

FORMAS CRISTALINAS DE UN ESTIMULANTE DE LA GUANILIL CICLASA SOLUBLE (sGC)

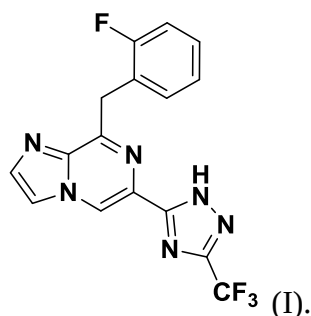
SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud invoca el beneficio de la fecha de presentación, bajo 35 U.S.C. § 119(e), de la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU N°: 62/639.846, presentada el 7 de marzo de 2018, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia.

ANTECEDENTES

La guanilil ciclasa soluble (sGC) es el receptor primario de NO in vivo. Tras la unión a sGC, el NO activa su dominio catalítico y como resultado de ello se produce la conversión de guanosina-5'-trifosfato (GTP) en el mensajero secundario GMPc. A su vez, el nivel aumentado de GMPc modula la actividad de los efectores corriente abajo que incluyen proteína quinasas, fosfodiesterasas (PDE) y canales iónicos. En el cuerpo, el NO es sintetizado a partir de arginina y oxígeno por varias enzimas óxido nítrico sintasa (NOS) y mediante una reducción sucesiva de nitrato inorgánico. La evidencia experimental y clínica indica que las concentraciones reducidas de NO, la biodisponibilidad reducida de NO y/o la capacidad de respuesta al NO producido endógenamente contribuyen en el desarrollo de numerosas enfermedades. Los estimulantes de sGC son agonistas hemo-dependientes de la enzima sGC que funcionan de manera sinérgica con cantidades variables de NO para aumentar su conversión enzimática de GTP a GMPc. Los estimulantes de sGC no están relacionados estructuralmente y se diferencian claramente de otra clase de agonistas hemo-independientes, independientes de NO, del receptor sGC conocidos como activadores de sGC.

Uno de dichos estimulantes de sGC es 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, representado a continuación como un compuesto de la Fórmula (I):



Persiste la necesidad de formas de este compuesto que sean cristalinas y que por lo demás presenten las propiedades físicas apropiadas para la administración de este compuesto al paciente.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En la presente se provee una nueva forma cristalina A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

5 En la presente también se provee una nueva forma cristalina B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

En la presente también se provee un nuevo hidrato cristalino 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

En la presente también se provee un nuevo hidrato cristalino 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

10 En la presente también se provee un nuevo hidrato cristalino 3 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

En la presente también se provee un nuevo solvato de etanol cristalino de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

15 En la presente también se provee un nuevo solvato de metanol cristalino de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

En la presente también se provee un nuevo solvato de metiletilcetona cristalino de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

En la presente también se provee un nuevo solvato de diclorometano cristalino de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

20 En la presente también se provee un nuevo solvato de acetonitrilo cristalino de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

Además, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, métodos para su elaboración y usos de las mismas para el
25 tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales resulta deseable un aumento de la concentración de óxido nítrico (NO) o un aumento de la concentración de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) o de ambos, o un aumento de la expresión de la vía del NO, tales como, por ejemplo, enfermedades del SNC.

Además, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden la
30 forma cristalina B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, métodos para su elaboración y usos de las mismas para el tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales resulta deseable un aumento de la concentración de óxido nítrico (NO) o un aumento de la concentración de guanosina 3',5'-

monofosfato cíclico (GMPc) o de ambos, o un aumento de la expresión de la vía del NO, tales como, por ejemplo, enfermedades del SNC.

Además, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden el hidrato cristalino 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, métodos para su elaboración y usos de las mismas para el tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales resulta deseable un aumento de la concentración de óxido nítrico (NO) o un aumento de la concentración de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) o de ambos, o un aumento de la expresión de la vía del NO, tales como, por ejemplo, enfermedades del SNC.

Además, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden el hidrato cristalino 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, métodos para su elaboración y usos de las mismas para el tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales resulta deseable un aumento de la concentración de óxido nítrico (NO) o un aumento de la concentración de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) o de ambos, o un aumento de la expresión de la vía del NO, tales como, por ejemplo, enfermedades del SNC.

Además, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden el hidrato cristalino 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, métodos para su elaboración y usos de los mismos para el tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales resulta deseable un aumento de la concentración de óxido nítrico (NO) o un aumento de la concentración de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) o de ambos, o un aumento de la expresión de la vía del NO, tales como, por ejemplo, enfermedades del SNC (por ejemplo, mal de Alzheimer y demencia mixta).

Además, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un solvato de etanol cristalino, un solvato de metanol cristalino, un solvato de metiletilcetona cristalino, un solvato de diclorometano cristalino o un solvato de acetonitrilo cristalino de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, métodos para su elaboración y usos de las mismas para el tratamiento de diversas enfermedades, en las cuales resulta deseable un aumento de la concentración de óxido nítrico (NO) o un aumento de la concentración de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) o de ambos, o un aumento de la expresión de la vía del NO, tales como, por ejemplo, enfermedades del SNC.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La Figura 1A representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

5 La Figura 1B representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean.

10 La Figura 2 representa un análisis de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de la Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 3 representa un análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

15 La Figura 4 representa un análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 5A representa un patrón de XRPD de la Forma B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

20 La Figura 5B representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean.

La Figura 6 representa un análisis de DSC de la Forma B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

25 La Figura 7 representa un análisis de TGA de la Forma B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 8A representa un patrón de XRPD del hidrato 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

30 La Figura 8B representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean.

La Figura 9 representa un análisis de DSC del hidrato 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 10 representa un análisis de TGA del hidrato 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

5 La Figura 11A es un patrón de XRPD del hidrato 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

La Figura 11B representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean.

La Figura 12 es un análisis de DSC del hidrato 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

15 La Figura 13 es un análisis de TGA del hidrato 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 14A es un patrón de XRPD del hidrato 2 de la 8-(3-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

20 La Figura 14B representa un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del hidrato 3 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean.

La Figura 15 es un análisis de DSC del hidrato 3 de la 8-(3-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

25 La Figura 16 es un análisis de TGA del hidrato 3 de la 8-(3-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 17 es un patrón de XRPD del solvato de etanol de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

30 La Figura 18 es un análisis de TGA del solvato de etanol de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 19 es un patrón de XRPD del solvato de metanol de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

La Figura 20 es un análisis de TGA del solvato de metanol de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 21 es un patrón de XRPD del solvato de metiletilcetona de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

La Figura 22 es un patrón de XRPD del solvato de diclorometano de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

La Figura 23 es un análisis de TGA del solvato de diclorometano de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 24 es un patrón de XRPD del solvato de acetonitrilo de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

La Figura 25 es un análisis de TGA del solvato de acetonitrilo de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

La Figura 26 es un patrón de XRPD del solvato de acetato de etilo de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, obtenido a temperatura ambiente en modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover.

La Figura 27 es un análisis de TGA del solvato de acetato de etilo de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

Cuando se usa solo, el término “Forma A” se refiere a la Forma polimórfica cristalina A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Los términos “Forma A”, “Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” y “forma cristalina A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” se utilizan indistintamente. Los términos “Forma A”, “Forma A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” y “forma cristalina A de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” pretenden incluir una sola forma anhidra de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina como la forma libre. La Forma A se puede caracterizar, por ejemplo, mediante XRPD solamente o mediante XRPD en combinación con cualquiera de uno o más entre DSC, DVS y TGA.

Cuando se usa solo, el término “Forma B” se refiere a la Forma polimórfica cristalina B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Los términos “Forma B”, “Forma B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” y “forma cristalina B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” se utilizan indistintamente. Los términos “Forma B”, “Forma B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” y “forma cristalina B de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” pretenden incluir una sola forma anhidra de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina como una forma libre. La Forma B se puede caracterizar, por ejemplo, mediante XRPD solamente o mediante XRPD en combinación con cualquiera de uno o más entre DSC y TGA.

Cuando se usa solo, el término “Hidrato 1” se refiere al Hidrato polimórfico cristalino 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Los términos “Hidrato 1”, “Hidrato cristalino 1” e “Hidrato cristalino 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se utilizan indistintamente. Los términos “Hidrato 1”, “Hidrato 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” y “Hidrato cristalino 1 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” pretenden incluir una sola forma hidratada de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina como una forma libre. El Hidrato 1 se puede caracterizar, por ejemplo, mediante XRPD solamente o mediante XRPD en combinación con cualquiera de uno o más entre DSC y TGA.

Cuando se usa solo, el término “Hidrato 2” se refiere al Hidrato polimórfico cristalino 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Los términos “Hidrato 2”, “Hidrato cristalino 2” e “Hidrato cristalino 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se utilizan indistintamente. Los términos “Hidrato 2”, “Hidrato 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” y “Hidrato cristalino 2 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” pretenden incluir una sola forma hidratada de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina como una forma libre. El Hidrato 2 se puede caracterizar, por ejemplo, mediante XRPD solamente o mediante XRPD en combinación con cualquiera de uno o más entre DSC y TGA.

Cuando se usa solo, el término “Hidrato 3” se refiere al Hidrato polimórfico cristalino 3 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Los términos “Hidrato 3”, “Hidrato cristalino 3” e “Hidrato cristalino 3 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se utilizan indistintamente. Los términos “Hidrato 3”, “Hidrato 3 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” e “Hidrato cristalino 3 de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina” pretenden incluir una sola forma hidratada de la 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina como una forma libre. El Hidrato 3 se puede caracterizar, por ejemplo, mediante XRPD solamente o mediante XRPD en combinación con cualquiera de uno o más entre DSC y TGA.

Según se usa en la presente, el término “Forma” como en Forma A y Forma B se refiere a un aducto sólido cristalino que solamente contiene 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (es decir, el compuesto de la Fórmula (I)).

Según se usa en la presente, el término "cristalino" se refiere a un sólido que tiene una estructura cristalina en donde las moléculas individuales tienen una configuración química cerrada regular altamente homogénea.

El término “anhidro”, según se usa en la presente, significa que la forma cristalina no comprende sustancialmente agua en la red cristalina, por ejemplo, menos de un 1% en peso determinado mediante Karl Fisher (KF), o menos de un 1% en peso determinado con otro análisis cuantitativo.

Según se usa en la presente, el término “solvato”, como en solvato de etanol cristalino, solvato de metanol cristalino, solvato de metiletilcetona cristalino, solvato de diclorometano cristalino y solvato de acetonitrilo cristalino, se refiere a un aducto sólido cristalino que contiene un compuesto de la Fórmula (I) y cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un solvente incorporado en la estructura cristalina. Las técnicas conocidas por un especialista en el arte para determinar la cantidad de solvente presente incluyen, por ejemplo, HPLC, LCMS, GC, TGA, ¹H RMN, etc.

Según se usa en la presente, el término “Hidrato”, como en Hidrato 1, Hidrato 2 e Hidrato 3, se refiere a un aducto sólido cristalino que contiene un compuesto de la Fórmula (I) y cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de agua incorporada en la estructura cristalina. Las técnicas conocidas por un especialista en el arte para determinar la cantidad de agua presente incluyen, por ejemplo, TGA y KF.

El ordenamiento en estado sólido de los sólidos se puede determinar mediante técnicas estándar conocidas en el arte, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC) o análisis gravimétrico térmico (TGA). Los sólidos amorfos también se pueden diferenciar de los sólidos cristalinos por ejemplo, mediante birrefringencia usando microscopía de luz polarizada. Los sólidos amorfos consisten en disposiciones desordenadas de moléculas y no tienen una red cristalina distinguible.

La intensidad relativa se calcula como una relación entre la intensidad pico del pico de interés y la intensidad pico del pico mayor. En determinadas formas de realización, la intensidad relativa de los picos puede variar debido a la orientación preferida de la muestra. La orientación preferida en el espécimen afecta las intensidades de varias reflexiones de modo que algunas son más intensas y otras menos intensas en comparación con lo que se podría esperar de un espécimen completamente aleatorio. En general, la morfología de muchas partículas cristalinas tiende a dar un espécimen que presenta algún grado de orientación preferida en el soporte del espécimen. Esto es particularmente evidente en el caso de cristales tipo aguja o en placas cuando la reducción del tamaño resulta en agujas o plaquetas más finas.

En determinadas formas de realización, los patrones de XRPD se obtienen a temperatura ambiente en la modalidad de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos X se operó a un voltaje de 40 kV y una corriente de 40 mA con un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). La muestra de polvo se colocó en un soporte de bajo nivel basal. Los datos se integraron subsiguientemente sobre un rango de $5,000^\circ - 45,000^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,020^\circ$ y se fusionó en un patrón continuo. Como alternativa, los patrones de XRPD se obtienen a temperatura ambiente en la modalidad de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel^{1D}. El generador de rayos X se opera a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). La muestra de polvo se coloca en un soporte de nivel basal cero. Los datos se integran subsiguientemente sobre un rango de $4,0^\circ - 40,0^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,026^\circ$ y se fusionan en un patrón continuo.

En algunas formas de realización, la Forma A es por lo menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% pura. La pureza de la Forma A se determina dividiendo el peso de la Forma A del compuesto de la Fórmula (I) en una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (I) sobre el peso total del compuesto de la Fórmula (I) en la composición.

En algunas formas de realización, la Forma B es por lo menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% pura. La pureza de la Forma B se determina dividiendo el peso de la Forma B del compuesto de la Fórmula (I) en una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (I) sobre el peso total del compuesto de la Fórmula (I) en la composición.

En algunas formas de realización, el Hidrato 1 es por lo menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% puro. La pureza del Hidrato 1 se determina dividiendo el peso del Hidrato 1 del compuesto de la Fórmula (I) en una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (I) sobre el peso total del compuesto de la Fórmula (I) en la composición.

En algunas formas de realización, el Hidrato 2 es por lo menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% puro. La pureza del Hidrato 2 se determina dividiendo el peso del Hidrato 2 del compuesto de la Fórmula (I) en una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (I) sobre el peso total del compuesto de la Fórmula (I) en la composición.

En algunas formas de realización, el Hidrato 3 es por lo menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% puro. La pureza del Hidrato 3 se determina dividiendo el peso del Hidrato 3 del compuesto de la Fórmula (I) en una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (I) sobre el peso total del compuesto de la Fórmula (I) en la composición.

En algunas formas de realización, el solvato de etanol cristalino, el solvato de metanol cristalino, el solvato de metiletilcetona cristalino, el solvato de diclorometano cristalino o el solvato de acetonitrilo cristalino es por lo menos un 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% puro. La pureza del solvato de etanol cristalino, del solvato de metanol cristalino, del solvato de metiletilcetona cristalino, del solvato de diclorometano cristalino o del solvato de acetonitrilo cristalino se determina dividiendo el peso del solvato de etanol cristalino, del solvato de metanol cristalino, del solvato de metiletilcetona cristalino, del solvato de diclorometano cristalino o del solvato de acetonitrilo cristalino del compuesto de la Fórmula

(I) en una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (I) por el peso total del compuesto de la Fórmula (I) en la composición.

DESCRIPCIÓN DE EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Las formas cristalinas que se divulgan en la presente solicitud, por ejemplo, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2 y el Hidrato 3, presentan numerosas ventajas y permiten resolver los problemas asociados con el solvato de acetato de etilo de la Fórmula (I) que se describe en la Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/US2017/049834, tal como una gran estabilidad y conveniencia para aplicaciones farmacéuticas. En particular, la Forma A y la Forma B son más estables que el solvato de acetato de etilo. Además, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2 y el Hidrato 3 son todos adecuados para uso farmacéutico, en tanto el solvato de acetato de etilo es incompatible con una formulación para usar en humanos. Otras ventajas que se pueden mencionar incluyen propiedades farmacocinéticas favorables, facilidad de aislamiento, reproducibilidad del proceso, conveniencia para un proceso de fabricación a gran escala, etc.

Se comprenderá que a efectos comparativos se permite una cierta variabilidad en la posición de los picos con respecto a los enumerados más adelante para la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2 y el Hidrato 3 y en las Tablas 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, tal como $\pm 0,2$ grados dos theta. En una forma de realización particular, la variación para un pico dado es de $\pm 0,2$ grados dos theta.

En un aspecto, la presente divulgación provee forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, y $15,0^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$, y $25,8^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$, y $25,8^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al

menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, 15,0°, 17,6°, 19,1°, 20,2°, y 21,6°. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, 15,0°, 17,6°, 19,1°, 20,2°, y 21,6°. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 4,9°, 7,0°, 8,3°, 10,6°, 11,1°, 14,3°, 15,0°, 15,9°, 16,7°, 17,6°, 18,2°, 19,1°, 19,7°, 20,2°, 21,6°, 23,2°, 24,9°, 25,8°, 27,1°, 28,2°, 28,8°, 29,9°, 30,8°, 32,1°, y 33,1°. En otra alternativa la forma cristalina A se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 4,9°, 7,0°, 8,3°, 10,6°, 11,1°, 14,3°, 15,0°, 15,9°, 16,7°, 17,6°, 18,2°, 19,1°, 19,7°, 20,2°, 21,6°, 23,2°, 24,9°, 25,8°, 27,1°, 28,2°, 28,8°, 29,9°, 30,8°, 32,1°, y 33,1°. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para la forma cristalina A tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 1A.

En otro aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 1A.

En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito en la presente. En una forma de realización, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 8,3°, 8,5°, 11,3°, 15,0°, 15,2°, y 19,3°. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 8,5°, 11,3°, 15,0°, 15,2°, 16,2°, 17,0°, 17,8°, 19,3°, 19,9°, 21,6°, 22,0°, y 22,2°. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 8,5°, 11,3°, 15,0°, 15,2°, 16,2°, 17,0°, 17,8°, 19,3°, 19,9°, 21,6°, 22,0°, y 22,2°. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez

picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 5,0°, 7,0°, 7,2°, 8,3°, 8,5°, 10,4°, 10,8°, 11,3°, 12,4°, 14,2°, 14,4°, 14,6°, 15,0°, 15,2°, 16,2°, 17,0°, 17,8°, 18,5°, 19,3°, 19,9°, 20,3°, 21,6°, 22,0°, 22,2°, 22,6°, 22,9°, 23,4°, 24,2°, 25,1°, 25,7°, 25,9°, 26,4°, 27,4°, 28,4°, 29,0°, 29,6°, 30,1°, 30,2°, 31,0°, 31,8°, 32,2°, 33,3°, 33,7°, 36,2°, y 36,7°.

- 5 En otra alternativa la forma cristalina A se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 5,0°, 7,0°, 7,2°, 8,3°, 8,5°, 10,4°, 10,8°, 11,3°, 12,4°, 14,2°, 14,4°, 14,6°, 15,0°, 15,2°, 16,2°, 17,0°, 17,8°, 18,5°, 19,3°, 19,9°, 20,3°, 21,6°, 22,0°, 22,2°, 22,6°, 22,9°, 23,4°, 24,2°, 25,1°, 25,7°, 25,9°, 26,4°, 27,4°, 28,4°, 29,0°, 29,6°, 30,1°, 30,2°, 31,0°, 31,8°, 32,2°, 33,3°, 33,7°, 36,2°, y 36,7°. En algunas formas de realización, los picos descritos
- 10 precedentemente para la forma cristalina A tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 1B.

- 15 En otro aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 1B.

- En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 2. En particular, la forma cristalina A se caracteriza por
- 20 temperatura de fusión de DSC de 195° C $\pm$ 2° C.

En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 3.

- 25 En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón DVS que es sustancialmente igual al patrón DVS mostrado en la FIG. 4.

- En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o
- 30 al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, y 15,0°; opcionalmente junto con uno, dos o tres de los parámetros de TGA, DSC, DVS mencionados precedentemente para la forma A. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de

rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$, y $25,8^\circ$ opcionalmente junto con uno, dos o tres de los parámetros de TGA, DSC, DVS mencionados precedentemente para la forma A.

En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, y $19,3^\circ$; opcionalmente junto con uno, dos o tres de los parámetros de TGA, DSC, DVS mencionados precedentemente para la forma A. De manera alternativa, la forma cristalina A se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $19,3^\circ$, $19,9^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$, y $22,2^\circ$ opcionalmente junto con uno, dos o tres de los parámetros de TGA, DSC, DVS mencionados precedentemente para la forma A.

En un aspecto, la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, y $21,6^\circ$ opcionalmente junto con uno, dos o tres de los parámetros de TGA, DSC, DVS mencionados precedentemente para la forma A.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$, y $21,0^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$, y $27,6^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$, y $27,6^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete,

al menos ocho, o al menos nueve, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, y $23,9^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, y $23,9^\circ$. En otra alternativa la forma cristalina B se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $24,2^\circ$, $25,0^\circ$, $25,6^\circ$, $26,7^\circ$, $27,6^\circ$, y $29,6^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para la forma cristalina B tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 5A.

En otro aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 2A.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito en la presente. En una forma de realización, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, y $21,2^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $9,1^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, $21,2^\circ$, $22,9^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $27,8^\circ$, $30,0^\circ$. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $9,1^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, $21,2^\circ$, $22,9^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $27,8^\circ$, $30,0^\circ$. En otra alternativa la forma cristalina B se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,5^\circ$, $9,1^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,6^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,2^\circ$, $18,5^\circ$, $20,4^\circ$, $21,2^\circ$, $22,1^\circ$, $22,6^\circ$, $22,9^\circ$, $23,5^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $25,2^\circ$, $25,7^\circ$, $25,9^\circ$, $26,8^\circ$, $27,1^\circ$, $27,8^\circ$, $28,8^\circ$, $29,4^\circ$, $29,7^\circ$, $30,0^\circ$, $31,1^\circ$, $31,6^\circ$, $32,3^\circ$, $33,5^\circ$, $34,0^\circ$, $35,2^\circ$, $35,7^\circ$, $36,8^\circ$, y $38,0^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para la forma cristalina B tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 5B.

En otro aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 2B.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 6. En particular, la forma cristalina B se caracteriza por temperatura de transición de fase DSC de $177^{\circ}\pm 2^{\circ}$ C y de fusión a 195° C $\pm 2^{\circ}$ C.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 7.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,9^{\circ}$, $12,2^{\circ}$, $13,6^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, y $21,0^{\circ}$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para la forma B. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,9^{\circ}$, $12,2^{\circ}$, $13,6^{\circ}$, $14,5^{\circ}$, $15,7^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,7^{\circ}$, $21,0^{\circ}$, $22,7^{\circ}$, $23,9^{\circ}$, $25,0^{\circ}$, $26,7^{\circ}$, y $27,6^{\circ}$ opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para la forma B.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $13,8^{\circ}$, $16,0^{\circ}$, $17,4^{\circ}$, $18,0^{\circ}$, $18,5^{\circ}$, y $21,2^{\circ}$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para la forma B. De manera alternativa, la forma cristalina B se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $9,1^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $12,4^{\circ}$, $13,8^{\circ}$, $14,8^{\circ}$, $16,0^{\circ}$, $17,4^{\circ}$, $18,0^{\circ}$, $18,5^{\circ}$, $21,2^{\circ}$, $22,9^{\circ}$, $24,1^{\circ}$, $24,5^{\circ}$, $27,8^{\circ}$, $30,0^{\circ}$, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para la forma B.

En un aspecto, la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 8,9°, 12,2°, 13,6°, 14,5°, 15,7°, 17,2°, 21,0°, 22,7°, y 23,9°, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para la forma B.

En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 11,5°, 15,2°, 17,0°, 17,7°, y 18,3°. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, o al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 11,5°, 15,2°, 17,0°, y 18,3°. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 11,5°, 13,5°, 15,2°, 17,0°, 17,7°, 18,3°, 19,1°, 22,1°, 23,1°, 23,3°, 24,2°, 24,9°, y 29,4°. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 11,5°, 13,5°, 15,2°, 17,0°, 17,7°, 18,3°, 19,1°, 22,1°, 23,1°, 23,3°, 24,2°, 24,9°, y 29,4°. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 11,5°, 13,5°, 17,0°, 17,7°, 18,3°, 22,1°, 23,1°, 23,3°, 24,2°, 24,9°, y 29,4°. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 11,5°, 13,5°, 17,0°, 17,7°, 18,3°, 22,1°, 23,1°, 23,3°, 24,2°, 24,9°, y 29,4°. En otra alternativa el hidrato cristalino 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 9,1°, 11,5°, 13,5°, 15,2°, 17,0°, 17,7°, 18,3°, 19,1°, 20,1°, 22,1°, 23,1°, 23,3°, 24,2°, 24,9°, 25,4°, 26,7°, 27,5°, 29,4°, 29,9°, 30,6°, y 33,5°. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el hidrato cristalino 1 tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 8A.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 3A.

En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema

Panalytical Empyrean descrito en la presente. En una forma de realización, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $11,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $23,3^\circ$, y $25,1^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, o al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $11,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $23,3^\circ$, y $25,1^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $9,4^\circ$, $11,7^\circ$, $13,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$, $24,4^\circ$, $25,1^\circ$, $29,6^\circ$, y $30,1^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $9,4^\circ$, $11,7^\circ$, $13,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$, $24,4^\circ$, $25,1^\circ$, $29,6^\circ$, y $30,1^\circ$. En otra alternativa el hidrato cristalino 1 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,8^\circ$, $9,4^\circ$, $11,7^\circ$, $12,2^\circ$, $13,7^\circ$, $14,0^\circ$, $15,5^\circ$, $16,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $19,4^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$, $23,6^\circ$, $24,4^\circ$, $25,1^\circ$, $25,6^\circ$, $27,0^\circ$, $27,7^\circ$, $28,6^\circ$, $29,6^\circ$, $30,1^\circ$, $30,9^\circ$, $32,2^\circ$, $33,6^\circ$, $34,0^\circ$, $35,0^\circ$, $37,6^\circ$, y $38,9^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el hidrato cristalino 1 tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 8B.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 3B.

En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 9. En particular, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por dos eventos endotérmicos en el análisis DSC a $58^{\circ}\pm 2^{\circ}$ C, $92^{\circ}\pm 2^{\circ}$ C, y fusión a 195° C $\pm 2^{\circ}$ C.

5 En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 10.

En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o
10 al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $11,5^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $17,0^{\circ}$, $17,7^{\circ}$, y $18,3^{\circ}$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 1. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al
15 menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $11,5^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $17,0^{\circ}$, $17,7^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,1^{\circ}$, $22,1^{\circ}$, $23,1^{\circ}$, $23,3^{\circ}$, $24,2^{\circ}$, $24,9^{\circ}$, y $29,4^{\circ}$ opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 1.

En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o
20 al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $11,7^{\circ}$, $15,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}$, $18,5^{\circ}$, $23,3^{\circ}$, y $25,1^{\circ}$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 1. De manera alternativa, el hidrato cristalino 1 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de
25 difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $9,4^{\circ}$, $11,7^{\circ}$, $13,7^{\circ}$, $15,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}$, $18,5^{\circ}$, $22,3^{\circ}$, $23,3^{\circ}$, $24,4^{\circ}$, $25,1^{\circ}$, $29,6^{\circ}$, y $30,1^{\circ}$, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 1.

En un aspecto, el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al
30 menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $11,5^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $17,0^{\circ}$, $17,7^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $22,1^{\circ}$, $23,1^{\circ}$, $23,3^{\circ}$, $24,2^{\circ}$, $24,9^{\circ}$, y $29,4^{\circ}$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 1. En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-

il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al

5 menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, y $21,9^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-

fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, o al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, y $18,7^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2

10 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$, y $27,4^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$,

15 $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$, y $27,4^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $18,7^\circ$, $21,2^\circ$, $24,6^\circ$, y $27,4^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,4^\circ$, $18,7^\circ$, $21,2^\circ$, $24,6^\circ$, y $27,4^\circ$. En otra alternativa el hidrato cristalino 2 se caracteriza por

20 picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $9,0^\circ$, $10,4^\circ$, $14,9^\circ$, $15,5^\circ$, $17,8^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$, $27,4^\circ$, $28,0^\circ$, $29,5^\circ$, $31,0^\circ$, $31,7^\circ$, $32,6^\circ$, y $34,5^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el hidrato cristalino 2 tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

25 En otro aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 11A.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente

30 los picos de la Tabla 4A.

En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito en la presente. En una forma de realización, el hidrato

cristalino 2 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, y $27,6^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, o al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, y $27,6^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$, y $29,8^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$, y $29,8^\circ$. En otra alternativa el hidrato cristalino 2 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,3^\circ$, $9,3^\circ$, $10,6^\circ$, $13,2^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $17,1^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $21,0^\circ$, $21,5^\circ$, $22,2^\circ$, $23,0^\circ$, $23,8^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,2^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$, $29,8^\circ$, $31,2^\circ$, $32,0^\circ$, $32,8^\circ$, $34,6^\circ$, $35,1^\circ$, y $36,9^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el hidrato cristalino 2 tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 11B.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 4B.

En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 12. . En particular, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por un evento endotérmico en DSC a $87^\circ \pm 2^\circ \text{C}$, y fusión a $195^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$.

En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 13.

En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $17,8^\circ$, $18,4^\circ$, y $18,7^\circ$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros

de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 2. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$, y $27,4^\circ$ opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 2.

En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, y $27,6^\circ$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 2. De manera alternativa, el hidrato cristalino 2 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$, y $29,8^\circ$, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 2.

En un aspecto, el hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $18,7^\circ$, $21,2^\circ$, $24,6^\circ$, y $27,4^\circ$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, o DSC mencionados precedentemente para el hidrato 2. En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$, y $24,4^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$, y $28,9^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$, y $28,9^\circ$. De manera

alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, o al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $17,6^\circ$, y $22,0^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $17,6^\circ$, y $22,0^\circ$. En otra alternativa el hidrato cristalino 3 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,5^\circ$, $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$, $25,0^\circ$, $26,6^\circ$, $28,9^\circ$, $30,8^\circ$, $33,0^\circ$, y $36,0^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el hidrato cristalino 3 tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 14A.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 5A.

En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito en la presente. En una forma de realización, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,5^\circ$, $13,9^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, y $17,6^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,5^\circ$, $13,9^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,3^\circ$, $23,7^\circ$, y $30,1^\circ$. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,5^\circ$, $13,9^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,3^\circ$, $23,7^\circ$, y $30,1^\circ$. En otra alternativa el hidrato cristalino 3 se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $8,3^\circ$, $8,7^\circ$, $10,5^\circ$, $12,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,9^\circ$, $14,5^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,3^\circ$, $21,1^\circ$, $21,6^\circ$, $22,2^\circ$, $22,6^\circ$, $23,7^\circ$, $24,1^\circ$, $24,7^\circ$, $25,0^\circ$, $25,6^\circ$, $26,2^\circ$, $27,7^\circ$, $28,5^\circ$, $30,1^\circ$, $31,9^\circ$, $34,1^\circ$, $35,0^\circ$, $35,6^\circ$, $37,1^\circ$, y $38,8^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el hidrato cristalino 3 tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 14B.

En otro aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 5B.

En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 15. En particular, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por un evento endotérmico a $64^{\circ}\pm 2^{\circ}$ C, y fusión a 195° C $\pm 2^{\circ}$ C.

En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 16.

En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^{\circ}$, $12,1^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $16,9^{\circ}$, y $24,4^{\circ}$; opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para el hidrato 3. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^{\circ}$, $12,1^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $15,9^{\circ}$, $16,9^{\circ}$, $17,6^{\circ}$, $22,0^{\circ}$, $22,9^{\circ}$, $24,4^{\circ}$, y $28,9^{\circ}$ opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para el hidrato 3.

En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,5^{\circ}$, $13,9^{\circ}$, $15,0^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, y $17,6^{\circ}$, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para el hidrato 3. De manera alternativa, el hidrato cristalino 3 se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,5^{\circ}$, $13,9^{\circ}$, $15,0^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,6^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,1^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $23,7^{\circ}$, y $30,1^{\circ}$, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para el hidrato 3.

En un aspecto, el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre al menos tres, o al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ

5 seleccionados entre 10,3°, 12,1°, 17,6°, y 22,0°, opcionalmente junto con uno o ambos de los parámetros de TGA, y DSC mencionados precedentemente para el hidrato 3.

En un aspecto, el solvato en etanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el solvato en etanol cristalino se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 10,4°, 13,8°, 17,1°, 17,5°, 20,2°, 25,5°, y 30,0°. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el solvato en etanol cristalino tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el solvato en etanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 17.

20 En otro aspecto, el solvato en etanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 6.

En un aspecto, el solvato en etanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 18.

En un aspecto, el solvato en etanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 10,4°, 13,8°, 17,1°, 17,5°, 20,2°, 25,5°, y 30,0°; junto con los parámetros de TGA mencionados precedentemente para el solvato en etanol.

En un aspecto, el solvato en metanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito

en la presente. En una forma de realización, el solvato en metanol cristalino se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete o al menos ocho picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,7^\circ$, $11,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,1^\circ$, $23,0^\circ$, y $24,2^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos

5 precedentemente para el solvato en metanol cristalino tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el solvato en metanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 19.

10 En otro aspecto, el solvato en metanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 7.

En un aspecto, el solvato en metanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es
15 sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 20.

En un aspecto, el solvato en metanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,7^\circ$, $13,8^\circ$, $11,0^\circ$, $14,2^\circ$,
20 $16,2^\circ$, $17,1^\circ$, $23,0^\circ$, y $24,2^\circ$; junto con los parámetros de TGA mencionados precedentemente para el solvato en metanol.

En un aspecto, el solvato en metiletilcetona cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a
25 temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el solvato en metiletilcetona cristalino se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $13,7^\circ$, $17,3^\circ$, $17,8^\circ$, $18,4^\circ$, $21,1^\circ$, $22,8^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$, y $25,1^\circ$.
30 En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el solvato en metiletilcetona cristalino tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el solvato en metiletilcetona cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 21.

5 En otro aspecto, el solvato en metiletilcetona cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 8.

En un aspecto, el solvato en diclorometano cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el solvato en diclorometano cristalino se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 14,4°, 15,7°, 19,7°, 20,9°, 21,8°, 22,7°, y 24,0°. En algunas formas de realización, los picos descritos
10 precedentemente para el solvato en diclorometano cristalino tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el solvato en diclorometano cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 22.

20 En otro aspecto, el solvato en diclorometano cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 9.

En un aspecto, el solvato en diclorometano cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 23.

En un aspecto, el solvato en diclorometano cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre 14,4°, 15,7°, 19,7°, 20,9°, 21,8°, 22,7°, y 24,0°; junto con los parámetros de TGA mencionados precedentemente para el solvato en diclorometano.

En un aspecto, el solvato en acetonitrilo cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo. El patrón de difracción de rayos x en polvo puede obtenerse a

temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito en la presente. En una forma de realización, el solvato en acetonitrilo cristalino se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,6^\circ$, $14,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,7^\circ$, $21,7^\circ$, $25,3^\circ$, y $25,9^\circ$. En algunas formas de realización, los picos descritos precedentemente para el solvato en acetonitrilo cristalino tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

En otro aspecto, el solvato en acetonitrilo cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que es sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 24.

En otro aspecto, el solvato en acetonitrilo cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón XRPD que incluye sustancialmente los picos de la Tabla 10.

En un aspecto, el solvato en acetonitrilo cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 25.

En un aspecto, el solvato en acetonitrilo cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina se caracteriza por al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,6^\circ$, $14,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,7^\circ$, $21,7^\circ$, $25,3^\circ$, y $25,9^\circ$; junto con los parámetros de TGA mencionados precedentemente para el solvato en acetonitrilo.

Debe comprenderse que los valores 2-theta de los patrones de difracción de rayos x en polvo para la forma cristalina A, la forma cristalina B, el hidrato 1, el hidrato 2, el hidrato 3, el solvato en etanol, el solvato en metanol, el solvato en metiletilcetona, el solvato en diclorometano, o el solvato en acetonitrilo pueden variar levemente entre distintos instrumentos y dependiendo de variaciones en la preparación de las muestras y variaciones entre lotes. Por lo tanto, las posiciones de los el picos de XRPD para la forma cristalina A, la forma cristalina B, el hidrato 1, el hidrato 2, el hidrato 3, el solvato en etanol, el solvato en metanol, el solvato en metiletilcetona, el solvato en diclorometano, o el solvato en acetonitrilo no deben considerarse absolutas y pueden variar $\pm 0,2$ grados.

Como se lo utiliza en la presente, “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 1A” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 1B” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 5A” y “sustancialmente igual al

patrón XRPD mostrado en la FIG. 5B” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 8A” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 8B” y

“sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 11A” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 11B” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado

5 en la FIG. 14A” y “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG. 14B” significa que a fines comparativos, al menos 90% de los picos que se muestran en la FIG. 1A, FIG. 1B, FIG. 5A, FIG. 5B, FIG. 8A, FIG. 8B, FIG. 11A, FIG. 11B, FIG. 14A y FIG. 14B están

presentes. Además debe comprenderse que a fines comparativos se permite cierta variabilidad en la posición de los picos con respecto a las mostradas en la FIG. 1A, FIG. 1B FIG. 5A,

10 FIG. 5B, FIG. 8A, FIG. 8B, FIG. 11A, FIG. 11B, FIG. 14A y FIG. 14B, como por ejemplo $\pm 0,2$ grados. De manera similar, “sustancialmente igual al patrón XRPD mostrado en la FIG.

17 (o FIG. 19 o FIG. 21 o FIG. 22 o FIG. 24 o FIG. 26) ” significa que a fines comparativos, al menos 90% de los picos que se muestran en la FIG. 17 (o FIG. 19, FIG. 21, FIG. 22, FIG.

24, o FIG. 26) están presentes. Además debe comprenderse que a fines comparativos se

15 permite cierta variabilidad en la posición de los picos con respecto a las mostradas en la FIG. 17, FIG. 19, FIG. 21, FIG. 22, FIG. 24, FIG. 26, como por ejemplo $\pm 0,2$ grados.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener la forma cristalina A a partir de una

20 mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-

il)imidazo[1,2-a]pirazina, acetato de isopropilo (IPAC) y n-heptano, donde el n-heptano constituye más del 50% en volumen de la composición. En un aspecto, el proceso comprende

agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, IPAC y n-heptano, donde el n-heptano constituye más del 50% en

25 volumen de la composición durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación de la forma cristalina A.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-

30 a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener la forma cristalina A a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-

il)imidazo[1,2-a]pirazina y 100% de n-heptano o ciclohexano. En un aspecto, el proceso

comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina y 100% de n-heptano o ciclohexano durante entre 24 horas

y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación de la forma cristalina A.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener la forma cristalina A a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina y acetato de isopropilo y calentar la mezcla a 45°, inmediatamente diluir la suspensión con n-heptano y se agitar durante 2 horas enfriando lentamente a 20°, y luego agitar durante otras 2 horas a 5°. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación de la forma cristalina A.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar la forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener la forma cristalina B a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A y un solvente seleccionado entre (i) acetato de isopropilo (IPAC), (ii) alcohol isopropílico (IPA); (iii) mezclas IPA/IPAC; (iv) mezclas de IPAC y hexano donde IPAC constituye 50% o más en volumen de la composición, y (v) tetrahidrofurano. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A y un solvente seleccionado entre acetato de isopropilo (IPAC), alcohol isopropílico (IPA); mezclas IPA/IPAC; mezclas de IPAC y hexano donde IPAC constituye 50% o más en volumen de la composición, y tetrahidrofurano durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación de la forma cristalina B.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el hidrato cristalino 1 a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y agua. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y agua durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del hidrato cristalino 1.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el hidrato

cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el hidrato cristalino 1 a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y una mezcla acuosa que contiene polímeros basados en celulosa como por ejemplo metilcelulosa, tensioactivos como por ejemplo Tween 80 y laurilsulfato de sodio, o una combinación de los mismos; u obtener el hidrato cristalino 1 a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y una mezcla acuosa que contiene 10% de solventes orgánicos como por ejemplo alcohol isopropílico. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y una mezcla acuosa que contiene polímeros basados en celulosa como por ejemplo metilcelulosa, tensioactivos como por ejemplo Tween 80 y laurilsulfato de sodio, o una combinación de los mismos; o la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y una mezcla acuosa que contiene 10% de solventes orgánicos como por ejemplo alcohol isopropílico durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del hidrato cristalino 1.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el hidrato cristalino 3 a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y una mezcla de solventes que contiene 50% de agua y 50% de solvente orgánico como por ejemplo alcohol isopropílico. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y una mezcla de solventes que contiene 50% de agua y 50% de solvente orgánico como por ejemplo alcohol isopropílico durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del hidrato cristalino 3.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el solvato en etanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el solvato en etanol cristalino a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y 100% de etanol. En un aspecto, el proceso

comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y etanol durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del solvato en etanol cristalino.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el solvato en metanol cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el solvato en metanol cristalino a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y 100% de metanol. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y metanol durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del solvato en metanol cristalino.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el solvato en metiletilcetona cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el solvato en metiletilcetona cristalino a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y 100% de metiletilcetona. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y metiletilcetona durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del solvato en metiletilcetona cristalino.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el solvato en diclorometano cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el solvato en diclorometano cristalino a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y 100% de diclorometano. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y diclorometano durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del solvato en diclorometano cristalino.

En un aspecto, la presente divulgación provee un proceso para preparar el solvato en

acetonitrilo cristalino de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina. Dicho proceso incluye, por ejemplo, obtener el solvato en acetonitrilo cristalino a partir de una mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y 100% de acetonitrilo. En un aspecto, el proceso comprende agitar la mezcla que comprende 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A o Forma B y en acetonitrilo durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. En un aspecto, los procesos descritos precedentemente resultan en la formación del solvato en acetonitrilo cristalino.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

Las formas polimórficas que se divulgan en la presente (por ejemplo, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo del compuesto de la Fórmula (I)) se pueden formular como composiciones o “formulaciones” farmacéuticas.

Una formulación típica se prepara mediante mezclado de la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo del compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en el arte e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y semejantes. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para el cual se formulará un compuesto de la Fórmula I. En general, los solventes se seleccionan en base a los solventes reconocidos como seguros por los especialistas en el arte (GRAS-Generalmente Reconocido como Seguro) para su administración a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos, tal como agua, y otros solventes no tóxicos que sean solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir otros tipos de excipientes tales como una o más soluciones amortiguadoras, agentes estabilizantes, antiadherentes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, aglutinantes, agentes de suspensión, desintegrantes, rellenos, sorbentes, recubrimientos (por ejemplo, entéricos o

de liberación lenta), conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la Fórmula I o una composición farmacéutica con el mismo) o un auxiliar para la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores comprenden aquellos que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tal como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); proteínas tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tal como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparaginas, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tal como EDTA; azúcares tal como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tal como sodio; complejos de metales (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o agentes tensioactivos no iónicos tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o por polimerización interfacial (por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente), en sistemas de administración de drogas coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en *Remington's: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Edición, University of the Sciences en Filadelfia, Eds., 2005 (de aquí en adelante “Remington’s”).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, según se usa en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que genera la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que es buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que será administrado estará indicado por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima para aliviar, curar o tratar la enfermedad, o uno o más de sus síntomas.

Los términos “administrar”, “administración de” o “administración” con referencia a

un compuesto, una composición o una forma de dosificación de la invención significan introducir el compuesto en el sistema del sujeto o del paciente que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención se provee en combinación con uno o más agentes activos adicionales, se considera que el término “administración” y sus variantes incluyen cada uno la introducción concurrente y/o sucesiva del compuesto y los demás agentes activos.

Las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar por vía sistémica o local, por ejemplo, por vía oral (que incluye, pero en un sentido no taxativo, formas de dosificación sólidas incluyendo cápsulas duras o blandas (por ejemplo, cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos sublinguales, obleas, pastillas y gránulos; y formas de dosificación líquidas incluyendo, pero en un sentido no taxativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, mediante inhalación (por ejemplo con un aerosol, gas, inhalador, nebulizador o semejantes), en el oído (por ejemplo, usando gotas óticas), por vía tópica (por ejemplo, usando cremas, geles, inhalantes, linimentos, lociones, ungüentos, parches, pastas, polvos, soluciones, aerosoles, parches transdérmicos, etc.), por vía oftálmica (por ejemplo, con gotas oftálmicas, geles oftalmológicas, ungüentos oftalmológicos), por vía rectal (por ejemplo, usando enemas o supositorios), por vía nasal, bucal, vaginal (por ejemplo, usando lluvias, dispositivos intrauterinos, supositorios vaginales, anillos vaginales o comprimidos, etc.), mediante gotas óticas, mediante un reservorio implantado o semejantes, o por vía parenteral dependiendo de la severidad y el tipo de enfermedad bajo tratamiento. Según se usa en la presente, el término “parenteral” incluye, pero en un sentido no taxativo, una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formulaciones de un compuesto para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tales

como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. Los comprimidos
5 pueden ser formulaciones sin recubrimiento o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas, que incluyen microencapsulamiento, para enmascarar un sabor desagradable o para demorar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y de esa manera proveer una acción sostenida por un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material que proporcione una demora en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o
10 diestearato de glicerilo solo o con una cera. Se puede emplear un material para enmascarar el sabor soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener los diluyentes inertes que se usan comúnmente en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico,
15 alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden
20 incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes.

Las composiciones orales (ya sean sólidas o líquidas) también pueden incluir excipientes y adyuvantes tales como agentes dispersantes o humectantes, tal como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de
25 alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno y sorbitán); agentes emulsionantes y de suspensión, tales como
30 carboximetilcelulosa de sodio, croscarmellosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes; y/o uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tal como

sucrosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por medio de un aerosol nasal o mediante inhalación. Estas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica, y se pueden
5 preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales. Las formulaciones adecuadas para una administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de entre 0,1 y 500 micrones (inclusive partículas en un
10 rango de entre 0,1 y 500 micrones en incrementos en micrones tales como 0,5, 1, 30, 35 micrones, etc.) que se administran mediante una inhalación rápida por el pasaje nasal o mediante inhalación por la boca para así alcanzar los sacos alveolares.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden administrar por vía tópica, en especial cuando el blanco del tratamiento incluye áreas u
15 órganos accesibles fácilmente mediante una aplicación tópica, que incluyen enfermedades de ojos, oídos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas apropiadas para cada una de estas áreas u órganos son fáciles de preparar. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o solución amortiguadora de pH que pudiera ser necesario.

20 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento apropiado, que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para una administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, en un sentido no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y
25 agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una loción o una crema apropiada, que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos apropiados incluyen, pero en un sentido no taxativo, un aceite mineral, monoestearato de sorbitan, polisorbato 60, ésteres de cetilo, cera, alcohol cetílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

30 Como alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base cremosa de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base cremosa puede incluir un alcohol polihidroxílico, o sea que tenga dos o más grupos hidroxilos tal como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (inclusive PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, deseablemente, un

compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones preparadas usando un compuesto de la Fórmula I se puede constituir a partir de ingredientes conocidos y de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante (también conocido como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. Se puede incluir un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizante. En algunas formas de realización, el emulsionante incluye tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes, con o sin estabilizantes, forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Los emulgentes y estabilizantes de emulsiones adecuados para usar en la formulación de un compuesto de la Fórmula I incluyen TweenTM-60, SpanTM-80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que ofrecen la ventaja adicional de proveer una administración controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden obtener disolviendo o dosificando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden utilizar mejoradores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímeros o gel.

Para un uso oftalmológico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en una solución salina estéril isotónica con el pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en una solución salina estéril con el pH ajustado, con o sin un conservante, tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftalmológicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento, tal como vaselina. Para un tratamiento oftalmológico o en otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se pueden aplicar como un ungüento o crema tópica que contiene uno o más ingredientes activos en una cantidad que comprende, por ejemplo, entre 0,075 y 20% p/p. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de parafina o de ungüento miscible en agua.

Las composiciones para una administración rectal o vaginal preferiblemente son

supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos que se describen en la presente con excipientes o vehículos no irritantes apropiados tales como manteca de cacao, cera de abejas, polietilenglicol o una cera para supositorios que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y que por lo tanto se van a fundir en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo. Otras formulaciones adecuadas para una administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

Las formas inyectables estériles de las composiciones que se describen en la presente (por ejemplo, para una administración parenteral) pueden comprender una suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte, usando agentes de dispersión, humectantes y de suspensión apropiados (inclusive aquellos que se describieron en el párrafo precedente). El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para usar por vía parenteral, por ejemplo como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que se pueden emplear se pueden mencionar agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite fijo no irritante, inclusive mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son de utilidad en la preparación de inyectables, así como también los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, en especial en sus versiones polioxietiladas, o un aceite mineral tal como parafina líquida. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o un dispersante de un alcohol de cadena larga, tales como carboximetilcelulosa, o agentes dispersantes similares, que comúnmente se usan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad, que se usan comúnmente en la elaboración de formas sólidas o líquidas farmacéuticamente aceptables, o de otras formas de dosificación, también se pueden usar para las formulaciones inyectables. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes como por ejemplo aquellos que se mencionaron antes, y agentes saborizantes para proveer un preparado oral de sabor aceptable. Estas composiciones se pueden conservar mediante adición de un

antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

En otro aspecto, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo del compuesto de la Fórmula (I) se puede formular como una composición veterinaria que comprende un vehículo para veterinaria. Los vehículos veterinarios son materiales útiles a los fines de administrar la composición y pueden comprender materiales sólidos, líquidos o gaseosos que por lo demás sean inertes. En el arte de la veterinaria son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o cualquier otra ruta deseada.

10 *MÉTODOS TERAPÉUTICOS*

En otro aspecto, la invención también provee un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar, sola o en una terapia combinada, una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo del compuesto de la Fórmula (I) a dicho sujeto; en donde la enfermedad será aquella que se puede ver beneficiada por la estimulación con sGC o por un aumento de la concentración de NO o GMPc o ambos, o por un aumento de la expresión de la vía NO. La invención también provee un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar, sola o como una terapia combinada, una composición farmacéutica que comprende la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo al sujeto o una forma de dosificación que comprende dicha composición farmacéutica, en donde la enfermedad será aquella que se puede ver beneficiada por la estimulación con sGC o por un aumento de la concentración de NO o GMPc o ambos, o por un aumento de la expresión de la vía del NO.

En algunas formas de realización, los compuestos que se divulgan aquí son estimulantes de sGC que pueden ser de utilidad en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una biodisponibilidad y/o sensibilidad reducida indeseable al NO, tales como las enfermedades asociadas con condiciones de estrés oxidativo o de estrés nitrosactivo.

Una concentración aumentada de GMPc conduce a vasodilatación, inhibición de la agregación y adhesión plaquetarias, efectos antihipertensivos, efectos antirremodelación, efectos antiapoptóticos, efectos antiinflamatorios, efectos antifibróticos, efectos metabólicos

y efectos de transmisión de señales neuronales. Por lo tanto, los estimulantes de sGC se pueden usar para tratar y/o prevenir un rango de enfermedades.

Las enfermedades o los trastornos específicos que se pueden tratar y/o prevenir mediante la administración de un estimulante de sGC de la invención (por ejemplo, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo), incluyen pero en un sentido no taxativo:

alfa-beta-lipoproteinemia, acalasia (por ejemplo, acalasia esofágica), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), capsulitis adhesiva, trastornos del aprendizaje y la memoria relacionados con la edad, pérdida de memoria relacionada con la edad, alcoholismo, alopecia o pérdida del cabello, mal de altura, mal de Alzheimer (incluida la enfermedad pre-Alzheimer, mal de Alzheimer leve a moderada y mal de Alzheimer moderada a grave), esclerosis lateral amiotrófica (ALS o enfermedad de Lou Gehrig), fisuras anales, aneurisma, angina (por ejemplo, angina de pecho estable o inestable, angina variante, angina de Prinzmetal, angina microvascular), ansiedad o trastornos de ansiedad, aciduria arginosuccínica, trombosis arterial y venosa, artritis, síndrome de Asperger, asma y enfermedades asmáticas, ataxia, telangiectasia, aterosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis asociada con una lesión endotelial, adhesión y agregación de plaquetas y monocitos, proliferación o migración de la musculatura lisa), vaginitis atrófica, trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), autismo y trastornos del espectro del autismo, hiperplasia prostática benigna (BPH) o hipertrofia o agrandamiento, trastorno bipolar, obstrucción de la salida de la vejiga, síndrome de dolor de vejiga (BPS), blefaritis, alteraciones del metabolismo óseo y de carbohidratos, curación ósea (por ejemplo, curación ósea después de remodelación ósea osteoclástica, reabsorción ósea osteoclástica, formación de hueso nuevo), aneurisma cerebral, hipoxia cerebral, metástasis de cáncer, angiopatía amiloide cerebral (CAA) o angiopatía congofilica, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL o síndrome CADASIL), perfusión cerebral, enfermedad cerebral de vasos pequeños, vasoespasma cerebral, quimiocerebro, trastorno desintegrativo infantil, bronquitis crónica, fatiga crónica, encefalopatía traumática crónica (CTE), ciliopatías, cirrosis (por ejemplo, cirrosis hepática, cirrosis hepática asociada con enfermedad hepática crónica, cirrosis biliar), disfunción sexual relacionada con una enfermedad del SNC, trastornos del sueño relacionados con una enfermedad del SNC, defecto cognitivo asociado con la enfermedad de Huntington, disfunción cognitiva, deterioro cognitivo (por ejemplo, deterioro cognitivo

vascular, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo asociado con diabetes, deterioro cognitivo asociado con esclerosis múltiple, deterioro cognitivo asociado con apnea obstructiva del sueño, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de células falciformes, conmoción cerebral, síndrome miasténico congénito, enfermedad del tejido conectivo, consecuencias de infarto cerebral (*apoplexia cerebri*), conservación de sustituyentes sanguíneos en pacientes con traumatismo, síndrome CREST, enfermedad de Crohn, fibrosis quística (CF), trastorno de delirio, demencia (por ejemplo, demencia vascular, demencia posterior a un accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal, demencia con degeneración del lóbulo frontotemporal, demencia con degeneración corticobasal, demencia de Creutzfeldt-Jakob, demencia por VIH, demencia por infarto múltiple, demencia postoperatoria, demencia estratégica por infarto único, demencia asociada al VIH (incluyendo deterioro neurocognitivo asintomático (ANI), trastorno neurocognitivo menor (MND), demencia asociada al VIH (HAD, también denominado complejo de demencia del SIDA [ADC] o encefalopatía por VIH), demencia presenil (deterioro cognitivo leve, MCI), demencia mixta, demencia de Binswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical), demencia de Parkinson), desmielinización, depresión, trastorno depresivo, dermatomiositis, angiopatía diabética, edema macular diabético, úlceras diabéticas o microangiopatías en heridas (por ejemplo, úlcera alimentaria en diabéticos), enfermedades asociadas o relacionadas con el síndrome metabólico (por ejemplo, obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, glucosa en ayuno elevada, insulina en ayuno elevada, lípidos elevados), enfermedades que comprenden una expresión baja de neurotransmisores, enfermedades que comprenden una alteración del flujo sanguíneo cerebral, enfermedades que comprenden una neurodegeneración deteriorada, enfermedades que comprenden una función sináptica deteriorada, enfermedades que comprenden neuroinflamación, enfermedades que comprenden neurotoxicidad, enfermedades de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino (benignas y malignas), alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, síndrome de Down, adicción a drogas, psicosis por drogadicción, síndrome de ojo seco, distrofia muscular de Duchenne, contractura de Dupuytren, disquinesia (por ejemplo, disquinesia aguda, disquinesia crónica o tardía, disquinesia no motora, disquinesia inducida por levodopa (LID)), dismenorrea (por ejemplo, dismenorrea primaria, dismenorrea secundaria), dispaneuria, disfagia, distonía (por ejemplo, distonía generalizada, distonía focal, distonía segmentaria, distonía sexual, distonía intermedia, reacción distónica aguda, distonía genética o primaria), edema, alteraciones de electrolitos (por ejemplo,

hipercalcemia, hiponatremia), enfisema, endometriosis, disfunción o lesión endotelial y enfermedades asociadas con una disfunción endotelial, disfunción eréctil, acalasia esofágica, enfermedad de Fabry, disfunción sexual femenina (por ejemplo, disfunción de la excitación sexual femenina), fibromialgia, fibrosis (por ejemplo, fibrosis endomiocárdica, fibrosis auricular, fibrosis cardíaca intersticial, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, fibrosis ocular, fibrosis cutánea, fibrosis intestinal, fibrosis renal o de los riñones, fibrosis renal intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar progresiva masiva, fibrosis hepática, fibrosis mediastínica, fibrosis retroperitoneal, artrofibrosis, fibrosis de médula ósea, mielofibrosis, osteomielofibrosis, fibrosis inducida por radiación, fibrosis pancreática), X frágil, dispepsia funcional, gastroparesia, enfermedad de Gaucher, alteraciones generales de la concentración, psicosis general, glaucoma, glioblastoma, glomerulopatías (por ejemplo, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis focal y segmentaria), granulomas, traumatismo craneoencefálico, deficiencia auditiva (por ejemplo, pérdida parcial de la audición, pérdida total de la audición, sordera parcial, sordera total, pérdida de audición inducida por ruidos), enfermedad cardíaca (por ejemplo, remodelación miocárdica del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía alcohólica, miocardiopatías de almacenamiento, defectos cardíacos congénitos, disminución del flujo sanguíneo coronario, disfunción diastólica o sistólica, insuficiencia coronaria, síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias coronarias, arritmias, reducción de la precarga ventricular, hipertrofia cardíaca, hipertrofia cardíaca derecha, alteraciones del ritmo auricular y ventricular y alteraciones de la conducción cardíaca, bloqueos aurículoventriculares de grado I-III (AVB I-III), taquiarritmia supraventricular, contracción ventricular prematura, fibrilación auricular, arritmia auricular, fibrilación ventricular, arritmia ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia tipo *torsade-de-pointes*, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, taquicardia por reingreso del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, insuficiencia miocárdica, miocarditis crónica, aguda o viral, shock cardiogénico, remodelado cardíaco), insuficiencia cardíaca (HF; por ejemplo: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFPEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFREF), insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica, fases agudas de insuficiencia cardíaca crónica existente (empeoramiento de HF), insuficiencia cardíaca transitoria, insuficiencia cardíaca postaguda, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia ventricular

derecha, insuficiencia cardíaca total, insuficiencia cardíaca de gasto elevado, insuficiencia cardíaca con defectos valvulares, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca/síndrome cardiorrenal, insuficiencia cardíaca derecha), concentración alta de un inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PA-1), niveles altos de fibrinógeno y DLD de

5 baja densidad, histiocitosis X, enfermedad o Corea de Huntington (HD), hiperamonemia e hipertensión relacionada (por ejemplo, hipertensión arterial, hipertensión resistente, hipertensión diabética, hipertensión idiopática, hipertensión esencial, hipertensión secundaria, hipertensión gestacional, hipertensión portal, hipertensión sistémica, preeclampsia, aumento de la presión arterial coronaria aguda y crónica), hipertonía, cicatrices hipertróficas, trastorno

10 de excitación sexual hipoactiva, hipoperfusión, impotencia, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), inflamación causada por malaria cerebral, inflamación causada por enfermedad infecciosa, respuesta inflamatoria al cuidado perioperatorio, agregación plaquetaria, discapacidad intelectual, claudicación intermitente, cistitis intersticial (IC), hipotensión intradialítica, isquemia (por ejemplo,

15 isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia tromboembólica, isquemia crítica de miembros), queloides, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal crónica, falla renal aguda y crónica, insuficiencia renal aguda y crónica, secuelas de una insuficiencia renal, insuficiencia renal relacionada con edema pulmonar, insuficiencia renal relacionada con HF, insuficiencia renal relacionada con uremia o anemia, enfermedad renal primaria, enfermedad

20 renal congénita, progreso de la enfermedad renal poliquística, rechazo de transplante de riñón, enfermedad renal inducida por complejos inmunes, excreción de creatinina y/o agua anormalmente reducida, concentraciones sanguíneas anormalmente aumentadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de las enzimas renales (por ejemplo, glutamil sintetasa), osmolaridad o volumen de orina alterados, aumento de microalbuminuria,

25 macroalbuminuria, lesiones de glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia, enfermedad renal vascular, quistes renales, edema renal debido a HF), psicosis de Korsakoff, activación de leucocitos, conducta adictiva inducida por levodopa, líquen escleroso, trastornos relacionados con lípidos (por ejemplo, adiposidad excesiva, grasa subcutánea excesiva, hiperlipidemias, dislipidemia, hipercolesterolemias, disminución del colesterol

30 unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL), niveles de lipoproteínas de baja densidad moderadamente elevados (colesterol-LDL), hipertrigliceridemias, hipergliceridemia, hipolipoproteinemias, sitoesterolemia, enfermedad de hígado graso, esteatosis hepática o acumulación anormal de lípidos en hígado, esteatosis del corazón, riñón o músculo, sitoesterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier), enfermedades hepáticas

(por ejemplo, enfermedad hepática vascular, activación de células estrelladas hepáticas, acumulación de colágeno fibroso y colágeno total hepático, enfermedad hepática necroinflamatoria y/o inmunológica, enfermedad hepática colestásica asociada con enfermedades hepáticas granulomatosas, enfermedad hepática colestásica asociada con neoplasias hepáticas malignas, enfermedad hepática colestásica asociada con colestasis intrahepática del embarazo, enfermedad hepática colestásica asociada con hepatitis, enfermedad hepática colestásica asociada con sepsis, enfermedad hepática colestásica asociada con fármacos o toxinas, enfermedad hepática colestásica asociada con la enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad hepática colestásica asociada con trasplante posthepática, enfermedad hepática colestásica asociada con coledocolitiasis, enfermedad hepática colestásica asociada con tumores de las vías biliares, enfermedad hepática colestásica asociada con carcinoma pancreático, enfermedad hepática colestásica asociada con síndrome de Mirizzi, enfermedad hepática colestásica asociada con SIDA, colangiopatía, enfermedad hepática colestásica asociada con parásitos, enfermedad hepática colestásica asociada con esquistosomiasis, hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad vasooclusiva hepática (VOD), síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS), encefalopatía hepática), trombosis localizada, síndromes del tracto urinario (LUTS), estenosis del canal espinal lumbar, nefritis lúpica, lupus o lupus eritematoso sistémico, microalbuminuria, anomalías de la microcirculación, migrañas, trastorno neurocognitivo menor (MND), morfea, moyamoya, infarto lacunar múltiple, síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), falla de múltiples órganos (MOF), esclerosis múltiple (MS, incluyendo síndrome clínicamente aislado (CIS), MS remitente-recurrente (RRMS), MS primaria progresiva (PPMS), MS secundaria progresiva (SPMS)), atrofia multisistémica (MSA), infarto de miocardio o ataque cardíaco (por ejemplo, infarto de miocardio con elevación del segmento ST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, infarto de miocardio antiguo), neovascularización coroidea miópica, nevos, dependencia de narcóticos, nefropatías (por ejemplo, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, nefritis, nefropatía inducida por toxinas, nefropatía inducida por medio de contraste, nefroesclerosis diabética o no diabética, síndrome nefrótico, pielonefritis, fibrosis nefrogénica), enfermedades neurodegenerativas, vejiga neurogénica e incontinencia, neuroinflamación, trastornos neurológicos asociados con disminución de la producción de óxido nítrico, enfermedades neuromusculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne (DMD), distrofia muscular de Becker (BMD), distrofia muscular de cinturas o de extremidades, miopatías distales, distrofias miotónicas tipo I y tipo II, distrofia muscular

facioescapuloperonea, distrofia muscular de Emery-Dreifuss autosómica y ligada al cromosoma X, distrofia muscular oculofaríngea, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal (SMA)), neuromielitis óptica, neuropatías (por ejemplo, neuropatía periférica, neuropatía autónoma, neuropatía del sistema nervioso central, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, neuropatías dolorosas, dolor neuropático, neuropatías no dolorosas, neuropatía diabética dolorosa, neuropatía diabética dolorosa, neuropatías asociadas a una enfermedad del SNC (por ejemplo, esclerosis múltiple, MS), neuropatía inducida por radiación), dolor neuropático asociado con herpes zóster, dolor neuropático asociado con cirugía de columna), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), tromboanginitis obstru-
10 obstructiva, uropatía obstructiva, fascitis eosinofílica, osteoporosis, vejiga hiperactiva, dolor (por ejemplo, dolor agudo, síndrome de dolor central, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor tónico, dolor visceral, dolor por claudicación, indicaciones de dolor huérfano (por ejemplo, miotonía que responde a acetazolamida, síndrome de sensibilización de autoeritrocitos, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth autosómica dominante tipo 2V,
15 enfermedad de Charcot-Marie-Tooth autosómica dominante intermedia con dolor, distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2A, insensibilidad congénita al dolor asociado a una canalopatía, dolor crónico que requiere analgesia intraespinal, síndrome de dolor regional complejo, síndrome de dolor regional complejo tipo 1, síndrome de dolor regional complejo tipo 2, insensibilidad congénita al dolor con hiperhidrosis, insensibilidad congénita
20 al dolor con discapacidad intelectual severa congénita, insensibilidad congénita al síndrome de dolor-hipohidrosis, queratodermia palmoplantar difusa con fisuras dolorosas, síndrome de dolor episódico familiar, síndrome de dolor episódico familiar con afectación predominante de miembros inferiores, síndrome de dolor episódico familiar con compromiso predominante de la parte superior del cuerpo, callosidades dolorosas hereditarias, neuropatía hereditaria
25 sensorial y autónoma tipo 4, neuropatía hereditaria sensorial y autónoma tipo 5, neuropatía hereditaria sensorial y autonómica tipo 7, cistitis intersticial, neurofibromas orbitales y sistémicos dolorosos, síndrome del hábito marfanoide, trastorno de dolor paroxístico extremo, dolor facial idiopático persistente, defectos cualitativos o cuantitativos de la calpaína, síndrome de Tolosa-Hunt, pancreatitis, trastorno de pánico, mal de Parkinson,
30 Parkinsonismo Plus, disfagia de Parkinson, trastornos patológicos de la alimentación, dolor pélvico, enfermedad vascular periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, enfermedad arterial periférica oclusiva, embolia, alteraciones de la perfusión periférica), peritonitis, trastorno generalizado del desarrollo, enfermedad de Peyronie, síndrome de Picks, policondritis, polimiositis, neuralgia postherpética, traumatismo craneoencefálico, trastorno

por estrés postraumático (PTSD), eyaculación precoz, parálisis nuclear progresiva, hipertrofia de próstata, enfermedad pulmonar (por ejemplo, arteriopatía pulmonar plexogénica, broncoconstricción o broncoconstricción pulmonar, enfermedad vascular del pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hemangiomatosis capilar pulmonar, linfangiomatosis y vasos pulmonares comprimidos (por ejemplo, debido a adenopatía, tumor o mediastinitis fibrosante), remodelación vascular pulmonar, hipertonía pulmonar), hipertensión pulmonar (PH, por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (PAH), PH primaria, PH secundaria, PH esporádica, PH precapilar, PH idiopática, PH asociada a enfermedad ventricular izquierda, PH asociada a VIH, PH asociada a SCD, PH asociada con tromboembolia (PH tromboembólica crónica o CTEPH), PH asociada a sarcoidosis, PH asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, PH asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), PH asociada a lesión pulmonar aguda, PH asociada a deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), PH asociada a enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema inducido por tabaquismo), PH asociada a enfermedad pulmonar, PH asociada a hipoxemia, PH asociada a esclerodermia, PH asociada a fibrosis quística (CF), PH asociada a disfunción de ventrículo izquierdo, PH asociada a hipoxemia, PH (grupos I, II, III, IV y V de la OMS), PH asociada a valvulopatía mitral, PH asociada a pericarditis, PH asociada con pericarditis constrictiva, PH asociada a estenosis aórtica, PH asociada a miocardiopatía dilatada, PH asociada a miocardiopatía hipertrófica, PH asociada a miocardiopatía restrictiva, PH asociada a fibrosis mediastínica, PH asociada a fibrosis pulmonar, PH asociada a drenaje venoso pulmonar anómalo, PH asociada a enfermedad venooclusiva, PH asociada a vasculitis pulmonar, PH asociada a enfermedad de colágeno vascular, PH asociada a cardiopatía congénita, PH asociada a hipertensión pulmonar venosa, PH asociada a enfermedad pulmonar intersticial, PH asociada a trastornos respiratorios durante el sueño, PH asociada a obstrucción crónica del flujo aéreo, PH asociada a apnea obstructiva del sueño, PH asociada a apnea central del sueño, PH asociada a apnea del sueño mixta, PH asociada a trastornos de hipoventilación alveolar, PH asociada a exposición crónica a grandes alturas, PH asociada a enfermedad pulmonar neonatal, PH asociada a displasia alvéolo-capilar, PH asociada a enfermedad de células falciformes, PH asociada a otros trastornos de la coagulación, PH asociada a tromboembolia crónica), radiculopatía, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud (primario o secundario), epilepsia refractaria, síndrome de Rempennings, lesión por reperfusión (por ejemplo, daño por isquemia-reperfusión, isquemia-reperfusión asociada con el trasplante de órganos), restenosis (por ejemplo, restenosis desarrollada después de terapias de trombólisis, después de angioplastias transluminales percutáneas (PTA) , después

de angioplastias coronarias transluminales (PTCA), después de un trasplante de corazón o después de una operación de *bypass*), retinopatías (por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía no diabética, retinopatía diabética no proliferativa, vitrorretinopatía proliferativa, degeneración periférica de la retina, oclusión de la vena retiniana), trastorno de Rhetts, enfermedad reumatoide o reumática (por ejemplo, artritis, artritis reumatoide), sarcoidosis, sarcoides, esquistosomiasis, trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, esquizofrenia con demencia, esclerodermia (por ejemplo, esclerodermia localizada o esclerodermia circunscrita, esclerodermia sistémica), esclerosis (por ejemplo, esclerosis renal, esclerosis progresiva, esclerosis hepática, colanginitis esclerosante primaria, esclerosis del tracto gastrointestinal, esclerosis del hipocampo, esclerosis focal, esclerosis lateral primaria, osteosclerosis, otosclerosis, aterosclerosis, esclerosis tuberosa, esclerosis sistémica), sepsis o shock séptico o shock anafiláctico, anemia de células falciformes, enfermedad de células falciformes, síndrome de Sjogren, trastornos del sueño-vigilia, síndrome de Sneddon, espasmos (por ejemplo, espasmos coronarios, espasmos vasculares, espasmos de arterias periféricas), lesión de la médula espinal, atrofia muscular espinal, subluxaciones espinales, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, encefalopatía arteriosclerótica subcortical, síncope, tauopatías, tensión, degeneración talámica, trastornos tromboembólicos o trombogénicos, ataques isquémicos transitorios (TIA), enfermedades traumáticas, úlceras cerebrales. fibromas uterinos, atrofia vaginal, defectos de las válvulas (por ejemplo, estenosis de la válvula mitral, regurgitación de la válvula mitral, insuficiencia o incompetencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos valvulares combinados), enfermedad vascular del cerebro, trastorno vascular resultante de complicaciones cardíacas y renales, pérdida o permeabilidad vascular, vasculitis (por ejemplo, vasculitis trombótica, vasculitis trombótica oclusiva, enfermedad de Kawasaki, arteritis, aortitis), crisis vasooclusiva, falla de injerto venoso, degeneración macular húmeda relacionada con la edad y síndrome de Williams..

En una forma de realización específica de la invención, la enfermedad se selecciona, por ejemplo, entre mal de Alzheimer (incluida la enfermedad pre-Alzheimer, mal de Alzheimer leve a moderada y mal de Alzheimer moderada a grave), demencia (por ejemplo, demencia vascular, demencia posterior a un ictus, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal, demencia con degeneración del lóbulo frontotemporal, demencia con degeneración corticobasal, demencia de Creutzfeldt-Jakob, demencia por VIH,

demencia por infarto múltiple, demencia postoperatoria, demencia por infarto único estratégico, demencia asociada al VIH (incluyendo deterioro neurocognitivo asintomático (ANI), trastorno neurocognitivo menor (MND), demencia asociada al VIH (HAD, también denominado complejo de demencia por SIDA [ADC] o encefalopatía por VIH), demencia presenil (deterioro cognitivo leve, MCI), demencia mixta, demencia de Binswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical), demencia de Parkinson); encefalopatía traumática crónica (CTE); accidente cerebrovascular; lesión cerebral traumática; conmoción cerebral; isquemia (por ejemplo, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, isquemia tromboembólica, isquemia crítica de miembros) y neuropatías (por ejemplo, neuropatía periférica, neuropatía autónoma, neuropatía del sistema nervioso central, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, neuropatías dolorosas, dolor neuropático, neuropatías no dolorosas, neuropatía diabética dolorosa, neuropatía diabética no dolorosa, neuropatías asociadas con una enfermedad del SNC (por ejemplo, esclerosis múltiple, MS), neuropatía inducida por radiación), dolor neuropático asociado con el herpes zóster, dolor neuropático asociado con cirugía de médula).

El término “enfermedad”, según se usa en la presente se refiere a cualquier desviación o interrupción con respecto a la estructura o función normal de cualquier parte del cuerpo, órgano o sistema que se manifiesta por un conjunto característico de síntomas y signos, y cuya etiología, patología y pronóstico pueden ser conocidas o desconocidas. El término enfermedad abarca otros términos relacionados tales como trastorno y condición (o condición médica) así como síndromes, que se definen como una combinación de síntomas que son el resultado de una sola causa o que comúnmente se observan juntos para constituir un cuadro clínico distintivo. En algunas formas de realización, el término enfermedad se refiere a una enfermedad médica o patológica mediada por sGC, GMPc y/o NO.

Según se usa en la presente, los términos “sujeto” y “paciente” se utilizan indistintamente. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), específicamente un “mamífero” incluye un mamífero no primate (por ejemplo, vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobayo, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé y un humano), y más específicamente un ser humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, caballo, vaca, cerdo u oveja) o un animal de compañía o una mascota (por ejemplo, perro, gato, ratones, ratas, hámsters, jerbos, cobayo o conejo). En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

La invención también provee un método para el tratamiento de una de las

enfermedades precedentes en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo al sujeto que necesita dicho tratamiento. Como
5 alternativa, la invención provee el uso de la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo en el tratamiento de una de estas enfermedades en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La invención también incluye el uso de la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol,
10 el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una de las enfermedades precedentes en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La invención provee además un método para elaborar o fabricar un medicamento que es de utilidad para el tratamiento de una de estas enfermedades que comprende el uso de la Forma A, la Forma B,
15 el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo.

El término “muestra biológica”, según se usa en la presente, se refiere a una muestra *in vitro* o *ex vivo*, e incluye, en un sentido no taxativo, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; sangre, saliva,
20 orina, heces, semen, lágrimas, líquido linfático, líquido ocular, humor vítreo, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

Los términos “tratar”, “en tratamiento” o “tratamiento”, con respecto a una enfermedad, se refiere al alivio o la eliminación de la causa y/o de los efectos de dicha enfermedad. En una forma de realización, los términos “tratar”, “tratamiento” y “en tratamiento” se refieren a la
25 reducción o mejora de la progresión, severidad y/o duración de una enfermedad, o la mejora de uno o más síntomas de la enfermedad (es decir, “gestión o manejo” sin “curar” la enfermedad). En formas de realización específicas, los términos “tratar”; “tratamiento” y “en tratamiento” se refieren a la mejora de por lo menos un parámetro físico medible de una enfermedad. En otras formas de realización, los términos “tratar”, “tratamiento” y “en
30 tratamiento” se refieren a la inhibición de la progresión de una enfermedad, ya sea físicamente, por ejemplo, mediante estabilización de un síntoma discernible o bien, fisiológicamente, por ejemplo, mediante estabilización de un parámetro fisiológico, o ambos.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente se pueden usar solos o en una terapia combinada para el tratamiento de una enfermedad

mediada, regulada o afectada por sGC, GMPc y/o NO.

En otras formas de realización, la invención provee un método para estimular la actividad sGC en una muestra biológica, que comprende poner dicha muestra biológica en contacto con un compuesto o una composición de la invención. El uso de un estimulante de la sGC en una muestra biológica es de utilidad para una variedad de objetivos conocidos por un especialista en el arte. Los ejemplos de dichos objetivos incluyen, en un sentido no taxativo, ensayos biológicos y almacenamiento de especímenes biológicos.

TERAPIAS COMBINADAS

Según se usa en la presente, los términos “en combinación o combinada” (como en la frase “en una terapia combinada”) o “coadministración” se pueden usar indistintamente para hacer referencia al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en que se administran las terapias (por ejemplo, agentes terapéuticos) a un sujeto.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente se pueden usar en una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Para un tratamiento combinado con más de un agente activo, donde dichos agentes activos se encuentran en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos se pueden administrar por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente o subsiguiente a la administración del otro agente.

Cuando se usa en una terapia combinada con otros agentes, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente y de uno o más de los otros agentes dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosificaciones adecuadas son conocidas para los agentes aprobados y el especialista podrá ajustarlas según la condición del sujeto, el tipo de condición tratada y la cantidad del compuesto descrito en la presente que se utiliza. En los casos donde no se indica expresamente una cantidad, se deberá presumir una cantidad eficaz.

En algunas formas de realización, la coadministración o terapia combinada comprende la administración de la primera y segunda cantidades de los compuestos de una manera esencialmente simultánea, tal como en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, una cápsula o un comprimido, que comprende una relación fija entre la primera y la segunda cantidades, o en múltiples cápsulas o comprimidos separados de cada una. Además, dicha coadministración también abarca el uso de cada compuesto de una manera sucesiva, en cualquier orden.

Cuando la coadministración comprende la administración separada de una primera

cantidad de un compuesto de la Fórmula I y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran suficientemente próximos en el tiempo como para presentar el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede resultar en el efecto terapéutico deseado puede variar en un rango de entre minutos y horas y se puede determinar teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I y el segundo agente terapéutico se pueden administrar en cualquier orden separados aproximadamente 24 horas entre sí, aproximadamente 16 horas entre sí, aproximadamente 8 horas entre sí, aproximadamente 4 horas entre sí, aproximadamente 1 hora entre sí o aproximadamente 30 minutos entre sí.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2, el Hidrato 3, el solvato de etanol, el solvato de metanol, el solvato de metiletilcetona, el solvato de diclorometano o el solvato de acetonitrilo administrados ya sea por separado o en la misma composición farmacéutica incluyen, pero en un sentido no taxativo:

(1) Factor de liberación derivado del endotelio (EDRF) o NO gaseoso.

(2) Donantes de NO, tales como un nitrosotiol, un nitrito, una sidnonimina, un NONOato, una N-nitrosamina, una N-hidroxilnitrosamina, una nitrosimina, una nitrotirosina, un dióxido de diazetina, un oxatriazol 5-imina, una oxima, una hidroxilamina, una N-hidroxiguanidina, una hidroxiourea o un furoxano. Algunos ejemplos de estos tipos de compuestos incluyen: trinitrato de glicerilo (también conocido como GTN, nitroglicerina, nitroglicerina y trinitroglicerina), el éster de nitrato de glicerol; nitroprusiato sódico (SNP), en donde una molécula de óxido nítrico se coordina con metal de hierro formando un complejo cuadrado bipiramidal; 3-morfolinsidinonimina (SIN-1), un compuesto zwitteriónico formado por la combinación de una morfolina y una sidnonimina; S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), un derivado de aminoácido N-acetilado con un grupo funcional nitrosotiol; dietilentriamina/NO (DETA/NO), un compuesto de óxido nítrico unido covalentemente a dietilentriamina; un m-nitroximetil fenil éster del ácido acetilsalicílico. Los ejemplos más específicos de algunas de estas clases de donantes de NO incluyen: los nitrovasodilatadores clásicos, tales como nitrato orgánico y ésteres de nitrito, que incluyen nitroglicerina, nitrito de amilo, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida y nicorandilo; isosorbida (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titrados®®, Monoket®), 3-morfolinosina y nonimina; clorhidrato de linsidomina ("SIN-1"); S-nitroso-N-acetilpenicilamina ("SNAP"); S-nitrosoglutatión (GSNO), nitroprusiato de sodio, S-

nitrosoglutación mono-etil éster (GSNO-éster), 6-(2-hidroxi-1-metil-nitrosohidracin)-N-metil-1-hexanamina o NONOato de dietilamina.

(3) Otras sustancias que aumentan las concentraciones de CMPC, tales como Protoporfirina IX, ácido araquidónico y derivados de fenilhidrazina.

(4) Sustratos de la óxido nítrico sintasa, por ejemplo, análogos basados en L-arginina, n-hidroxiguanidina, tales como N[G]-hidroxi-L-arginina (NOHA), 1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenamino)-3-hidroxiguanidina y PR5 (1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenamino)-3-hidroxiguanidina); derivados de L-arginina (tales como homo-Arg, homo-NOHA, N-ter-butiloxi y N-(3-metil-2-butenil)oxi-L-arginina, canavanina, épsilon guanidina-ácido carpoico, agmatina, hidroxil-agmatina y L-tirosil-L-arginina); N-alquil-N'-hidroxiguanidinas (tales como N-ciclopropil-N'-hidroxiguanidina y N-butil-N'-hidroxiguanidina), N-aril-N'-hidroxiguanidinas (tales como N-fenil-N'-hidroxiguanidina y sus derivados para-sustituidos que llevan los sustituyentes -F, -Cl, -metilo, -OH, respectivamente); derivados de guanidina tales como 3-(trifluorometil)propilguanidina.

(5) Compuestos que mejoran la transcripción de eNOS.

(6) Activadores de sGC independientes de hemo, independientes de NO que incluyen, pero en un sentido no taxativo:

BAY 58-2667 (descrito en la Solicitud de Patente DE19943635); HMR-1766 (ataciguato de sodio, descrito en la publicación de Patente WO 2000002851); S 3448 (2-(4-cloro-fenilsulfonilamino)-4,5-dimetoxi-N-(4-(tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (descrita en las publicaciones de Patente DE19830430 y WO2000002851); y HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Estimulantes de sGC dependientes de hemo, independientes de NO, que incluyen, pero en un sentido no taxativo:

YC-1 (véase las publicaciones de patente EP667345 y DE19744026); riociguato (BAY 63-2521, Adempas®, descrito en DE19834044); neliciguato (BAY 60-4552, descrito en WO 2003095451); vericiguato (BAY 1021189); BAY 41-2272 (descrito en DE19834047 y DE19942809); BAY 41-8543 (descrito en DE19834044); etriciguato (descrito en WO 2003086407); CFM-1571 (descrito en la publicación de patente WO2000027394); A-344905, su análogo de acrilamida A-350619 y el análogo de aminopirimidina A-778935;

otros estimulantes de sGC descritos en una de las publicaciones US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518),

US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132) y en *Tetrahedron Letters* (2003), 44(48): 8661-8663; e

IW-1973 y IW1701.

(8) Compuestos que inhiben la degradación de GMPc y/o AMPc, tales como:

5 inhibidores de PDE-1, inhibidores de PDE-2, inhibidores de PDE-3 tales como, por ejemplo, amrinona, milrinona, enoximona, vesnarinona, pimobendán y olprinona, inhibidores de PDE-4, tal como, por ejemplo, rolumilast, inhibidores de PDE-5, tal como, por ejemplo, sildenafil (Viagra®) y agentes relacionados tales como avanafil, lodenafil, mirodenafil, citrato de sildenafil (Revatio®), tadalafil (Cialis® o Adcirca®), vardenafil (Levitra®) y udenafil; alprostadil; dipiridamol y PF-00489791; inhibidores de PDE-6, 10 inhibidores de PDE-9, tal como, por ejemplo, PF-04447943, inhibidores de PDE-10 tal como, por ejemplo, PF-02545920 (PF-10), e inhibidores de PDE-11.

(9) Bloqueantes de los canales de calcio de los siguientes tipos:

15 bloqueantes de los canales de calcio de dihidropiridina tales como amlodipina (Norvasc®), aranidipina (Sapresta®), azelnidipina (Calblock®), barnidipina (HypoCa®), benidipina (Coniel®), cilnidipina (Atelec®, Cinalong®, Siscard®), clevidipina (Cleviprex®), diltiazem, efonidipina (Landel®), felodipina (Plendil®), lacidipina (Motens®, Lacipil®), lercanidipina (Zanidip®), manidipina (Calslot®, Madipina®), nicardipina (Cardene®, Carden SR®), nifedipina (Procardia®, Adalat®), nilvadipina (Nivadil®), nimodipina 20 (Nimotop®), nisoldipina (Baymycard®, Sular®, Syscor®), nitrendipina (Cardif®, Nitrepin®, Baylotensin®), pranidipina (Acalas®) e isradipina (Lomir®);

bloqueantes de los canales de calcio de fenilalquilamina tal como verapamil (Calan®, Isoptin®); y galopamil (Procorum®, D600);

benzotiazepinas tal como diltiazem (Cardizem®); e

25 inhibidores no selectivos de los canales de calcio tales como mibefradilo, bepridilo, fluspirileno y fendilino.

(10) Antagonistas del receptor de endotelina (ERA) tales como el receptor doble dual (ET_A y ET_B) del antagonista de endotelina bosentán (Tracleer®), sitaxentán (Thelin®) o ambrisentán (Letairis®).

30 (11) Derivados o análogos de prostaciclina, tales como prostaciclina (prostaglandina I₂), epoprostenol (prostaciclina sintética, Flolan®), treprostinilo (Remodulin®), iloprost (Ilomedin®), iloprost (Ventavis®); y formas orales e inhaladas de Remodulin® en desarrollo.

(12) Antihiperlipidémicos tal como de los siguientes tipos:

secuestrantes de ácidos biliares como colestiramina, colestipol, colestilán, colesevelam o sevelamer;

5 estatinas como atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y pravastatina;

inhibidores de la absorción de colesterol tal como ezetimibe;

otros agentes para bajar el nivel de lípidos tales como icosapent-etil éster, etil ésteres de ácidos omega-3, reducol;

10 derivados de ácido fibríco tales como clofibrato, bezafibrato, clinofibrato, gemfibrozilo, ronifibrato, binifibrato, fenofibrato, ciprofibrato, fenofibrato de colina;

derivados de ácido nicotínico tales como acipimox y niacina;

combinaciones de estatinas, niacina y suplementos inhibidores de la absorción de colesterol intestinal (ezetimibe y otros) y fibratos; y

terapias antiplaquetarias tal como bisulfato de clopidogrel.

15 (13) Anticoagulantes, tales como de los siguientes tipos:

coumarinas (antagonistas de Vitamina K) tales como warfarina (Coumadin ®), cenocoumarol, fenprocoumona y fenindiona;

heparina y derivados tales como heparina de bajo peso molecular, fondaparinux e idraparinux;

20 inhibidores directos de trombina tales como argatrobán, lepirudina, bivalirudina, dabigatrán y ximelagatrán (Exanta®); y

activadores de plasminógeno tisular, usados para disolver coágulos y desbloquear arterias, tal como alteplase.

25 (14) Fármacos antiplaquetarios tales como, por ejemplo, topidogrel, ticlopidina, dipiridamol y aspirina.

(15) Inhibidores de ACE, por ejemplo de los siguientes tipos:

agentes que contienen sulfhidrilo tales como captoprilo (Capoten®) y zofenoprilo;

30 agentes que contienen dicarboxilato tales como enalaprilo (Vasotec/Renitec®), ramiprilo (Altace®/Tritace®/Ramace®/Ramiwin®), quinaprilo (Accupril®), perindoprilo (Coversyl®/Aceon®), lisinoprilo (Lisodur®/Lopril®/Novatec®/Prinivil®/Zestril®) y benazeprilo (Lotensin®);

agentes que contienen fosfonato tal como fosinoprilo;

inhibidores naturales de ACE tales como casoquininas y lactoquininas, que son productos de degradación de la caseína y suero que son producidos naturalmente después de la ingesta de productos lácteos, en especial leche cultivada;

los lactotripéptidos Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro producidos por el probiótico
5 *Lactobacillus helveticus* o derivados de caseína también cumplen funciones inhibitoras de ACE y antihipertensivas;

otros inhibidores de ACE tales como alaceprilo, delapril, cilazapril, imidapril, trandolapril, temocapril, moexipril y pirapril.

(16) Terapia de oxígeno suplementario.

10 (17) Beta bloqueantes, tal como los siguientes tipos:

agentes no selectivos tales como alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, oxprenonol, acebutolol, sotalol, mepindolol, celiprolol, arotinolol, tertatolol, amosulalol, nipradilol, propranolol y timolol;

agentes selectivos β_1 tales como cebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol,
15 clorhidrato de dobutamina, maleato de irsogladina, carvedilol, talinolol, esmolol, metoprolol y nebivolol; y

agentes selectivos β_2 tal como butaxamina.

(18) Agentes antiarrítmicos tales como de los siguientes tipos:

Tipo I (bloqueantes de los canales de sodio), como quinidina, lidocaína, fenitoína,
20 propafenona;

Tipo III (bloqueantes de los canales de potasio), como amiodarona, dofetilida y sotalol; y

Tipo V tales como adenosina y digoxina.

(19) Diuréticos tales como diuréticos de tiazida, por ejemplo clorotiazida,
25 clortalidona e hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, ciclopentiazida, meticlotiazida, politiazida, quinetazona, xipamida, metolazona, indapamida, cicletanina; diuréticos continuos, tales como furosemida y toresamida; diuréticos de ahorro de potasio, tales como amilorida, espironolactona, canrenoato de potasio, eplerenona y triamtereno; combinaciones de estos agentes; otros diuréticos tales como acetazolamida y carperitida.

30 (20) Vasodilatadores de acción directa, tales como clorhidrato de hidralazina, diazóxido, nitroprusiato de sodio, cadralazina; otros vasodilatadores tales como dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida.

(21) Vasodilatadores exógenos, tales como Adenocard® y alfabloqueantes.

(22) Antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1, tales como prazosina, indamina, urapidilo, bunazosina, terazosina y doxazosina; péptido natriurético auricular (ANP), etanol, inductores de histamina, tetrahidrocannabinol (THC) y papaverina.

(23) Broncodilatadores de los siguientes tipos:

5 agonistas β_2 de acción corta, tales como albutamol o albuterol (Ventolin®) y terbutalina;

agonistas β_2 de acción prolongada (LABA), tales como salmeterol y formoterol;

anticolinérgicos tales como pratropio y tiotropio; y

teofilina, un broncodilatador e inhibidor de la fosfodiesterasa.

10 (24) Corticosteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, flunisolida, hidro cortisona y análogos de corticosteroides tal como budesonida.

(25) Suplementos dietéticos tales como, por ejemplo, aceites omega-3; ácido fólico, niacina, zinc, cobre, raíz de ginseng rojo coreano, gingo, corteza de pino, *Tribulus terrestris*,
15 arginina, *Avena sativa*, hierba de cabra, raíz de maca, muira puama, palmitos y polen de flores sueco; vitamina C, vitamina E, vitamina K2; suplementos de testosterona, parche transdérmico de testosterona; zoraxel, naltrexona, bremelanotide y melanotán II.

(26) Antagonistas del receptor de PGD2.

(27) Inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®,
20 Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (Sirolimus®, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, micofenolato, por ejemplo, micofenolato de mofetilo (CellCept®).

(28) Antiasmáticos no esteroides, tales como los agonistas β_2 como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, salmeterol, bitolterol y pirbuterol;
25 combinaciones de agonistas β_2 -corticosteroides tales como salmeterol-fluticasona (Advair®), formoterol-budesonide (Symbicort®), teofilina, cromolina, cromolina de sodio, nedocromilo, atropina, ipratropio, bromuro de ipratropio e inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno (zileutón, BAY1005).

(29) Agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAID), tales como derivados del
30 ácido propiónico como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno; derivados de ácido acético tales como, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac,

isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac; derivados del ácido fenámico tales como ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico; derivados del ácido bifenilcarboxílico tales como diflunisal y flufenisal; oxicamas tales como isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam; salicilatos tales como ácido acetilsalicílico y sulfasalazina; y pirazonas tales como apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona.

(30) Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib; analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina;

(31) Agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas tales como gliburida, glibenclamida, glipizida, gliclazida, gliquidona, glimepirida, meglinatida, tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida y olazamida; biguanidas tales como metformina (Glucophage®); inhibidores de la α -glucosidasa tales como acarbosa, epalrestat, voglibosa, miglitol; compuestos de tiazolidinona tales como rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona; sensibilizantes de insulina tales como pioglitazona y rosiglitazona; secretagogos de insulina tales como repaglinida, nateglinida y mitiglinida; miméticos de incretina tales como exanatida y liraglutida; análogos de amilina tales como pramlintida; agentes que disminuyen los niveles de glucosa tales como picolinato de cromo, opcionalmente combinado con biotina; inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV tales como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina.

(32) Agentes que aumentan el colesterol HDL tales como anacetrapib y dalcetrapib.

(33) Fármacos antiobesidad como el clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de anfepramona (Tenuate®), fentermina (Ionamin®), clorhidrato de benzfetamina (Didrex®), tartrato de fendimetrazina (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), mazindindol (Sanorex), orlistat (Xenical®), clorhidrato de sibutramina monohidrato (Meridia®, Reductil®), rimonabant (Acomplia®), amfepramona, picolinato de cromo; combinaciones tales como fentermina/topiramato, bupropión/naltrexona, sibutramina/metformina, bupropión SR/zonisamida SR, salmeterol, xinafoato/propionato de fluticasona; clorhidrato de lorcaserina, fentermina/topiramato, cetilistat, exenatida, liraglutida, clorhidrato de metformina, sibutramina/metformina, bupropión SR/zonisamida SR, CORT-108297,

canagliflozina, picolinato de cromo, GSK-1521498, LY-377604, metreleptina, obinepitide, P-57AS3, PSN-821, salmeterol xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona, tungstato de sodio, somatropina (recombinante), tesamorelina, tesofensina, velneperit, zonisamida, hemioxalato de beloranib, insulínotropina, resveratrol, sobetiroma, tetrahidrocannabivarina y beta-lapacona.

(34) Bloqueantes del receptor de angiotensina tales como losartán, valsartán, candesartán, cilexetilo, eprosarón, irbesartán, telmisartán, olmesartán, medoxomilo, azilsartán y medoxomilo.

(35) Inhibidores de renina tal como hemifumirato de aliskiren.

(36) Agonistas alfa-2-adrenérgicos de acción central tales como metildopa, clonidina y guanfacina.

(37) Bloqueantes de neuronas adrenérgicas tales como guanetidina y guanadrel.

(38) Agonistas del receptor de imidazolina I-1 tales como fosfato diácido de rimenidina y clorhidrato de moxonidina hidratado.

(39) Antagonistas de aldosterona tales como espironolactona y eplerenona.

(40) Activadores de los canales de potasio tal como el pinacidilo.

(41) Agonistas de dopamina D1 tales como mesilato de fenoldopam; otros agonistas de dopamina tales como ibopamina, dopexamina y docarpamina.

(42) Antagonistas de 5-HT₂ tal como ketanserín.

(43) Antagonistas de vasopresina tal como tolvaptán.

(44) Sensibilizantes de los canales de calcio tales como levosimendán o activadores tal como nicorandilo.

(45) Activadores de la adenilato ciclasa tal como el clorhidrato de dopropato de colforsina.

(46) Agentes inotrópicos positivos tales como digoxina y metildigoxina; agentes cardiotónicos metabólicos tales como ubidecarenona; péptidos natriuréticos cerebrales tal como nesiritide.

(47) Fármacos usados para el tratamiento de una disfunción eréctil tal como alprostadilo, aviptadilo y mesilato de fentolamina.

(48) Fármacos usados en el tratamiento de obesidad que incluyen, pero en un sentido no taxativo, clorhidrato de metanfetamina (Desoxyn®), clorhidrato de anfepramona (Tenuate®), fentermina (Ionamin®), clorhidrato de benzfetamina (Didrex®), clorhidrato de fendimetrazina (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), mazindol (Sanorex®) y orlistat (Xenical®).

(49) Fármacos usados en el tratamiento de mal de Alzheimer y demencias tales como los siguientes tipos: inhibidores de acetilcolinesterasa que incluyen galantamina (Razadyne®), rivastigmina (Exelon®), donepezil (Aricept®) y tacrina (Cognex®); antagonistas del receptor de NMDA tal como memantina (Namenda®); e inhibidores de oxidorreductasas tal como idebenona.

(50) Medicaciones psiquiátricas tales como de los siguientes tipos:
ziprasidona (Geodon™), risperidona (Risperdal™), olanzapina (Zyprexa™), valproato;

antagonistas del receptor de dopamina D4 tal como clozapina;
antagonistas del receptor de dopamina D2 tal como nemonapride;
antagonistas del receptor mixto de dopamina D1/D2 tal como zuclopentixol;
moduladores del receptor de GABA A tal como carbamazepina;
inhibidores de los canales de sodio tal como lamotrigina;
inhibidores de la monoaminaoxidasa tales como moclobemide e indeloxazina; y
primavanserina, perospirona.

(51) Fármacos usados en el tratamiento de trastornos o síntomas del movimiento tales como de los siguientes tipos:

inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa tal como entacapona;
inhibidores de la monoaminaoxidasa B tal como selegilina;
moduladores del receptor de dopamina tal como levodopa;
agonistas del receptor de dopamina D3 tal como pramipexol;
inhibidores de decarboxilasa tal como carbidopa;
otros agonistas del receptor de dopamina tales como pergolida, ropinirol, cabergolina;
ritigonida, istradefilina, talipexol; zonisamida y safinamida; y
inhibidores del transportador de amina de las vesículas sinápticas tal como tetrabenazina.

(52) Fármacos usados en el tratamiento de los trastornos del humor o afectivos u OCD tales como de los siguientes tipos:

antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina (Elavil®), desipramina (Norpramin®), imipramina (Tofranil®), amoxapina (Asendin®), nortriptilina y clomipramina;

inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI) tales como paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®) y citralopram (Celexa®);

doxepina (Sinequan®), trazodona (Desyrel®) y agomelatina;

inhibidores de la recaptación selectiva de norepinefrina (SNRI) tales como venlafaxina, reboxetina y atomoxetina; antidepresivos dopaminérgicos tales como bupropión y aminaptina.

(53) Fármacos para mejorar la plasticidad sináptica tales como de los siguientes tipos:

antagonistas del receptor nicotínico tal como mecamilamina; y
agonistas mixtos del receptor de 5-HT, dopamina y norepinefrina tal como lurasidona.

(54) Fármacos usados en el tratamiento de ADHD tales como anfetamina; moduladores del receptor de 5-HT tales como agonistas del adrenoceptor alfa-2 y vortioxetina tal como clonidina.

(55) Inhibidores de la endopeptidasa neutral (NEP) tal como sacubitrilo, omapatrilat; y azul de metileno (MB).

(56) Cofactores de la óxido nítrico sintasa tales como: tetrahidrobiopterina, dihidrobiopterina y sapropterina (Kuvan®)

ENVASES Y KITS

La composición (o formulación) farmacéutica que se utilizará se puede envasar de una variedad de maneras dependiendo del método usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un recipiente en el cual se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en el arte e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sachés, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y semejantes. El recipiente también puede incluir un ensamblaje inviolable para impedir un acceso indiscreto al contenido del envase. Además, sobre el recipiente hay una etiqueta que describe el contenido del mismo. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Los compuestos y las formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente pueden estar contenidos en un kit. El kit puede incluir dosis individuales o múltiples de dos o más agentes, cada uno envasado o formulado de manera individual, o dosis individuales o múltiples de dos o más agentes envasados o formulados en una combinación. Por consiguiente, puede haber uno o más agentes en el primer recipiente, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo recipiente. Dichos uno o más recipientes se pueden colocar dentro de un envase, y el envase puede incluir opcionalmente instrucciones para su administración o dosificación. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringas u otros medios para administrar los agentes, así como diluyentes u otros medios para la formulación. Por lo tanto, los kits pueden comprender: a) una composición

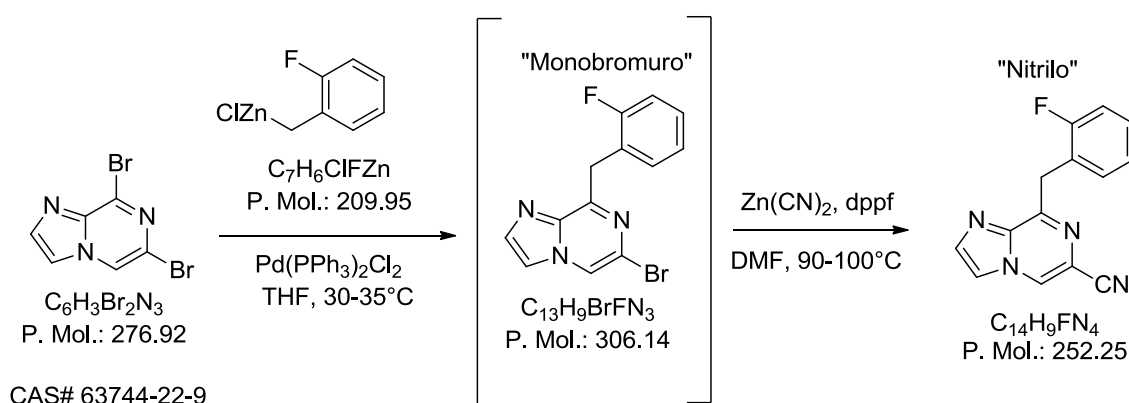
farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) un recipiente o envase. Los kits pueden comprender opcionalmente instrucciones que describan un método para usar las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos que se describen en la presente (por ejemplo, en la prevención o el tratamiento de una o más de las enfermedades y trastornos indicados en la presente). El kit puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más de los agentes adicionales descritos en la presente para su uso en una coterapia, un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la presente y la segunda composición farmacéutica contenidas en el kit se pueden combinar opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

EJEMPLOS

Preparación y caracterización de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina

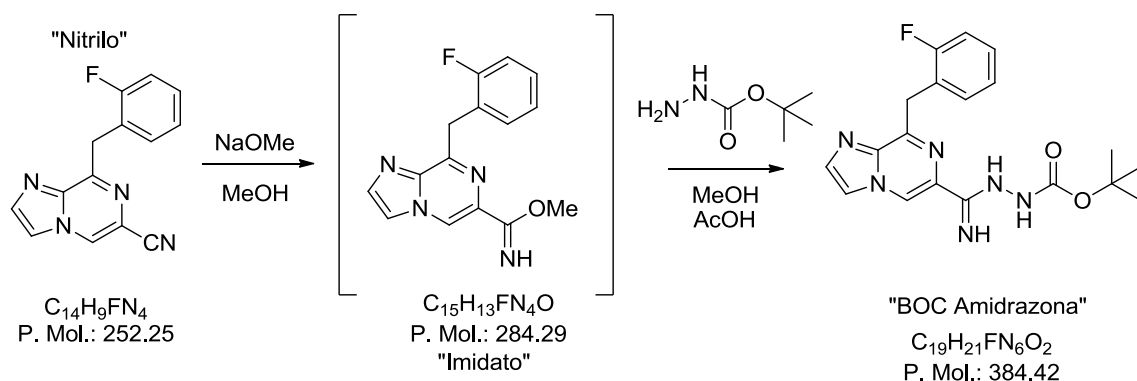
Forma A

Síntesis de 8-(2-Fluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (Nitrilo)



El compuesto del título se sintetizó en 2 pasos de acuerdo con un procedimiento de literatura de patente (WO2015/187470A1) como un sólido amarillo (0,60 g, 39% de rendimiento al cabo de 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ (ppm) 9,09 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H).

Síntesis de 2-((8-(2-fluorobencil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)(imino)metil)hidrazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (BOC-Amidrazona)



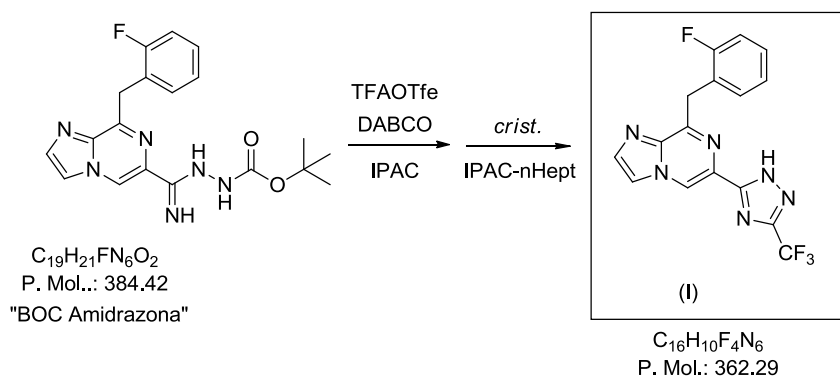
Se cargó 1 mol (252,25g) del compuesto Nitrilo en un reactor cilíndrico de 2L equipado con un agitador mecánico, seguido por metanol seco (1,5L). Se agitó a 120-140 RPM para dar una suspensión granulada ocre. A la suspensión, se agregó metóxido de sodio en metanol 5mol% (100 mL de solución 0,5M) a temperatura ambiente. La temperatura de la camisa del reactor se ajustó a 18 °C y la mezcla se agitó bajo nitrógeno hasta que el análisis por HPLC indicó una conversión completa al intermediario imidato de metilo (LC-MS: 100A% MH^+ 285). Luego se agregó 1,03eq (136g) de carbazato de t-butilo en porciones durante 15 min. La temperatura descendió a 9,2 °C y se agregó ácido acético (0,1 eq., 5,7 mL) lentamente mediante una jeringa a través de un septum. La temperatura de la mezcla de reacción lentamente aumentó desde 11,2 °C hasta 17,2 °C, para dar una solución traslúcida color café. La temperatura de la camisa del reactor se elevó a 18 °C y se aumentó la velocidad de agitación a 165 RPM. Luego de 1h, se formó una suspensión amarilla muy espesa (temperatura de la mezcla de reacción a ~ 21 °C). Luego se agregó más MeOH seco (550 mL). Después de ~24h, el análisis por LC-MS indicó una conversión completa a la BOC-Amidrazona (MH^+ 385) sin imidato de metilo detectable por LC-MS. La suspensión se enfrió a 8-10°C y se agregó 0,06 eq. (60 mL) de NaOH acuoso 1M, seguido por NaCl acuoso saturado (150 mL) y agua desionizada (200 mL). La mezcla resultante se agitó durante varias horas, antes de ajustar el pH a 8-9 con carbonato de sodio acuoso 10%. La mezcla resultante luego se diluyó con agua (250 mL) y se filtró sobre una frita de vidrio de porosidad media de 2L, se lavó con agua desionizada (3 x 300 mL), y se secó por succión en el filtro durante ~45 min. La almohadilla húmeda se lavó con n-heptano (4 x 200 mL) y se secó por succión en el filtro durante 1h, luego se secó hasta peso constante en un horno de secado al vacío a 40 °C. El producto se obtuvo como un material polvoriento amarillo claro 358,86 g (93%). Pf (desc.) 181 °C. HPLC (RP) [240 nm]: 99,8 A%. MS: MH^+ 385 (100%).

^1H -RMN (D_6 -DMSO): δ ppm 1,47 (s, 9 H), 4,56 (s, 2 H), 6,34 (s, 2 H), 7,12 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,42 (t, $J=7,63$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 9,00 - 9,09 (m, 1 H), 9,13 (br s, 1 H).

^{13}C -RMN (D_6 -DMSO): δ ppm 28,15, 31,91, 78,44, 115,04, 116,28, 116,50, 124,14, 124,37,

5 128,56, 131,58, 131,79, 135,40, 139,09, 142,53, 149,66, 152,87, 160,39.

Síntesis de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (compuesto de Fórmula (I)).



10

Se cargaron 50 mmol (19,22g) de la BOC-Amidrazona y 2,2 eq. de DABCO (12,34g) en un recipiente con forma de pera de 500ml con una barra de agitación magnética. Luego se agregó acetato de isopropilo (300 mL) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2 min a

15 temperatura ambiente, para dar una suspensión fluida blanca. A la suspensión se agregó trifluoroacetato de trifluoroetilo (2,5 eq., 25g), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que el análisis por HPLC y LC-MS mostró una conversión completa del material de partida. La suspensión resultante se lavó en forma secuencial con bicarbonato de sodio acuoso saturado, cloruro de sodio acuoso saturado y agua destilada. La

20 fase orgánica se filtró sobre un tapón corto de gel de sílice / celite y se concentró hasta un volumen mínimo (~50-70 mL) en el Rotavap (temp. del baño de agua: 45-50 °C). La suspensión caliente se diluyó inmediatamente con n-heptano (150 mL), se agitó durante 2 horas enfriando lentamente a 20°, y luego se agitó durante otras 2 horas a 5°, y se filtró. La almohadilla húmeda se lavó con n-heptano (2x50 mL) y se secó en un horno de secado al

25 vacío hasta peso constante. La Forma A se obtuvo como un polvo color blanco nieve 16,7 g (92%) . Pf (desc.) 196 °C. HPLC (RP) [240 nm]: 99,8 A%. MS: MH+ 363 (100%).

¹H-RMN (D₆-DMSO): δ ppm 4,60 (s, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,43 (br t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,84 - 7,87 (m, 1 H) 8,23 - 8,27 (m, 1 H) 9,44 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 15,43 (br s, 1 H).

¹³C-RMN (D₆-DMSO): δ ppm 160,90, 158,95, 154,13, 152,73, 152,43, 151,76, 138,89,
5 135,50, 130,91, 130,87, 128,34, 128,27, 126,39, 124,11, 124,02, 122,47, 120,33, 119,12, 118,18, 116,68, 116,04, 115,01, 114,84, 31,64, 31,61.

¹⁹F-RMN (D₆-DMSO): δ ppm -116,96, -63,93.

La Forma A también puede prepararse suspendiendo (por ejemplo, mezclando el
10 compuesto con un solvente y agitando continuamente) el compuesto de Fórmula (I) usando una mezcla de acetato de isopropilo (IPAC) y n-heptano, donde el n-heptano constituye más del 50% en volumen de la composición durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. La Forma A también se forma cuando se suspende o recristaliza 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina en 100% de n-heptano o
15 ciclohexano.

Forma B

Se sintetizó 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A en acetato de isopropilo (IPAC) durante entre 24 horas y 1
20 semana a temperatura ambiente. Otros solventes que pueden usarse en este método incluyen (a) alcohol isopropílico (IPA); (b) mezclas IPA/IPAC; (c) mezclas de IPAC y hexano donde IPAC constituye 50% o más en volumen de la composición; y (d) tetrahidrofurano.

25 Hidrato 1

Se aisló 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1 suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) anhidra en 100% de agua durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

30

Hidrato 2

Se cristalizó 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2 suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) anhidra en mezclas acuosas

que contienen polímeros basados en celulosa como por ejemplo metilcelulosa y/o tensioactivos como por ejemplo Tween 80 y laurilsulfato de sodio durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente. El Hidrato 2 también puede cristalizarse desde soluciones acuosas que contienen 10% de solventes orgánicos como por ejemplo alcohol isopropílico.

5

Hidrato 3

Se preparó 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3 suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) anhidra en una mezcla de IPA que contiene hasta 50% de humedad o agua. La mezcla se suspendió a lo largo de un período de 24 horas, se filtró y los sólidos residuales se secaron bajo vacío a temperatura ambiente.

10

Solvato en etanol

El solvato en etanol se aisló suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) en 100% de etanol durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

15

Solvato en metanol

El solvato en metanol se aisló suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) en 100% de metanol durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

20

Solvato en metiletilcetona

El solvato en metiletilcetona se aisló suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) en 100% de metiletilcetona durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

25

Solvato en diclorometano

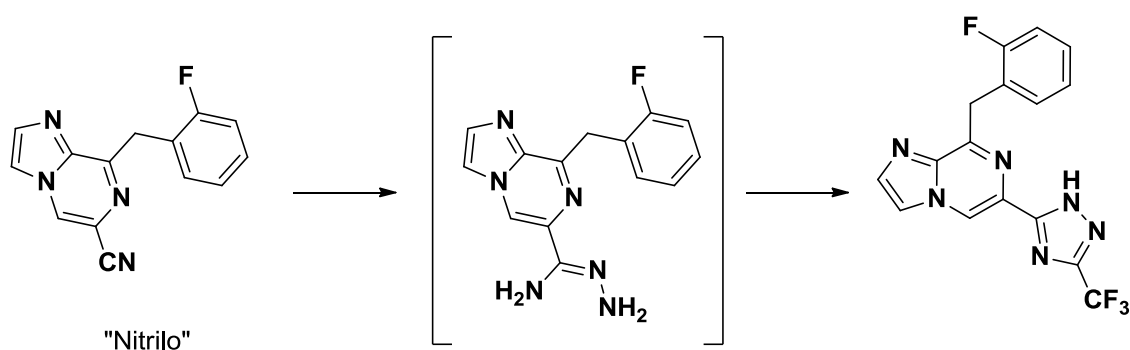
El solvato en diclorometano (DCM) se aisló suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) en 100% de DCM durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

30

Solvato en acetonitrilo

El solvato en acetonitrilo (ACN) se aisló suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) en 100% de ACN durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

5 Solvato en acetato de etilo



10

A una solución del compuesto Nitrilo (4,0 g, 16 mmol) en metanol (40 mL) se agregó hidrazina anhidra (3,1 mL, 100 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se observó la desaparición total del material de partida. La reacción se concentró al vacío, la hidrazina residual se retiró con metanol y luego tolueno, y la espuma resultante se secó bajo vacío durante la noche. La espuma marrón se colocó en DCM (75 mL) y se agregó anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (3,8 mL, 27 mmol) por goteo para evitar una reacción exotérmica fuerte. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta haberse consumido completamente el intermediario amidrazona. El solvente se eliminó al vacío y se secó para dar un residuo amarillo. El residuo se colocó en AcOH (10 mL) y EtOH (100 mL) y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta la mitad del volumen de reacción. La suspensión espesa resultante se filtró, y el material filtrado se concentró para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente EtOAc/hexanos 10-100 %) para aislar el solvato en acetato de etilo (4,0 g, 69 % de rendimiento) como un sólido color tostado.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15,46 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 4,60 (s, 2 H).

LCMS [M+H] = 363,1

De manera alternativa, el solvato en acetato de etilo se aisló suspendiendo 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Forma A o Forma B) en 100% de acetato de etilo durante entre 24 horas y 1 semana a temperatura ambiente.

5

Difracción de rayos x en polvo

Para la FIG. 1A, 5A, 8A, 11A, 14A, 17, 19, 21, 22, 24, y 26, los patrones XRPD se obtuvieron a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos x se operó a un voltaje de 40 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se colocó en un soporte de baja señal de fondo. Luego se integraron los datos en el rango de $5,000^{\circ}$ - $45,000^{\circ}$ 2θ con un intervalo de $0,020^{\circ}$ y se fusionaron en un patrón continuo. El patrón de difracción de rayos x en polvo se obtuvo usando radiación $\text{CuK}\alpha 1$ (longitud de onda de Cu de 1,54060nm).

Para la FIG. 1B, 5B, 8B, 11B, 14B, los patrones XRPD se obtuvieron a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel^{1D}. El generador de rayos x se operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se colocó en un soporte sin señal de fondo. Los datos luego se integraron en el rango de $4,0^{\circ}$ - $40,0^{\circ}$ 2θ con un intervalo de $0,026^{\circ}$ y se fusionaron en un patrón continuo. El patrón de difracción de rayos x en polvo se obtuvo usando radiación $\text{CuK}\alpha 1$ (longitud de onda de Cu de 1,54060nm).

El patrón de difracción de rayos x en polvo (XRPD) de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A se muestra en la FIG. 1A. El patrón de difracción de rayos x en polvo (XRPD) de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A se muestra en la FIG. 1B. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B se muestra en la FIG. 5A. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B se muestra en la FIG. 5B. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1 se muestra en la FIG. 8A. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1 se muestra en la FIG. 8B. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2 se muestra en FIG 11A. El patrón XRPD

de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2 se muestra en FIG 11B. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3 se muestra en la FIG. 14A. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3 se muestra en la FIG. 14B. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en etanol se muestra en la FIG. 17. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en metanol se muestra en la FIG. 19. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en metiletilcetona se muestra en la FIG. 21. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en diclorometano se muestra en la FIG. 22. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en acetonitrilo se muestra en la FIG. 24. El patrón XRPD de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en acetato de etilo se muestra en la FIG. 26.

Tabla 1A. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
4,9	30,23
7,0	47,45
8,3	70,53
10,6	19,37
11,1	46,04
14,3	32,81
15,0	100,00
15,9	31,97
16,7	44,41
17,6	52,26
18,2	32,66
19,1	80,49
19,7	28,22

20,2	46,45
21,6	25,63
23,2	49,29
24,9	62,00
25,8	62,32
27,1	13,02
28,2	11,48
28,8	14,15
29,9	23,42
30,8	18,52
32,1	19,45
33,1	13,93

Tabla 1B. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
5,0	9,0
7,0	38,5
7,2	28,2
8,3	75,6
8,5	60,0
10,4	5,9
10,8	11,9
11,3	32,4
12,4	3,3
14,2	12,1
14,4	18,7
14,6	18,2
15,0	71,3
15,2	100,0
16,2	15,9

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
17,0	19,3
17,8	35,5
18,5	13,7
19,3	55,0
19,9	18,9
20,3	10,1
21,6	19,4
22,0	20,3
22,2	20,7
22,6	11,1
22,9	12,4
23,4	17,9
24,2	5,8
25,1	14,8
25,7	10,5
25,9	18,3
26,4	6,2
27,4	5,4
28,4	2,9
29,0	4,0
29,6	8,5
30,1	10,2
30,2	10,9
31,0	6,6
31,8	5,1
32,2	7,3
33,3	3,1
33,7	3,8
36,2	1,6
36,7	2,0

Tabla 2A. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,9	16,29
12,2	17,12
13,6	62,32
14,5	19,67
15,7	24,94
17,2	89,17
17,7	60,76
18,3	69,22
21,0	100
22,7	48,88
23,9	54,19
24,2	61,07
25,0	30,21
25,6	16,4
26,7	20,59
27,6	49,89
29,6	25,3

5 Tabla 2B. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,5	7,9
9,1	30,7
10,9	11,7
12,4	25,2
13,8	67,2
14,6	16,1
14,8	24,9

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
15,7	19,5
16,0	33,7
17,4	100,0
18,0	53,2
18,2	12,9
18,5	58,9
20,4	11,5
21,2	83,4
22,1	12,9
22,6	4,2
22,9	36,7
23,5	7,6
24,1	45,4
24,5	48,3
25,2	26,4
25,7	12,4
25,9	18,6
26,8	12,0
27,1	23,6
27,8	42,6
28,8	4,9
29,4	4,6
29,7	9,3
30,0	13,1
31,1	4,6
31,6	4,1
32,3	6,2
33,5	4,4
34,0	4,6
35,2	1,4
35,7	4,7

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
36,8	2,0
38,0	4,8

Tabla 3A. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
9,1	7,5
11,5	100,0
13,5	11,7
15,2	63,5
17,0	88,4
17,7	46,7
18,3	86,7
19,1	36,4
20,1	8,2
22,1	18,3
23,1	30,9
23,3	51,0
24,2	31,7
24,9	74,3
25,4	14,8
26,7	15,8
27,5	8,7
29,4	51,6
29,9	21,9
30,6	10,9
33,5	2,0

Tabla 3B. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,8	7,2
9,4	13,7
11,7	53,8
12,2	4,5
13,7	17,6
14,0	12,9
15,5	56,1
16,7	5,7
17,2	100,0
17,9	73,4
18,5	49,8
19,4	15,8
20,3	6,6
21,4	2,0
22,3	24,4
23,3	42,2
23,6	15,5
24,4	32,5
25,1	86,0
25,6	10,1
27,0	16,4
27,7	9,0
28,6	2,0
29,6	55,4
30,1	17,9
30,9	9,7
32,2	4,1
33,6	3,4

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
34,0	3,2
35,0	2,1
37,6	1,7
38,9	0,9

Tabla 4A. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
9,0	8,7
10,4	58,2
14,9	19,6
15,5	100,0
17,8	19,8
18,4	66,2
18,7	74,1
20,7	25,7
21,2	26,4
21,9	37,3
22,7	28,4
24,6	64,6
25,9	43,9
26,3	30,0
27,4	77,5
28,0	15,7
29,5	63,9
31,0	41,3
31,7	28,9
32,6	11,7
34,5	4,9

Tabla 4B. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
7,3	60,6
9,3	10,0
10,6	74,5
13,2	2,1
15,2	28,8
15,8	76,1
15,9	100,0
17,1	7,3
18,1	25,2
18,7	26,0
19,0	25,6
21,0	13,4
21,5	10,3
22,2	11,2
23,0	17,1
23,8	3,6
24,8	20,5
25,1	26,0
26,2	13,8
26,6	28,6
27,6	64,8
29,8	19,3
31,2	10,8
32,0	5,7
32,8	5,0
34,6	2,9
35,1	3,7
36,9	1,6

Tabla 5A. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,5	4,2
10,3	35,8
12,1	27,6
13,5	28,4
14,5	9,2
15,9	35,2
16,9	58,4
17,6	22,0
18,5	18,0
20,3	11,2
21,0	12,4
22,0	23,8
22,9	29,8
24,4	100,0
25,0	21,4
26,6	11,0
28,9	25,5
30,8	5,7
33,0	6,4
36,0	3,3

5 Tabla 5B. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Panalytical Empyrean descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,3	2,4
8,7	2,9
10,5	73,3
12,0	11,2

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
12,8	16,9
13,9	30,8
14,5	3,2
15,0	18,7
16,5	33,1
17,2	34,1
17,6	100,0
18,3	17,2
19,1	18,9
20,3	23,9
21,1	3,9
21,6	3,5
22,2	8,0
22,6	14,9
23,7	27,5
24,1	8,0
24,7	9,7
25,0	10,0
25,6	26,7
26,2	20,1
27,7	3,1
28,5	3,1
30,1	41,2
31,9	4,5
34,1	3,4
35,0	1,6
35,6	1,4
37,1	2,4
38,8	2,5

Tabla 6. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en etanol, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,6	2,8
10,4	72,0
11,8	11,5
12,7	15,1
13,8	29,2
14,9	14,6
16,4	31,1
17,1	36,5
17,5	100,0
18,2	14,8
19,0	19,2
20,2	29,0
22,5	15,9
23,5	28,4
24,5	11,9
25,5	33,1
26,1	22,4
27,4	4,4
30,0	64,4
31,8	6,6
33,9	3,9
36,9	3,8
38,7	4,5

5 Tabla 7. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en metanol, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
7,7	30,6

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
10,3	13,0
11,0	31,0
11,6	11,9
14,2	52,8
15,2	12,6
16,2	42,6
17,1	94,8
17,8	36,6
18,4	12,1
19,3	21,6
20,0	27,4
21,2	26,0
23,0	40,2
24,2	100,0
26,1	18,2
27,3	12,0
29,0	85,9
29,6	37,4

Tabla 8. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en metiletilcetona, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito

5 precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,5	4,9
9,0	14,6
10,8	8,0
12,3	25,4
13,7	49,1
14,7	22,8
15,8	33,2

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
17,3	100,0
17,8	49,1
18,4	54,0
20,3	12,9
21,1	89,7
22,0	17,8
22,8	39,6
23,3	10,6
24,0	61,5
24,3	62,8
25,1	39,4
25,8	25,7
26,9	34,4
27,7	63,5
29,7	25,5
31,0	7,7
31,5	4,4
32,3	10,2
35,6	9,5
36,6	4,1
37,9	9,3

Tabla 9. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en diclorometano, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito

5 precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
14,4	23,2
15,7	37,6
19,7	33,0
20,9	33,0

21,8	19,3
22,7	15,2
24,0	100,0

Tabla 10. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en acetonitrilo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
10,6	29,2
14,4	100,0
17,3	49,8
18,7	37,0
21,7	26,7
23,2	21,1
25,3	40,2
25,9	22,6
26,7	11,8
28,0	8,1
32,7	4,0

5

Tabla 11. Lista de picos de XRPD para 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en acetato de etilo, obtenido a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un sistema Bruker D8 Discover descrito precedentemente.

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
8,2	11,3
10,5	7,9
12,9	6,1
15,2	19,2
16,4	19,7
18,7	38,6
19,7	23,7
21,4	20,1

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
23,4	19,5
25,3	100,0
28,9	7,7
32,1	14,5
37,5	4,4

Calorimetría diferencial de barrido (desc.)

Se usó calorimetría diferencial de barrido (desc.) para determinar el punto de fusión de los materiales cristalinos y para discriminar entre diferentes polimorfos. El análisis se llevó a cabo en un instrumento Q200 V24.3 Build 115. Se colocaron muestras de 0,5 a 2,0 mg en crisoles de aluminio t-cero tarados, sellados herméticamente y perforados. Las muestras se equilibraron a 25°C, luego se calentó a 5,0 °C durante un minuto hasta 250 °C. Los datos se analizaron con el programa Universal Analysis 2000.

El análisis por calorimetría diferencial de barrido (desc.) de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A muestra que la Forma A tiene un punto de fusión de 195 – 196 °C (FIG. 2).

El análisis DSC de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B muestra que la Forma B tiene un punto de fusión inicial a 177°C, seguido por una inmediata cristalización a la Forma A anhidra, que funde a 196,4°C (FIG. 6).

El análisis DSC de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1 se ilustra en la FIG. 9. Se observan dos eventos endotérmicos iniciales por debajo de 100°C, evidenciando la pérdida de agua. No se observa recrystalización, pero la fusión observada a 195°C es consistente con el punto de fusión de la Forma A, indicando que la pérdida de humedad del Hidrato 1 resulta en la formación de la Forma A anhidra.

El análisis DSC de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2 se ilustra en la FIG. 12. Se observa un evento endotérmico a ~88°C, evidenciando la pérdida de agua. No se observa recrystalización, pero la fusión observada a ~195°C es consistente con el punto de fusión de la Forma A, indicando que la pérdida de humedad del Hidrato 2 resulta en la formación de la Forma A anhidra.

El análisis DSC de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3 se ilustra en la FIG. 15. An endotherm a ~64°C es evident, evidenciando la pérdida de agua. No se observa recristalización, pero la fusión observada a 195°C es consistent con el punto de fusión de la Forma A, indicando que la pérdida de humedad del Hidrato 3 resulta en la formación de la Forma A anhidra.

Análisis termogravimétrico (TGA)

Los resultados del análisis termogravimétrico (TGA) para los sólidos residuales se obtuvieron usando el instrumentro TA modelo Q5000 TGA V3.8 Build 256. Se agregaron muestras de 2 a 10 mg a crisoles de platino tarados y se calentó a 5°C/min desde la temperatura ambiente hasta 250°C. Los datos se analizaron con el programa Universal Analysis 2000.

El análisis termogravimétrico (TGA) de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma A indica que no hay pérdida de peso hasta la fusión, indicando que la Forma A es anhidra (FIG. 3).

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Forma B indica que no hay pérdida de peso hasta la fusión, indicando que la Forma B es anhidra (FIG. 7).

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 1 muestra una pérdida de peso del 4,67% por debajo de 100°C, consistente con la pérdida de 1M Eq de agua (FIG. 10). El Hidrato 1 probablemente es un monohidrato.

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 2 muestra una pérdida de peso del 4,75% por debajo de 100°C, consistente con la pérdida de 1M Eq de agua (FIG. 13). El Hidrato 2 probablemente es un monohidrato.

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina Hidrato 3 muestra una pérdida de peso en dos etapas del 3,32% por debajo de 100°C (FIG. 16). La pérdida de peso inicial comienza en el inicio del calentamiento, indicando la posibilidad de humedad residual. La pérdida de peso total observada es menor que la requerida para un monohidrato, por lo que probablemente el Hidrato 3 es un hemi-hidrato con presencia de humedad residual.

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en etanol muestra una pérdida de peso del 4,80% por debajo de 100°C (FIG. 18).

5 El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en metanol muestra una pérdida de peso del 6,76% por debajo de 100°C (FIG. 20).

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en diclorometano muestra una pérdida de peso del 5,39% por encima de 100°C (FIG. 23).

10 El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en acetonitrilo muestra una pérdida de peso inicial del 0,98% seguida por una pérdida de peso del 2% por debajo de 100°C. (FIG. 25).

El análisis TGA de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina solvato en acetato de etilo muestra una pérdida de peso del 4,81%
15 por encima de 100°C (FIG. 27).

Sorción dinámica de vapor (DVS)

La determinación de adsorción/desorción se llevó a cabo usando un instrumento Q5000 V3.3 TGA-SA. La muestra se colocó en un crisol de platino tarado y se sometió a una
20 corrida en rampa desde 10% de humedad relativa (RH) hasta 90% de RH y luego nuevamente hasta 10% de RH con incrementos de 10% de RH. La rampa se realizó de manera isotérmica a 25°C. Se usó agua como solvente para todos los análisis DVS. Los datos se analizaron con el programa Universal Analysis 2000.

El análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina muestra que la Forma A es
25 anhidra, incorporando menos del 0,4% de humedad hasta 95% de RH (FIG. 4).

REIVINDICACIONES

1. La forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

2. La forma cristalina A de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, y $15,0^\circ$.

3. La forma cristalina A de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, y $15,0^\circ$.

4. La forma cristalina A de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, y $15,0^\circ$.

5. La forma cristalina A de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$, y $25,8^\circ$.

6. La forma cristalina A de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde los picos tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

7. La forma cristalina A de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la forma cristalina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 2.

8. La forma cristalina A de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la forma cristalina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 3.

9. La forma cristalina A de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la forma cristalina tiene un patrón DVS que es sustancialmente igual al patrón DVS mostrado en la FIG. 4.

10. La forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

11. La forma cristalina B de la reivindicación 10, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$, y $21,0^\circ$.

12. La forma cristalina B de la reivindicación 10, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ seleccionados entre $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$, y $21,0^\circ$.

13. La forma cristalina B de la reivindicación 10, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$, y $21,0^\circ$.

14. La forma cristalina B de la reivindicación 10, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$, y $27,6^\circ$.

15. La forma cristalina B de cualquiera de las reivindicaciones 11-14, donde los picos tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

16. La forma cristalina B de cualquiera de las reivindicaciones 10-15, donde la forma cristalina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 5.

17. La forma cristalina B de cualquiera de las reivindicaciones 10-16, donde la forma cristalina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 6.

18. El hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

19. El hidrato cristalino 1 de la reivindicación 18, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ seleccionados entre $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, y $18,3^\circ$.

20. El hidrato cristalino 1 de la reivindicación 19, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ seleccionados entre $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, y $18,3^\circ$.

21. El hidrato cristalino 1 de la reivindicación 20, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, y $18,3^\circ$.

22. El hidrato cristalino 1 de la reivindicación 21, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$, y $29,4^\circ$.

23. El hidrato cristalino 1 de cualquiera de las reivindicaciones 19-22, donde los picos tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

24. El hidrato cristalino 1 de cualquiera de las reivindicaciones 18-23, donde la forma cristalina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 9.

25. El hidrato cristalino 1 de cualquiera de las reivindicaciones 18-24, donde la forma cristalina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 10

26. El hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

27. El hidrato cristalino 2 de la reivindicación 26, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, y $21,9^\circ$.

28. El hidrato cristalino 2 de la reivindicación 27, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ seleccionados entre $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, y $21,9^\circ$.

29. El hidrato cristalino 2 de la reivindicación 28, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, y $21,9^\circ$.

30. El hidrato cristalino 2 de la reivindicación 29, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$, y $27,4^\circ$.

31. El hidrato cristalino 2 de cualquiera de las reivindicaciones 27-30, donde los picos tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

32. El hidrato cristalino 2 de cualquiera de las reivindicaciones 26-31, donde la forma cristalina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 12.

33. El hidrato cristalino 2 de cualquiera de las reivindicaciones 26-32, donde la forma cristalina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 13.

34. El hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

35. El hidrato cristalino 3 de la reivindicación 34, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$, y $24,4^\circ$.

5 36. El hidrato cristalino 3 de la reivindicación 35, donde la forma cristalina se caracteriza por al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ seleccionados entre $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$, y $24,4^\circ$.

37. El hidrato cristalino 3 de la reivindicación 36, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$, y $24,4^\circ$.

10 38. El hidrato cristalino 3 de la reivindicación 37, donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$, y $28,9^\circ$.

15 39. El hidrato cristalino 3 de cualquiera de las reivindicaciones 35-38, donde los picos tienen una intensidad relativa de al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, o al menos 25%.

40. El hidrato cristalino 3 de cualquiera de las reivindicaciones 34-39, donde la forma cristalina tiene un patrón DSC que es sustancialmente igual al patrón DSC mostrado en la FIG. 15

20 41. El hidrato cristalino 3 de cualquiera de las reivindicaciones 34-40, donde la forma cristalina tiene un patrón de TGA que es sustancialmente igual al patrón de TGA mostrado en la FIG. 16.

42. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1, 10, 18, 26, o 34; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 43. Un método para tratar un trastorno del CNS en un paciente que lo necesite, que comprende el paso de administrar al paciente la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-41.

RESUMEN

La presente divulgación se relaciona con formas cristalinas de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, que son útiles como
5 estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC). La presente divulgación también provee composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden las formas cristalinas y métodos para usar dichas composiciones en el tratamiento de diversas afecciones.