

FORMAS EN ESTADO SÓLIDO

REFERENCIAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 62/851,044, presentada el 21 de mayo de 2019, que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

CAMPO

La presente divulgación proporciona una forma cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 1"), incluyendo varias formas cristalinas de una forma anhidra, una forma de hidrato, varias formas de solvato y formas físicas de las mismas, composiciones farmacéuticas y un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C.

ANTECEDENTES

El compuesto 1 es un inhibidor selectivo de KRAS G12C útil para el tratamiento de cánceres, incluyendo el tratamiento del cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer de páncreas y cáncer colorrectal. La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número 2018/0334454A1, publicada el 22 de noviembre de 2018, desvela el Compuesto 1.

Muchos compuestos pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimorfos, que presentan diferentes propiedades físicas, químicas y espectroscópicas. Por ejemplo, determinados polimorfos de un compuesto pueden ser más fácilmente solubles en disolventes particulares, pueden fluir más fácilmente o pueden comprimirse más fácilmente que otros. Véase, por ejemplo, P. DiMartino, et al., *J. Thermal. Anal.*, 48:447-458 (1997). En el caso de los fármacos, determinadas formas sólidas pueden estar más biodisponibles que otras, mientras que otras pueden ser más estables en determinadas condiciones de fabricación, de almacenamiento y biológicas. Esto es particularmente importante desde un punto de vista reglamentario, puesto que los fármacos son aprobados por organismos tales como la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. solo si cumplen con los estrictos estándares de pureza y caracterización. De hecho, la aprobación reglamentaria de un polimorfo de un compuesto, que presenta determinada solubilidad y propiedades fisicoquímicas (incluyendo las espectroscópicas), típicamente no implica la aprobación inmediata de otros polimorfos de ese mismo compuesto.

Se sabe en la técnica farmacéutica que las formas polimórficas de un compuesto afectan, por ejemplo, a la solubilidad, estabilidad, fluidez, fracturabilidad y compresibilidad del compuesto, así como a la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que lo comprenden. Véase, por ejemplo, Knapman, K. *Modern Drug Discoveries*, 2000, 53. Por lo

tanto, el descubrimiento de nuevos polimorfos de un fármaco puede proporcionar una diversidad de ventajas.

La presente divulgación proporciona nuevas formas polimórficas del Compuesto 1, incluyendo varias formas cristalinas de una forma anhidra, una forma de hidrato, varias formas de solvato y formas físicas de las mismas, composiciones farmacéuticas y un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C. Las nuevas formas polimórficas pueden favorecer adicionalmente el desarrollo de formulaciones para el tratamiento de esas enfermedades crónicas y pueden reportar numerosos beneficios de formulación, de fabricación y terapéuticos.

SUMARIO

La presente divulgación proporciona formas cristalinas y amorfas de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, incluyendo varias formas anhidras, de hidrato y de solvato, y formas en estado sólido de las mismas, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra datos de XRPD para una forma amorfa del Compuesto 1. El patrón de polvo de rayos X es característico del material amorfo con un amplio halo amorfo y sin picos de difracción relacionados con el compuesto distintivos de 5-40° 2-theta.

La figura 2 muestra datos de DSC para una forma amorfa del Compuesto 1.

La figura 3 muestra datos de TGA para una forma amorfa del Compuesto 1.

La figura 4 muestra la RMN en estado sólido de ¹⁹F (RMNEE) para una forma amorfa del Compuesto 1.

La figura 5 muestra datos de XRPD para la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1. El patrón de difracción de polvo de rayos X de las formas I-III anhidras del Compuesto 1 es característico de material cristalino con picos de difracción distintivos entre 3° 2-theta y 40° 2-theta.

La figura 6 muestra datos de DSC para la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 7 muestra datos de TGA para la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 8 muestra datos de RMNEE de ¹³C para la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 9 muestra datos de RMNEE de ¹⁹F para la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 10 muestra datos de XRPD para la forma II anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 11 muestra datos de DSC para la forma II anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 12 muestra datos de TGA para la forma II anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 13 muestra datos de RMNEE de ^{13}C para la forma II anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 14 muestra datos de RMNEE de ^{19}F para la forma II anhidra cristalina del Compuesto 1.

5 La figura 15 muestra datos de XRPD para la forma III anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 16 muestra datos de DSC para la forma III anhidra cristalina del Compuesto 1.

La figura 17 muestra datos de TGA para la forma III anhidra cristalina del Compuesto 1.

10 1. La figura 18 muestra datos de XRPD para la forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

La figura 19 muestra datos de DSC para la forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

La figura 20 muestra datos de TGA para la forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

La figura 21 es la superposición de datos de XRPD (de arriba a abajo) para las formas I, II y III anhidras cristalinas y la forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

15 La figura 22 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de THF cristalina del Compuesto 1.

La figura 23 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de THF cristalina del Compuesto 1.

20 La figura 24 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de THF cristalina del Compuesto 1.

La figura 25 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de MeCN cristalina del Compuesto 1.

La figura 26 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de MeCN cristalina del Compuesto 1.

25 La figura 27 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de MeCN cristalina del Compuesto 1.

La figura 28 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de MEK cristalina del Compuesto 1.

30 La figura 29 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de MEK cristalina del Compuesto 1.

La figura 30 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de MEK cristalina del Compuesto 1.

La figura 31 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de EtOAc cristalina del Compuesto 1.

35 La figura 32 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de DMF cristalina del Compuesto 1.

La figura 33 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de DMF cristalina del Compuesto 1.

La figura 34 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de DMF cristalina del Compuesto 1.

5 La figura 35 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de DCM cristalina del Compuesto 1.

La figura 36 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de DCM cristalina del Compuesto 1.

10 La figura 37 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de DCM cristalina del Compuesto 1.

La figura 38 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de Acetona cristalina del Compuesto 1.

La figura 39 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de Acetona cristalina del Compuesto 1.

15 La figura 40 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de Acetona cristalina del Compuesto 1.

La figura 41 muestra datos de XRPD para la Forma II de Solvato de Acetona cristalina del Compuesto 1.

20 La figura 42 muestra datos de DSC para la Forma II de Solvato de Acetona cristalina del Compuesto 1.

La figura 43 muestra datos de TGA para la Forma II de Solvato de Acetona cristalina del Compuesto 1.

La figura 44 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de p-Dioxano cristalina del Compuesto 1.

25 La figura 45 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de p-Dioxano cristalina del Compuesto 1.

La figura 46 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de p-Dioxano cristalina del Compuesto 1.

30 La figura 47 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de MeOH cristalina del Compuesto 1.

La figura 48 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de MeOH cristalina del Compuesto 1.

La figura 49 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de MeOH cristalina del Compuesto 1.

35 La figura 50 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de IPA cristalina del Compuesto 1.

La figura 51 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de IPA cristalina del Compuesto 1.

La figura 52 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de IPA cristalina del Compuesto 1.

5 La figura 53 muestra datos de XRPD para la Forma I de Solvato de EtOH cristalina del Compuesto 1.

La figura 54 muestra datos de DSC para la Forma I de Solvato de EtOH cristalina del Compuesto 1.

10 La figura 55 muestra datos de TGA para la Forma I de Solvato de EtOH cristalina del Compuesto 1.

La figura 56 es la superposición de datos de XRPD para las formas de solvato isoestructurales del Compuesto 1 (de arriba a abajo - THF, MeCN, MEK, DCM, acetona, MeOH, IPA, EtOH).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

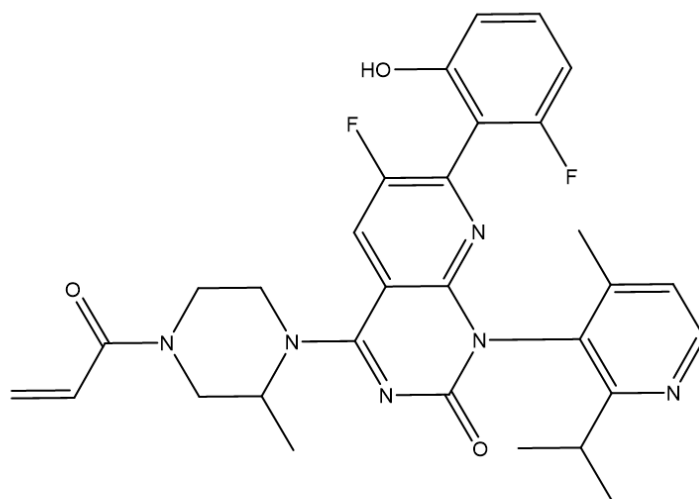
15 Definiciones

La expresión "Compuesto 1" significa 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

20

25

30



Fórmula química: $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

Masa exacta : 560.23

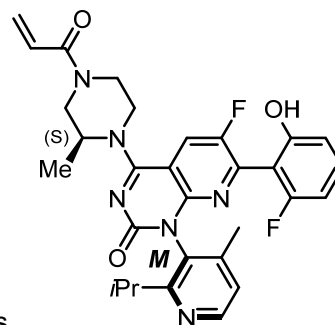
Peso molecular : 560.61

Análisis elemental: C, 64.28; H, 5.39; F, 6.78; N, 14.99; O, 8.56

35

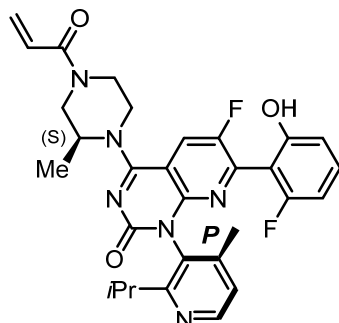
Determinados compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en forma de atropisómeros, los que son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita o se ralentiza en gran medida la rotación alrededor de un enlace sencillo en la

molécula como consecuencia de interacciones estéricas con otras partes de la molécula. Los compuestos desvelados en el presente documento incluyen todos los atropisómeros, tanto como preparaciones de atropisómeros individuales puros, preparaciones enriquecidas de cada uno de estos o una mezcla no específica de cada uno de estos. En el caso de que la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo sea lo suficientemente elevada y la interconversión entre conformaciones sea lo suficientemente lenta, pueden ser posibles la separación y el aislamiento



de las especies isoméricas. Por ejemplo, el Compuesto 1 es atropisómero **M** y puede presentar rotación restringida. El atropisómero **M** del Compuesto 1 también se conoce como AMG 510. Canon, J., *et al.*, *Nature* 575(7781):217-223 (2019), figura 1a.

Como alternativa, el Compuesto 1 tiene el siguiente atropisómero **P** y puede presentar una rotación restringida.



Abreviaturas: En el presente documento se pueden usar las siguientes abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac o ac.	Acuoso
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq o eq. o equiv.	equivalente
ESI o ES	ionización por electronebulización
Et	etilo

5	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	G	gramo(s)
	H	hora(s)
10	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	Alcohol isopropílico
	iPr	isopropilo
	iPr ₂ NEt o DIPEA	<i>N</i> -etil diisopropilamina (base de Hünig)
	LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas
15	LG	grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, triflato)
	<i>m/z</i>	masa dividida entre la carga
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	Metanol
20	MEK	Metil etil cetona
	Met	Especies metálicas para el acoplamiento cruzado (por ejemplo, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
	Mg	miligramos
	Min	minutos
	mL	mililitros
25	MS	espectros de masas
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
30	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
	Pd(PPh ₃) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
	Ph	fenilo
35	Ppm	partes por millón
	PR o PG o Grupo prot.	grupo protector
	Rbf	matraz de fondo redondo

5	RP-HPLC	cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa
	TA o t.a.	temperatura ambiente
	sat. o satd.	saturado
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	SPhos Pd G3 o SPhos G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
10	SSRMN	Resonancia magnética nuclear en estado sólido
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)uronio
	<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
	TEA o Et ₃ N	trimetilamina
15	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	ultravioleta

El uso de los términos "un", "uno/a", "el" o "la" y referentes similares en el contexto de la divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se debe considerar que abarca tanto el singular como el plural, salvo que se indique de otro modo. Se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en el presente documento sirva como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra comprendido en el intervalo, salvo que se indique de otro modo y cada valor por separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no constituye una limitación en el alcance de la invención salvo que se reivindique de otro modo. No se debe considerar el lenguaje de la memoria descriptiva como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

La expresión "forma anhidra del Compuesto 1" significa una forma del Compuesto 1 sustancial o completamente libre de agua y particularmente agua de cristalización. Los expertos en la técnica apreciarán que el número exacto de moléculas de agua puede variar ligeramente en cualquier momento con la temperatura, presión y otras influencias ambientales variables. Se contempla que todas las ligeras variaciones del número de moléculas de agua asociadas estén comprendidas en el alcance de la presente divulgación.

El término "cocrystal" significa un material cristalino que comprende dos o más compuestos a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C, preferentemente 20 °C), de los cuales al

menos dos se mantienen juntos mediante una interacción débil, en donde al menos uno de los compuestos es un cocrystal iniciador y el otro es el Compuesto 1. La interacción débil se ha definido como una interacción que no es ni iónica ni covalente e incluye, por ejemplo: enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones π - π . El término "cocrystal" incluye formas de solvato.

La expresión "forma amorfa" o "amorfo" significa un material que carece de un orden de largo alcance y que no muestra picos de difracción de rayos X distintos, es decir, un pico de difracción de Bragg. El patrón XRPD de un material amorfo se caracteriza por uno o más halos amorfos.

La expresión "halo amorfo" es un máximo aproximadamente en forma de campana en el patrón de polvo de rayos X de una sustancia amorfa.

El término "excipiente" significa cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro ingrediente farmacéuticamente aceptable, que no sea el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), que típicamente se incluye para la formulación y/o administración a un paciente.

La expresión "una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C" significa (i) cánceres y (ii) tumores sólidos. *KRAS* es el oncogén mutado con más frecuencia en el cáncer y codifica una proteína de señalización clave en los tumores. Canon, J., *et al.*, *Nature* 575(7781):217-223 (2019), resumen. El mutante *KRAS*(G12C) tiene un residuo de cisteína que se ha aprovechado para diseñar inhibidores covalentes que tienen una actividad preclínica prometedora. *Id.* Se optimizó una serie de inhibidores, usando interacciones de unión novedosas para mejorar notablemente su potencia y selectividad. *Id.* Los esfuerzos han llevado al descubrimiento de AMG 510. *Id.* En los análisis preclínicos, el tratamiento con AMG 510 condujo a la regresión de los tumores *KRAS*^{G12C} y mejoró la eficacia antitumoral de la quimioterapia y los agentes dirigidos. *Id.* En ratones inmunocompetentes, el tratamiento con AMG 510 dio como resultado un microambiente tumoral proinflamatorio y produjo curaciones duraderas tanto solo como en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitarios. *Id.* Los ratones curados rechazaron el crecimiento de tumores *KRAS*^{G12D} isogénicos, lo que sugiere inmunidad adaptativa contra antígenos compartidos. *Id.* Además, en los ensayos clínicos, AMG 510 demostró actividad antitumoral en las primeras cohortes de dosificación y representa una terapia potencialmente transformadora para los pacientes que carecen de tratamientos eficaces. *Id.*

El término "cáncer" significa un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, tal como un ser humano, con una mutación *KRAS*, *HRAS* o *NRAS* G12C, que puede tratarse, por ejemplo, administrando a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 como se desvela en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer es, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres

relacionados con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma del pedúnculo cerebral, tumor de cerebro, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumores de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello de útero, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (CEI), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, endodimoma, cáncer de esófago, estesonuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (TEGI), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células en forma de islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello metastásico de células escamosas con ocultación primaria, carcinoma del tracto de la línea medial, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásicos/mieloproliferativos, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, para ganglioma, cáncer de los senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y la uretra, tumor trofoblástico, cánceres infantiles inusuales, cáncer de uraco, cáncer de uretra, sarcoma de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, dicho método hace referencia al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)) o reestenosis.

El término "paciente" significa animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y seres humanos. Los pacientes concretos son mamíferos. El término paciente incluye hombres y mujeres.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular o que previene o demora la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia referenciada, tal como un compuesto de la presente divulgación o una formulación que contiene un compuesto de la presente divulgación o un excipiente particular, es adecuada para la administración a un paciente.

Como se usan en el presente documento y, a menos que se indique de otro modo, las expresiones "polimorfo" y "forma polimórfica" se refieren a formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar
15 diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero sin limitación, estabilidad (por ejemplo, al calor o la luz), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos) y velocidades de disolución (que pueden afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de manera
20 que una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando se compone de un polimorfo que cuando se compone de otro polimorfo) o características mecánicas (por ejemplo, los comprimidos se desmoronan en el almacenamiento ya que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en el polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles de descomponerse a una
25 humedad alta). Las propiedades físicas diferentes de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, un polimorfo podría ser más propenso que otro a formar solvatos o podría ser más difícil de filtrar o lavar para dejarlo sin impurezas debido, por ejemplo, a la forma o la distribución de tamaño de sus partículas.

Pueden obtenerse polimorfos de una molécula mediante varios métodos conocidos en
30 la materia. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, recristalización en estado fundido, enfriamiento en estado fundido, recristalización en disolvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor y sublimación. Los polimorfos pueden detectarse, identificarse, clasificarse y caracterizarse usando técnicas bien conocidas tales como, pero sin limitación, calorimetría diferencial de barrido (DSC), termogravimetría
35 (TGA), difracción de polvo de rayos X (XRPD), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopia vibracional, calorimetría en solución, resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN), espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de Raman, microscopía óptica de

platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA), análisis de área superficial, solubilidad y velocidad de disolución.

5 Como se usa en el presente documento para referirse a los espectros o datos presentados en forma gráfica (por ejemplo, espectros de XRPD, IR, Raman y RMN), y a menos que se indique lo contrario, el término "pico" se refiere a un pico u otra característica especial que un experto en la materia reconocería como no atribuible al ruido de fondo.

10 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "sustancialmente puro" cuando se usa para describir un polimorfo de un compuesto significa una forma sólida del compuesto que comprende ese polimorfo y está sustancialmente libre de otros polimorfos del compuesto. Un polimorfo representativo sustancialmente puro comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otras formas polimórficas del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente el 90 % en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de las otras formas polimórficas del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente el 95 % en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de las otras formas polimórficas del compuesto, y mucho más preferentemente más de aproximadamente el 97 % en peso de una forma polimórfica del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de las otras formas polimórficas del compuesto.

Los términos "tratar" o "tratamiento" y similares, incluyen el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

25 La expresión "hidrato variable" significa un hidrato del Compuesto 1 que tiene al menos aproximadamente una, dos, tres o cuatro moléculas de agua asociadas. En algunas realizaciones, los hidratos de la presente divulgación incluyen de al menos una a diez moléculas de agua asociadas. Los expertos en la materia apreciarán que el número exacto de moléculas de agua asociadas puede variar ligeramente en cualquier momento con la temperatura, presión, y otras influencias ambientales variables. Se contempla que todas las ligeras variaciones del número de moléculas de agua asociadas estén comprendidas en el alcance de la presente divulgación.

30 En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento se dirigen al tratamiento de cánceres de pulmón, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriormente descritos (o una composición farmacéutica que comprende los mismos) a un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón microcítico. Otros cánceres de

pulmón que se pueden tratar con los compuestos desvelados incluyen, pero sin limitación, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas no diferenciados. En una realización, el CPNM es localmente avanzado o metastásico.

5 Los compuestos de la presente divulgación se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos pueden administrarse solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o las composiciones se pueden administrar todos de una vez, por ejemplo, mediante inyección en bolo, múltiples veces, como mediante una serie de comprimidos, o se pueden suministrar de forma considerablemente uniforme durante un período de tiempo, por ejemplo, usando un
10 suministro transdérmico. También se observa que la dosis del compuesto se puede variar con el tiempo.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse solos, combinados con otros compuestos de la presente divulgación, o con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los demás compuestos farmacéuticamente activos pueden estar
15 destinados a tratar la misma enfermedad o estado que los compuestos de la presente divulgación o una enfermedad o afección diferente. Si el paciente va a recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, los compuestos activos pueden encontrarse en un comprimido o en comprimidos independientes, que se
20 pueden administrar de una vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, se debería reconocer que las composiciones pueden ser diferentes formas. Por ejemplo, pueden suministrarse uno o más compuestos a través de un comprimido, mientras que otro se administra a través de inyección o por vía oral en forma de un jarabe. Se contemplan todas las combinaciones, métodos de suministro y secuencias de administración.

25 También se observa que las formas en estado sólido de la presente divulgación pueden administrarse juntas. Por ejemplo, puede administrarse a un paciente una forma I anhidra cristalina sustancialmente pura del Compuesto 1. Como alternativa, puede administrarse aproximadamente el 90 % en peso de la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1 con el Compuesto 1 restante presente en otras formas, tales como la forma amorfa del Compuesto I.
30 En otra realización, el 80 % en peso de la forma I anhidra cristalina del Compuesto 1 puede administrarse con el Compuesto 1 restante presente en otras formas, tales como la forma amorfa. Se contemplan todas las combinaciones. En una realización de la divulgación, el Compuesto 1 se administra a un paciente en una forma sustancialmente pura. Los expertos en la materia apreciarán las posibles variaciones.

35 Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C,

tal como cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

En otro aspecto adicional, la divulgación se refiere al uso de una sal, una forma cristalina, una forma amorfa o un cocrystal del Compuesto 1 para la preparación de un medicamento útil para tratar un cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón, tal como el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Dado que un aspecto de la presente divulgación contempla el tratamiento de las enfermedades/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar de forma separada, la divulgación se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes; un compuesto de la presente divulgación, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un sobre de aluminio con divisiones. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. Típicamente, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes por separado. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas farmacéuticas (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificaciones o cuando el médico o veterinario encargado desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal kit es el llamado blíster. Los envases blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación farmacéutica unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster generalmente consisten en una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico, preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que van a envasarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina plástica en la cara de la hoja que se encuentra en el lado opuesto a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del blíster mediante la aplicación manual de presión en los huecos, mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. A continuación es posible retirar el comprimido o cápsula a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un auxiliar de memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, en donde los números correspondan a los días de la pauta por la que deberían ingerirse los comprimidos o cápsulas indicados de esta forma. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo,

como el siguiente "Primera semana, lunes, martes, . . . etc. . . Segunda semana, lunes, martes, . . . ", etc. Otras variaciones de auxiliares de memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula, o diversas píldoras o cápsulas que se deben ingerir en un día determinado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente divulgación puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en diversos comprimidos o cápsulas y viceversa. El auxiliar de memoria debe reflejar esto y ayudar en la administración correcta de los agentes activos.

En otra realización específica de la divulgación, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso previsto. Preferentemente, el dispensador está equipado con un auxiliar de memoria para facilitar adicionalmente el cumplimiento con la pauta. Un ejemplo de tal auxiliar de memoria es un contador mecánico que indica la cantidad de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es una memoria de microchip a batería acoplada a un visualizador de cristal líquido o una señal auditiva de recordatorio que, por ejemplo, muestra la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o recuerda cuándo se debe tomar la siguiente dosis.

Es posible administrar los compuestos de la presente divulgación y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, a un paciente ya sea de forma oral, rectal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvos, ungüentos o gotas) o como un aerosol bucal o nasal. Se contemplan todos los métodos usados por los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo. En una realización, los compuestos de la presente divulgación y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, se pueden administrar a un paciente por vía oral.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La contaminación por microorganismos se puede prevenir añadiendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser

deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. Puede ocasionarse la absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) inerte habitual, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o extensores como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (c) humectantes como, por ejemplo, glicerol, (d) 10 agentes disgregantes tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complejos y carbonato de sodio; (a) retardantes de soluciones como, por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de la absorción como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) absorbentes como, por ejemplo, caolín y bentonita e (i) 15 lubricantes como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas y los comprimidos, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. En una realización, la forma farmacéutica contemplada en esta divulgación es una dosificación sólida para, por ejemplo, un comprimido para administración oral.

20 También pueden usarse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras usando excipientes tales como lactosa, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos 25 entéricos y otros conocidos en la materia. También pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los compuestos activos en determinada parte del tracto intestinal en forma retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar son ceras y sustancias poliméricas. Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los 30 excipientes mencionados anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en cápsulas de gelatina rellenas blandas. Además de los compuestos activos, la forma farmacéutica líquida puede contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales 35 como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcohol etílico, 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, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes
5 tales como agentes humectantes, emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y aromatizantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares.

10 Las composiciones para administración rectal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente divulgación con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente normal pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente
15 activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente divulgación incluyen ungüentos, polvos, aerosoles e inhalantes. El compuesto activo o compuestos adecuados se mezclan en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario. Las
20 formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2000 mg al día, preferentemente de 5 mg a 1000 mg al día. Para un ser humano adulto normal que tiene
25 un peso corporal de aproximadamente 70 kg, una dosis en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg por kilogramo de peso corporal a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal es típicamente suficiente. La dosificación y el intervalo de dosificación específicos que se pueden usar dependen de una cantidad de factores, inclusive los requisitos del paciente, la gravedad de la afección o enfermedad que se esté tratando y la actividad farmacológica del
30 compuesto que se esté administrando. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular están dentro de la experiencia habitual en la materia. En una realización, la dosis diaria total administrada a un paciente es 180 mg, 360 mg, 720 mg o 960 mg. La dosis diaria total se puede administrar por vía oral con varios comprimidos que contienen, por ejemplo, 120 mg del Compuesto 1 (por ejemplo, la dosis diaria total de
35 960 mg se administra con 8 comprimidos de 120 mg del Compuesto 1 cada uno). En una realización, la dosis diaria total administrada a un paciente es 960 mg del Compuesto 1. En una

realización, la dosis diaria total de 960 mg del Compuesto 1 se administra con 8 comprimidos que comprenden 120 mg del Compuesto 1.

A menos que se indique de otro modo, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua (hidrato), etanol y similares. La presente divulgación contempla y abarca tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

También es posible que los compuestos de la presente divulgación puedan existir en formas tautoméricas diferentes. Se contemplan todos los tautómeros de los compuestos de la presente divulgación. Por ejemplo, todas las formas ceto-enólicas de los compuestos se incluyen en esta divulgación.

Los expertos en la materia reconocerán que los nombres y estructuras de compuestos contenidos en el presente documento pueden basarse en un tautómero particular de un compuesto. Si bien se puede usar el nombre o la estructura para un solo tautómero particular, se pretende que todos los tautómeros estén comprendidos por la presente divulgación, salvo que se indique lo contrario.

Los expertos en la materia entenderán que las formas libres anhidras, los hidratos, las sales y los cocristales del Compuesto 1 pueden existir en uno o más estados de ionización que típicamente existen como zwitteriones. Si bien se puede usar el nombre o la estructura sólo para un estado de ionización particular, se pretende que todos los estados de ionización estén incluidos en la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario.

También se pretende que la presente divulgación abarque los compuestos que se sintetizan *in vitro* usando técnicas de laboratorio, tales como las conocidas por los químicos sintéticos, o que se sintetizan usando técnicas *in vivo*, tal como a través de metabolismo, fermentación, digestión y similares. También se contempla que los compuestos de la presente divulgación puedan sintetizarse usando una combinación de técnicas *in vitro* e *in vivo*.

La presente divulgación también incluye compuestos marcados por isótopos que son idénticos a los que se indican en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl .

Los compuestos de la presente divulgación que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación. Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Son

particularmente preferidos los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación se pueden preparar generalmente mediante la sustitución de un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Todas las patentes y otras publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan a la presente por referencia.

Los ejemplos y realizaciones que se presentan a continuación son ilustrativos de la invención desvelada en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

REALIZACIONES

1. En una realización, el presente invento proporciona una forma I anhidra cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1).

2. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma I anhidra cristalina de la realización 1, en donde la forma I anhidra es el atropisómero M.

3. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma I anhidra cristalina de la realización 1, en donde la forma I anhidra cristalina está caracterizada por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 5.

4. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma I anhidra cristalina de la realización 1, en donde dicha forma I anhidra cristalina se caracteriza por al menos tres picos, al menos cinco picos, o al menos siete picos seleccionados de un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0.

5. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma I anhidra cristalina de la realización 1, en donde dicha forma I anhidra cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 9.0, 12.0, 12.6 y 19.0.

6. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma I anhidra cristalina de la realización 1 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 293 °C.

7. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma anhidra cristalina de la realización 1 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que

comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 0.2 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

8. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma anhidra cristalina de la realización 1, en donde dicha forma I anhidra cristalina se caracteriza por una RMN en estado sólido de ^{13}C como se representa en la figura 8.

9. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma anhidra cristalina de la realización 1, en donde dicha forma I anhidra cristalina se caracteriza por una RMN en estado sólido de ^{13}C , que comprende picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167.7 y 168 ppm.

10. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma anhidra cristalina de la realización 1, en donde dicha forma I anhidra cristalina se caracteriza por una RMN en estado sólido de ^{19}F como se representa en la figura 9.

11. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma anhidra cristalina de la realización 1, en donde dicha forma I anhidra cristalina se caracteriza por una RMN en estado sólido de ^{19}F , que comprende picos a aproximadamente -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168 y -179 ppm.

12. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma anhidra cristalina de la realización 1 que es sustancialmente pura.

13. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma I anhidra cristalina de la realización 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición farmacéutica que comprende la forma I anhidra cristalina como en una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, o una mezcla de las mismas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición farmacéutica de la realización 14, en donde la composición es una dosis única.

16. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona y la forma I anhidra cristalina de la realización 1.

17. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma I anhidra cristalina de la realización 1, comprendiendo el método: combinar la forma II del Compuesto 1 y un disolvente adecuado, y eliminar el disolvente para formar una forma I anhidra cristalina del Compuesto 1.

18. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 17, en donde el disolvente adecuado es agua.

19. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende la forma I anhidra cristalina de la realización 1.

20. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la realización 14.

21. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 19, en donde dicha enfermedad mediada por la inhibición de G12C es cáncer.

22. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 21, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

23. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 22, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

24. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 23, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

25. En otra realización, la presente divulgación proporciona una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

26. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona de la realización 25, caracterizada por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 1.

27. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de la realización 25, en donde la forma es el atropisómero M.

28. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de la realización 25 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 144 °C.

29. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de la realización 25 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1.5 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

30. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de la realización 25, en donde dicha forma se caracteriza por una RMN en estado sólido de ^{19}F como se representa en la figura 4.

5 31. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de la realización 25, en donde dicha forma se caracteriza por una RMN en estado sólido de ^{19}F , que comprende picos a aproximadamente -86, -96, -116, -127, -146 y -156 ppm.

32. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma amorfa de la realización 25 que es sustancialmente pura.

10 33. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa de la realización 25, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

34. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa como en una cualquiera de las realizaciones 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o 33, o una mezcla de las mismas, y un excipiente farmacéuticamente
15 aceptable.

35. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica de la realización 34, en donde la composición es una dosis única.

36. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma amorfa de la realización 35, comprendiendo el método disolver el Compuesto
20 1 y un disolvente adecuado para formar una forma amorfa del Compuesto 1.

37. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 36 en donde el disolvente adecuado es metanol.

38. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C, comprendiendo el
25 método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa de la realización 25.

39. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 38, en donde dicha enfermedad mediada por la inhibición de G12C es cáncer.

40. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la
30 realización 39, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

41. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 40, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

42. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la
35` realización 41, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

43. En otra realización, la presente divulgación proporciona una forma II anhidra cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1).

5 44. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43, en la que la forma II anhidra es el atropisómero M.

45. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43, caracterizada por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 10.

10 46. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina del Compuesto 1 de la realización 43, en donde dicha forma se caracteriza por al menos tres picos, al menos cinco picos o al menos siete picos seleccionados de un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4.

15 47. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina del Compuesto II de la realización 43, en donde dicha forma se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 7.3, 9.8, 10.1, 11.3, 13.3 y 17.2.

20 48. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 193 °C.

49. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 1.8 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

25 50. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43, en donde dicha forma se caracteriza por una RMN en estado sólido de ¹³C como se representa en la figura 13.

30 51. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43, en donde dicha forma se caracteriza por una RMN en estado sólido de ¹³C, que comprende picos a aproximadamente 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163 y 166 ppm.

35 52. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43, en donde dicha forma se caracteriza por una RMN en estado sólido de ¹⁹F como se representa en la figura 14.

53. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43, en donde dicha forma se caracteriza por una RMN en estado

sólido de ^{19}F , que comprende picos a aproximadamente -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 y -181 ppm.

54. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma II anhidra cristalina de la realización 43 que es sustancialmente pura.

5 55. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma II anhidra cristalina de la realización 43 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

56. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma II anhidra cristalina como en una cualquiera de las
10 realizaciones 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o 55, o una mezcla de las mismas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

57. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición farmacéutica de la realización 56, en donde la composición es una dosis única.

58. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición que
15 comprende una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona y la forma II anhidra cristalina de la realización 43.

59. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma II anhidra cristalina de la realización 43, comprendiendo el método: combinar
20 una forma amorfa del Compuesto 1 y un disolvente adecuado para formar una forma II anhidra cristalina del Compuesto 1.

60. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 59 en donde el disolvente adecuado es metanol.

61. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de
25 tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende la forma II anhidra cristalina de la realización 43.

62. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 61, en donde dicha enfermedad mediada por la inhibición de G12C es cáncer.

30 63. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 62, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

64. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 63, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

35` 65. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 64, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

66. En otra realización, la presente divulgación proporciona una forma III anhidra cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1).

5 67. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina de la realización 66, en donde la forma III anhidra es el atropisómero M.

68. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina de la realización 66, caracterizada por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 15.

10 69. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina del Compuesto 1 de la realización 66, en donde dicha forma se caracteriza por al menos tres picos, al menos cinco picos o al menos siete picos seleccionados de un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6.

15 70. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina del Compuesto II de la realización 66, en donde dicha forma se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 6.3, 8.4, 9.5, 15.5 y 16.0.

20 71. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina de la realización 66 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 194 °C.

72. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina de la realización 66 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso aproximadamente insignificante cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

25 73. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma III anhidra cristalina de la realización 66 que es sustancialmente pura.

74. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma III anhidra cristalina de la realización 66 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 75. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma III anhidra cristalina como en una cualquiera de las realizaciones 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 o 74, o una mezcla de las mismas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 76. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición farmacéutica de la realización 75, en donde la composición es una dosis única.

77. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-

piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona y la forma III anhidra cristalina de la realización 66.

78. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma III anhidra cristalina de la realización 66, comprendiendo el método: combinar el Compuesto 1 y un disolvente adecuado para formar una forma III anhidra cristalina del Compuesto 1.

79. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 78 en donde el disolvente adecuado es acetona.

80. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende la forma III anhidra cristalina de la realización 66.

81. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 80, en donde dicha enfermedad mediada por la inhibición de G12C es cáncer.

82. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 81, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

83. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 82, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

84. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 82, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

85. En otra realización, la presente divulgación proporciona una forma de hidrato cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1).

86. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina de la realización 85, en donde la forma de hidrato es el atropisómero M.

87. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina de la realización 85, caracterizada por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 18.

88. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina del Compuesto 1 de la realización 85, en donde dicha forma se caracteriza por al menos tres picos, al menos cinco picos o al menos siete picos seleccionados de un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 4.0, 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.2, 16.4, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5.

89. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina del Compuesto I de la realización 85, en donde dicha forma se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a ángulos de difracción en grados 2 theta a aproximadamente 6.9, 8.0, 9.6, 12.4, y 13.1.

5 90. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina de la realización 85 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 91 °C.

10 91. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina de la realización 85 que tiene un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 11 % cuando se calienta de aproximadamente 39 °C a aproximadamente 160 °C.

92. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de hidrato cristalina de la realización 85 que es sustancialmente pura.

15 93. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma de hidrato cristalina de la realización 85 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 94. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma de hidrato cristalina como en una cualquiera de las realizaciones 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92 o 93, o una mezcla de las mismas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

95. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición farmacéutica de la realización 94, en donde la composición es una dosis única.

25 96. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona y la forma de hidrato cristalina de la realización 85.

30 97. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para preparar la forma de hidrato cristalina de la realización 85, comprendiendo el método: combinar el Compuesto 1 y un disolvente adecuado en presencia de agua para formar una forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

98. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 78 en donde el disolvente adecuado es metanol.

35 99. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de KRAS G12C, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende la forma de hidrato cristalina de la realización 85.

100. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 99, en donde dicha enfermedad mediada por la inhibición de G12C es cáncer.

101. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 100, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

102. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 101, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

103. En otra realización, la presente divulgación proporciona el método de la realización 102, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

104. En otra realización, la presente divulgación proporciona una forma de solvato cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1).

105. En otra realización, la presente divulgación proporciona la forma de solvato cristalina de la realización 104, en donde la forma de solvato es una forma de solvato de THF, MeCN, MEK, EtOAc, DCM, acetona, p-dioxano, metanol, alcohol isopropílico o etanol.

106. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona y al menos una forma cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona de una cualquiera de las realizaciones 1, 43, 66, 85 o 104 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

107. En otra realización, la presente divulgación proporciona la composición de la realización 106, que comprende más de aproximadamente el 50 por ciento en peso de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona cristalina.

108. En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona de una cualquiera de las realizaciones 1, 43, 66, 85 o 104 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

REALIZACIONES ALTERNATIVAS

En el presente documento se proporciona como la Realización 1 un compuesto, en donde el compuesto es una forma cristalina de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1) o un atropisómero de la misma.

En el presente documento se proporciona como la Realización 2 el compuesto de la Realización 1, en donde el compuesto es el atropisómero M del Compuesto 1.

En el presente documento se proporciona como la Realización 3 el compuesto de la Realización 1 o 2, en donde el compuesto es una forma anhidra cristalina del Compuesto 1.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 4 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 9.0, 12.0, 12.6 y 19.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

10 En el presente documento se proporciona como la Realización 5 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud
15 de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 6 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud
20 de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 7 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud
25 de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 8 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 8.8, 9.0, 10.8, 12.0, 12.6, 12.8, 13.6, 14.2, 15.0, 15.4, 18.0, 18.6, 18.7, 19.0, 19.9, 20.0, 22.9, y 25.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo
30 medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 9 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 5 según lo medido
35 por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 10 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-9, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 293°C.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 11 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-10, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 0.2 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

10 En el presente documento se proporciona como la Realización 12 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende al menos tres picos seleccionados de picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, y 168 ppm.

15 En el presente documento se proporciona como la Realización 13 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende al menos cinco picos seleccionados de picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, y 168 ppm.

20 En el presente documento se proporciona como la Realización 14 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende al menos siete picos seleccionados de picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, y 168 ppm.

25 En el presente documento se proporciona como la Realización 15 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende picos a aproximadamente 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, y 168 ppm.

30 En el presente documento se proporciona como la Realización 16 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-11, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{13}C sustancialmente como se representa en la figura 8.

 En el presente documento se proporciona como la Realización 17 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN
35 en estado sólido de ^{19}F que comprende picos a aproximadamente -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168, y -179 ppm.

En el presente documento se proporciona como la Realización 18 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-16, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F sustancialmente como se representa en la figura 9.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 19 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-18, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

En el presente documento se proporciona como la Realización 20 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En el presente documento se proporciona como la Realización 21 la composición farmacéutica de la Realización 20, en donde la composición farmacéutica es una forma farmacéutica para administración oral.

En el presente documento se proporciona como la Realización 22 la composición farmacéutica de la Realización 20 o 21, en donde la forma farmacéutica es una forma farmacéutica sólida.

15 En el presente documento se proporciona como la Realización 23 la composición farmacéutica de la Realización 22, en donde la forma farmacéutica sólida es un comprimido.

En el presente documento se proporciona como la Realización 24 la composición farmacéutica de una cualquiera de las Realizaciones 20-23, en donde la composición farmacéutica comprende 120 mg del compuesto.

20 En el presente documento se proporciona como la Realización 25 un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las Realizaciones 20-24 para su uso como un medicamento.

25 En el presente documento se proporciona como la Realización 26 un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las Realizaciones 20-24 para su uso en el tratamiento del cáncer que tiene una mutación KRAS G12C.

En el presente documento se proporciona como la Realización 27 el compuesto o la composición farmacéutica para su uso de la Realización 26, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

30 En el presente documento se proporciona como la Realización 28 el compuesto o la composición farmacéutica para su uso de la Realización 26, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de pulmón no microcítico.

35 En el presente documento se proporciona como la Realización 29 el compuesto o la composición farmacéutica para su uso de la Realización 26, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de páncreas.

En el presente documento se proporciona como la Realización 30 el compuesto o la composición farmacéutica para su uso de la Realización 26, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer colorrectal.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 31 un uso del compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las Realizaciones 20-24 en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C.

10 En el presente documento se proporciona como la Realización 32 el uso de la Realización 31, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

En el presente documento se proporciona como la Realización 33 el uso de la Realización 31, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de pulmón no microcítico.

15 En el presente documento se proporciona como la Realización 34 el uso de la Realización 31, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de páncreas.

En el presente documento se proporciona como la Realización 35 el uso de la Realización 31, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer colorrectal.

20 En el presente documento se proporciona como la Realización 36 un método para tratar un cáncer que tiene una mutación KRAS G12C en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-19.

En el presente documento se proporciona como la Realización 37 el método de la Realización 36, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de pulmón, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal.

25 En el presente documento se proporciona como la Realización 38 el método de la Realización 36, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de pulmón microcítico.

En el presente documento se proporciona como la Realización 39 el método de la Realización 36, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer de páncreas.

30 En el presente documento se proporciona como la Realización 40 el método de la Realización 36, en donde el cáncer que tiene una mutación KRAS G12C es cáncer colorrectal.

En el presente documento se proporciona como la Realización 41 el compuesto, uso o método de una cualquiera de las Realizaciones 25-40, en donde el compuesto se administra a una dosis diaria total de 960 mg.

35 En el presente documento se proporciona como la Realización 42 el compuesto, uso o método de una cualquiera de las Realizaciones 25-41, en donde el compuesto se administra a un adulto.

En el presente documento se proporciona como la Realización 43 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 7.3, 9.8, 10.1, 11.3, 13.3 y 17.2 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 44 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 45 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 46 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 47 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 7.3, 9.8, 10.1, 10.4, 11.3, 11.5, 11.9, 13.3, 14.3, 14.7, 17.2, y 18.4 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 48 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 10 según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 49 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 43-48, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 193 °C.

En el presente documento se proporciona como la Realización 50 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 43-49, en donde el compuesto está caracterizado por tener un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 1.8 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

En el presente documento se proporciona como la Realización 51 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 43-50, en donde el compuesto está caracterizado por una
5 RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende picos a aproximadamente 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163, y 166 ppm.

En el presente documento se proporciona como la Realización 52 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 43-50, en donde el compuesto está caracterizado por una
10 RMN en estado sólido de ^{13}C sustancialmente como se representa en la figura 13.

En el presente documento se proporciona como la Realización 53 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 43-52, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F , que comprende picos a aproximadamente -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 y -181 ppm.

15 En el presente documento se proporciona como la Realización 54 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 43-52, en donde el compuesto se caracteriza por una RMN en estado sólido ^{19}F sustancialmente como se representa en la figura 14.

En el presente documento se proporciona como la Realización 55 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-54, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

20 En el presente documento se proporciona como la Realización 56 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se proporciona como la Realización 57 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón
25 de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 6.3, 8.4, 9.5 y 16.0 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 58 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón
30 de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 59 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón
35 de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 60 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 61 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 6.3, 8.4, 9.5, 10.4, 14.9, 15.4, 15.5, 16.0, y 17.6 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 62 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3, en donde el compuesto está caracterizado por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 15 según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 63 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 57-62, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 194 °C.

En el presente documento se proporciona como la Realización 64 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1-3 y 57-63, en donde el compuesto está caracterizado por tener una pérdida de peso aproximadamente insignificante cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

En el presente documento se proporciona como la Realización 65 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-64, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

En el presente documento se proporciona como la Realización 66 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-65 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se proporciona como la Realización 67 el compuesto de la Realización 1 o 2, en donde el compuesto es una forma de hidrato cristalina del Compuesto 1.

En el presente documento se proporciona como la Realización 68 es el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 6.9, 8.0, 9.6, 12.4, y 13.1 ± 0.2 grados 2 theta según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 69 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres picos seleccionados de

4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 70 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco picos seleccionados de 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

10 En el presente documento se proporciona como la Realización 71 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos siete picos seleccionados de 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una
15 longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 72 es el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67, en donde el compuesto está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a 4.0., 4.4, 4.8, 6.9, 8.0, 8.8, 9.6, 11.3, 12.4, 13.0, 13.1, 14.6, 14.9, 15.2, 16.2, 16.4, 16.6, 17.3, 17.4, 17.9, y 19.5 ± 0.2 grados
20 2θ según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 73 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67, en donde el compuesto está caracterizado por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 18 según
25 lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

En el presente documento se proporciona como la Realización 74 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67-73, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 91 °C.

30 En el presente documento se proporciona como la Realización 75 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1, 2 y 67-74, en donde el compuesto está caracterizado por tener un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 11 % cuando se calienta de aproximadamente 39 °C a aproximadamente 160 °C.

35 En el presente documento se proporciona como la Realización 76 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 67-75, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

En el presente documento se proporciona como la Realización 77 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 67-76 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 78 el compuesto de la Realización 1 o 2, en donde el compuesto es una forma de solvato cristalina del Compuesto 1.

En el presente documento se proporciona como la Realización 79 el compuesto de la Realización 78, en donde el compuesto es un solvato con tetrahidrofurano, acetonitrilo, metil etil cetona, acetato de etilo, diclorometano, acetona, p-dioxano, metanol, alcohol isopropílico o etanol.

10 En el presente documento se proporciona como la Realización 80 un compuesto, en donde el compuesto es una forma amorfa de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1) o un atropisómero de la misma.

15 En el presente documento se proporciona como la Realización 81 el compuesto de la Realización 80, en donde el compuesto es el atropisómero M del Compuesto 1.

En el presente documento se proporciona como la Realización 82 el compuesto de las Realizaciones 80 u 81, en donde el compuesto está caracterizado por el patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 5 según lo medido por difracción de polvo de rayos X usando una longitud de onda de rayos X de 1.54 Å.

20 En el presente documento se proporciona como la Realización 83 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-82, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 144 °C.

25 En el presente documento se proporciona como la Realización 84 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-83, en donde el compuesto está caracterizado por un termograma de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1.5 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

30 En el presente documento se proporciona como la Realización 85 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-84, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F que comprende picos a aproximadamente -86, -96, -116, -127, -146 y -156 ppm.

35 En el presente documento se proporciona como la Realización 86 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-85, en donde el compuesto está caracterizado por una RMN en estado sólido de ^{19}F sustancialmente como se representa en la figura 4.

En el presente documento se proporciona como la Realización 87 el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-86, en donde el compuesto es sustancialmente puro.

En el presente documento se proporciona como la Realización 88 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-87 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En el presente documento se proporciona como la Realización 89 una composición farmacéutica que comprende (1) el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 4-18, (2) el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 43-54, (3) el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 57-64, (4) el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 67-75, o (5) el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 80-86, o cualquier mezcla de los mismos; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

TÉCNICAS DE CRISTALIZACIÓN

PRECIPITACIÓN DE ANTIDISOLVENTE

Se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes y a continuación se añadió un antidisolvente. Los sólidos que se formaron se aislaron y se analizaron.

15

Como alternativa, se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes, a continuación se añadió un antidisolvente y se dejaron evaporar las muestras. Los sólidos que se formaron se aislaron y se analizaron.

Como alternativa, se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes, a continuación se añadió un antidisolvente y las muestras se enfriaron a 2 °C a 8 °C. Los sólidos que se formaron se aislaron y se analizaron.

20

SONICACIÓN

Se prepararon soluciones o suspensiones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes y se sometieron a sonicación en un baño de hielo durante 90-180 minutos. Los sólidos se aislaron y se analizaron.

25

ENFRIAMIENTO LENTO

Se prepararon soluciones saturadas de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes a temperatura ambiente o elevada. Las muestras preparadas a temperatura elevada se dejaron enfriar a temperatura ambiente o 2-8 °C. Los sólidos que se formaron se aislaron y se analizaron.

30

EVAPORACIÓN

Se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes. Una vez que se observó la disolución completa, el disolvente se evaporó al vacío a temperatura ambiente o caliente. Los sólidos que se formaron se aislaron y se analizaron.

EVAPORACIÓN LENTA

35

Se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes. Una vez que se observó la disolución completa, se dejó que la solución se evaporara a

temperatura ambiente en un vial parcialmente cubierto, con o sin una capa de gas nitrógeno. Los sólidos que se formaron se aislaron y se analizaron.

5 Como alternativa, se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación seguido de sonicación durante aproximadamente 90 minutos. Después de la sonicación, se dejó que las muestras se evaporaran. Los experimentos que produjeron vidrios se volvieron a tratar suspendiendo los materiales con una adición de 15 veces de antidisolvente (hexano a 50 °C o agua a temperatura ambiente). Cualquier sólido resultante se aisló y se analizó.

EXPERIMENTOS DE TENSIÓN

10 Se prepararon soluciones o suspensiones de los compuestos de la divulgación en diversos disolventes seguido de sonicación durante 60 minutos. A continuación, las muestras se agitaron a 30 °C durante 24-72 horas, seguido de agitación a 50 °C durante 24 horas. Las muestras se analizaron mediante XRPD en cada etapa antes del aislamiento y análisis final.

EXPERIMENTOS DE SUSPENSIÓN

15 Se prepararon soluciones de los compuestos de la divulgación añadiendo suficientes sólidos a un disolvente dado para que hubiera presente un exceso de sólidos. Todas las formas que se describen a continuación pueden obtenerse a partir de diversos disolventes, incluyendo, pero sin limitación, los disolventes específicos que se describen en los Ejemplos. A continuación, la mezcla se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente o elevada. Después de una cantidad de tiempo dada, los sólidos se aislaron mediante vacío o filtración centrífuga y se analizaron.

TÉCNICAS ANALÍTICAS

DIFRACCIÓN DE POLVO DE RAYOS X (XRPD)

25 Se obtuvieron datos de difracción de polvo de rayos X usando el difractómetro automático de polvo de rayos X Phillips (X'Pert) que estaba equipado con una ranura fija y un detector de bandas múltiples en tiempo real (RTMS, por sus siglas en inglés). La radiación era CuK α (1.54 Å) y el voltaje y la corriente eran de 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3.0 a 40.0 grados 2-theta; el tamaño de la etapa fue de 0.0167 grados; el tiempo de recuento fue de 15.240 segundos. La mesa se rotó en un tiempo de revolución de 1.0 segundos.

30 Como alternativa, se obtuvieron datos de difracción de polvo de rayos X usando el difractómetro automático de polvo PANalytical Empyrean que estaba equipado con una ranura de soldadura, detención del haz, extensión corta antidispersión, borde de cuchilla antidispersión y un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator). La radiación era CuK α (1.54 Å). Un espécimen de la muestra se intercaló entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión.

35 Como alternativa, se obtuvieron datos de difracción de polvo de rayos X usando el sistema de difracción de rayos X PANalytical X'Pert PRO que estaba equipado con una ranura

de divergencia programable y un detector de bandas múltiples en tiempo real (RTMS). La radiación era CuK α (1.54 Å) y el voltaje y la corriente eran de 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3.0 a 30.0 o de 5 a 45 grados 2-theta; el tamaño de la etapa fue de 0.0334 grados. La mesa se rotó a un tiempo de revolución de 2.0 segundos.

Se observa que puede producirse un desplazamiento máximo de aproximadamente +/- 0.2 grados en los patrones de XRPD y podría estar provocado por factores tales como la preparación de la muestra y la alineación del instrumento.

ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó en un TGA Discovery Series, TA Instruments. Las muestras se analizaron en una atmósfera de nitrógeno a velocidades de calentamiento de 10 °C/min en un intervalo de temperatura de 25 °C a 325 °C.

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Los datos de calorimetría de barrido diferencial se recogieron usando el modo DSC estándar (Discovery Series, TA Instruments). Se empleó una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en un intervalo de temperatura de 25 °C a 350 °C. El análisis se realizó en una atmósfera de nitrógeno y las muestras se cargaron en recipientes de aluminio. Se usó indio como patrón de calibración.

RMN EN ESTADO SÓLIDO

Se empaquetaron aproximadamente 100 mg de muestra en un rotor cerámico de 4 mm usando la herramienta de empaquetado RMNEE. Los espectros RMNEE se adquirieron en un espectrómetro WB de 500 MHz Bruker Avance III. Los espectros de ¹⁹F se recogieron usando una sonda MAS de resonancia doble Bruker que funcionaba a una frecuencia de resonancia de ¹H de 500 MHz. Para todos los experimentos se usó una sonda giratoria de 4 mm H/F/X que funcionaba a una frecuencia de giro de 14 kHz. Para la medición de ¹⁹F, se usó un pulso de 4 us pi/2 y el desacoplamiento de ¹H se realizó usando una secuencia espinal 64. Se usó un retardo de reciclaje de 1.26*T1 para una relación S/N/tiempo óptima.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: IDENTIFICACIÓN DE FORMAS EN ESTADO SÓLIDO DEL COMPUESTO 1

Dentro del campo de la investigación y el desarrollo farmacéutico, la investigación de una forma en estado sólido adecuada representa una etapa crucial. La investigación de una forma en estado sólido comprende varias decisiones, principalmente la investigación de una forma anhidra, de sal o cocrystal y la investigación de un polimorfo de la respectiva forma anhidra, de sal o cocrystal. Durante un programa de optimización de prototipos moleculares, se optimizan varias propiedades de los compuestos de investigación, lo que típicamente conduce a uno o unos pocos candidatos que continúan en los programas de desarrollo exploratorio. Típicamente, en la evaluación y optimización de parámetros fisicoquímicos durante la

optimización del prototipo molecular, el enfoque principal es la solubilidad. En este caso, el Compuesto 1 tiene buenas características de solubilidad. Más allá de la optimización de la solubilidad, cuando se investiga la sal deben tenerse en cuenta otros parámetros fisicoquímicos, tales como (1) punto de fusión, (2) comportamiento térmico, (3) higroscopia, (4) hábito cristalino, (5) comportamiento polimórfico o estabilidad física, (6) perfil de impurezas y (7) estabilidad química de la forma anhidra o de sal. El punto de fusión de un fármaco, ya sea como base libre, forma de ácido o sal, debe ser superior a un determinado umbral para permitir etapas de procesamiento tales como el secado o la formación de comprimidos. La evaluación del comportamiento térmico, que típicamente se realiza mediante termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), también incluye transiciones de fase sólido-sólido. Estos pueden ser enantiotrópicos o monotrópicos y pueden estar relacionados con la conversión de un polimorfo en otro o un pseudopolimorfo en otro pseudopolimorfo, por ejemplo, un solvato o hidrato inferior, o un verdadero polimorfo. La higroscopia desempeña un papel fundamental en la evaluación de las formas en estado sólido, ya que esta propiedad es muy relevante para muchas etapas del proceso, tal como el secado, el almacenamiento, la mezcla, la granulación, por nombrar solo algunas. La higroscopia puede investigarse mediante sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés). Básicamente, esta técnica proporciona información sobre la cantidad de humedad que absorbe el compuesto a determinado nivel de humedad relativa. El análisis del comportamiento térmico y la higroscopia representa el vínculo con otro parámetro que debe tenerse en cuenta en la investigación de la forma anhidra o de sal: se necesita un comportamiento polimórfico manejable para que una forma anhidra o de sal continúe en el desarrollo farmacéutico. Por lo tanto, típicamente se realiza al menos una breve evaluación del polimorfismo en un procedimiento de investigación de una forma anhidra o de sal. En este sentido, un comportamiento polimórfico manejable no es equivalente a la existencia de solo una o dos formas polimórficas, sino que representa una situación en donde se produce la conversión de formas polimórficas que no son equivalentes. Los hábitos cristalinos pueden influir en las investigaciones de formas anhidras o de sal y la optimización en muchos casos significa alejar un fármaco en forma de cristales con forma de aguja hacia, por ejemplo, plaquetas o incluso cristales cúbicos que presentan una mejor fluidez. La investigación de sal puede ser una herramienta para mejorar los perfiles de impurezas de los fármacos, puesto que las sales farmacéuticas con frecuencia presentan estructuras cristalinas que son bastante diferentes de la estructura de la base libre o ácido correspondiente.

Cribado de polimorfo y sal

Por consiguiente, se realizó un cribado de polimorfo y sal del Compuesto 1. Se identificaron las sales cristalinas de cloruro, fosfato y mesilato, así como las formas cristalinas de anhidrato, hidrato y solvato. Ninguna de las sales identificadas mostró propiedades térmicas particularmente ventajosas basándose en los datos de DSC o pareció tener una cristalinidad

más baja. De los varios polimorfos de base libre restantes, incluidos el hidrato y los solvatos, la Forma I anhidra cristalina mostró ventajas sorprendentes e inesperadas.

En primer lugar, la Forma I anhidra cristalina del Compuesto 1 es el polimorfo más estable termodinámicamente identificado en el proceso de cribado. Las Formas II y III anhidras cristalinas descritas a continuación en el presente documento se convierten en la Forma I anhidra cristalina tras el calentamiento o la suspensión.

Específicamente, la Forma II anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras el calentamiento y la recrystalización a 193 °C. La Forma II anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras la suspensión en agua a 90 °C durante 1 hora. Una mezcla de la Forma I anhidra cristalina y la Forma II anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras la suspensión en 90/10 v/v de agua/acetonitrilo a TA durante 7 días. Una mezcla de la Forma I anhidra cristalina y la Forma II anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras la suspensión en heptano a 80 °C durante 1 día.

La Forma III anhidra cristalina se funde a 180 °C. La Forma III anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras la fusión y la recrystalización a 220 °C. Una mezcla de la Forma I anhidra cristalina y la Forma III anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras la suspensión en etanol a TA durante 10 días. Una mezcla de la Forma I anhidra cristalina y la Forma III anhidra cristalina se convierte en la Forma I anhidra cristalina tras la suspensión en metanol a TA durante 10 días.

El alto punto de fusión de la Forma I anhidra cristalina es un indicador adicional de su estabilidad termodinámica (inicio de la endotermia por DSC de aproximadamente 293 °C).

En segundo lugar, la Forma I anhidra cristalina es menos higroscópica en comparación con las Formas II y III anhidras cristalinas (la Forma I absorbió el 0.5-1.0 % en peso de humedad entre el 0 y el 90 % de HR a 25 °C; la Forma II absorbió el 2-2.5 % en peso de humedad entre el 0 y el 90 % de HR a 25 °C; la Forma III absorbió el 7.0 % en peso de humedad entre el 0-95 % de HR a 25 °C).

Además, la Forma I anhidra cristalina era física y químicamente estable en estado sólido, sin picos de degradación por HPLC ni cambios en las propiedades del estado sólido investigadas, incluyendo XRPD, inicio del punto de fusión y calor de fusión por DSC y contenido de volátiles por TGA, durante 14 semanas a 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR, 40 °C/HR ambiente y 60 °C/HR ambiente. Además, la Forma I anhidra cristalina fue estable en un estudio de compatibilidad de excipientes en 3 mezclas prototipo que se almacenaron durante 4 semanas a 40 °C/75 % de HR. La Forma I anhidra cristalina también fue estable a la luz ultravioleta y visible en estado sólido.

Por consiguiente, la Forma I anhidra cristalina muestra propiedades generales ventajosas e inesperadas, en particular en comparación con otras formas y sales identificadas.

Cribado de polimorfos

Se realizó un cribado de polimorfos para generar las diferentes formas sólidas del atropisómero M de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-metil-2-(2-propanil)-3-piridinil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 1) como se describe a continuación. Por conveniencia, debe entenderse que el "Compuesto 1", como se denomina en los siguientes Ejemplos, es el atropisómero M del Compuesto 1.

EJEMPLO 1

El compuesto 1 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento desvelado en la Publicación de los EE.UU. 2018/0334454, publicada el 22 de noviembre de 2018, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Se preparó la Forma I amorfa del Compuesto 1 por evaporación rotatoria en MeOH con secado secundario al vacío a TA.

Las áreas de pico relativas de la forma amorfa de XRPD, TGA, DSC y RMNEE de ^{19}F se representan en las figuras 1, 2, 3 y 4.

Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende una endoterma con un inicio de aproximadamente 144 °C.

Termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1.5 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

RMNEE de ^{19}F : -86, -96, -116, -127, -146 y -156 ppm.

Se investigaron varias formas anhidras y de hidrato del Compuesto 1 (véase la Tabla 1 a continuación). Se investigaron caracterizaciones adicionales de estas formas cristalinas, tales como el punto de fusión, el comportamiento térmico, la higroscopia, el hábito cristalino, el tamaño de partícula, el comportamiento polimórfico, la estabilidad y la pureza. Estas formas se caracterizaron mediante métodos que incluían análisis por XRPD, TGA y DSC. El % de Int. rel. es el porcentaje de intensidad relativa basado en el pico más grande.

La figura 21 ilustra la superposición de las Formas I, II, III anhidras cristalinas y la Forma I de hidrato variable del Compuesto 1 (las Formas I-III y la Forma I de hidrato variable están en orden de arriba a abajo).

Tabla 1. Picos diferenciadores de XRPD

Forma de base libre	Picos exclusivos para cada forma (KA1 °)					
Forma I	9.0	12.0	12.6	19.0	-	-
Forma II	7.3	9.8	10.1	11.3	13.3	17.2
Forma III	6.3	8.4	9.5	16.0	-	-

Forma I de hidrato	6.9	8.0	9.6	12.4	13.1	-
--------------------	-----	-----	-----	------	------	---

EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE LA FORMA I ANHIDRA CRISTALINA DEL COMPUESTO 1

5 La Forma I anhidra cristalina se preparó cargando 1.5 g de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto 1 con 10 ml de agua para formar una suspensión. La suspensión se calentó a 90 °C durante 2 h y a continuación se agitó durante una noche a TA. Los sólidos se filtraron, se secaron al vacío y se identificaron como la Forma I anhidra cristalina por XRPD. Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente 292.6 °C, TGA que comprende una pérdida de peso
10 de aproximadamente el 0.2 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 275 °C.

La Forma I anhidra cristalina preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) data (figura 5), DSC (figura 6), TGA (figura 7), RMNEE de carbono 13 (figura 8) y RMNEE de ¹⁹F (figura 9).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.66 - 2.75 (m, 1 H) 3.14 (t a, *J*=11.20 Hz, 1 H) 3.59 - 3.75 (m, 2 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 4.22 - 4.43 (m, 2 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.74 - 5.79 (m, 1 H) 6.21 (d a, *J*=17.00 Hz, 1 H) 6.65 - 6.75 (m, 2 H) 6.79 - 6.92 (m, 1 H) 7.18 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 1 H) 8.38 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H)

20 ¹³C SSRMN: 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167.7 y 168 ppm.

¹⁹F SSRMN: -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168 y -179 ppm.

25

30

35`

Tabla 2: Datos de XRPD de la Forma I anhidra cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	8.8	72.02	26.6	12.27
	9.0	32.38	26.8	8.19
	10.8	89.48	27.3	7.42
	12.0	17.57	27.8	3.31
	12.6	5.21	28.0	11.20
	12.8	7.83	28.5	3.83
10	13.6	70.38	28.8	8.53
	13.9	8.16	29.1	2.01
	14.2	64.52	29.4	13.68
	14.3	15.98	29.7	9.66
	15.0	54.34	30.2	13.60
	15.4	34.78	30.9	1.84
15	15.5	11.84	31.3	1.53
	17.4	10.60	31.5	5.71
	17.6	11.10	31.7	3.54
	18.0	22.28	31.9	1.13
	18.6	20.76	32.3	1.55
	18.7	41.59	32.6	1.69
20	19.0	100.00	32.8	2.47
	19.2	13.83	33.0	2.11
	19.9	34.21	33.6	3.23
	20.0	20.81	33.9	5.14
	20.2	2.92	34.2	3.90
	20.9	8.05	34.7	0.67
25	21.2	2.59	34.9	1.76
	21.7	14.40	35.0	1.62
	22.0	9.77	35.4	1.10
	22.2	16.27	35.8	2.43
	22.5	18.45	36.5	0.59
	22.9	21.27	37.0	4.04
30	23.1	14.15	37.0	2.30
	23.7	15.87	37.3	0.80
	23.9	10.39	37.7	0.66
	25.0	19.32	38.0	1.27
	25.3	4.26	38.3	2.60
	25.6	1.90	38.4	4.02
35	25.8	6.05	39.1	0.51
	26.1	7.93	39.4	1.88
	26.3	4.28	39.8	0.90

EJEMPLO 3: PREPARACIÓN DE LA FORMA II ANHIDRA DEL COMPUESTO 1

La Forma II anhidra cristalina del Compuesto 1 se preparó cargando 0.987 g del Compuesto 1 amorfo con 15 ml de MeOH para producir una suspensión. Los sólidos aislados se identificaron como la Forma II anhidra cristalina por XRPD.

5 Inicio de DSC de aproximadamente 192.5 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 1.8 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

La Forma II anhidra cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) data (figura 10), DSC (figura 10
10 11), TGA (figura 12), RMNEE de carbono 13 (figura 13) y RMNEE de ¹⁹F (figura 14).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.63 Hz, 4 H) 1.07 (d, *J*=6.84 Hz, 4 H) 1.35 (d, *J*=6.63 Hz, 4 H) 1.90 (s, 3 H) 2.60 - 2.76 (m, 1 H) 3.11 - 3.28 (m, 2 H) 3.68 (d a, *J*=13.89 Hz, 2 H) 4.08 (d, *J*=5.18 Hz, 2 H) 4.32 (d a, *J*=13.68 Hz, 2 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.74 - 5.79 (m, 1 H) 6.21 (d a, *J*=16.17 Hz, 1 H) 6.65 - 6.76 (m, 2 H) 6.80 - 6.92 (m, 1 H) 7.18 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H)
15 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 8.29 (d a, *J*=9.33 Hz, 1 H) 8.38 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H).

¹³C SSRMN: 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163 y 166 ppm.

¹⁹F SSRMN: -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 y -181 ppm.

20

25

30

35`

Tabla 3: Datos de XRPD de la Forma II anhidra cristalina del Compuesto 1

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
	7.3	55.69	27.1	9.80
	9.8	22.74	27.3	12.94
5	10.1	13.34	27.9	2.58
	10.4	26.87	28.3	6.04
	11.3	100.00	28.5	7.17
	11.5	38.51	28.9	7.06
	11.9	17.55	29.4	4.82
	13.3	19.19	29.6	6.76
10	14.3	37.78	30.7	4.35
	14.7	63.63	31.2	4.41
	14.9	20.80	31.5	1.70
	15.8	1.24	31.9	0.83
	17.2	47.51	32.6	2.54
	18.1	9.48	33.3	1.23
	18.4	37.17	34.0	0.53
15	18.6	6.86	34.6	1.58
	19.2	31.06	35.0	1.66
	19.8	5.10	35.4	2.35
	20.4	11.69	36.2	2.20
	20.9	10.16	36.8	1.47
	21.1	10.57	37.2	1.73
20	21.4	3.78	38.0	2.55
	21.7	3.26	38.4	4.75
	22.1	18.04	38.8	2.68
	22.4	12.23		
	22.6	4.78		
	23.1	20.56		
25	23.8	9.50		
	24.3	17.04		
	24.7	3.75		
	25.6	6.63		
	26.2	6.15		

30

35`

EJEMPLO 4: PREPARACIÓN DE LA FORMA III ANHIDRA CRISTALINA DEL COMPUESTO1

La Forma III anhidra cristalina del Compuesto 1 se preparó secando la Forma I de solvato de acetona del Compuesto 1 al vacío a ~65-76 °C. Inicio endotérmico de DSC de aproximadamente 194 °C, TGA que comprende una pérdida de peso aproximadamente insignificante cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C.

La Forma III anhidra cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó mediante RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 15), DSC (figura 16) y TGA (figura 17).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 1.90 (s, 2 H) 2.64 - 2.80 (m, 1 H) 3.14 (t a, *J*=10.66 Hz, 1 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.76 (m, 1 H) 3.94 - 4.08 (m, 1 H) 4.14 (d a, *J*=13.00 Hz, 1 H) 4.21 - 4.47 (m, 2 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.76 (dd, *J*=10.44, 2.13 Hz, 1 H) 6.21 (d a, *J*=16.84 Hz, 1 H) 6.55 - 6.78 (m, 2 H) 6.86 (dt, *J*=16.20, 11.29 Hz, 1 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 1 H) 8.21 - 8.34 (m, 1 H) 8.39 (d, *J*=4.90 Hz, 1 H) 10.20 (s a, 1 H).

Tabla 4: Datos de XRPD de la Forma III Anhidra del Compuesto 1

Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
6.3	14.11	25.4	10.81
8.4	63.06	25.9	5.35
9.5	84.68	26.7	17.58
10.4	12.93	26.8	5.18
12.8	6.80	27.2	10.38
13.0	6.79	27.5	12.87
13.7	4.59	27.9	4.42
14.9	12.72	28.3	7.66
15.4	45.73	28.6	15.70
15.5	69.05	29.3	3.10
16.0	79.08	29.7	1.70
16.6	8.35	30.2	1.02
17.6	100.00	31.4	2.93
18.2	9.32	32.2	3.52
18.7	37.73	32.5	3.97
19.2	16.82	33.1	2.31
20.0	36.44	33.7	1.35
20.6	13.07	34.6	4.91
20.8	9.52	35.5	3.74
21.7	3.50	35.8	2.54
21.7	16.74	36.7	1.18
22.7	5.52	37.3	1.65
23.0	13.50	38.0	2.18
23.2	4.81	39.0	1.57
24.2	11.39		
24.9	3.83		

EJEMPLO 5: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE HIDRATO VARIABLE DEL COMPUESTO**1**

La Forma I de hidrato variable del Compuesto 1 se preparó disolviendo el Compuesto 1 en MeOH a TA, filtrándolo por pulido y a continuación cargándolo con alícuotas de agua como
 5 antidisolvente hasta que se produjo la precipitación. Se aislaron sólidos después de la agitación a TA durante 13 días.

Inicio de primera endoterma de DSC de aproximadamente a 91 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 11 % cuando se calienta de aproximadamente 39 °C a aproximadamente 160 °C (3.9 mol de agua).

10 Karl Fischer agua al 10.63 % (3.7 mol).

La Forma I de hidrato variable cristalina preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 18), DSC (figura 19) y TGA (figura 20).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.08 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H)
 15 1.35 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.61 - 2.79 (m, 1 H) 3.15 (t a, *J*=11.01 Hz, 1 H) 3.40 - 3.58 (m, 2 H) 3.59 - 3.84 (m, 3 H) 3.86 - 4.09 (m, 1 H) 4.15 (d a, *J*=12.39 Hz, 1 H) 4.21 - 4.47 (m, 3 H) 4.90 (s a, 2 H) 5.73 - 5.82 (m, 1 H) 6.15 - 6.21 (m, 1 H) 6.23 (d a, *J*=4.92 Hz, 1 H) 6.63 - 6.77 (m, 3 H) 6.78 - 7.03 (m, 2 H) 7.14 - 7.31 (m, 3 H) 8.14 - 8.35 (m, 1 H) 8.39 (d, *J*=4.92 Hz, 1 H).

Tabla 5: Datos de XRPD de la Forma I de Hidrato Variable Cristalina del Compuesto 1

20 Tabla de picos de XRPD:

Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
4.0	10.00	16.6	29.36	25.3	31.05
4.4	12.08	17.3	54.43	25.8	35.64
4.8	17.94	17.4	68.45	26.4	35.12
6.9	12.94	17.9	16.60	26.7	28.61
25 8.0	100.00	18.1	30.16	27.8	31.13
8.8	8.55	18.6	5.51	28.7	25.99
9.6	26.66	19.3	27.13	29.2	25.20
10.8	10.41	19.5	35.91	30.6	14.61
11.3	13.06	19.8	13.20	31.5	19.08
12.4	36.89	20.4	8.31	32.2	8.81
30 13.0	43.60	20.8	20.25	32.7	8.36
13.1	41.65	21.0	21.40	36.7	2.96
14.2	5.04	21.5	43.72	37.2	4.34
14.6	35.20	22.8	14.71		
14.9	38.07	23.0	13.61		
15.2	40.25	23.6	14.15		
35` 15.7	7.44	24.1	28.65		
16.2	40.04	24.6	20.05		
16.4	17.22	25.1	28.24		

EJEMPLO 6: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE THF CRISTALINA DEL
COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de THF cristalina del Compuesto 1 se preparó colocando el Compuesto 1 amorfo en un vial abierto pequeño y a continuación colocando este vial dentro de un vial más grande que contenía THF y se tapó para tensionar por vapor los sólidos a TA durante 4 días.

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 165 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 13.4 % cuando se calienta de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 160 °C (1.2 mol de THF)

RMN 1.1 mol de THF

La Forma I de solvato de THF cristalina preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 22), DSC (figura 23) y TGA (figura 24).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.08 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.68 - 1.84 (m, 4 H) 1.90 (s, 3 H) 2.62 - 2.93 (m, 1 H) 3.15 (t a, *J*=11.33 Hz, 1 H) 3.49 - 3.75 (m, 10 H) 3.87 - 4.09 (m, 1 H) 4.09 - 4.21 (m, 1 H) 4.22 - 4.47 (m, 4 H) 4.91 (s a, 2 H) 5.71 - 5.83 (m, 2 H) 6.21 (d ad, *J*=16.88, 4.70 Hz, 1 H) 6.64 - 6.78 (m, 3 H) 6.78 - 6.99 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.28 (td, *J*=8.33, 7.05 Hz, 1 H) 8.18 - 8.35 (m, 1 H) 8.39 (d, *J*=4.92 Hz, 1 H) 10.21 (s a, 1 H)

Tabla 6: Datos de XRPD de la Forma I de solvato de THF cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.0	54.90	26.9	1.62
	9.0	100.00	27.3	2.20
	9.8	46.41	27.5	7.64
	10.3	5.55	27.6	9.42
	10.5	99.74	28.1	1.43
10	10.9	11.45	28.4	13.20
	11.2	5.67	28.7	3.64
	11.8	5.10	28.9	5.81
	13.7	24.35	29.2	5.97
	14.0	9.45	29.5	2.80
15	14.1	59.90	29.8	3.78
	14.7	6.49	30.0	4.57
	16.6	52.03	30.2	5.86
	17.0	37.49	30.6	3.73
	17.3	56.50	31.1	1.64
20	18.0	3.30	31.6	3.62
	18.3	16.05	31.9	1.07
	18.7	41.48	32.5	1.55
	18.8	54.81	33.1	5.45
	19.1	31.94	33.3	1.71
25	19.4	8.97	33.7	0.66
	19.7	25.38	34.1	2.01
	20.0	4.56	34.3	2.49
	20.4	7.31	35.4	1.19
	20.6	11.11	35.7	1.20
30	20.8	6.26	36.2	4.29
	21.1	22.76	36.3	4.30
	21.2	34.92	36.5	2.51
	22.1	5.75	36.9	1.70
	22.3	18.70	37.1	1.30
35`	22.5	33.36	37.5	2.10
	22.8	36.37	38.0	1.09
	23.0	10.85	38.2	1.05
	23.2	2.20	38.9	3.39
	23.6	3.63	39.4	1.73
	24.0	9.03		
	24.4	9.86		
	24.7	3.54		
	24.8	3.71		
	25.2	32.94		
	25.6	20.13		
	25.8	21.45		

26.0	7.67		
26.6	8.01		

EJEMPLO 7: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE MECN CRISTALINA DEL COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de MeCN cristalina se preparó por suspensión del compuesto 1 en MeCN a TA durante 14 días.

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 112 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 6.9 % cuando se calienta de aproximadamente 38 °C a aproximadamente 170 °C (1 mol de MeCN).

RMN 0.9 mol de MeCN.

La Forma I de solvato de MeCN cristalina preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 25), DSC (figura 26) y TGA (figura 27).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.85 - 1.00 (m, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.99 - 2.16 (m, 2 H) 2.52 - 2.78 (m, 1 H) 3.14 (s a, 1 H) 3.35 - 3.56 (m, 1 H) 3.57 - 3.84 (m, 2 H) 3.86 - 4.09 (m, 1 H) 4.09 - 4.19 (m, 1 H) 4.19 - 4.47 (m, 2 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.66 - 5.80 (m, 1 H) 6.20 (d ad, *J*=16.73, 4.58 Hz, 1 H) 6.61 - 6.76 (m, 2 H) 6.78 - 6.94 (m, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 8.16 - 8.36 (m, 2 H) 8.39 (d, *J*=4.69 Hz, 1 H) 10.21 (s a, 1 H).

Tabla 7: Datos de XRPD de la Forma I de solvato de MeCN Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.2	72.45	25.3	10.74
	9.9	52.43	25.7	13.79
	10.0	37.15	26.5	21.93
	10.2	8.87	26.8	9.15
	10.5	2.74	27.0	26.55
10	11.2	91.77	27.4	8.80
	11.3	15.89	27.5	12.09
	11.6	8.89	28.0	11.68
	13.2	4.06	28.4	12.41
	13.7	3.17	28.6	11.67
15	14.2	25.71	28.8	8.71
	14.5	100.00	29.1	10.79
	15.7	1.02	29.7	3.00
	16.6	15.62	30.1	3.21
	16.9	66.32	30.5	13.17
20	17.2	2.44	30.8	5.66
	17.4	4.61	31.0	9.44
	18.0	14.01	31.2	3.79
	18.2	53.02	31.9	1.38
	18.7	56.63	32.2	5.20
25	18.9	49.31	32.3	7.29
	19.8	3.70	33.5	2.46
	20.1	21.31	34.0	1.40
	20.4	16.05	34.4	2.91
	20.8	4.63	34.9	3.17
30	21.0	5.42	35.2	3.57
	21.7	73.71	35.4	2.40
	22.3	5.02	36.2	0.94
	22.5	5.69	36.6	2.12
	22.7	34.41	37.0	4.21
35	23.0	6.77	37.7	3.05
	23.4	15.57	37.9	5.41
	23.6	15.11	38.0	3.75
	24.1	37.36	38.5	2.87
	25.0	8.92	38.9	3.18

EJEMPLO 8: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE MEK CRISTALINA DEL
COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de MEK cristalina se preparó disolviendo el Compuesto 1 en MEK a TA, filtrándolo por pulido y a continuación cargándolo con alícuotas de heptano como
5 antidisolvente hasta que se produjo la precipitación. Se aislaron sólidos después de la agitación a TA durante 13 días. También se preparó por suspensión del Compuesto 1 amorfo en MEK a TA.

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 106 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 10.7 % cuando se calienta de aproximadamente 39 °C
10 a aproximadamente 197 °C (0.9 mol de MEK)

RMN 0.8 mol de MEK.

La Forma I de solvato de MEK cristalina preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 28), DSC (figura 29) y TGA (figura 30).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (c, *J*=7.05 Hz, 5 H) 1.08 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.04 - 2.10 (m, 2 H) 2.36 - 2.49 (m, 2 H) 2.60 - 2.93 (m, 1 H) 3.15 (s a, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.84 (m, 4 H) 3.86 - 4.09 (m, 2 H) 4.15 (d a, *J*=12.82 Hz, 1 H) 4.22 - 4.46 (m, 4 H) 4.91 (s a, 2 H) 5.72 - 5.83 (m, 2 H) 6.00 - 6.21 (m, 1 H) 6.23 (d a, *J*=4.49 Hz, 1 H) 6.64 - 6.78 (m, 3 H) 6.78 - 7.00 (m, 2 H) 7.17 - 7.31 (m, 3 H) 8.16 - 8.35 (m, 1
20 H) 8.39 (d, *J*=4.92 Hz, 1 H) 10.22 (s a, 1 H).

25

30

35`

Tabla 8: Datos de XRPD de la Forma I de solvato de MEK Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.0	47.52	25.8	25.93
	8.8	70.25	26.3	8.43
	9.8	56.17	26.8	6.92
	10.4	100.00	27.0	2.12
	10.9	22.80	27.2	3.88
10	11.2	11.60	27.4	8.69
	11.8	9.64	27.6	7.15
	13.6	31.04	27.9	1.14
	14.1	78.89	28.2	6.71
	14.7	19.18	28.3	13.70
15	16.6	79.53	28.6	8.63
	16.8	30.39	29.0	18.29
	17.0	26.79	29.6	7.09
	17.2	47.48	30.1	14.00
	17.5	3.12	30.3	2.13
20	18.1	5.01	30.7	3.85
	18.4	23.39	31.3	3.80
	18.7	35.48	31.71	4.92
	18.9	65.12	32.0	0.54
	19.2	48.49	32.5	0.62
25	19.4	10.83	32.8	4.00
	19.7	46.72	33.2	2.69
	20.4	6.72	33.5	5.80
	20.7	15.78	34.1	5.30
	20.9	6.30	34.7	1.61
30	21.2	80.14	35.0	0.76
	22.1	8.83	35.5	2.20
	22.4	32.98	36.0	5.55
	22.6	48.82	36.2	7.66
	22.7	34.64	36.6	1.43
35	22.9	13.33	37.0	0.51
	23.7	9.34	37.5	3.76
	24.1	18.80	38.1	1.54
	24.5	27.07	38.4	1.60
	24.8	11.35	38.7	2.93
	25.0	28.12	39.3	0.73
	25.3	17.14	39.6	4.20
	25.7	36.16		

EJEMPLO 9: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE ETOAC CRISTALINA DEL COMPUESTO 1

La Forma I de Solvato de EtOAc cristalina se preparó por una suspensión del Compuesto 1 con acetato de etilo (EtOAc) a TA durante 24 h.

5 La Forma I de solvato de MEK cristalina preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón y datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 31).

Tabla 9: Datos de XRPD de Forma I de Solvato de EtOAc cristalina del Compuesto 1:

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
10	7.1	8.9	23.1	14.8	34.3	4.0
	9.0	55.8	23.8	9.9	34.8	1.2
	9.8	36.0	24.1	8.2	35.4	2.4
	10.5	100.0	24.5	19.9	35.7	1.8
	11.0	19.6	24.8	11.5	35.9	3.9
	11.3	5.6	25.1	35.4	36.3	10.9
15	11.9	1.9	25.4	11.8	36.8	2.9
	12.5	2.2	25.8	35.3	37.0	2.7
	13.7	21.3	26.0	24.8	37.3	1.9
	14.2	48.6	26.6	17.1	37.9	2.7
	14.7	11.8	27.0	2.0	38.1	3.0
	16.7	51.6	27.5	9.1	39.1	4.3
20	17.0	39.5	27.7	4.7	39.7	3.3
	17.4	40.6	28.0	4.2	40.1	3.1
	18.1	4.6	28.6	13.0	40.4	3.6
	18.3	10.5	29.0	10.6	41.2	2.5
	18.9	38.1	29.2	10.9	41.6	3.6
	19.2	23.2	29.7	5.0	42.0	1.3
	19.5	11.8	30.2	4.8	42.5	2.2
25	19.7	30.5	30.9	5.5	43.2	4.1
	20.0	2.9	31.3	3.2	43.5	3.4
	20.4	3.8	31.7	4.5	43.8	2.2
	20.7	12.9	32.1	3.4	44.1	2.6
	21.3	59.1	32.6	1.8	44.4	2.3
	22.1	3.7	33.1	6.8		
30	22.6	30.7	33.6	5.2		
	22.8	34.2	34.0	2.9		

EJEMPLO 10: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE DMF DEL COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de DMF cristalina del Compuesto 1 se preparó por una suspensión del Compuesto 1 en DMF/agua a TA durante 24 h.

La Forma I de solvato de DMF cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 32), DSC (figura 33) y TGA (figura 34).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 74 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 17 % cuando se calienta de aproximadamente 36 °C a aproximadamente 195 °C.

RMN 1-2 mol de DMF.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (d, *J*=6.49 Hz, 4 H) 1.08 (d, *J*=6.75 Hz, 4 H) 1.35 (d, *J*=6.75 Hz, 4 H) 1.91 (s, 4 H) 2.30 (s, 1 H) 2.55 (t, *J*=5.58 Hz, 1 H) 2.73 (s, 6 H) 2.89 (s, 5 H) 3.00 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 (d a, *J*=13.49 Hz, 2 H) 3.34 (s a, 5 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 3.96 - 4.16 (m, 1 H) 4.32 (d a, *J*=13.75 Hz, 2 H) 4.39 (s a, 1 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.67 - 5.86 (m, 1 H) 6.20 (d ad, *J*=16.61, 7.27 Hz, 1 H) 6.64 - 6.77 (m, 2 H) 6.79 - 6.92 (m, 1 H) 7.17 - 7.32 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.28 (d ad, *J*=16.22, 9.21 Hz, 1 H) 8.40 (d, *J*=4.93 Hz, 1 H) 10.19 (d, *J*=1.30 Hz, 1 H).

Tabla 10: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de DMF Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
7.8	100.0	24.3	12.6
8.1	60.0	24.9	11.5
9.0	19.1	25.4	12.7
12.4	17.5	26.8	17.8
13.3	7.5	27.3	11.1
14.4	25.9	28.3	30.4
15.0	7.4	28.6	38.6
16.1	11.4	29.4	12.3
16.8	26.5	30.4	6.0
17.3	17.5	31.6	6.2
18.9	12.3	34.0	3.3
19.9	58.6	35.7	1.9
20.8	38.6	37.9	2.6
21.8	11.0	42.2	2.2
23.3	17.0		

EJEMPLO 11: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE DCM CRISTALINA DEL COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de DCM cristalina del Compuesto 1 se preparó disolviendo el Compuesto 1 en DCM a TA, filtrándolo por pulido y a continuación cargándolo con las alícuotas de heptano como antidisolvente hasta que se produjo la precipitación. Se aislaron sólidos después de agitación a TA durante 1 h.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 1.02 (m, 2 H) 1.07 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 1.90 (s, 2 H) 2.64 - 2.80 (m, 1 H) 3.14 (t a, *J*=11.19 Hz, 1 H) 3.45 - 3.57 (m,

1 H) 3.58 - 3.84 (m, 2 H) 3.86 - 4.09 (m, 1 H) 4.09 - 4.21 (m, 1 H) 4.21 - 4.46 (m, 2 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.65 - 5.86 (m, 2 H) 6.08 - 6.28 (m, 1 H) 6.63 - 6.76 (m, 2 H) 6.86 (dt, $J=16.46$, 11.27 Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 8.16 - 8.36 (m, 2 H) 8.39 (d, $J=4.90$ Hz, 1 H) 10.20 (s a, 1 H).

5 La Forma I de solvato de DCM cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 35), DSC (figura 36) y TGA (figura 37).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 174 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 7.2 % cuando se calienta de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 200 °C (0.5 mol de DCM) de 40-200 °.

RMN 0.5 mol de DCM

Tabla 11: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de DCM Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
15	7.1	53.6	21.3	16.8	29.3	9.3
	9.5	100.0	21.4	65.3	29.5	5.3
	10.1	64.3	21.8	33.6	29.9	6.6
	10.9	95.6	22.8	74.2	30.1	8.7
	11.7	9.1	23.2	12.1	30.4	17.3
	11.6	3.4	23.5	23.7	30.8	6.6
20	13.8	12.2	23.6	43.1	31.3	3.7
	14.0	26.5	23.9	10.5	31.7	4.0
	14.3	95.5	24.4	11.9	32.3	7.2
	14.6	12.7	25.0	17.6	32.5	7.7
	15.2	7.2	25.2	12.8	33.0	2.4
	16.6	23.7	25.8	21.9	33.5	1.9
	16.8	97.7	26.2	58.2	34.2	8.3
25	17.6	36.1	26.5	18.3	34.8	2.8
	17.8	86.9	26.7	19.1	35.7	2.3
	18.6	35.9	27.2	14.4	36.9	2.4
	18.9	65.9	27.3	13.4	37.3	6.5
	19.1	88.3	27.7	14.8	37.8	9.6
	19.8	6.0	28.0	14.5	38.8	2.4
30	20.2	31.9	28.3	22.0	39.1	3.6
	20.7	16.3	28.7	12.6		
	21.0	13.2	29.0	9.0		

EJEMPLO 12: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE ACETONA CRISTALINA
DEL COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de acetona cristalina del Compuesto 1 se preparó por una
 5 suspensión del Compuesto 1 amorfo en acetona/agua (50:50) a TA o una suspensión del
 Compuesto 1 en acetona/agua (50:50) a 2-8 °C durante 15 días.

La Forma I de solvato de acetona cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente
 se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 38),
 DSC (figura 39) y TGA (figura 40).

10 Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 72 °C, TGA que comprende una
 pérdida de peso de aproximadamente el 21.4 % cuando se calienta de aproximadamente 38 °C
 a aproximadamente 130 °C (0.7 mol de acetona y 5.3 mol de agua).

RMN 0.7 mol de acetona.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 1.00 (m, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.34
 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.05 - 2.12 (m, 3 H) 2.52 - 2.78 (m, 2 H) 3.08 - 3.21 (m, 1 H)
 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.67 (d a, *J*=11.72 Hz, 2 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 4.08 - 4.21 (m, 1 H) 4.32 (d
 a, *J*=13.85 Hz, 2 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.54 - 5.80 (m, 2 H) 5.99 - 6.26 (m, 2 H) 6.52 - 6.75 (m, 2 H)
 6.84 (s a, 1 H) 7.09 - 7.30 (m, 2 H) 8.12 - 8.36 (m, 3 H) 8.38 (d, *J*=4.90 Hz, 1 H) 10.21 (s a, 1 H).

20

25

30

35

Tabla 12: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de Acetona Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	5.6	1.4	24.0	17.6
	7.8	100.0	24.7	11.9
	8.1	38.3	25.0	10.8
	9.0	13.1	25.6	15.7
	11.2	2.3	26.1	11.1
10	12.4	22.1	26.6	10.6
	12.6	4.9	26.9	22.9
	13.2	36.5	27.1	17.5
	14.3	78.7	27.8	5.7
	14.9	10.7	28.1	22.0
15	15.0	10.1	28.4	8.6
	15.7	4.7	28.8	16.2
	16.4	20.2	29.1	13.0
	16.6	7.7	29.4	10.9
	16.8	12.4	30.2	13.5
20	16.9	19.6	30.9	6.5
	17.0	9.4	31.3	7.7
	17.3	11.5	31.6	7.3
	17.5	10.8	31.9	5.6
	18.0	2.1	32.6	4.9
25	18.8	26.4	33.2	2.9
	19.8	16.6	33.6	7.3
	20.1	32.6	34.5	6.2
	20.2	24.2	35.0	3.8
	20.5	37.7	35.4	3.7
30	20.7	17.3	35.8	3.3
	21.4	5.0	36.6	2.9
	21.6	14.4	36.9	3.8
	22.6	2.7	37.3	5.3
	23.1	4.1	37.8	4.0
35`	23.2	6.4	38.7	4.5
	23.4	7.3	39.3	3.2
	23.9	12.0		

EJEMPLO 13: PREPARACIÓN DE LA FORMA II DE SOLVATO DE ACETONA CRISTALINA
DEL COMPUESTO 1

La Forma II de solvato de acetona cristalina del Compuesto 1 se preparó por una suspensión del Compuesto 1 en acetona a 2-8 °C durante 15 días.

5 La Forma I de solvato de acetona cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 41), DSC (figura 42) y TGA (figura 43).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 137 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 7.3 % cuando se calienta de aproximadamente 100 °C
 10 a aproximadamente 200 °C (0.8 mol de acetona).

RMN 0.7 mol de acetona

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 - 1.02 (m, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 1.35 (d, *J*=6.61 Hz, 2 H) 1.90 (s, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.52 - 2.77 (m, 1 H) 3.18 (s a, 1 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.66 (s a, 4 H) 3.96 - 4.08 (m, 1 H) 4.08 - 4.20 (m, 1 H) 4.32 (d a, *J*=13.64 Hz, 3 H) 4.90 (s
 15 a, 2 H) 5.69 - 5.80 (m, 1 H) 6.15 - 6.26 (m, 1 H) 6.60 - 6.75 (m, 2 H) 6.79 - 6.94 (m, 1 H) 7.07 - 7.21 (m, 1 H) 7.27 (td, *J*=8.31, 7.03 Hz, 1 H) 8.20 - 8.36 (m, 2 H) 8.39 (d, *J*=4.90 Hz, 1 H) 10.20 (s a, 1 H).

20

25

30

35`

Tabla 13: Datos de XRPD de la Forma II de Solvato de Acetona Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.1	60.1	25.5	17.5
	9.1	38.0	25.8	29.5
	9.9	47.8	26.1	13.0
	10.3	15.8	26.8	4.9
	10.6	56.1	27.0	12.0
10	10.9	13.4	27.3	4.9
	11.3	15.8	27.8	13.6
	11.8	8.7	28.2	9.8
	12.7	1.1	28.6	12.5
	13.8	27.0	28.8	5.9
15	14.0	17.3	29.2	11.7
	14.2	59.6	29.5	4.8
	14.7	13.0	29.7	5.9
	16.7	60.7	29.9	3.7
	16.9	26.6	30.3	7.0
20	17.1	14.3	30.7	7.2
	17.4	29.3	30.7	4.2
	17.7	7.9	31.4	5.2
	18.2	12.6	31.7	6.6
	18.5	17.5	32.0	4.5
25	18.7	33.6	33.1	2.9
	19.0	100.0	33.3	7.6
	19.6	4.7	34.3	4.9
	19.9	32.0	35.4	0.8
	20.3	3.3	35.7	2.3
30	20.8	29.1	36.2	1.7
	21.3	46.3	36.5	6.2
	22.3	37.3	37.0	2.4
	22.7	50.5	37.4	1.0
	23.0	32.6	37.7	2.8
35	23.7	5.9	37.9	4.2
	24.1	16.5	38.6	2.1
	24.6	17.2	39.1	2.8
	24.9	5.0	39.7	3.8
	25.3	18.9		

EJEMPLO 14: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE P-DIOXANO CRISTALINA
DEL COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de p-dioxano cristalina del Compuesto 1 se preparó por una suspensión del Compuesto 1 en p-dioxano a TA durante 14 días.

5 La Forma I de solvato de p-dioxano cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 44), DSC (figura 45) y TGA (figura 46).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 112 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 23.2 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C
 10 a aproximadamente 150 °C (1.9 mol de p-dioxano)

RMN 1.9 mol de p-dioxano

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 1.00 (m, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.61 Hz, 3 H) 1.35
 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.90 (s, 2 H) 2.52 - 2.77 (m, 2 H) 3.05 - 3.28 (m, 1 H) 3.32 (s, 4 H) 3.58 -
 3.78 (m, 3 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.09 - 4.20 (m, 1 H) 4.09 - 4.19 (m, 1 H) 4.15 - 4.43 (m, 1 H)
 15 4.16 - 4.21 (m, 1 H) 4.22 - 4.45 (m, 1 H) 4.23 - 4.45 (m, 1 H) 4.90 (s a, 1 H) 5.61 - 5.80 (m, 1 H)
 6.20 (d ad, *J*=16.62, 4.48 Hz, 1 H) 6.58 - 6.76 (m, 2 H) 6.79 - 6.93 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H)
 7.21 - 7.31 (m, 1 H) 8.14 - 8.36 (m, 3 H) 8.39 (d, *J*=4.90 Hz, 1 H) 10.20 (s a, 1 H)

20

25

30

35`

Tabla 14: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de p-Dioxano Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.8	94.7	24.1	55.3
	9.5	83.9	24.3	8.5
	9.6	55.6	25.0	25.5
	10.2	7.1	25.9	21.9
	11.0	59.4	26.6	26.6
10	11.3	30.2	27.0	20.1
	11.8	1.0	27.3	7.1
	12.9	71.9	27.4	9.2
	13.2	1.6	27.7	10.6
	13.7	6.4	28.0	6.4
15	14.3	13.0	28.1	5.0
	15.8	81.2	28.6	20.8
	16.4	4.8	28.8	6.5
	16.6	4.5	29.1	6.3
	17.7	81.5	29.2	5.9
20	18.1	49.0	29.6	6.6
	18.3	40.0	30.0	7.1
	18.6	85.4	30.4	4.6
	18.8	100.0	30.5	8.0
	19.0	63.4	31.0	12.2
25	19.2	94.1	31.5	3.3
	19.8	88.2	32.0	8.6
	20.0	73.8	32.3	5.4
	20.4	13.1	32.7	1.2
	20.5	42.2	33.3	9.4
30	20.9	13.0	34.3	3.1
	21.2	41.5	34.9	4.0
	21.6	22.5	35.5	4.3
	21.7	20.6	35.9	5.3
	22.0	34.7	36.3	1.1
	22.4	6.1	36.8	2.8
	22.7	8.0	37.0	5.2
	23.0	3.2	37.4	1.0
	23.3	14.6	37.8	1.7
	23.6	32.9	38.9	3.1
	23.7	47.2	39.5	3.6

EJEMPLO 15: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE METANOL CRISTALINA**DEL COMPUESTO 1**

35`

La Forma I de solvato de metanol (MeOH) cristalina del Compuesto 1 se preparó colocando el Compuesto 1 en un vial abierto pequeño y a continuación colocando este vial

dentro de un vial más grande que contenía MeOH y se tapó para tensionar por vapor los sólidos a TA durante 4 días.

La Forma I de Solvato de MeOH cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 47), DSC (figura 48) y TGA (figura 49).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 57 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 5.2 % cuando se calienta de aproximadamente 38 °C a aproximadamente 220 °C (1.0 mol de MeOH)

RMN 0.8 mol de MeOH

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.08 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.35 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.64 - 2.80 (m, 1 H) 3.18 (d, *J*=4.92 Hz, 3 H) 3.48 - 3.76 (m, 2 H) 3.97 - 4.21 (m, 2 H) 4.21 - 4.47 (m, 2 H) 4.91 (s a, 1 H) 5.69 - 5.86 (m, 1 H) 6.21 (d ad, *J*=16.67, 4.49 Hz, 1 H) 6.63 - 6.79 (m, 2 H) 6.80 - 6.98 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 2 H) 8.18 - 8.35 (m, 1 H) 8.39 (d, *J*=4.92 Hz, 1 H) 10.22 (s a, 1 H)

15

20

25

30

35

Tabla 15: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de MeOH Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.2	22.9	26.3	21.1
	9.0	30.8	26.8	12.1
	9.7	42.7	27.5	5.2
	10.3	13.3	27.8	4.5
	10.6	100.0	28.1	3.8
10	11.2	44.1	28.5	7.3
	12.1	4.1	28.7	15.9
	13.7	26.4	29.0	9.4
	14.1	10.9	29.2	7.1
	14.4	91.4	29.9	6.5
15	14.9	43.3	30.3	3.7
	16.0	0.9	31.1	3.3
	16.8	91.1	31.4	10.8
	17.0	18.4	31.5	9.2
	17.2	5.0	32.2	1.4
20	17.4	37.0	32.4	1.3
	17.6	15.5	33.4	1.3
	17.8	22.7	33.6	1.7
	18.1	8.0	33.8	2.2
	18.7	35.3	34.1	1.6
25	18.9	4.5	34.4	3.6
	19.1	3.6	34.9	3.1
	19.5	74.7	34.9	3.9
	20.0	1.7	35.5	1.8
	20.3	1.6	35.7	2.4
30	20.6	4.7	36.1	1.7
	21.1	21.9	36.7	5.1
	21.3	2.9	37.3	1.9
	21.7	68.4	37.9	2.2
	22.0	5.9	38.1	2.8
35`	22.5	17.1	38.8	1.6
	22.7	9.7	39.7	2.6
	23.0	17.7	39.9	3.0
	23.3	4.1		
	24.2	8.2		
	24.3	12.9		
	24.6	40.5		
	25.1	22.7		
	25.4	5.6		
	25.9	35.7		

EJEMPLO 16: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE IPA CRISTALINA DEL
COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de isopropanol (IPA) cristalina del Compuesto 1 se preparó por una suspensión del Compuesto 1 amorfo en IPA a TA durante 5 días.

5 La Forma I de solvato de IPA cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 50), DSC (figura 51) y TGA (figura 52).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 56 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 8.7 % cuando se calienta de aproximadamente 39 °C
10 a aproximadamente 190 °C (0.9 mol de IPA)

RMN 2.3 mol de IPA

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.02 - 1.06 (m, 1 H) 1.05
(d, *J*=5.98 Hz, 14 H) 1.35 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.72 (s a, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H)
3.45 - 3.58 (m, 1 H) 3.78 (td, *J*=6.09, 4.06 Hz, 9 H) 3.98 - 4.09 (m, 1 H) 4.16 (s a, 1 H) 4.35 (d,
15 *J*=4.06 Hz, 8 H) 4.91 (d a, *J*=0.85 Hz, 1 H) 5.73 - 5.83 (m, 2 H) 6.16 - 6.28 (m, 1 H) 6.66 - 6.93
(m, 5 H) 7.19 (dd, *J*=4.81, 0.75 Hz, 2 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 8.39 (d, *J*=4.92 Hz, 3 H) 10.21 (s
a, 1 H).

20

25

30

35`

Tabla 16: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de MeOH Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
	7.1	84.1	26.6	5.6
5	9.2	73.8	27.0	11.0
	9.8	47.9	27.7	15.1
	10.2	4.2	27.8	8.3
	10.6	89.1	28.2	8.7
	11.2	17.2	28.5	10.5
	11.7	5.1	28.7	18.2
10	13.7	38.9	29.0	2.9
	14.1	82.0	29.3	2.6
	14.6	7.5	29.5	6.7
	14.8	1.8	29.9	9.8
	16.6	90.0	30.2	6.2
	16.8	30.3	30.4	7.9
	17.2	20.0	30.9	4.5
15	17.5	52.1	31.2	5.0
	18.0	23.3	31.7	4.2
	18.2	15.9	31.8	4.8
	18.6	38.1	32.7	3.4
	18.8	100.0	32.9	6.2
	18.9	75.5	33.0	5.8
20	19.2	10.6	33.5	6.0
	19.7	52.3	34.1	5.5
	20.4	27.0	34.7	2.3
	21.0	21.5	35.2	3.0
	21.3	65.6	35.5	0.8
	22.0	28.6	35.9	2.1
25	22.2	14.3	36.2	2.5
	22.5	50.5	36.5	4.4
	22.9	19.9	36.6	3.5
	23.1	27.1	36.9	2.7
	23.3	8.6	37.0	2.6
	23.5	8.8	37.4	5.7
30	23.8	11.3	38.1	1.2
	24.2	19.0	38.3	1.0
	24.8	12.0	38.7	1.2
	25.0	16.1	39.1	4.9
	25.4	37.9	39.5	2.1
	25.5	45.3		
35`	26.1	16.0		

EJEMPLO 17: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE SOLVATO DE ETOH CRISTALINA DEL
COMPUESTO 1

La Forma I de solvato de etanol (EtOH) cristalina del Compuesto 1 se preparó por suspensión del Compuesto 1 amorfo en EtOH a TA durante 10 días.

5 La Forma I de solvato de EtOH cristalina del Compuesto 1 preparada anteriormente se caracterizó por RMN de protón, datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) (figura 53), DSC (figura 54) y TGA (figura 55).

Inicio de endoterma de DSC de aproximadamente a 194 °C, TGA que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 5 % cuando se calienta de aproximadamente 36 °C a
10 aproximadamente 195 °C (0.6 mol de EtOH)

RMN 0.7 mol de EtOH.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 - 1.02 (m, 5 H) 1.02 - 1.12 (m, 5 H) 1.35 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.52 - 2.77 (m, 1 H) 3.14 (t a, *J*=10.87 Hz, 1 H) 3.34 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.84 (m, 2 H) 3.86 - 4.08 (m, 1 H) 4.09 - 4.21 (m, 1 H) 4.21 - 4.46 (m, 3 H) 4.90 (s a, 1
15 H) 5.51 - 5.80 (m, 1 H) 6.20 (d ad, *J*=16.52, 4.58 Hz, 1 H) 6.62 - 6.75 (m, 2 H) 6.86 (dt, *J*=16.30, 11.24 Hz, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.27 (td, *J*=8.20, 7.03 Hz, 1 H) 8.16 - 8.36 (m, 2 H) 8.39 (d, *J*=4.90 Hz, 1 H) 10.20 (s a, 1 H).

20

25

30

35`

Tabla 17: Datos de XRPD de la Forma I de Solvato de EtOH Cristalina del Compuesto 1

Tabla de picos de XRPD:

	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]	Pos. [°2Th.]	Int. rel. [%]
5	7.2	63.3	25.6	27.2
	9.3	42.8	25.7	24.1
	9.8	35.9	26.2	5.4
	10.2	6.1	26.5	14.6
	10.8	100.0	27.3	8.6
10	11.2	13.4	27.8	8.2
	11.9	5.3	28.7	11.6
	12.7	0.9	29.0	7.1
	13.8	28.1	29.3	1.6
	14.4	91.3	29.9	4.9
15	14.7	14.3	30.3	1.8
	16.8	77.0	30.5	3.0
	17.1	21.3	31.0	6.1
	17.3	19.5	31.3	2.3
	17.8	34.9	31.8	2.1
20	17.9	14.9	32.3	1.7
	18.2	3.0	32.7	0.1
	18.8	40.0	33.5	2.4
	19.1	31.5	34.1	4.1
	19.7	25.4	34.7	1.7
25	20.5	8.9	35.0	1.6
	20.8	3.3	35.7	1.1
	21.0	8.2	36.5	1.3
	21.6	54.2	37.1	4.8
	22.6	26.1	38.0	3.2
30	23.0	9.5	39.5	1.4
	23.4	16.6	39.8	1.8
	23.9	7.1		
	24.4	11.8		
	24.9	11.5		

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a determinadas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la materia apreciarán que se pueden realizar diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, delecciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación. Por lo tanto, se pretende que la invención se defina por el alcance de las siguientes reivindicaciones y que tales reivindicaciones se interpreten de manera tan amplia como sea razonable.