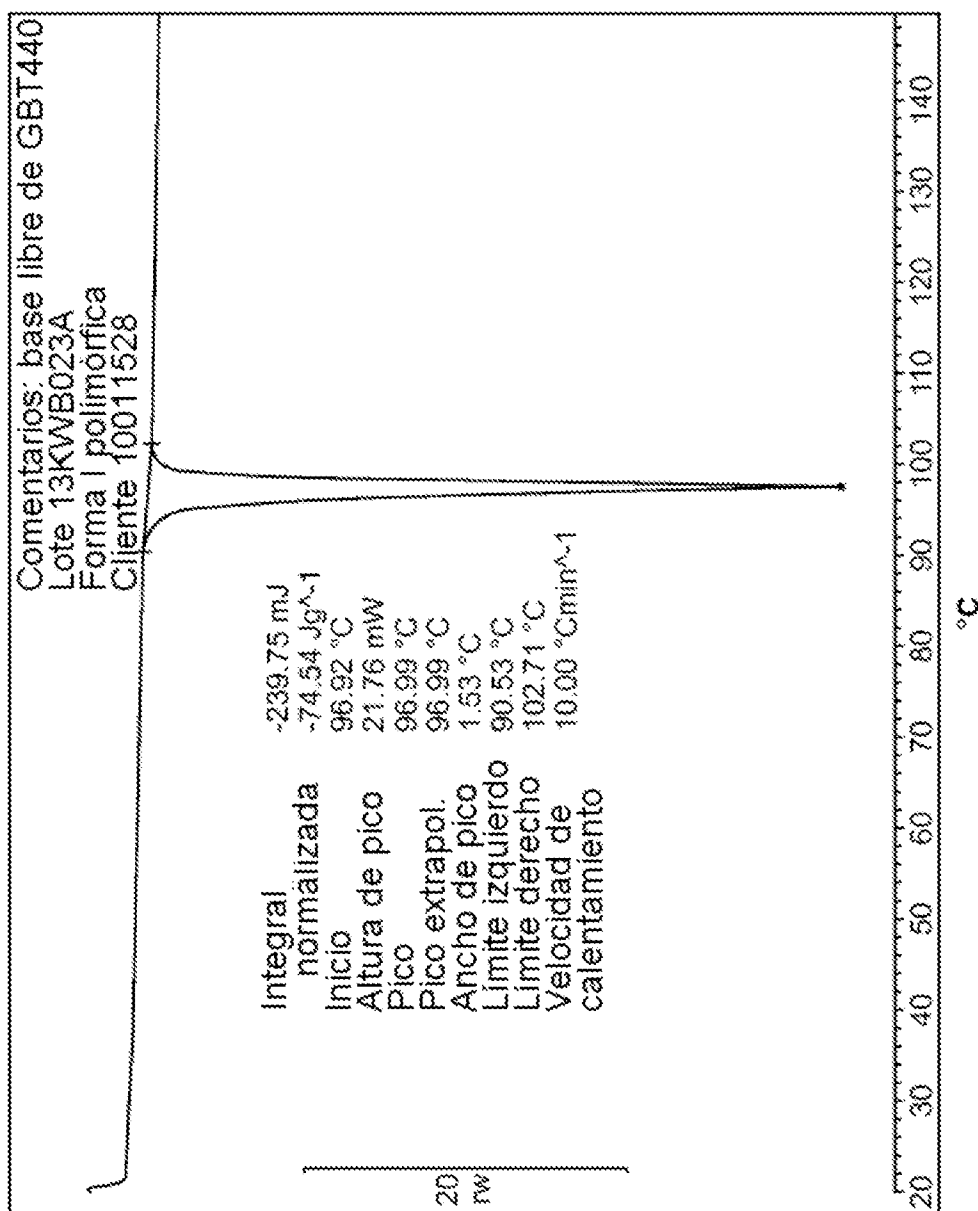


FIG. 14

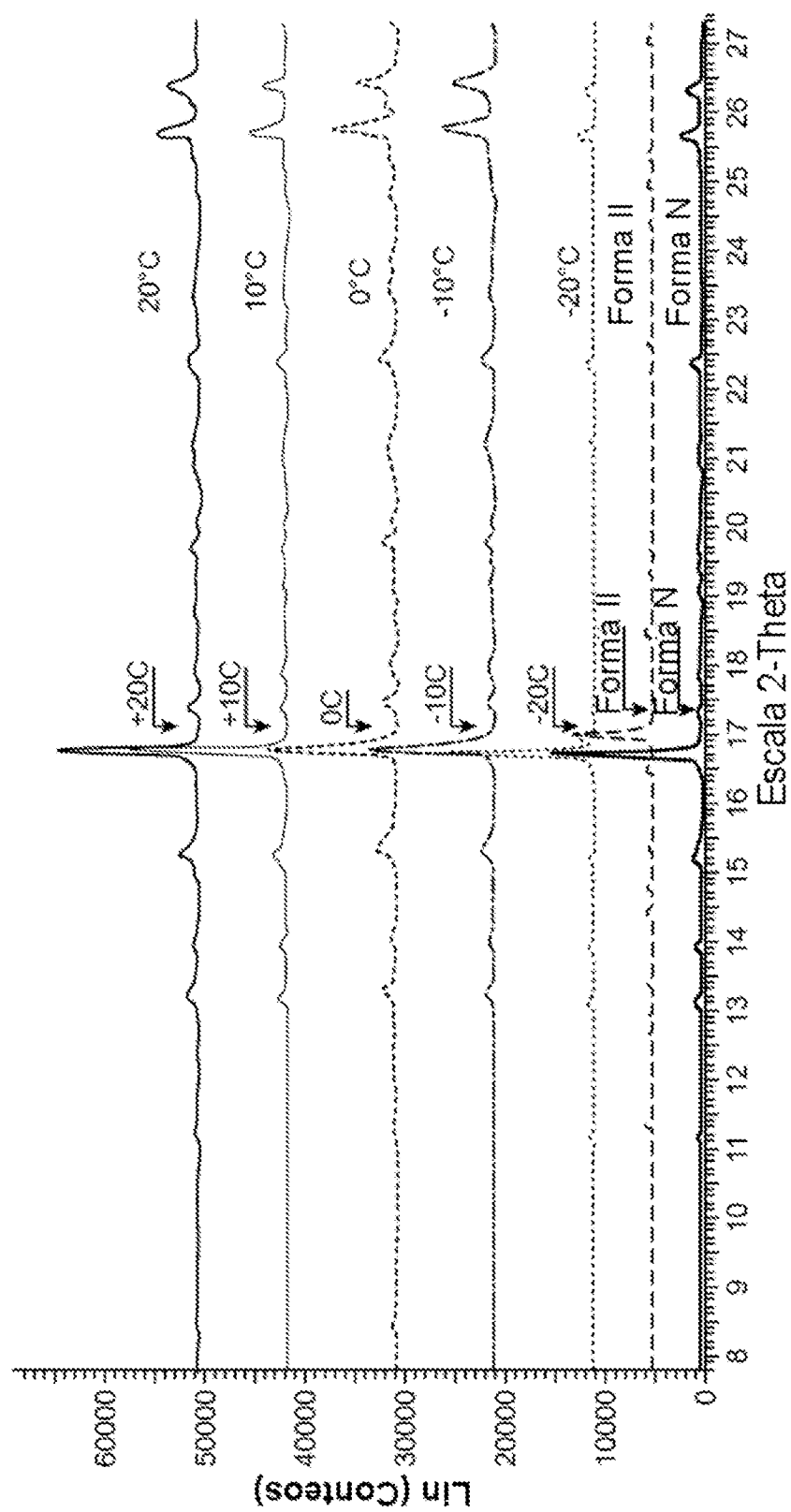
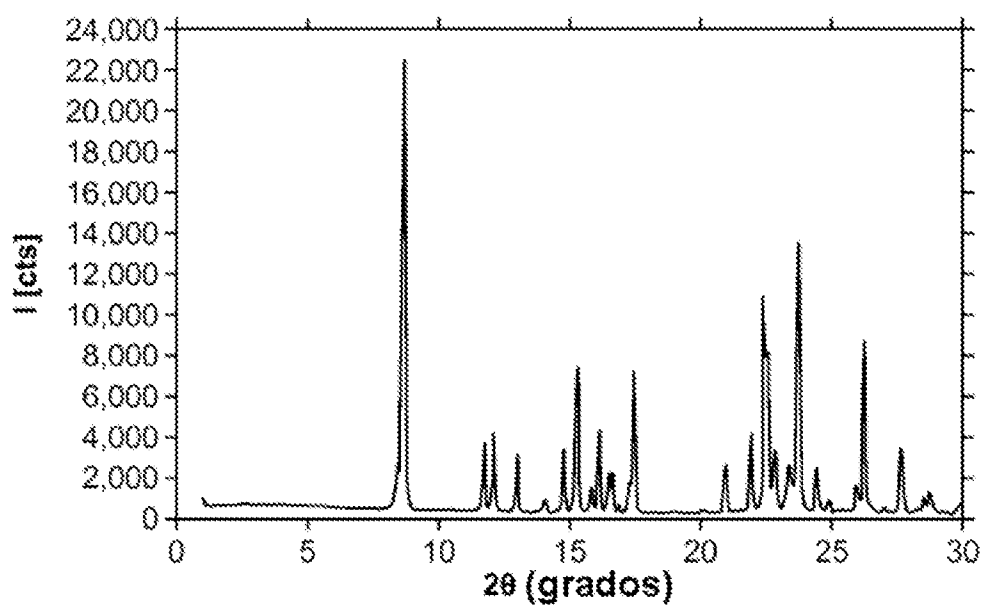
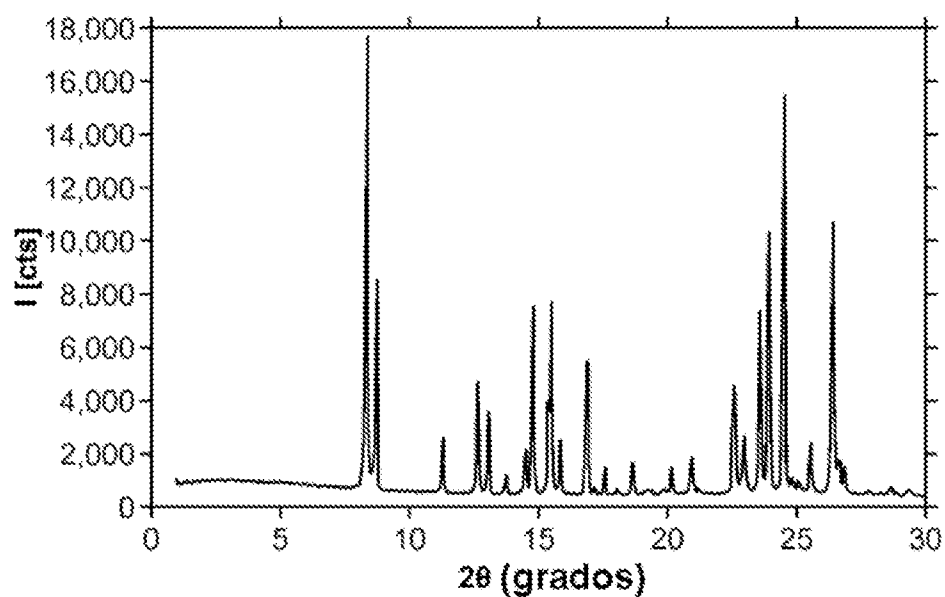


FIG. 15



Tipo de red de Bravais	Triclinica
a [Å]	7.966
b [Å]	11.609
c [Å]	12.382
$\alpha$ [grados]	116.67
$\beta$ [grados]	104.16
$\gamma$ [grados]	94.58
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	968.1
¿Contenido quiral?	Aquiral
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Fuente	Entrada manual

FIG. 16



Tipo de red de Bravais	Triclinica	Triclinica
a [Å]	7.966	7.966
b [Å]	11.726	11.891
c [Å]	11.891	12.031
$\alpha$ [grados]	61.25	121.30
$\beta$ [grados]	86.34	99.19
$\gamma$ [grados]	76.79	93.66
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	946.7	946.6
¿Contenido quiral?	Aquiral	Aquiral
Símbolo de extinción	P -	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Fuente	Entrada manual	Entrada manual

FIG. 17

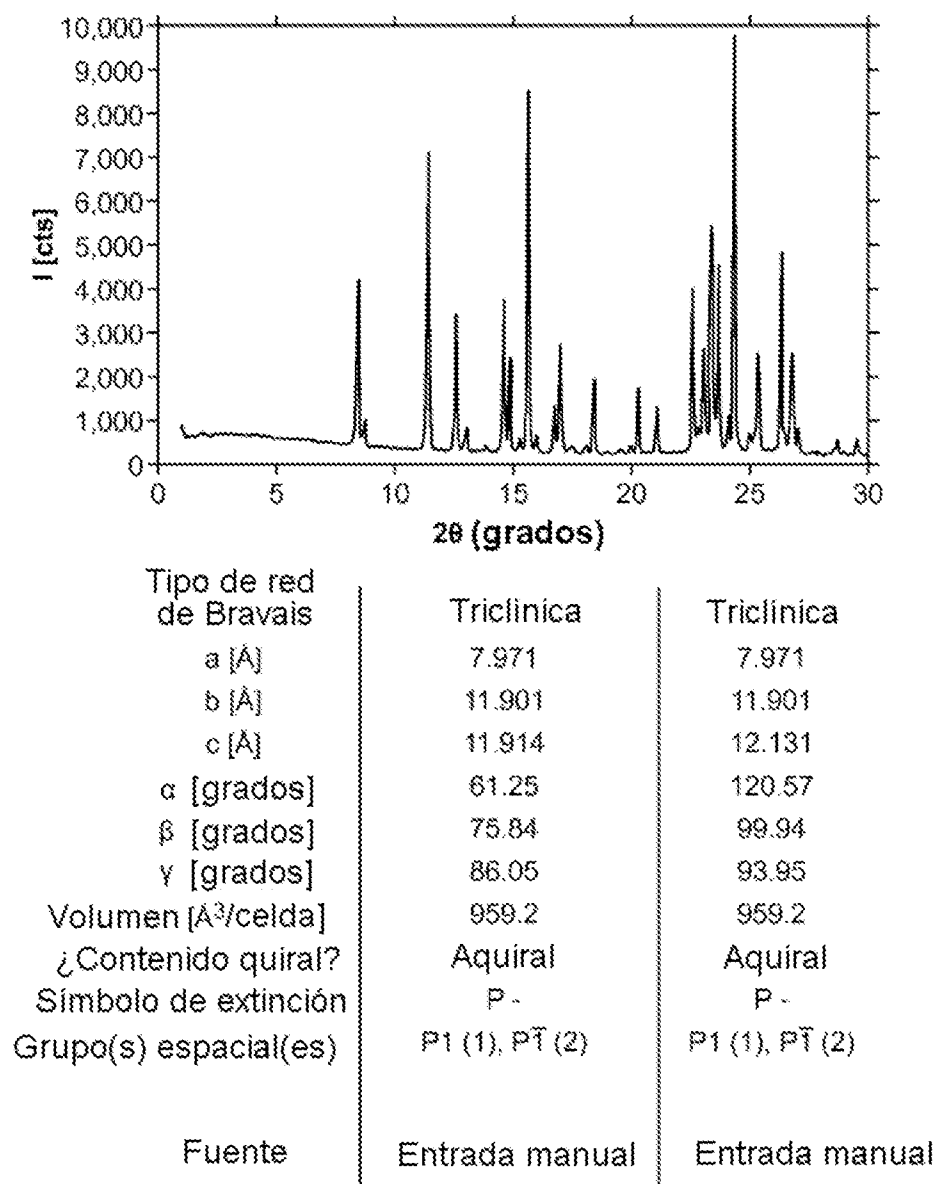
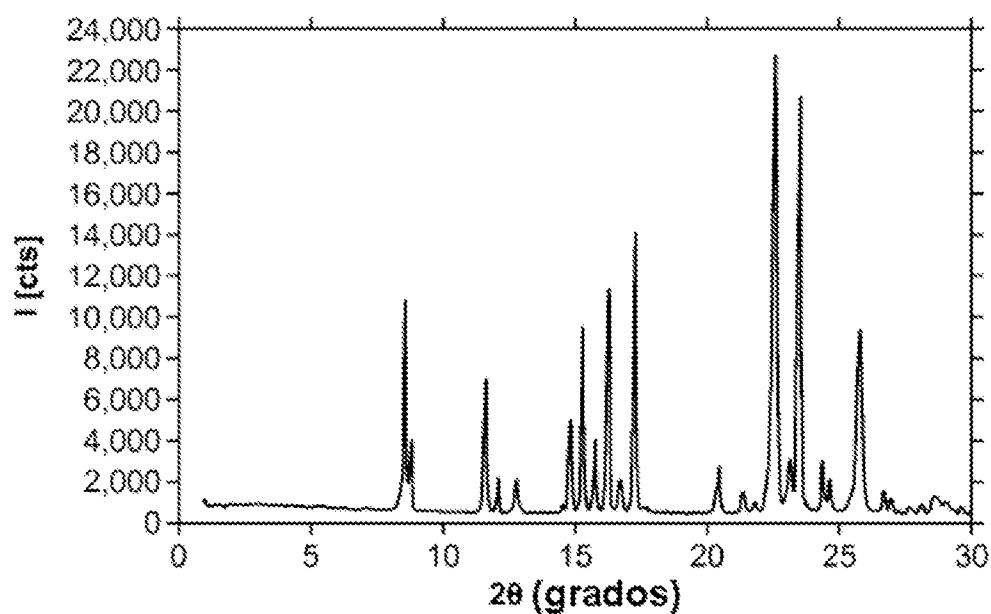
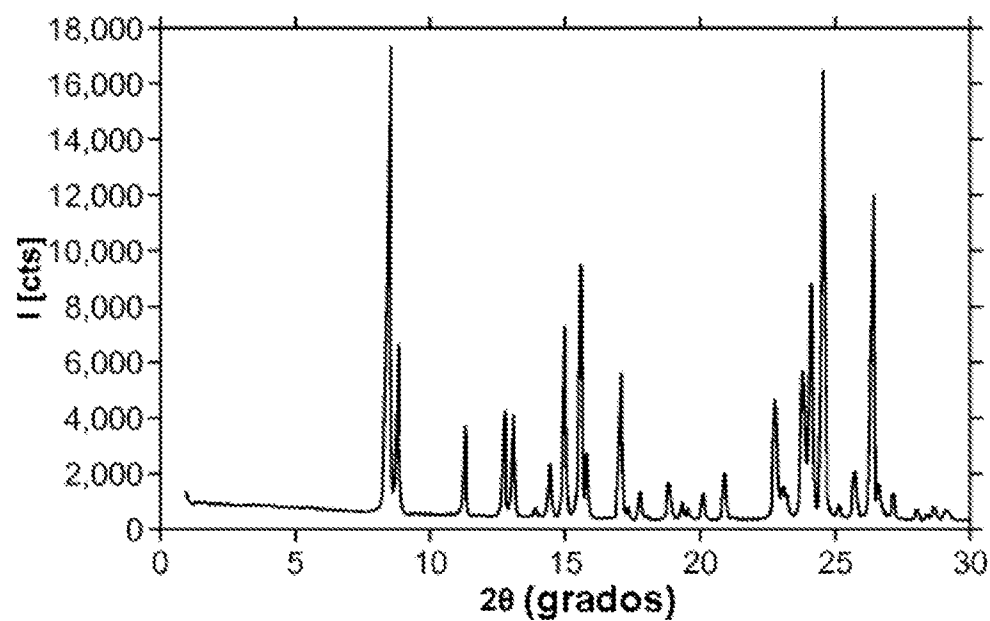


FIG. 18



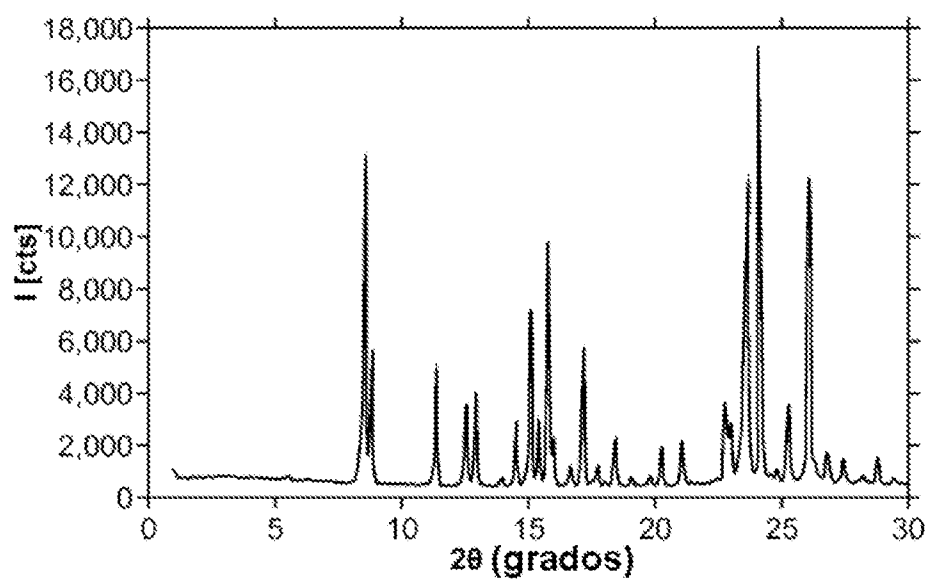
Tipo de red de Bravais	Triclinica
a [Å]	8.011
b [Å]	11.633
c [Å]	12.471
$\alpha$ [grados]	117.30
$\beta$ [grados]	102.75
$\gamma$ [grados]	96.36
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	976.7
¿Contenido quiral?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Fuente	Algoritmo de Triad

FIG. 19



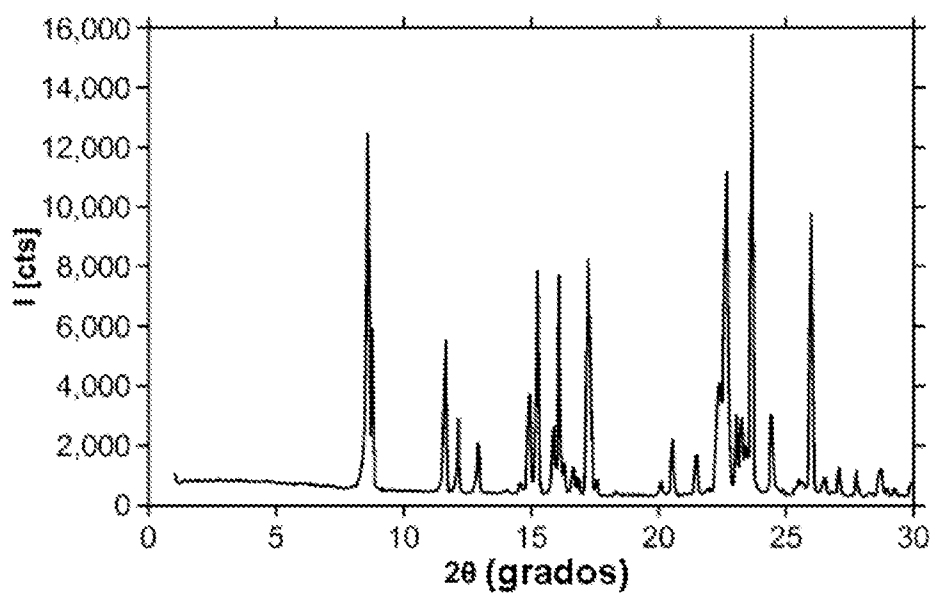
Tipo de red de Bravais	Triclinica	Triclinica
a [Å]	8.005	8.005
b [Å]	11.676	11.812
c [Å]	11.812	11.974
$\alpha$ [grados]	61.30	121.21
$\beta$ [grados]	85.79	98.35
$\gamma$ [grados]	77.10	94.21
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	943.2	943.2
¿Contenido quirál?	Aquiral	Aquiral
Símbolo de extinción	P -	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Fuente	Entrada manual	Entrada manual

FIG. 20



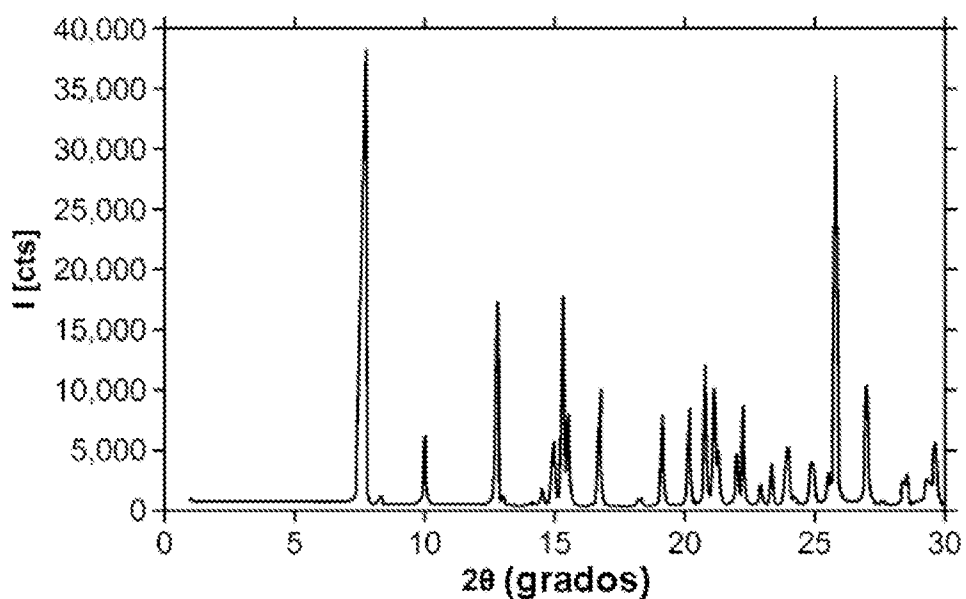
Tipo de red de Bravais	Triclinica	Triclinica
a [Å]	8.067	8.067
b [Å]	11.820	11.820
c [Å]	11.935	12.096
$\alpha$ [grados]	61.22	120.14
$\beta$ [grados]	75.17	99.57
$\gamma$ [grados]	84.93	95.07
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	963.4	963.4
¿Contenido quiral?	Aquiral	Aquiral
Símbolo de extinción	P -	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Fuente	Entrada manual	Entrada manual

FIG. 21



Tipo de red de Bravais	Triclinica
a [Å]	7.976
b [Å]	11.642
c [Å]	12.429
$\alpha$ [grados]	117.58
$\beta$ [grados]	102.82
$\gamma$ [grados]	95.26
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	971.9
¿Contenido quiral?	Aquiral
Símbolo de extinción	P -
Grupo(s) espacial(es)	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)
Fuente	Entrada manual

FIG. 22



Tipo de red de Bravais	Ortorómbica centrada en C	Monoclínica primitiva
a [Å]	13.561	13.801
b [Å]	21.137	13.560
c [Å]	13.790	21.138
$\alpha$ [grados]	90	90
$\beta$ [grados]	90	90.08
$\gamma$ [grados]	90	90
Volumen [Å <sup>3</sup> /celda]	3,952.8	3,955.8
¿Contenido quiral?	No especificado	No especificado
Símbolo de extinción	C c - -	P 1 2 <sub>1</sub> /n 1
Grupo(s) espacial(es)	Ccm2 <sub>1</sub> (36)*, Cc2m (40)*, Cmmm (63)*	P2 <sub>1</sub> /n (14)
Fuente	Algoritmo de Triad	Entrada manual

\* = Entorno de grupos espaciales no convencional

FIG. 23

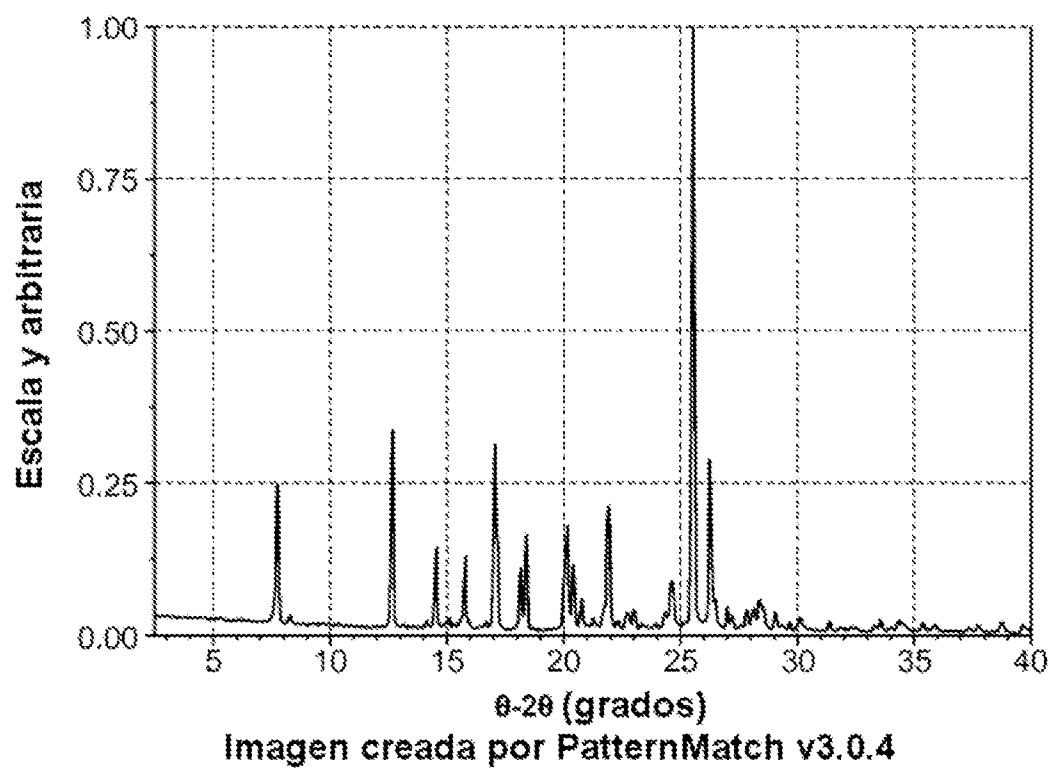


FIG. 24

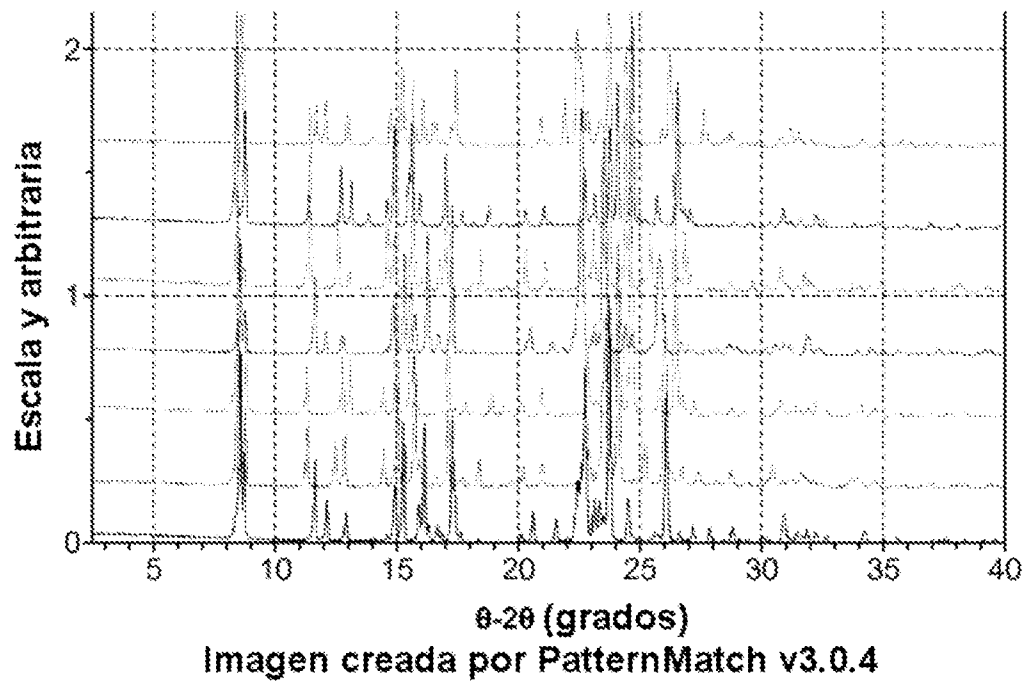


FIG. 25