

FORMAS POLIMÓRFICAS DE (R)-4- (1-((3- (DIFLUOROMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL) -1-FLUOROETIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)PIPERIDINA -1-CARBOXAMIDA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 62/874,855, presentada el 16 de julio de 2019, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

[0002] La insuficiencia cardíaca (IC) es una pandemia mundial que afecta a unos 26 millones de personas en todo el mundo. Es la afección cardiovascular de más rápido crecimiento a nivel mundial, con una morbilidad, mortalidad y una carga en costos sustanciales para los sistemas de salud (Ponikowski, *ESC Heart Fail.* (2014) 1(1):4-25; Savarese y Lund, *Card Fail Rev.* (2017) 3 (1):7-11). La IC es la causa más común de hospitalización en pacientes mayores de 65 años (Ponikowski, *supra*; Savarese y Lund, *supra*; y Shah, *J Am Coll Cardiol.* (2017) 70(20):2476-86. La tasa de mortalidad a cinco años después de la hospitalización por IC es de aproximadamente el 42%, comparable a muchos cánceres (Benjamin, *Circulation* (2019) 139: e56–e528).

[0003] La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico en el que el corazón de un paciente no puede proporcionar un suministro adecuado de flujo de sangre al cuerpo para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo. Para algunas personas con insuficiencia cardíaca, el corazón tiene dificultades para bombear la sangre suficiente para ayudar a otros órganos del cuerpo. Otras personas, pueden tener un endurecimiento y rigidez del propio músculo cardíaco, lo que bloquea o reduce el flujo de sangre al corazón. Esas dos afecciones resultan en una circulación de sangre inadecuada en el cuerpo y congestión de los pulmones. La insuficiencia cardíaca puede afectar el lado derecho o izquierdo del corazón, o ambos lados al mismo tiempo. Puede ser una afección aguda (a corto plazo) o crónica (en curso). La insuficiencia cardíaca se puede denominar insuficiencia cardíaca congestiva cuando se acumula líquido en varias partes del cuerpo. Los

síntomas de insuficiencia cardíaca incluyen, pero no se limitan a, fatiga excesiva, aumento repentino de peso, pérdida de apetito, tos persistente, pulso irregular, malestar en el pecho, angina, palpitaciones cardíacas, edema (ej., hinchazón de los pulmones, brazos, piernas, tobillos, cara, manos o abdomen), dificultad para respirar (disnea), venas protuberantes en el cuello y disminución de la capacidad o tolerancia al ejercicio.

[0004] El volumen de sangre bombeada por el corazón generalmente está determinado por: (a) la contracción del músculo cardíaco (es decir, qué tan bien encoge el corazón o su función sistólica) y (b) el llenado de las cámaras cardíacas (es decir, qué tan bien el corazón se relaja y se llena de sangre o su función diastólica). La fracción de eyección se utiliza para evaluar la función de bombeo del corazón; representa el porcentaje de sangre bombeada desde el ventrículo izquierdo (la cámara principal de bombeo) por latido. Una fracción de eyección normal o preservada es mayor o igual al 50 por ciento. Si la función sistólica del corazón está alterada de tal manera que el corazón muestra una reducción sustancial en la fracción de eyección, esta condición se conoce como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF). La HFrEF con una fracción de eyección de <40% es la HFrEF clásica, mientras que la HFrEF con una fracción de eyección del 41-49% se clasifica como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (HFmrEF), según las pautas de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón de 2013 (Yancy, *Circulation* (2013) 128: e240-327) y el ACC de 2019 Guía de Decisión de Consenso de Expertos sobre Evaluación, Gestión, y Trayectoria Clínica de Pacientes Hospitalizados con Insuficiencia cardíaca (Hollenberg, *J Am Coll Cardiol* (2019) 74:1966-2011). Existen muchas causas para tener un músculo cardíaco débil (fracción de eyección baja), que incluyen isquemia/infarto, hipertensión, defectos de las válvulas cardíacas, mutaciones genéticas, infección y exposición a toxinas/fármacos.

[0005] La disfunción diastólica puede contribuir a la morbilidad en pacientes con HFrEF. Si el corazón bombea de manera habitual, pero está demasiado rígido para llenarse correctamente, esta afección se conoce como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). Históricamente, la HFpEF se denominó insuficiencia cardíaca diastólica; sin embargo, investigaciones recientes sugieren

una fisiopatología más compleja y heterogénea. Los pacientes con HFpEF exhiben anomalías sutiles o leves en el rendimiento sistólico, que se vuelven más dramáticas durante el ejercicio. Las anomalías de la reserva ventricular diastólica y sistólica, incompetencia cronotrópica, rigidez del tejido ventricular, disfunción auricular, hipertensión pulmonar, alteración de la vasodilatación y disfunción endotelial están implicadas. Con frecuencia, estas anomalías se notan solo cuando se tensiona el sistema circulatorio.

[001] Solo en los Estados Unidos, hay aproximadamente 2,6 millones de pacientes con HFrEF, lo que corresponde a aproximadamente el 40% de la población con IC de EE. UU. (Bloom, *Nat Rev Dis Primers*. (2017) 317058). La HFrEF puede desarrollarse a partir de un origen isquémico (atribuido principalmente a la enfermedad de las arterias coronarias) o un origen no isquémico (atribuido a una enfermedad del miocardio de causas no coronarias). La enfermedad de las arterias coronarias (enfermedad cardíaca coronaria) es una enfermedad en la que hay un estrechamiento del pasaje de las arterias coronarias, y cuando es grave, el estrechamiento provoca un suministro de sangre inadecuado al músculo cardíaco y puede provocar la muerte de las células del músculo cardíaco (infarto). La HFrEF no isquémica a veces se denomina miocardiopatía dilatada (DCM). A pesar de la nomenclatura, las cámaras cardíacas dilatadas (agrandadas) se pueden encontrar tanto en pacientes con HFrEF isquémica como no isquémica. En lo sucesivo, DCM se refiere a HFrEF no isquémica. La DCM se puede asignar como diagnóstico clínico de DCM genética o DCM "idiopática" si no se puede encontrar una causa identificable. Las mutaciones en más de 30 genes, incluidos los genes del sarcómero, perturban un conjunto diverso de proteínas miocárdicas para causar un fenotipo DCM. Algunos de los vínculos genéticos con DCM se analizan en Hershberger, *Nature Reviews* (2013) 10(9):531-47 y Rosenbaum, *Nat Rev Cardiol*. (2020) 17(5):286-97.

[0006] La terapia médica contemporánea para la HFrEF se centra en contrarrestar los efectos de la activación neurohormonal con moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores β adrenérgicos, diuréticos y moduladores del péptido vasoactivo BNP (péptido natriurético cerebral). Aunque estos fármacos atenúan algunas de las consecuencias de la mala adaptación y mejoran los

resultados clínicos, ninguno aborda las vías causales subyacentes de la disfunción miocárdica.

[0007] En la práctica clínica se utilizan varios agentes inotrópicos para aumentar la contractilidad cardíaca al aumentar el calcio intracelular o el monofosfato de adenosina cíclico, mecanismos que aumentan la demanda de oxígeno del miocardio. Su uso se limita a la terapia a corto plazo o de destino en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria o en etapa terminal con el fin de aliviar los síntomas, ya que los estudios crónicos con estos fármacos han demostrado un aumento de la mortalidad por arritmias e isquemia. Sin embargo, estos fármacos mejoran la hemodinámica y los síntomas, lo que sugiere un beneficio clínico potencial para los agentes que aumentan la contractilidad sin riesgos arrítmicos o isquémicos.

[0008] Actualmente no existen terapias aprobadas para tratar la insuficiencia cardíaca dirigidas directamente al aparato contráctil. Sigue existiendo una necesidad urgente de nuevos tratamientos seguros y eficaces para la insuficiencia cardíaca sistólica.

[0009] La HFrEF no isquémica a veces se denomina miocardiopatía dilatada (DCM). A pesar de la nomenclatura, las cámaras cardíacas dilatadas (agrandadas) se pueden encontrar tanto en pacientes con HFrEF isquémica como no isquémica. La miocardiopatía dilatada (DCM) comprende un grupo de trastornos del miocardio que provocan dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica (anomalía de la contracción). La DCM se puede subdividir en isquémica (atribuida a enfermedad de las arterias coronarias) o no isquémica (enfermedades primarias del miocardio). En lo sucesivo, DCM se refiere a HFrEF no isquémica. Se puede asignar DCM como un diagnóstico clínico de DCM "idiopática" si no se puede encontrar una causa identificable (excepto la genética). La DCM idiopática se puede subdividir aún más en función de si se puede identificar una causa genética. Las mutaciones en más de 30 genes, incluidos los genes del sarcómero, perturban un conjunto diverso de proteínas miocárdicas para causar un fenotipo DCM. Algunos de los vínculos genéticos con DCM se analizan en Hersherberger, *Nature Reviews* (2013) 10(9):531-47. Los datos epidemiológicos indican que aproximadamente 1 de cada 2500 individuos en la población general tiene DCM idiopática.

[0010] Las mutaciones del gen sarcómero que causan la DCM son altamente penetrantes, pero existe una gran variabilidad en la gravedad clínica y el curso clínico. Algunos genotipos se asocian con un curso más maligno, pero existe una variabilidad considerable entre familias portadoras de la misma mutación e incluso dentro de ellas. Si bien muchos pacientes con DCM reportan síntomas mínimos o nulos durante períodos prolongados, la DCM es una enfermedad progresiva con una carga acumulada significativa de morbilidad y mortalidad. El sello distintivo de la DCM es un ventrículo izquierdo dilatado, de forma más esférica de lo habitual y con función sistólica disminuida. Los pacientes suelen presentar síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea, ortopnea, intolerancia al ejercicio, fatiga, malestar abdominal y falta de apetito. Los signos incluyen taquicardia sinusal, ritmo de galope, soplo de regurgitación mitral, estertores, distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico y extremidades frías. Como ocurre con muchos otros trastornos, los síntomas tienden a empeorar con la edad. La trayectoria del paciente está marcada por hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada y un mayor riesgo de muerte súbita arrítmica y muerte por falla de la bomba.

[0011] El diagnóstico depende de la historia clínica y el examen físico del paciente. Los biomarcadores plasmáticos como el péptido natriurético de tipo B (BNP) o su propeptidina de extremo N terminal (NT-proBNP) pueden ayudar con el diagnóstico y el tratamiento de la DCM, especialmente para distinguir la insuficiencia cardíaca de la enfermedad pulmonar comórbida. La angiografía coronaria puede identificar si la insuficiencia cardíaca se debe a una etiología isquémica. La biopsia endomiocárdica puede distinguir la DCM de los procesos patológicos que podrían requerir una estrategia de manejo alternativa, como miocarditis, enfermedad de almacenamiento, sarcoidosis o hemocromatosis.

[0012] La terapia médica sigue siendo el pilar en pacientes con DCM e insuficiencia cardíaca. Los betabloqueadores, los inhibidores de ACE o ARB, los bloqueadores de los receptores de mineralcorticoides y los diuréticos de asa continúan siendo opciones estándar para el tratamiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca y la reducción del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los desfibriladores automáticos implantables (ICD) para pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 30% pueden reducir la muerte súbita arrítmica. Además, se ha demostrado

que la terapia de resincronización cardíaca (CRT) mejora la supervivencia libre de insuficiencia cardíaca en pacientes seleccionados. A pesar de estas intervenciones, la morbilidad y la mortalidad por insuficiencia cardíaca siguen siendo elevadas y la hospitalización por insuficiencia cardíaca sigue siendo el motivo más común de hospitalización en adultos mayores. La presente divulgación proporciona agentes terapéuticos y métodos para remediar la necesidad insatisfecha de mejorar el tratamiento de la disfunción sistólica, DCM, HFrEF y trastornos cardíacos relacionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0013] En un aspecto, la invención proporciona polimorfos de (*R*)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidin-1-carboxamida (**I-491**). En el presente documento se detallan cuatro polimorfos que incluyen las Formas A, B, C y D.

[0014] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que contienen un polimorfo de **I-491**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en este documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] La divulgación también proporciona métodos para tratar la disfunción sistólica. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar la miocardiopatía dilatada. En ciertos aspectos de la divulgación, la invención proporciona métodos para tratar HFrEF. Estos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento.

[0016] Los detalles de ciertos aspectos de la invención se establecen en la Descripción detallada, como se describe a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de las Definiciones, Ejemplos, Figuras y Reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0017] La **Figura 1A** muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X de sincrotrón de alta resolución de la **Forma A** registrado a temperatura ambiente (ESRF, $\lambda = 1.000 \text{ \AA}$).

[0018] La **Figura 1B** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la **Forma A** registrado a temperatura ambiente.

[0019] La **Figura 2** muestra un termograma DSC y un termograma TGA de la **Forma A**.

[0020] La **Figura 3** muestra una representación Ortep de la estructura molecular de la **Forma A** con etiquetas de átomos y elipsoides térmicos al 30% de probabilidad y regiones desordenadas indicadas con líneas punteadas.

[0021] La **Figura 4** muestra una representación del empaquetamiento molecular de la **Forma A** en el eje corto, mostrando el esquema de desorden (líneas punteadas).

[0022] La **Figura 5** muestra un patrón de difracción de polvo simulado de la estructura cristalina de la **Forma A** a una longitud de onda de cobre.

[0023] La **Figura 6A** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de sincrotrón de alta resolución de la **Forma B** registrado a temperatura ambiente (ESRF, $\lambda = 0,800 \text{ \AA}$).

[0024] La **Figura 6B** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la **Forma B** registrado a temperatura ambiente.

[0025] La **Figura 7** muestra un termograma DSC y un termograma TGA de la **Forma B**.

[0026] La **Figura 8** muestra la representación de Ortep de la estructura molecular de la **Forma B** con etiquetas de átomos y elipsoides térmicos al 30% de probabilidad. Existen cuatro moléculas independientes con regiones desordenadas indicadas por las líneas punteadas.

[0027] La **Figura 9** muestra una representación de la estructura cristalina de la **Forma B** viendo el empaquetamiento molecular en el plano (011) con el desorden mostrado por las líneas punteadas.

[0028] La **Figura 10** muestra un patrón de difracción en polvo simulado de la estructura cristalina de la **Forma B** a una longitud de onda de cobre. Sólo una reflexión teórica está presente en la región angular de 9° a 10° , mientras que 3 están efectivamente presentes en la región angular de 7° a 8° .

[0029] La **Figura 11** muestra un termograma DSC y un termograma TGA de la **Forma C**.

[0030] La **Figura 12A** muestra una representación Ortep de la estructura molecular de la **Forma C** con etiquetas de átomos y elipsoides térmicos al 50% de probabilidad y regiones desordenadas indicadas con líneas punteadas.

[0031] La **Figura 12B** muestra la estructura cristalina de la **Forma C** monoclinica que representa el empaquetamiento molecular en el eje corto con regiones desordenadas indicadas con líneas punteadas.

[0032] La **Figura 13A** muestra un patrón de difracción en polvo simulado de la estructura cristalina de la **Forma C** a una longitud de onda de cobre.

[0033] La **Figura 13B** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la **Forma C** registrado a temperatura ambiente.

[0034] La **Figura 14** muestra una representación de Ortep de la estructura molecular de la **Forma D** con etiquetas de átomos y elipsoides térmicos al 50% de probabilidad y con regiones desordenadas indicadas por las líneas punteadas.

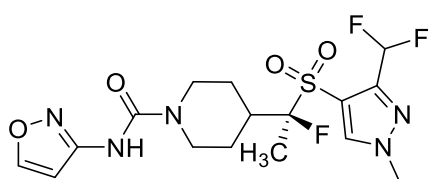
[0035] La **Figura 15** muestra una estructura cristalina de la **Forma D** triclinica que representa el empaquetamiento molecular en el eje corto con regiones desordenadas indicadas por las líneas punteadas.

[0036] La **Figura 16** muestra un patrón de difracción en polvo simulado de la estructura cristalina de la **Forma D** a una longitud de onda de cobre.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0037] Una forma polimorfa cristalina de un fármaco particular es a menudo un determinante importante de la facilidad de preparación, estabilidad, solubilidad, estabilidad en almacenamiento, facilidad de formulación y farmacología *in vivo* del fármaco. Las formas polimórficas se producen cuando la misma composición de materia se cristaliza en una disposición reticular diferente, lo que da como resultado diferentes propiedades termodinámicas y estabilidades termodinámicas específicas de una forma polimorfa particular. En los casos donde se pueden producir dos o más sustancias polimorfas, es deseable preparar cada uno de los polimorfos en forma pura y determinar las propiedades de cada polimorfo. Con base en las características, propiedades y estabilidades deseadas, se puede seleccionar un

polimorfo preferido. En ciertos aspectos, la facilidad de preparación o la estabilidad puede considerarse especialmente importantes, de modo que el polimorfo más estable puede ser preferido en ciertos casos, mientras que en otros casos, el polimorfo que es más fácil de preparar (ej., el menos peligroso, el menos costoso, rendimiento más alto) puede considerarse preferido. En otras situaciones, se puede preferir un polimorfo diferente para una mayor solubilidad y/o una farmacocinética superior. Debido a que se buscan constantemente formulaciones de fármacos mejoradas, con mejor biodisponibilidad o mejor estabilidad, por ejemplo, existe una necesidad continua de formas polimórficas nuevas o más puras de moléculas de fármaco existentes. Los diversos polimorfos cristalinos de **I-491**:



, que se describen en este documento, ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

[0038] Se ha descubierto que una serie de polimorfos de (*R*)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida (**I-491**) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos aumentan la contractilidad mejorando la liberación de fosfato de la miosina sin prolongar la sístole o acortar la diástole. Como tal, los compuestos pueden mejorar la función sistólica en pacientes con DCM o HFrEF, ayudándoles a superar la disnea de esfuerzo debilitante y la fatiga que a menudo acompañan a la enfermedad. Los compuestos también se pueden usar para tratar otros trastornos cardíacos caracterizados por una disminución del gasto cardíaco.

[0039] La Forma B se identificó como el polimorfo más estable (en comparación con la Forma A, la Forma C y la Forma D) y, como tal, se seleccionó como el polimorfo principal para el desarrollo. Cuanto más estable sea un polimorfo, menos probable es que cambie con el tiempo a otra forma en el estante, ya sea un ingrediente farmacéutico activo solo o en un producto farmacéutico formulado. Los cambios en la forma polimórfica durante el almacenamiento o durante el procesamiento pueden conducir a cambios en la solubilidad, velocidad de disolución o biodisponibilidad; por lo tanto, es importante identificar un polimorfo estable para usar como fármaco candidato en las primeras etapas del desarrollo.

Definiciones

[0040] El término "aproximadamente" como se usa en este documento se usa para describir un intervalo (*ej.*, de temperaturas, de masa, de peso) y se le da su significado ordinario en la técnica, refiriéndose típicamente al error asociado con un instrumento para recopilar una medición o lectura. En general, el término "aproximadamente" cuando se refiere a la temperatura proporciona una desviación de $\pm 0-2$ °C.

[0041] Como se usa en este documento, el término "sal" se refiere a una sal ácida o básica de un compuesto de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse, por ejemplo, de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares) y iones de amonio cuaternario. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, que se incorpora aquí como referencia.

[0042] La forma neutra de un compuesto se puede regenerar al poner en contacto la sal con una base o ácido y al aislar el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares.

[0043] El término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura dentro del intervalo de 19-26 °C.

[0044] El término "solvato" se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un solvente, generalmente por una reacción de solvolisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), éter dietílico y similares. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina, y se pueden solvatar. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por

ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en una red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos. En ciertos aspectos, un solvato es un polimorfo distinto. En algunos aspectos, un solvato no es un polimorfo distinto, es decir, un polimorfo definido con una estructura cristalina distinta puede contener moléculas de disolvente residuales.

[0045] El término "amorfa" o "forma amorfa" se refiere a una forma de un sólido ("forma sólida"), que carece sustancialmente de orden tridimensional. En determinadas modalidades, una forma amorfa de un sólido es una forma sólida que sustancialmente no es cristalina. En ciertas modalidades, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de una forma amorfa incluye una banda de dispersión ancha con un pico a 2θ de, *ej.*, entre 20 y 70 °, inclusive, utilizando la radiación CuK α . En determinadas modalidades, el patrón XRPD de una forma amorfa incluye además uno o más picos atribuidos a estructuras cristalinas. En ciertas modalidades, la intensidad máxima de cualquiera de uno o más picos atribuidos a las estructuras cristalinas observadas en un 2θ de entre 20 y 70 °, inclusive, no es más de 300 veces, no más de 100 veces, no más de 30 veces, no más de 10 veces o no más de 3 veces la intensidad máxima de la banda de dispersión ancha. En determinadas modalidades, el patrón XRPD de una forma amorfa no incluye picos atribuidos a estructuras cristalinas.

[0046] El término "polimorfo" o "forma polimórfica" se refiere a una forma cristalina de un compuesto (o una sal, hidrato o solvato del mismo) en una disposición de empaquetamiento de cristales particular. Todos los polimorfos tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas generalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, puntos de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que una forma de cristal domine. Se pueden preparar varios polimorfos de un compuesto mediante cristalización en diferentes condiciones.

[0047] El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales cuando se

calientan lo suficiente también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (punto de fusión"). El término "cristalino" o "forma cristalina" se refiere a una forma sólida que presenta sustancialmente un orden tridimensional. En ciertas modalidades, una forma cristalina de un sólido es una forma sólida que sustancialmente no es amorfa. En ciertas modalidades, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de una forma cristalina incluye uno o más picos claramente definidos.

[0048] El compuesto de la presente invención posee un átomo de carbono asimétrico (centro óptico) y dobles enlaces; se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (ej., enantiómeros separados) estén todos incluidos dentro del alcance de la presente invención. La descripción estereoquímica mostrada para el compuesto de la presente invención pretende hacer referencia al compuesto en el que está presente uno de los isómeros y sustancialmente libre del otro isómero. "Sustancialmente libre de" otro isómero indica al menos una relación 70/30 de los dos isómeros en el centro estereoquímico mostrado, más preferiblemente 80/20, 90/10 o 95/5 o más. En algunas modalidades, uno de los isómeros estará presente en una cantidad de al menos el 99%.

[0049] Cuando se describe una forma polimórfica, se pretende hacer referencia al polimorfo identificado como se describe en este documento, que está sustancialmente libre de cualquier otro polimorfo. "Sustancialmente libre de" otro polimorfo indica al menos una relación molar 70/30 de los dos polimorfos, más preferiblemente 80/20, 90/10, 95/5, 99/1 o más. En algunas modalidades, uno de los polimorfos estará presente en una cantidad de al menos el 99%.

[0050] Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo pueden definirse como que van desde la cantidad que se encuentra en la naturaleza hasta una cantidad que consiste en el 100% del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radiactivos, como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Tales variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las

descritas en otra parte de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, que incluye, pero no se limita a, como reactivos de diagnóstico y/o formación de imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Además, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas, lo que puede contribuir a mejorar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Cuando se hace referencia específicamente, como deuteroalquilo C₁-C₄, el término se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono y que tiene átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio en un número de uno a una forma por deuterio, en donde el reemplazo de deuterio es mayor que la abundancia natural de deuterio - típicamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más reemplazo de deuterio. Ejemplos de deuteroalquilo C₁-C₄ son -CD₃, -CH₂CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂CH₂CH₂D y similares.

[0051] Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es compatible con un compuesto de la invención, así como con cualquier otro ingrediente con el que se formula el compuesto. Además, una sustancia farmacéuticamente aceptable no es perjudicial para el receptor de la sustancia. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del sano criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge, describe las sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1–19, incorporadas en la presente como referencia.

[0052] Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido

perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos conocidos en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreo, de amonio y N^+ (alquilo C_{1-4}) $_4^-$. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0053] Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a un producto que comprende un compuesto de la invención, un excipiente como se define en este documento y otros ingredientes opcionales en cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0054] Como se usa en este documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto. Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes pueden ser útiles en la presente invención.

[0055] En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado o observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad. Como se usa en este documento, los términos "tratar", "que trata" y

"tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una patología, lesión, afección o síntoma relacionado con la disfunción sistólica, DCM, HFrEF, u otros trastornos cardíacos, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo como abatimiento; remisión; disminución de los síntomas; que hace que la patología, lesión, afección o síntoma sea más tolerable para el paciente; que disminuye la frecuencia o duración de la patología, lesión, afección o síntoma; o, en algunas situaciones, previene la aparición de la patología, lesión, afección o síntoma. El tratamiento o la mejora pueden basarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; incluyendo, *ej.*, el resultado de un examen físico.

[0056] Un "sujeto" al que se contempla la administración se refiere a un ser humano (es decir, hombre o mujer de cualquier grupo de edad, *ej.*, sujeto pediátrico (*ej.*, lactante, niño o adolescente) o sujeto adulto (*ej.*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) o animal no humano. Un "paciente" se refiere a un sujeto humano que necesita el tratamiento de una enfermedad.

[0057] Los términos "administrar", o "administración" se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo una forma polimórfica de **I-491** descrita en el presente documento, o una composición del mismo, en o sobre un sujeto.

[0058] Los términos "condición", "enfermedad" y "trastorno" se utilizan indistintamente.

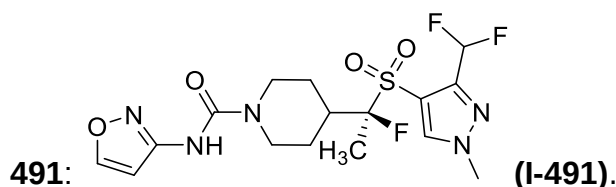
[0059] Una "cantidad eficaz" de una forma polimórfica descrita en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, es decir, tratar la afección. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad eficaz de una forma polimórfica de **I-491** descrita en el presente documento puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la farmacocinética de la forma polimórfica, la afección que se está tratando, el modo de administración y la edad y salud del sujeto. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz es la cantidad de una forma polimórfica de **I-491** descrita en el presente documento en una sola dosis. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz son las cantidades combinadas de

una forma polimórfica de **I-491** descrita en el presente documento en múltiples dosis.

[0060] Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una forma polimórfica de **I-491** descrita en el presente documento es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma polimórfica se refiere a una cantidad de agente terapéutico, sola o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas, indicios o causas de la afección, y/o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Compuestos

[0061] En un aspecto, se proporcionan en el presente documento polimorfos de **I-**



Las formas polimórficas de **I-491** que incluyen la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D se detallan en este documento.

[0062] Los polimorfos de **I-491** se pueden preparar mediante métodos como se describe generalmente en los Ejemplos. Un experto en la técnica apreciará que los compuestos y polimorfos de los mismos de la invención se puedan preparar usando otros métodos sintéticos como sustitutos de las transformaciones proporcionadas en los Ejemplos.

Forma A

[0063] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un polimorfo de **I-491** caracterizado como Forma A. En general, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene al menos 3 picos expresados en grados 2-theta. $\pm$ 0,2 ° seleccionado entre 10,98,

15,78, 16,08, 20,44, 23,78 y 26,58 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por al menos uno de: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2° y seleccionado entre 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 y 28,04 grados; o (b) un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 181-200 °C.

[0064] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene cada uno de los picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° y seleccionados entre 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 y 28,04 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por 4 o más picos, 8 o más picos, 16 o más picos, o 20 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° y seleccionados entre 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15, 02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 y 28,04 grados.

[0065] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 y 26,58 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por 4 o más picos, o 2 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 y 26,58 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 10,98, 15,78, 20,44 y 26,58 grados.

[0066] En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 y 26,58 grados. En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por 2 o más, o 4 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° seleccionados entre 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 y 26,58 grados.

[0067] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 15,78, 16,08 y 23,78 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por 2 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ seleccionados entre 15,78, 16,08 y 23,78 grados.

[0068] En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 6,62, 15,78, 16,08 y 26,58 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por 2 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ seleccionados entre 6,62, 15,78, 16,08 y 26,58 grados.

[0069] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 6,62, 17,72, 23,78 y 26,58 grados. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por 2 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ seleccionados entre 6,62, 17,72, 23,78 y 26,58 grados.

[0070] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1A. En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1B. En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 5.

[0071] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En algunos aspectos, no hay picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80 grados. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 2 de los intervalos que constan de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 4 de los intervalos que constan de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En algunos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a

12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 2 de los intervalos que consisten en 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 4 de los intervalos que consisten en 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80.

[0072] En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 2 de los intervalos que consisten en 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 4 de los intervalos que consisten en 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 2 de los intervalos que consisten en 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos 4 de los rangos que consisten en 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80.

[0073] En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 24,40 a 24,80 grados. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 24,40 a 24,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta

$\pm 0,05^\circ$ a $24,40$ a $24,80$ grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que $1/10$ de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a $24,40$ a $24,80$ grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores que $1/20$ de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a $24,40$ a $24,80$ grados.

[0074] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados. En algunos aspectos, no hay picos en 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos dos de los intervalos seleccionados de 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados. En algunos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ de 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados. En ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos dos de los intervalos seleccionados de 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a $1/20$ de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$, y $24,40$ a $24,80$ grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a $1/20$ la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos dos de los intervalos seleccionados de 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a $1/10$ de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$, y $24,40$ a $24,80$ grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a $1/10$ la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en al menos dos de los intervalos seleccionados de 0 a $6,00$, $11,40$ a $12,60$ y $24,40$ a $24,80$ grados.

[0075] En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a $11,40$ a $12,60$ grados. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a $11,40$ a $12,60$ grados. En

ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 11,40 a 12,60 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 11,40 a 12,60 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 11,40 a 12,60 grados.

[0076] En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por un termograma DSC esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 2. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 181-200 °C. En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por un inicio de la fusión de aproximadamente 181 °C. En algunos aspectos, la Forma A se caracteriza por un punto de fusión de $191^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

[0077] En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por la estructura que aparece en la Figura 3. En ciertos aspectos, la Forma A se caracteriza por la estructura que aparece en la Figura 4. En algunos aspectos, la Forma A tiene un sistema de cristales triclinicos y un grupo espacial de P1. En ciertos aspectos, la forma A tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 6.403 \text{ \AA}$, $b = 11.343 \text{ \AA}$, $c = 13.507 \text{ \AA}$, $\alpha = 81.91^\circ$, $\beta = 85.73^\circ$ y $\gamma = 85.18^\circ$.

[0078] En ciertos aspectos de la divulgación, la Forma A está sustancialmente libre de otras formas de terc-butil-(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil) piperidin-1-carboxilato. En particular, la Forma A está sustancialmente libre de la Forma D de terc-butil-(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetilo)piperidina-1-carboxilato. En algunos aspectos, la Forma A está sustancialmente libre de terc-butil-(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetilo amorfo) piperidina-1-carboxilato.

[0079] En otro aspecto, se proporciona en este documento una composición que comprende la Forma A. En algunos aspectos, la composición comprende una Forma A superior o igual al 75% en peso. En algunos aspectos, la composición comprende una Forma A superior o igual al 85% en peso. En algunos aspectos, la composición comprende una forma A mayor o igual al 90% en peso. En algunos aspectos, la composición comprende una forma A mayor o igual al 95% en peso. En algunos aspectos, la composición comprende una forma A mayor o igual al 98% en peso. En

algunos aspectos, la composición comprende una forma A mayor de o igual al 99% en peso. En algunos aspectos, la composición comprende una forma A mayor o igual al 99,5% en peso. En algunos aspectos, la composición comprende una forma A mayor o igual al 99,9% en peso. En otro aspecto, se proporciona en este documento una composición, en donde la relación molar de la cantidad de la Forma A a la suma de las cantidades de otras formas polimórficas es igual o mayor que 80:20. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 97:3. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 98:2. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99,5:0,5.

[0080] En otro aspecto, se proporciona en este documento una composición, en la que la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma polimórfica D es igual o superior a 80:20. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma D es igual o mayor que 90:10. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma D es igual o mayor que 95:5. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma D es igual o mayor que 97:3. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma D es igual o mayor que 98:2. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma D es igual o mayor que 99:1. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma A a la Forma D es igual o mayor que 99,5:0,5.

[0081] También se proporciona en el presente documento una composición que comprende la Forma A que está esencialmente libre de disolventes. En algunos aspectos, la Forma A es un solvato. En ciertos aspectos, la composición tiene menos de 6% en peso de disolvente. En algunos aspectos, la composición tiene menos de 3% en peso de disolvente. En ciertos aspectos, la composición tiene menos de 2% en peso de disolvente. En algunos aspectos, la composición tiene

menos de 0,5% en peso de disolvente. En ciertos aspectos, el disolvente es metanol. En algunos aspectos, el disolvente es etanol. En ciertos aspectos, el disolvente es acetona. En otros aspectos, el disolvente es acetonitrilo.

Forma B

[0082] En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un polimorfo de **I-491** caracterizado como la Forma B. En general, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene al menos 3 picos expresados en grados 2-theta $\pm 0.2^\circ$ seleccionado entre 15,42, 16,28, 19,02, 20,70 y 26,88 grados. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por al menos uno de: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0.2^\circ$ y seleccionado entre 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 y 28,74 grados; o (b) un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 170-185 $^\circ\text{C}$.

[0083] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene cada uno de los picos expresados en grados 2-theta $\pm 0.2^\circ$ y seleccionados entre 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 y 28,74 grados. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por 4 o más picos, 8 o más picos, 16 o más picos, o 20 o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0.2^\circ$ y seleccionados entre 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 y 28,74 grados.

[0084] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0.2^\circ$ en cada uno de 7,88, 10,20, 20,70 y 26,88 grados. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por 3 picos o 2 picos expresados en grados 2-theta $\pm 0.2^\circ$ en cada uno de 7,88, 10,20, 20,70 y 26,88 grados.

[0085] En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados

en grados $2\text{-theta} \pm 0.2^\circ$ en cada uno de 7.32, 7.88, 10.20 y 18.48 grados. En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por 2 o más, o 3 o más picos seleccionados entre 7,32, 7,88, 10,20 y 18,48 grados.

[0086] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0.2^\circ$ en cada uno de 7,32, 16,28 y 26,88 grados. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por 2 o más picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$ seleccionados entre 7,32, 16,28 y 26,88 grados.

[0087] En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0.2^\circ$ en cada uno de 7,88, 15,42, 17,70 y 21,56 grados. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por 2 o más picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$ seleccionados entre 7,88, 15,42, 17,70 y 21,56 grados.

[0088] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 6A. En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 6B. En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 10.

[0089] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados. En algunos aspectos, no hay picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en al menos 1 de los intervalos que consisten en 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados. En algunos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en al menos 1 de los intervalos que consisten en 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/20 de la altura del pico más

intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ al menos 1 de los intervalos que constan de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ al menos 1 de los intervalos que constan de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00.

[0090] En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ de 0 a 6,80 grados. En ciertos aspectos, no hay picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ de 0 a 6,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ a 0 a 6,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ de 0 a 6,80 grados. En ciertos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ de 0 a 6,80 grados.

[0091] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ en cada uno de 8,15 a 9,00 grados. En algunos aspectos, no hay picos expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados. En algunos aspectos, solo hay picos de intensidad débiles expresados en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/20 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados. En algunos aspectos, solo hay picos que son iguales o menores a 1/10 de la altura del pico más intenso (dentro del mismo patrón de difracción) expresado en grados $2\text{-theta} \pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados.

[0092] En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un termograma DSC esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 7. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un termograma DSC que muestra una endotermia a

aproximadamente 170-185 °C. En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por un inicio de fusión de aproximadamente 170 °C. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un punto de fusión de 178 °C $\pm$ 2 °C. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un termograma DSC que muestra una segunda endotermia a aproximadamente 185-200 °C. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un segundo punto de fusión de 192,7 °C $\pm$ 2 °C.

[0093] En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por la estructura que aparece en la Figura 8. En ciertos aspectos, la Forma B se caracteriza por la estructura que aparece en la Figura 9. En algunos aspectos, la Forma B tiene un sistema de cristales triclinicos y un grupo espacial de P1. En ciertos aspectos, la forma B tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 11.926 \text{ \AA}$, $b = 13.239 \text{ \AA}$, $c = 13.511 \text{ \AA}$, $\alpha = 65.40^\circ$, $\beta = 80.08^\circ$ y $\gamma = 89.18^\circ$.

[0094] En ciertos aspectos de la divulgación, la Forma B está sustancialmente libre de otras formas de terc-butil-(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato. En particular, la Forma B está sustancialmente libre de la Forma A y/o la Forma D de terc-butil-(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) sulfonilo)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato. En algunos aspectos, la Forma B está sustancialmente libre de terc-butil-(R)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetilo) piperidina-1-carboxilato amorfo.

[0095] En otro aspecto, se proporciona en este documento una composición que comprende la Forma B. En algunos aspectos, la composición comprende más de o igual al 99,5 % en peso de la Forma B. En otro aspecto, se proporciona en este documento una composición, en donde la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas polimórficas es igual o mayor que 80:20. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 97:3. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 98:2. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras

formas es igual o superior a 99:1. En otro aspecto, la relación molar de la cantidad de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99,5:0,5.

[0096] También se proporciona en el presente documento una composición que comprende la Forma B que está esencialmente libre de disolventes. En ciertos aspectos, la composición tiene menos de 6 % en peso de disolvente. En algunos aspectos, la composición tiene menos de 3 % en peso de disolvente. En ciertos aspectos, la composición tiene menos de 1 % en peso de disolvente. En algunos aspectos, la composición tiene menos de 0,7 % en peso de disolvente. En ciertos aspectos, el disolvente es una mezcla de agua y metanol. En algunos aspectos, el disolvente es una mezcla de agua y etanol. En otros aspectos, el disolvente es una mezcla de agua y acetonitrilo. En otros aspectos, el disolvente es agua.

Forma C

[0097] También se proporciona en este documento la Forma C de **I-491**. En general, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene al menos 3 picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° seleccionados entre 11,78, 15,14, 19,08, 20,54 y 21,02 grados.

[0098] En ciertos aspectos, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 13A. En ciertos aspectos, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 13B.

[0099] En algunos aspectos, la Forma C se caracteriza por un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 175-189 °C. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un punto de fusión de 185,9 ° C $\pm$ 2 ° C. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un termograma DSC que muestra un segundo endotermo a aproximadamente 193-201 °C. En algunos aspectos, la Forma B se caracteriza por un segundo punto de fusión de 190 °C $\pm$ 2 °C.

[0100] En algunos aspectos, la Forma C se caracteriza por la estructura que se muestra en la Figura 12A. En otros aspectos, la Forma C se caracteriza por las estructuras que se muestran en la Figura 12B. En algunos aspectos, la Forma C tiene un sistema cristalino monoclinico y un grupo espacial de P 21. En ciertos

aspectos, la Forma C tiene dimensiones de celda unitaria de $a (\text{\AA}) = 14,47$ $b (\text{\AA}) = 17,28$ $c (\text{\AA}) = 16,11$ $\alpha (^{\circ}) = 90,00$ $\beta (^{\circ}) = 109,85$ $\gamma (^{\circ}) = 90,00$.

Forma D

[0101] También se proporciona en este documento la Forma D de **I-491**. En general, la Forma D de I-491 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene al menos 3 picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^{\circ}$ seleccionados entre 11,42, 14,72, 19,52, 19,82 y 20,44 grados.

[0102] En algunos aspectos, la Forma D se caracteriza por la estructura que se muestra en la Figura 14. En otros aspectos, la Forma D se caracteriza por las estructuras que se muestran en la Figura 15. En algunos aspectos, la Forma D se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 16. En algunos aspectos, la Forma D tiene un sistema de cristales triclinicos y un grupo espacial de P 1. En ciertos aspectos, la forma D tiene dimensiones de celda unitaria de $a (\text{\AA}) = 9,78$, $b (\text{\AA}) = 13,86$, $c (\text{\AA}) = 16,11$, $\alpha (^{\circ}) = 65,39$, $\beta (^{\circ}) = 84,54$, $\gamma (^{\circ}) = 72,42$.

Composiciones Farmacéuticas

[0103] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que contiene un polimorfo de **I-491** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas son útiles para tratar trastornos cardíacos asociados con la disfunción sistólica, incluida la miocardiopatía dilatada y la HFrEF en seres humanos y otros sujetos.

[0104] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los polimorfos o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionadas en la presente pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con un vehículo que contiene uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando

uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el agente activo se incluye generalmente en una cantidad suficiente para aumentar la contractilidad del miocardio (es decir, para mejorar la disfunción sistólica en DCM o HFrEF) y para mejorar o no empeorar la relajación del ventrículo izquierdo en diástole. Esta relajación mejorada puede aliviar los síntomas de la miocardiopatía dilatada y otras etiologías de disfunción diastólica, como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF). También puede mejorar los efectos de la disfunción diastólica que causa el deterioro del flujo sanguíneo coronario, mejorando este último como agente coadyuvante en la angina de pecho y la cardiopatía isquémica. También puede conferir beneficios sobre la remodelación saludable del ventrículo izquierdo en DCM y otras causas de disfunción ventricular izquierda debido a cardiopatía isquémica o sobrecarga crónica de volumen o presión, por ejemplo, infarto de miocardio, valvulopatía cardíaca o hipertensión sistémica.

[0105] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma A. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica, en donde la relación molar de la cantidad del polimorfo de la Forma A a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 80:20. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 97:3. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 98:2. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma A y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1.

[0106] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma A comprende además un agente adicional. Agentes adicionales no limitantes de ejemplo incluyen agentes que retardan la progresión de

la insuficiencia cardíaca disminuyendo la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir la remodelación cardíaca (*ej.*, inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los receptores de aldosterona, o inhibidores de endopeptidasa neural); agentes que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (*ej.*, agentes inotrópicos positivos, tales como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o agentes que reducen la precarga cardíaca (*ej.*, diuréticos, como furosemida) o poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la renina o moduladores de la miosina del músculo liso). En ciertos aspectos, el agente adicional en la composición farmacéutica es un medicamento cardiovascular.

[0107] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la Forma B. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporciona en este documento una composición farmacéutica, en la que la relación molar de la cantidad del polimorfo de la Forma B a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 80:20. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma B y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma B y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma B y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 97:3. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma B y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 98:2. En otro aspecto, la relación molar entre la cantidad del polimorfo de la Forma B y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1.

[0108] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el polimorfo de Forma B comprende además un agente adicional. Agentes adicionales no limitantes de ejemplo incluyen agentes que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca disminuyendo la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir la remodelación cardíaca (*ej.*, inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), betabloqueantes, antagonistas de los

receptores de aldosterona, o inhibidores de endopeptidasa neural); agentes que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (ej., agentes inotrópicos positivos, tales como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y/o agentes que reducen la precarga cardíaca (ej., diuréticos, como furosemida) o poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la renina o moduladores de la miosina del músculo liso). En ciertos aspectos, el agente adicional en la composición farmacéutica es un medicamento cardiovascular.

[0109] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parche bucal, gel oral, goma masticable, tabletas masticables, polvos efervescentes y tabletas efervescentes. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato cálcico, carbonato sódico, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o

diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

[0110] Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva. Además, las emulsiones pueden prepararse con un ingrediente no miscible en agua, como aceites, y estabilizarse con tensioactivos como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

[0111] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polvinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxi-etileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0112] Las suspensiones oleosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes pueden agregarse para

proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0113] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

[0114] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de tales ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

[0115] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales se pueden preparar en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

[0116] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio

solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

[0117] Los polimorfos o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en el presente documento también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos se pueden administrar por vía ocular mediante soluciones o ungüentos. Además, la administración transdérmica de los compuestos objeto se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en el presente documento. Como se usa en este documento, la aplicación tópica también incluye el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

[0118] Los polimorfos de esta invención también se pueden acoplar a un portador que es un polímero adecuado para portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los polimorfos o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en el presente documento pueden acoplarse a un vehículo que es un polímero biodegradable útil para lograr la liberación controlada de un fármaco, tal como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Los polímeros y las matrices de polímeros semipermeables se pueden formar en artículos conformados, tales como válvulas, stents, tubos, prótesis y similares.

Composición farmacéutica que comprende la Forma A

[0119] En ciertos aspectos de la divulgación, aquí se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma A y un diluyente. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un desintegrante. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un aglutinante. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un lubricante.

[0120] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende la Forma A y un diluyente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa de fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolína, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un desintegrante que se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un aglutinante que se selecciona del grupo que consiste en almidón (ej., almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (ej., goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina acetato, poli (vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y alerce arabogalactano), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un lubricante que se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.

Composición farmacéutica que comprende la Forma B

[0121] En ciertos aspectos de la divulgación, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma B y un diluyente. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un desintegrante. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un aglutinante. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un lubricante.

[0122] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende la Forma B y un diluyente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa de fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un desintegrante que se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un aglutinante que se selecciona del grupo que consiste en almidón (ej., almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (ej., goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina acetato, poli (vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y alerce arabogalactano), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica comprende además un lubricante que se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de

sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.

[0123] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende la Forma B, al menos un diluyente, al menos un desintegrante, al menos un aglutinante y/o al menos un lubricante. En ciertos aspectos, la Forma B constituye aproximadamente del 1 al 55% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, la Forma B constituye aproximadamente del 1 al 20% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más diluyentes constituyen aproximadamente el 30-95% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más diluyentes constituyen aproximadamente el 40-95% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más diluyentes constituyen aproximadamente el 75-95% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más desintegrantes constituyen aproximadamente el 0-10% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más desintegrantes constituyen aproximadamente el 0-5% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más aglutinantes constituyen aproximadamente el 0-10% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más aglutinantes constituyen aproximadamente el 0-5% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más lubricantes constituyen aproximadamente el 0-10% de la masa de la composición. En ciertos aspectos, uno o más lubricantes constituyen aproximadamente el 0-5% de la masa de la composición.

[0124] En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende la Forma B, lactosa, celulosa, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende, la Forma B, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.

Métodos para el tratamiento de trastornos cardíacos

[0125] Las mutaciones que conducen a DCM provocan perturbaciones significativas en la mecánica de la miosina. Estas mutaciones ejercen sus efectos a través de distintos mecanismos según su ubicación en el gen de la miosina. Sin desear estar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos o sus

sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en este documento pueden unirse directamente a las proteínas sarcoméricas mutantes y corregir su función aberrante, ya sea en *cis* (afectando la misma función específica) o en *trans* (alterando una función complementaria). Como tal, pueden proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes con DCM al contrarrestar la relajación hipocontráctil y/o alterada asociada con esta enfermedad. Además, estos compuestos que aumentan la función sistólica son prometedores para el tratamiento de un amplio espectro de trastornos en los que los síntomas y/o resultados clínicos son atribuibles a disfunción sistólica (insuficiencia cardíaca del lado izquierdo o derecho) o una reducción en la reserva sistólica (ej., HFpEF).

[0126] Por consiguiente, la invención proporciona un método para tratar la disfunción sistólica. Se proporcionan además métodos para tratar DCM. En el presente documento se proporcionan métodos para tratar HFrEF. La divulgación también proporciona métodos para tratar la miocardiopatía dilatada (DCM) o un trastorno cardíaco que tiene una o más características fisiopatológicas asociadas con DCM, tales como trastornos con disfunción sistólica o una reducción en la reserva sistólica. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo o composición proporcionados en el presente documento.

[0127] Particularmente, la invención proporciona un método para tratar la disfunción sistólica administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de polimorfo de Forma B de **I-491**. Se proporcionan además métodos para tratar DCM administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de polimorfo de Forma B de **I-491**. También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar HFrEF administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de polimorfo de Forma B de **I-491**. La divulgación también proporciona métodos para tratar la miocardiopatía dilatada (DCM) o un trastorno cardíaco que tiene una o más características fisiopatológicas asociadas con DCM, tales como trastornos con disfunción sistólica o una reducción en la reserva sistólica administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de polimorfo de Forma B de **I-491**.

[0128] También se proporcionan en este documento métodos para tratar la disfunción sistólica administrando a un sujeto que lo necesita con una cantidad eficaz de polimorfo de Forma A de **I-491**, métodos para tratar DCM administrando a

un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de polimorfo de Forma A de **I-491**, y métodos para tratar HFrEF administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de polimorfo de Forma A de **I-491**. La divulgación también proporciona métodos para tratar la miocardiopatía dilatada (DCM) o un trastorno cardíaco que tiene una o más características fisiopatológicas asociadas con DCM, tales como trastornos con disfunción sistólica o una reducción en la reserva sistólica administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de polimorfo de Forma A de **I-491**.

[0129] Los compuestos y polimorfos de los mismos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden alterar la historia natural de DCM y otras enfermedades en lugar de simplemente paliar los síntomas. Los mecanismos que confieren un beneficio clínico a los pacientes con DCM pueden extenderse a pacientes con otras formas de enfermedad cardíaca que comparten una fisiopatología similar, con o sin influencia genética demostrable. Por ejemplo, un tratamiento eficaz para la DCM, al mejorar la contracción ventricular, también puede ser eficaz en una población más amplia caracterizada por disfunción sistólica. Los compuestos y polimorfos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden dirigirse específicamente a las causas fundamentales de las afecciones o actuar sobre otras rutas posteriores. En consecuencia, los compuestos y polimorfos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden conferir beneficios a pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), HFpEF, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca del lado derecho (o ventricular derecha) insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y soporte inotrópico después de una cirugía cardíaca. Los compuestos y polimorfos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden mejorar potencialmente la función cardíaca en los siguientes segmentos de pacientes: miocardiopatía dilatada idiopática, miocardiopatía dilatada familiar o definida genéticamente, miocardiopatía isquémica o postinfarto, miocardiopatía o miocarditis viral, miocardiopatías tóxicas (*ej.*, terapia contra el cáncer posantraciclina), miocardiopatías metabólicas (junto con terapia de reemplazo enzimático), insuficiencia cardíaca diastólica (con reserva sistólica disminuida), insuficiencia cardíaca derecha debida a hipertensión pulmonar y disfunción ventricular debido a cirugía cardiovascular en bypass. Los compuestos y

polimorfos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden promover la remodelación inversa ventricular saludable de la disfunción ventricular izquierda debido a isquemia o sobrecarga de volumen o presión; ej., infartos de miocardio, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica o hipertensión sistémica crónica. Al reducir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, los compuestos y polimorfos podrían mejorar el síntoma de disnea y reducir el riesgo de edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Reducir o eliminar la regurgitación mitral funcional y/o disminuir las presiones de la aurícula izquierda puede reducir el riesgo de fibrilación auricular paroxística o permanente y, con ello, reducir el riesgo concomitante de complicaciones tromboembólicas arteriales que incluyen, pero no se limitan a, accidente cerebrovascular embólico arterial cerebral. Los compuestos y polimorfos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden reducir la gravedad del estado isquémico crónico asociado con la DCM y, por lo tanto, reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca (SCD) o su equivalente en pacientes con desfibriladores automáticos implantables (descargas ICD frecuentes y/o repetidos) y/o la necesidad de medicamentos antiarrítmicos potencialmente tóxicos. Los compuestos y polimorfos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, podrían ser valiosos para reducir o eliminar la necesidad de medicamentos concomitantes con sus posibles toxicidades, interacciones fármaco-fármaco y/o efectos secundarios concomitantes. Los compuestos y polimorfos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden reducir la fibrosis miocárdica intersticial y/o ralentizar la progresión, detener o revertir la rigidez del ventrículo izquierdo y la disfunción diastólica.

[002] La presente divulgación proporciona un método para tratar la disfunción sistólica en un paciente que lo necesita. En algunas modalidades, el paciente padece un síndrome o trastorno seleccionado del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca (que incluye, pero no se limita a, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca congestiva, e insuficiencia cardíaca diastólica (con reserva sistólica disminuida)); una miocardiopatía (que incluye, pero no se limita a, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía postinfarto, miocardiopatía viral, miocardiopatía tóxica (que incluye, pero no se limita a, terapia contra el cáncer posantraciclina), miocardiopatía

metabólica (que incluye, pero no se limita a, junto con la terapia de reemplazo enzimático), miocardiopatía infiltrativa (que incluye, pero no se limita a, amiloidosis) y miocardiopatía diabética); choque cardiogénico; afecciones que se benefician del soporte inotrópico después de la cirugía cardíaca (ej., disfunción ventricular debido a una cirugía cardiovascular de bypass); miocarditis (que incluye, pero no se limita a, viral); aterosclerosis; aldosteronismo secundario; infarto de miocardio; enfermedad de la válvula (que incluye, pero no se limita a, regurgitación mitral y estenosis aórtica); hipertensión sistémica; hipertensión pulmonar (es decir, hipertensión arterial pulmonar); remodelación vascular perjudicial; edema pulmonar; e insuficiencia respiratoria. En determinadas modalidades, el síndrome o trastorno puede ser crónico y/o estable. En algunas modalidades, el paciente tiene insuficiencia cardíaca y un diagnóstico de cualquiera de las clases II-IV de NYHA. En determinadas modalidades, el paciente tiene insuficiencia cardíaca sintomática. En algunas modalidades, el paciente padece insuficiencia cardíaca aguda.

[003] En algunas modalidades, el paciente con HFrEF también presenta regurgitación mitral. En algunas modalidades, la HFrEF es HFrEF isquémica. En algunas modalidades, la HFrEF es miocardiopatía dilatada (DCM); opcionalmente, el paciente tiene una predisposición genética a DCM o DCM genética (que puede ser causada por una variante patogénica o probablemente patogénica de un gen relacionado con la función cardíaca que incluye, pero no se limita a, MYH7 o mutación de Titina).

[0130] Dependiendo de la enfermedad a tratar y la condición del sujeto, los compuestos y polimorfos, o sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en este documento, pueden administrarse por vía oral, parenteral (ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por implantación (ej., como cuando el compuesto o polimorfo está acoplado a un dispositivo de stent), mediante aerosol de inhalación, vías de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones de unidades de dosificación adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración.

[0131] Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de

una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto o polimorfo específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto o polimorfo, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, así como el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular de la enfermedad sujeto sometido a terapia.

[0132] Los compuestos, polimorfos y composiciones proporcionados en este documento se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos, polimorfos y composiciones proporcionados en este documento son útiles. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto, polimorfo o composición proporcionados en el presente documento. Cuando un compuesto, polimorfo o composición proporcionados en este documento se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto, polimorfo o composición proporcionados en este documento. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto, polimorfo o composición proporcionados en este documento. Los agentes activos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo: terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca disminuyendo la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir la remodelación cardíaca (ej., Inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), beta bloqueadores, antagonistas de los receptores de aldosterona o inhibidores de la endopeptidasa neural); terapias que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (ej., agentes inotrópicos positivos, tales como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona); y terapias que reducen la precarga cardíaca (ej., diuréticos, como furosemida) o poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la renina o moduladores de la miosina del músculo liso). Los compuestos, polimorfos o

sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con un betabloqueador (una clase de fármaco con efectos secundarios conocidos debido al efecto inotrópico negativo) para conferir una tolerabilidad única de la titulación del betabloqueador a las dosis diana. Los compuestos, polimorfos o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con un agente lusitrópico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica (o HFpEF, un trastorno con disfunción diastólica y reserva sistólica reducida). La relación en peso del compuesto o polimorfo proporcionado en este documento al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

EJEMPLOS

[0133] A fin de que la invención aquí descrita pueda ser entendida más completamente, los siguientes ejemplos se exponen. Los ejemplos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, polimorfos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en este documento y no se deben interpretar de ninguna manera como limitantes de su alcance.

Ejemplo 1. Preparación de (R)-4-(1-((3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il) sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il)piperidina-1-carboxamida (I-491)

[0134] I-491 se sintetizó como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 9,925,177.

Ejemplo 2. Experimentos de evaporación de polimorfos

[0135] Se prepararon soluciones de I-491 en varios disolventes a temperatura ambiente. Una vez que las mezclas alcanzaron la disolución completa, según se juzgó por observación visual, las soluciones se dejaron evaporar hasta sequedad desde un vial abierto a temperatura ambiente. Los sólidos se analizaron mediante XRPD.

[0136] Tabla 1

Disolvente	Polimorfo obtenido
------------	--------------------

Acetonitrilo	Forma A + ϵ D
Acetona	Forma A + solvato de acetona
Metil etil cetona	Forma A + ϵ D
Diclorometano	Forma A + ϵ D

Ejemplo 3. Experimentos de suspensión polimórfica

[0137] El disolvente seleccionado se saturó previamente mediante suspensión con **I-491** a la temperatura seleccionada. Luego se añadió una pequeña cantidad (20 mg/ml) de **I-491** y las suspensiones se suspendieron durante dos semanas a la temperatura indicada. Los sólidos se recopilaron mediante filtración al vacío y se analizaron mediante XRPD y TGA. Los resultados obtenidos se reportan en la Tabla 2 y la Tabla 3.

[0138] En un primer conjunto de experimentos (Tabla 2), que se realizaron utilizando varias cantidades de agua, se aisló una forma no hidratada designada como Forma B. En un segundo conjunto de experimentos (Tabla 3), la Forma B se aisló mediante suspensión en varios disolventes sin agua y a temperatura ambiente. A 50 °C, se obtuvo una mezcla de Formas A y/o B más Forma C.

[0139] Tabla 2

Disolvente	Porcentaje de Agua	Temperatura	Polimorfo obtenido
Etanol / Agua	25 %	Temperatura Ambiente	Forma B
Etanol / Agua	45%	Temperatura Ambiente	Forma B
Etanol / Agua	75%	Temperatura Ambiente	Forma B
Metanol / Agua	25 %	Temperatura Ambiente	Forma B

Metanol / Agua	45%	Temperatura Ambiente	Forma B
Metanol / Agua	75%	Temperatura Ambiente	Forma B
Agua	100 %	Temperatura Ambiente	Forma B

[0140] Tabla 3

Disolvente	Temperatura	Polimorfo obtenido
Etanol	Temperatura Ambiente	Forma B
Etanol	50 °C	Mezcla de Forma A + B + C
Metanol	Temperatura Ambiente	Forma B
Metanol	50 °C	Mezcla de Forma A + B + C
Acetato de Etilo	Temperatura Ambiente	Forma B
Acetato de Etilo	50 °C	Mezcla de Forma A + B + C
Metil isobutil cetona	Temperatura Ambiente	Forma B
Metil isobutil cetona	50 °C	Mezcla de Forma B + C

Ejemplo 4. Interconversión y estabilidad relativa de polimorfos

[0141] La estabilidad relativa de la Forma A + ϵ D y la Forma B se evaluó mediante experimentos de suspensión de interconversión a diferentes temperaturas en una mezcla de acetonitrilo y agua. El disolvente se saturó previamente mediante suspensión con la Forma A + ϵ D a la temperatura seleccionada. A continuación, se añadió una mezcla 1:1 (p/p) de las formas A + ϵ D y B a cada muestra de licor madre y se suspendió durante 18 horas a temperatura seleccionada. Los sólidos se recopilaron mediante filtración al vacío y se analizaron mediante XRPD, TGA y DSC. Los resultados obtenidos se reportaron en la Tabla 4. Se encontró que la Forma B era más estable en comparación con la Forma A en el intervalo de temperatura ambiente a 70 °C.

[0142] Tabla 4.

Temperatura	Polimorfo obtenido
25 °C	Forma B
50 ° C	Forma B
60 °C	Forma B
70 °C	Forma B
80 ° C	Forma C + trazas de las Formas A y B

Ejemplo 5. Caracterización de la Forma A

[0143] Un patrón de representación XRPD para la Forma A aparece en la Figura 1B (parámetros de adquisición: Panalytical X-pert Pro MPD PW3040 Pro; Tubo de rayos X = Cu (1,54059 Å); voltaje = 45 kV; amperaje = 40 mA; rango de exploración = 1,00-39,99 ° 2 θ ; tiempo de recopilación: 718 s; velocidad de exploración = 3,3 °/min; hendidura = DS: hendidura fija 1/2 °; SS = nulo; tiempo de revolución = 1,0 s; modo = transmisión).

[0144] El termograma DSC (parámetros: equilibrar a 0,00 °C, rampa de 10,00 °C/min a 250,00 °C) muestra un único evento endotérmico asociado con la fusión del producto cristalino caracterizado por un punto de fusión de 191 °C y una entalpía

de fusión de 75 J/g (Figura 2). Se observa una pérdida de masa de luz continua del 1,7% entre la temperatura ambiente y 149 °C por TGA (Figura 2). La isoterma de DVS evidencia el carácter no higroscópico de la Forma A.

Sincrotrón XRPD y Cristal Individual

[0145] Se selló una muestra de polvo de **I-491** en un capilar de vidrio de borosilicato de pared delgada de 0,8 mm y luego se analizó mediante XRD de sincrotrón de alta resolución, en la Instalación Europea de Radiación Sincrotrónica (línea de haz ID22, ESRF Grenoble) (Fitch, A.N. *Mater. Sci. Forum* **1996**, 228-231; Registro de experimento: in952). Los datos de difracción en polvo ($0,5^\circ < 2\theta < 38^\circ$) se registraron a temperatura ambiente en el Beam Line ID31 en el modo de transmisión con una longitud de onda de 1,0 Å (12,40 KeV) y un tamaño de paso de 0,003°. Para excluir cualquier efecto de degradación debido a la exposición del haz y mejorar las estadísticas de conteo, las mediciones se realizaron utilizando un dispositivo que permitió la traslación horizontal del capilar, de modo que cada conjunto de datos individuales se obtuvo solo del área del polvo previamente no expuesta (grabación original). Después de la normalización de los perfiles y el suavizado del fondo, se utilizaron 29 picos no superpuestos ubicados en la región de ángulo bajo a medio del diagrama de polvo resultante para la determinación celular. El patrón XRD de polvo de sincrotrón de **I-491**, representado en la Figura 1A, podría indexarse (Boultif, A.; Louër, D. *J. Appl. Cryst.* 1991, 24, 987-993) en la celda unitaria triclinica cuyos parámetros se dan a continuación.

[0146] La evaporación lenta de la mezcla de MeOH/EtOH produce cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X. Se montó un cristal individual seleccionado mediante observación bajo un microscopio binocular en el cabezal goniométrico de un difractómetro APEX DUO de Bruker Instrument (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, EE.UU.) Las intensidades se recopilaban a temperatura ambiente ($T = 293\text{ K}$), con el uso de una micro fuente de radiación Cu K α (ImuS, $\lambda = 1.54178\text{ Å}$). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el cristal pertenece al sistema triclinico, con una red primitiva de Bravais. Los parámetros de la celda unitaria de temperatura ambiente son: $a\text{ (Å)} = 6,40$, $b\text{ (Å)} = 11,34$, $c\text{ (Å)} = 13,51$, $\alpha\text{ (}^\circ\text{)} = 81,91$, $\beta\text{ (}^\circ\text{)} = 85,75$, $\gamma\text{ (}^\circ\text{)} = 85,18$. En vista del número de átomos en la molécula de la Forma A **I-491** y del volumen de la

celda unitaria, se concluyó que esta celda unitaria debe contener 2 moléculas que tengan la fórmula C₁₆ H₁₈ F₃ N₅ O₄ S que es equivalente a una densidad calculada de 1.490. El número de reflexiones recopiladas fue de 9846, de las cuales 5255 fueron únicas.

[0147] Con base en la distribución estadística de las intensidades, se deduce una estructura no centrosimétrica.

[0148] La estructura se resolvió mediante métodos directos y se refinó en F² mediante métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL (Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122). Todos los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos; se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores de concordancia final son R₁ = 0.0992 (reflejos observados) y wR₂ = 0.2875 (todos los datos) para 5255 reflexiones y 542 parámetros, con una bondad de ajuste de 1.694.

[0149] El compuesto (Figura 3) cristaliza en el grupo espacial P 1, la unidad asimétrica del cristal está formada por 2 moléculas de **I-491** Forma A, por lo que hay 2 fórmulas presentes en la celda unitaria (Figura 4). La celda asimétrica contiene: 2 [C₁₆ H₂₀ F₃ N₅ O₄ S]. Un grupo de piperidina y ambos grupos CF₂ están desordenados. El examen de la estructura molecular confirma que todos los ángulos y longitudes de enlace se encuentran en los valores del rango estándar.

[0150] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de la estructura se dan en la Tabla 5. La Tabla 5.1 enumera los parámetros posicionales para todos los átomos independientes no hidrógenos junto con sus parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes. Las longitudes y ángulos de enlace se enumeran en las Tablas 5.2 y 5.3. Las posiciones de hidrógeno se reportan en la Tabla 5.4. La tabla 5.5 enumera todos los enlaces de hidrógeno.

[0151] Tabla 5.

Código de identificación	Forma A
Fórmula química	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₄ S
Peso molecular	433.41
Temperatura	296(2)
Longitud de onda	1.54178

Sistema de cristal; grupo espacial	Triclínico; P 1
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 6.4036(8) \text{ \AA}$; $\alpha = 81.907(9)^\circ$ $b = 11.3434(15) \text{ \AA}$; $\beta = 85.753(9)^\circ$ $c = 13.5070(15) \text{ \AA}$; $\gamma = 85.181(9)^\circ$
Volumen	$966.0(2) \text{ \AA}^3$
Z, densidad calculada	2, 1.490 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	2.069 1/mm
F(000)	448
Rango theta para la recopilación de datos	3.31° a 68.05°
Índices limitantes	$-7 \leq h \leq 7$; $-12 \leq k \leq 13$; $-16 \leq l \leq 16$
Reflexión recopilada / única	9846 / 5255 [$R(\text{int}) = 0.0486$]
Compleitud a theta max	87,8 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	5255 / 813 / 542
Bondad de ajuste en F^2	1,694
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0992$; $wR2 = 0.2565$
Índices R finales [todos los datos]	$R1 = 0.1289$; $wR2 = 0.2875$
Parámetro de estructura absoluta	0,03(4)
Agujero y pico de diferencia más grande	0.576 d $-0.320 \text{ e/\AA}^3$

[0152] Tabla 5.1: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

Etiqueta	x	y	z	$U(\text{eq})$
----------	---	---	---	----------------

C103	5150(20)	9179(11)	3510(8)	109(3)
C104	6600(20)	8398(11)	3876(8)	121(4)
C105	6152(14)	8210(7)	4865(6)	70(2)
C107	9125(14)	6908(7)	5474(6)	66(2)
C110	8464(14)	5362(8)	6915(6)	61.1(1.8)
C111	9448(14)	4736(9)	7841(7)	61.1(1.8)
C112	11574(13)	4112(8)	7602(7)	83(2)
C113	12968(14)	4887(9)	6945(7)	89(3)
C114	11978(14)	5533(8)	6046(7)	79(2)
C115	12589(17)	3340(9)	8467(7)	86(3)
C117	12890(20)	3986(10)	9351(9)	119(4)
C121	13014(18)	1089(8)	9672(7)	89(3)
C122	14802(19)	426(9)	9424(7)	97(3)
C125	12685(18)	897(8)	10686(7)	92(3)
C126	11010(20)	1396(10)	11370(8)	120(3)
C129	17240(20)	-1035(13)	10401(9)	125(4)
C203	13600(20)	-2770(11)	9150(8)	122(4)
C204	11860(20)	-2182(12)	8803(8)	128(4)
C205	12556(17)	-1809(7)	7762(6)	76(2)
C207	9518(17)	-522(7)	7174(7)	74(2)
C210	10021(19)	413(12)	5440(8)	119(4)
C211	9220(20)	1371(13)	4705(9)	139(4)
C212	7580(20)	2100(11)	4881(9)	120(4)
C213	6240(20)	1853(14)	5798(9)	140(4)
C214	6932(19)	955(11)	6566(8)	109(4)
C215	6392(18)	2881(8)	4025(8)	89(3)
C217	4150(20)	2895(12)	4005(12)	128(4)
C221	5774(13)	5296(8)	3046(6)	67(2)
C222	4032(17)	6003(9)	3258(7)	88(3)
C225	6049(17)	5486(10)	1996(7)	85(3)
C226	7950(20)	4947(12)	1394(8)	137(4)
C229	1560(20)	7350(14)	2161(10)	135(5)

C310	8800(40)	5990(30)	7269(13)	61.1(1.8)
C311	10120(40)	5130(20)	7970(20)	61.1(1.8)
F116	14693(9)	2969(6)	8116(5)	113.6(1.9)
F127	11690(20)	2343(11)	11694(10)	186(5)
F128	10358(17)	544(8)	12074(7)	167(4)
F130	11930(40)	1550(30)	12217(15)	146(6)
F216	7314(14)	2624(5)	3083(4)	128(2)
F227	9000(20)	5806(11)	863(10)	185(4)
F228	7120(20)	4280(12)	803(10)	186(4)
F230	7580(50)	5280(40)	426(13)	164(6)
N101	4417(12)	8743(7)	5106(5)	84(2)
N106	7211(12)	7466(5)	5649(5)	69.1(1.8)
N109	9914(11)	6112(6)	6243(5)	68.8(1.7)
N123	15442(15)	-150(8)	10258(6)	101(3)
N124	14203(16)	145(8)	11050(5)	97(3)
N201	14385(13)	-2285(8)	7552(5)	84(2)
N206	11472(13)	-1123(6)	7026(5)	81(2)
N209	8876(12)	246(6)	6384(5)	72.2(1.9)
N223	3330(13)	6535(7)	2357(6)	90(2)
N224	4652(15)	6256(8)	1589(6)	96(3)
O102	3733(11)	9366(6)	4197(4)	95(2)
O108	10229(11)	7134(6)	4692(5)	95(2)
O119	9448(14)	2217(9)	9269(8)	144(4)
O120	11642(18)	1445(8)	7875(7)	141(3)
O202	15122(13)	-2937(6)	8453(5)	100(2)
O208	8566(13)	-682(7)	7987(5)	103(2)
O219	6456(13)	4827(7)	4900(5)	101(2)
O220	9347(12)	4432(8)	3673(6)	108(2)
S118	11452(4)	1959(2)	8778(2)	99.0(9)
S218	7182(3)	4449.2(1.8)	3968.6(1.5)	73.8(6)

[0153] Tabla 5.2: Longitudes de enlace (Ångstrom)

Enlace	Longitud (Å)
C103 - C104	1.299(16)
C104 - C105	1.335(13)
C105 - N106	1.433(10)
C107 - N109	1.374(10)
C107 - O108	1.235(10)
C110 - C111	1.503(10)
C111 - C112	1.516(10)
C112 - C113	1.467(13)
C112 - C115	1.511(12)
C113 - C114	1.484(12)
C115 - C117	1.517(15)
C115 - F116	1.443(11)
C115 - S118	1.767(11)
C121 - C122	1.363(14)
C121 - C125	1.360(13)
C122 - N123	1.296(12)
C125 - C126	1.490(14)
C126 - F127	1.333(13)
C126 - F128	1.328(11)
C126 - F130	1.365(16)
C203 - C204	1.334(18)
C204 - C205	1.459(13)
C205 - N206	1.368(11)
C207 - N209	1.346(12)
C207 - O208	1.213(10)
C210 - C211	1.452(14)
C211 - C212	1.311(16)
C212 - C213	1.459(16)
C212 - C215	1.557(14)
C213 - C214	1.416(16)

C215 - C217	1.436(16)
C215 - F216	1.419(12)
C215 - S218	1.880(11)
C221 - C222	1.355(12)
C221 - C225	1.405(13)
C222 - N223	1.369(12)
C225 - C226	1.545(16)
C226 - F227	1.327(12)
C226 - F228	1.339(13)
C226 - F230	1.340(16)
C310 - C311	1.513(17)
C311 - C112	1.536(16)
F127 - F130	1.07(3)
F128 - F130	1.63(3)
F227 - F230	1.34(4)
F228 - F230	1.23(4)
N101 - C105	1.263(10)
N101 - O102	1.407(9)
N106 - C107	1.352(10)
N109 - C110	1.483(9)
N109 - C114	1.449(11)
N109 - C310	1.506(16)
N123 - C129	1.467(14)
N123 - N124	1.347(11)
N124 - C125	1.315(13)
N201 - C205	1.277(12)
N201 - O202	1.422(9)
N206 - C207	1.388(12)
N209 - C210	1.419(11)
N209 - C214	1.448(12)
N223 - C229	1.419(14)
N223 - N224	1.345(10)
N224 - C225	1.293(13)
O102 - C103	1.278(12)
O202 - C203	1.323(14)

S118 - C121	1.763(10)
S118 - O119	1.428(10)
S118 - O120	1.418(9)
S218 - C221	1.724(9)
S218 - O219	1.419(6)
S218 - O220	1.413(8)

[0154] Tabla 5.3: Ángulos de enlace (°)

Átomos	Ángulo (°)
C103 - C104 - C105	106.4(10)
C103 - O102 - N101	107.6(7)
C104 - C105 - N106	131.3(9)
C105 - N101 - O102	104.5(7)
C107 - N106 - C105	121.4(6)
C107 - N109 - C110	119.4(7)
C107 - N109 - C114	116.4(6)
C107 - N109 - C310	120.6(12)
C110 - C111 - C112	112.1(8)
C110 - N109 - C310	37.3(14)
C111 - C112 - C311	26.2(12)
C112 - C113 - C114	114.0(8)
C112 - C115 - C117	114.5(8)
C112 - C115 - S118	112.1(7)
C113 - C112 - C111	112.9(8)
C113 - C112 - C115	115.5(8)
C113 - C112 - C311	96.0(14)
C114 - N109 - C110	114.7(7)
C114 - N109 - C310	122.5(12)
C115 - C112 - C111	116.3(8)
C115 - C112 - C311	110.9(13)

C117 - C115 - S118	115.0(7)
C121 - C125 - C126	131.2(9)
C121 - S118 - C115	106.7(5)
C122 - C121 - S118	123.4(7)
C122 - N123 - C129	128.0(9)
C122 - N123 - N124	111.4(9)
C125 - C121 - C122	107.5(9)
C125 - C121 - S118	129.1(8)
C125 - N124 - N123	106.5(7)
C126 - F128 - F130	53.9(9)
C126 - F130 - F128	51.8(9)
C203 - C204 - C205	100.8(10)
C203 - O202 - N201	105.2(8)
C205 - N201 - O202	107.5(7)
C205 - N206 - C207	124.9(7)
C207 - N209 - C210	124.0(8)
C207 - N209 - C214	115.2(7)
C210 - N209 - C214	120.8(8)
C211 - C212 - C213	119.7(10)
C211 - C212 - C215	122.5(10)
C212 - C211 - C210	123.9(10)
C212 - C215 - S218	107.2(8)
C213 - C212 - C215	112.7(11)
C213 - C214 - N209	118.6(8)
C214 - C213 - C212	119.4(10)
C217 - C215 - C212	120.7(10)
C217 - C215 - S218	109.7(8)
C221 - C222 - N223	106.5(7)
C221 - C225 - C226	123.8(10)
C221 - S218 - C215	105.9(4)

C222 - C221 - C225	104.3(8)
C222 - C221 - S218	122.4(6)
C222 - N223 - C229	129.2(9)
C225 - C221 - S218	133.3(7)
C225 - N224 - N223	104.9(7)
C226 - F227 - F230	60.3(11)
C226 - F230 - F227	59.3(12)
C310 - C311 - C112	122(2)
F116 - C115 - C112	107.3(7)
F116 - C115 - C117	104.5(9)
F116 - C115 - S118	101.9(6)
F127 - C126 - C125	108.7(11)
F127 - C126 - F130	46.7(13)
F127 - F130 - C126	65.1(11)
F127 - F130 - F128	112.0(16)
F128 - C126 - C125	110.4(9)
F128 - C126 - F127	116.0(11)
F128 - C126 - F130	74.3(15)
F130 - C126 - C125	107.1(14)
F130 - F127 - C126	68.2(11)
F216 - C215 - C212	109.5(8)
F216 - C215 - C217	108.5(11)
F216 - C215 - S218	98.9(6)
F227 - C226 - C225	110.5(11)
F227 - C226 - F228	111.6(12)
F227 - C226 - F230	60.4(18)
F228 - C226 - C225	104.8(11)
F228 - C226 - F230	54.5(17)
F228 - F230 - C226	62.7(12)
F228 - F230 - F227	118.3(17)
F230 - C226 - C225	105.8(16)
F230 - F228 - C226	62.8(12)

N101 - C105 - C104	111.4(9)
N101 - C105 - N106	117.1(7)
N106 - C107 - N109	117.2(6)
N109 - C110 - C111	113.3(7)
N109 - C114 - C113	114.8(7)
N109 - C310 - C311	108.5(19)
N123 - C122 - C121	106.1(8)
N124 - C125 - C121	108.3(8)
N124 - C125 - C126	120.5(8)
N124 - N123 - C129	120.5(8)
N201 - C205 - C204	111.3(9)
N201 - C205 - N206	119.9(7)
N206 - C205 - C204	128.7(10)
N209 - C207 - N206	115.1(7)
N209 - C210 - C211	116.7(9)
N224 - C225 - C221	112.7(9)
N224 - C225 - C226	123.1(9)
N224 - N223 - C222	111.3(7)
N224 - N223 - C229	119.3(9)
O102 - C103 - C104	109.6(9)
O108 - C107 - N106	123.4(7)
O108 - C107 - N109	119.2(8)
O119 - S118 - C115	106.1(5)
O119 - S118 - C121	107.3(5)
O120 - S118 - C115	104.7(6)
O120 - S118 - C121	109.7(5)
O120 - S118 - O119	121.3(7)
O202 - C203 - C204	114.5(9)
O208 - C207 - N206	119.7(9)
O208 - C207 - N209	125.2(9)
O219 - S218 - C215	106.1(5)
O219 - S218 - C221	107.9(4)
O220 - S218 - C215	107.1(5)
O220 - S218 - C221	109.4(4)
O220 - S218 - O219	119.5(5)

[0155] Tabla 5.4: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Etiqueta	x	y	z	U(eq)
H106	6616.0	7373.0	6244.0	83.0
H10B	5157.0	9545.0	2849.0	130.0
H10C	7717.0	8041.0	3520.0	145.0
H11A	7987.0	4770.0	6548.0	73.0
H11B	7243.0	5862.0	7112.0	73.0
H11C	8523.0	4153.0	8183.0	73.0
H11D	9608.0	5314.0	8290.0	73.0
H11E	14197.0	4404.0	6730.0	106.0
H11F	13440.0	5466.0	7327.0	106.0
H11G	12894.0	6134.0	5726.0	95.0
H11H	11866.0	4972.0	5576.0	95.0
H11I	13514.0	4722.0	9116.0	179.0
H11J	13785.0	3493.0	9805.0	179.0
H11K	11548.0	4153.0	9692.0	179.0
H12B	15435.0	393.0	8785.0	117.0
H12D	17953.0	-1128.0	9763.0	188.0
H12E	16752.0	-1786.0	10707.0	188.0
H12F	18188.0	-768.0	10826.0	188.0
H206	12042.0	-1058.0	6426.0	97.0
H20B	13743.0	-3040.0	9826.0	146.0
H20C	10550.0	-2047.0	9134.0	154.0
H21E	3754.0	2093.0	4030.0	192.0
H21F	3705.0	3364.0	3399.0	192.0
H21G	3496.0	3236.0	4572.0	192.0
H22B	3430.0	6106.0	3891.0	106.0
H22D	1484.0	7565.0	1450.0	202.0
H22E	1684.0	8054.0	2466.0	202.0
H22F	304.0	6984.0	2433.0	202.0
H31A	7429.0	5689.0	7242.0	73.0
H31B	8594.0	6759.0	7508.0	73.0
H31C	10045.0	5215.0	8649.0	73.0

[0156] Tabla 5.5: Enlaces de hidrógeno con longitudes de enlace (Ångstroms) y ángulos (grados °)

D ---- H A	Distancia (D-H)	Distancia (H..A)	Distancia (D...A)	Ángulo (D-H..A)
N106 - H106 ... N201	0.8600	2.2400	3.065(10)	159.00
N206 - H206 ... N101	0.8600	2.2800	3.105(10)	161.00
C103 - H10B ... N124	0.9300	2.5300	3.431(13)	162.00
C104 - H10C ... O108	0.9300	2.4100	2.837(14)	108.00
C110 - H11A ... O219	0.9700	2.4900	3.247(11)	135.00
C110 - H11B ... N106	0.9700	2.4900	2.828(11)	100.00
C111 - H11C ... O119	0.9700	2.5200	3.215(14)	129.00
C113 - H11E ... F116	0.9700	2.3200	2.710(12)	103.00
C122 - H12B ... O208	0.9300	2.5100	3.262(13)	138.00
C129 - H12D ... O208	0.9600	2.3900	3.285(14)	155.00
C203 - H20B ... N224	0.9300	2.5000	3.421(14)	172.00
C204 - H20C ... O208	0.9300	2.3900	2.788(15)	106.00
C222 - H22B ... O108	0.9300	2.5200	3.287(12)	140.00

[0157] La representación de las estructuras cristalinas se da en las Figuras 3 y 4. Las figuras se generaron con el programa PLATON (Spek, A. L. J. *Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13).

[0158] La molécula **I-491** Forma A contiene un átomo de azufre que permite determinar la configuración absoluta, aprovechando la resolución de los datos cristalinos. El parámetro x de Flack se calcula con base en el método de dispersión anómala (Flack, H. D.; Bernadinelli, G. *Acta. Cryst.* 1999, A55, 908-915) Da la estructura absoluta, siempre que se alcance una desviación estándar estimada suficiente. Según la teoría, los valores esperados del parámetro Flack x son 0 para la estructura correcta (dentro de 3 esd.s) y +1 para la estructura absoluta invertida. Los resultados considerando la configuración C115: R ; C215: R es 0,03 (4), a pesar de los esd deficientes, son suficientes para probar la configuración absoluta de **I-491** Form A.

[0159] Un patrón de difracción simulado (Figura 5) se produce a partir de la estructura cristalina de la Forma A determinada experimentalmente a temperatura ambiente. Un patrón de difracción de polvo experimental puede compararse con este patrón teórico para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las

diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por orientaciones preferenciales en el polvo.

[0160] La estructura cristalina de **I-491** Forma A se determinó mediante difracción de rayos X en un cristal individual, lo que permitió la generación de un patrón de polvo de referencia. Incluso si la estructura está completamente resuelta, esta fase es de mala calidad y, por lo tanto, debería corresponder a una forma cinética; esto se confirma por los picos bastante grandes que se encuentran en el patrón de polvo de sincrotrón.

Ejemplo 6. Caracterización de la Forma B

[0161] Un patrón de representación XRPD para la Forma B aparece en la Figura 6B.

[0162] El termograma DSC (parámetros: equilibrar a 0,00 °C, rampa de 10,00 °C/min a 250,00 °C) muestra un primer evento endotérmico a 178 °C (5,5 J/g) asociado con la transición sólido-sólido de la forma B para formar A, seguido de un segundo evento endotérmico a 193 °C (80 J/g) correspondiente a la fusión de la forma A (Figura 7).

[0163] Se observa una pérdida continua de masa del 0,6% entre la temperatura ambiente y 150 °C por TGA (Figura 7). La isoterma DVS de la Forma B demuestra el carácter no higroscópico de la Forma B.

Sincrotrón XRPD y Cristal Individual

[0164] Se selló una muestra de polvo de **I-491** en un capilar de vidrio de borosilicato de pared delgada de 0,8 mm y luego se analizó mediante XRD de sincrotrón de alta resolución, en la Instalación Europea de Radiación Sincrotrónica (línea de haz ID22, ESRF Grenoble) (Fitch, A. N. Mater. Sci. Forum **1996**, 228-231; Registro de experimento ESRF: in971). Los datos de difracción en polvo ($0,5^\circ < 2\theta < 40^\circ$) se registraron a temperatura ambiente en el Beam Line ID31 en el modo de transmisión con una longitud de onda de 0,8 Å (15,5 KeV) y un tamaño de paso de 0,003 °. Para excluir cualquier efecto de degradación debido a la exposición del haz y mejorar las estadísticas de conteo, las mediciones se realizaron utilizando un dispositivo que permitió la traslación horizontal del capilar, de modo que cada

conjunto de datos individuales se obtuvo solo del área del polvo previamente no expuesta (grabación original). Después de la normalización de los perfiles y el suavizado del fondo, se utilizaron 45 picos no superpuestos ubicados en la región de ángulo bajo a medio del diagrama de polvo resultante para la determinación celular. El patrón XRD de polvo de sincrotrón de **I-491** Forma B, representado en la Figura 6A, podría indexarse (Boultif A.; Louër, D. *J. Appl. Cryst.* **1991**, 24, 987-993) en la celda unitaria triclinica cuyos parámetros se dan a continuación, y se refinan por el método Pawley utilizando el software TOPAS (TOPAS 4.2: Coelho, A. A. *TOPAS Academic User Manual*, Brisbane, Australia, **2007**; Coelho A. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 86-95) hasta un valor final de Rwp del 9,55%.

[0165] Los cristales maclados que crecieron en mezclas de acetonitrilo/agua fueron adecuados para estudios de difracción de rayos X.

[0166] Se montó un cristal individual seleccionado mediante observación bajo un microscopio binocular en el cabezal goniométrico de un difractómetro APEX DUO de Bruker Instrument (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, EE.UU.). Las intensidades se recopilaron a temperatura ambiente ($T = 293\text{ K}$), con el uso de una micro fuente de radiación $\text{Cu K}\alpha$ (ImuS, $\lambda = 1.54178\text{ \AA}$). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el cristal pertenece al sistema triclinico, con una red primitiva de Bravais. Los parámetros de la celda unitaria de temperatura ambiente son: $a\text{ (\AA)} = 11,93$, $b\text{ (\AA)} = 13,24$, $c\text{ (\AA)} = 13,51$, $\alpha\text{ (}^\circ\text{)} = 65,40$, $\beta\text{ (}^\circ\text{)} = 80,08$ y $\gamma\text{ (}^\circ\text{)} = 89,18$.

[0167] En vista del número de átomos en la molécula de **I-491** Forma B y del volumen de la celda unitaria, se concluye que esta celda unitaria debe contener 4 moléculas que tengan la fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ que equivale a una densidad calculada de 1.516. El número de reflexiones recopiladas fue de 23771, de las cuales 10282 fueron únicas.

[0168] Con base en la distribución estadística de las intensidades, se deduce una estructura no centrosimétrica.

[0169] La estructura se resolvió mediante métodos directos y se refinó en F^2 mediante métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL (Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122). Todos los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos; se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores de

concordancia final son $R1 = 0.0512$ (reflejos observados) y $wR2 = 0.1445$ (todos los datos) para 10282 reflexiones y 1073 parámetros, con una bondad de ajuste de 1.030.

[0170] El compuesto cristaliza en el grupo espacial P 1 (Figura 8), la unidad asimétrica del cristal está formada por 4 moléculas de **I-491** Forma B, por lo que 4 fórmulas están presentes en la celda unitaria (Figura 9). Esta característica bastante rara también se observó con los polimorfos de Forma C y Forma D, mientras que la Forma A cinética está formada por 2 moléculas independientes. La celda asimétrica contiene: 4 [C₁₆ H₂₀ F₃ N₅ O₄ S]. Varios grupos CF₂ y un metilo están desordenados en estado sólido. El examen de la estructura molecular confirma que todos los ángulos y longitudes de enlace se encuentran en los valores del rango estándar.

[0171] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de la estructura se dan en la Tabla 6. La Tabla 6.1 enumera los parámetros posicionales para todos los átomos independientes no hidrógenos junto con sus parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes. Las longitudes y ángulos de enlace se enumeran en las Tablas 6.2 y 6.3. Las posiciones de hidrógeno se reportan en la Tabla 6.4. La tabla 6.5 enumera todos los enlaces de hidrógeno.

[0172] Tabla 6

Código de identificación	Forma B
Fórmula química	C ₁₆ H _{19.75} F ₃ N ₅ O ₄ S
Peso molecular	435,18
Temperatura	113(2)
Longitud de onda	1,54178
Sistema de cristal; grupo espacial	Triclínico; P 1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 11,9264(3) Å; α = 65,3989(14) ° b = 13,2395(4) Å; β = 80,0842(15) ° c = 13,5114(4) Å ; γ = 89,1777(15) °
Volumen	1906.89(9) Å ³
Z, densidad calculada	4, 1.516 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	2.097 1/mm

F(000)	903
Rango theta para la recopilación de datos	3,66 ° a 63,25 °
Índices limitantes	-13 ≤ h ≤ 13; -14 ≤ k ≤ 15; -15 ≤ l ≤ 15
Reflexión recopilada / única	23771 / 10282 [R(int) = 0.0454]
Compleitud a theta max	97,8 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	10282 / 829 / 1073
Bondad de ajuste en F ²	1,030
Índices R finales [I > 2sigma (I)]	R1 = 0.0512 ; wR2 = 0.1329
Índices R finales [todos los datos]	R1 = 0.0626 ; wR2 = 0.1445
Parámetro de estructura absoluta	0,011(14)
Agujero y pico de diferencia más grande	0.444 y -0.224 e/Å ³

[0173] Tabla 6.1: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma B. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado

Etiqueta	x	y	z	U(eq)
C103	11921(3)	829(2)	5961(3)	62.0(9)
C104	10940(3)	1046(2)	6479(3)	58.0(8)
C105	10552(2)	1973(2)	5629(2)	48.9(7)
C107	8783(2)	2308(2)	6613(2)	49.5(7)
C110	6989(3)	2662(3)	7489(3)	67.7(1.0)
C111	6548(3)	3659(3)	7659(2)	72.9(1.1)
C112	6151(3)	4489(2)	6628(2)	56.6(8)
C113	7114(3)	4802(2)	5645(2)	60.3(9)
C114	7581(3)	3787(2)	5517(2)	63.8(9)
C115	5661(3)	5497(2)	6796(2)	61.8(9)
C117	6476(3)	6524(3)	6430(3)	80.5(1.0)
C121	3748(2)	6808(2)	6650(2)	52.7(8)
C122	3020(3)	6472(2)	7639(3)	57.5(8)
C125	3804(2)	7975(2)	6216(2)	50.9(7)
C126	4425(3)	8800(3)	5118(3)	69.6(1.0)
C129	1903(3)	7460(3)	8692(3)	76.2(1.1)
C203	-268(3)	6327(3)	2272(3)	67.2(1.0)
C204	759(3)	6128(2)	1853(2)	59.3(8)
C205	864(2)	4994(2)	2536(2)	46.1(7)
C207	2682(2)	4627(2)	1661(2)	45.4(7)
C210	2938(3)	2641(2)	2045(3)	55.0(8)
C211	3879(2)	1845(2)	2230(2)	49.8(7)
C212	4781(2)	2186.1(1.9)	1187(2)	42.5(6)
C213	5249(3)	3378(2)	859(3)	56.2(8)
C214	4284(3)	4147(2)	657(3)	61.9(9)
C215	5749(2)	1400(2)	1260(2)	42.3(6)
C217	6368(3)	1120(2)	2201(3)	60.0(8)
C221	6430(3)	-520(2)	918(2)	51.9(7)
C222	7019(3)	-309(2)	-124(2)	63.8(9)

C225	6997(3)	-1390(2)	1640(2)	52.4(8)
C226	6710(3)	-1982(3)	2870(2)	65.8(9)
C229	8697(4)	-1115(3)	-866(3)	101.2(1.5)
C303	-6106(3)	13417(2)	4960(3)	63.8(9)
C304	-5195(3)	13126(3)	4440(3)	64.0(9)
C305	-4863(2)	12164(2)	5272(2)	45.6(7)
C307	-3072(2)	11808(2)	4352(2)	43.1(7)
C310	-2102(3)	10165(2)	5446(2)	58.7(9)
C311	-1392(3)	9265(2)	5259(2)	56.7(8)
C312	-274(2)	9779(2)	4478(2)	50.7(7)
C313	-544(3)	10601(2)	3394(2)	53.9(8)
C314	-1201(2)	11516(2)	3563(2)	52.2(8)
C315	626(2)	8963(2)	4405(2)	49.8(8)
C317	1016(3)	8316(3)	5470(3)	60(1)
C321	1367(2)	7248(2)	3761(2)	47.8(7)
C322	2297(3)	7589(2)	2903(2)	49.6(7)
C325	1597(2)	6143(2)	4445(2)	50.5(8)
C326	928(3)	5334(3)	5505(3)	73.3(1.1)
C329	4057(3)	6718(3)	2428(3)	66.3(9)
C331	1288(17)	8043(15)	4920(20)	60(1)
C403	5844(4)	-2278(3)	-1304(3)	85.9(1.2)
C404	4834(3)	-2031(3)	-873(3)	69.5(1.0)
C405	4767(3)	-894(2)	-1568(2)	48.4(7)
C407	3088(3)	-397(2)	-617(2)	48.5(7)
C410	1704(4)	317(3)	388(3)	90.2(1.3)
C411	727(4)	1073(3)	246(3)	99.4(1.4)
C412	1142(3)	2274(2)	-478(2)	58.1(8)
C413	1756(3)	2340(3)	-1553(3)	78.9(1.2)
C414	2734(3)	1606(3)	-1409(3)	82.1(1.2)
C415	160(3)	3065(2)	-558(2)	54.9(8)
C417	-1020(3)	2560(3)	-281(5)	109.2(1.4)
C421	-809(2)	4595(2)	322(2)	44.0(7)
C422	-1532(3)	4438(2)	1278(2)	50.0(8)
C425	-1173(3)	5535(2)	-498(2)	52.0(8)
C426	-735(3)	6094(3)	-1715(3)	66.4(1.0)

C429	-3198(3)	5428(3)	1769(3)	74.4(1.1)
F116	5194(2)	5168.2(1.7)	7907.4(1.5)	82.1(7)
F127	3996(2)	9798.9(1.8)	4852(2)	114.5(1.0)
F128	5508(2)	8963(2)	5149(3)	136.7(1.3)
F130	5618(15)	6187(9)	7265(9)	82.1(7)
F216	6530.0(1.4)	1874.0(1.3)	267.2(1.3)	61.3(5)
F227	7111(3)	-2978.9(1.8)	3197.2(1.8)	123.7(1.1)
F228	7163(3)	-1406(2)	3331.5(1.8)	106.9(9)
F316	1570.6(1.5)	9575.2(1.3)	3602.9(1.7)	71.4(6)
F327	1236(3)	4308(2)	5743(3)	92.4(1.1)
F328	931(3)	5670(2)	6295.5(1.9)	105.5(1.1)
F330	48(6)	4990(5)	5528(6)	116(2)
F416	310(2)	3914.7(1.7)	-1626.7(1.4)	97.8(7)
F427	-757(4)	7166(2)	-2080(2)	163.5(1.5)
F428	-1351(3)	5777(4)	-2263(2)	147.6(1.4)
N101	11243(2)	2246(2)	4686(2)	62.7(7)
N106	9585(2)	2549.4(1.7)	5658.6(1.8)	50.6(6)
N109	7910(2)	2985.5(1.8)	6534.6(1.9)	55.0(7)
N123	2693.8(1.9)	7384.3(1.8)	7779.9(1.8)	51.9(6)
N124	3149(2)	8320.8(1.7)	6889.4(1.8)	49.8(6)
N201	-43(2)	4559(2)	3320(2)	65.3(8)
N206	1743(2)	4311.8(1.7)	2498.4(1.8)	52.1(6)
N209	3372(2)	3809.6(1.7)	1634.1(1.8)	50.2(6)
N223	7848(3)	-1006.2(1.9)	9(2)	68.3(8)
N224	7859(2)	-1670.1(1.9)	1077(2)	60.6(7)
N301	-5552(2)	11892.3(1.9)	6213(2)	59.5(7)
N306	-3960(2)	11503.8(1.7)	5237.8(1.8)	47.4(6)
N309	-2233.2(1.9)	11086.6(1.6)	4421.9(1.7)	45.4(6)
N323	2983(2)	6756.8(1.7)	3085.8(1.8)	48.7(6)
N324	2565(2)	5847.0(1.8)	4020.9(1.9)	51.8(6)
N401	5658(2)	-504(2)	-2362(2)	69.6(8)
N406	3920(2)	-181.4(1.7)	-1537.5(1.7)	48.9(6)
N409	2407(2)	454.5(1.7)	-654.3(1.7)	47.8(6)
N423	-2277(2)	5224.0(1.8)	1022(2)	55.5(7)
N424	-2082(2)	5913(2)	-66(2)	59.9(7)

O102	12118.0(1.7)	1518.2(1.6)	4896.1(1.8)	65.8(6)
O108	8878(2)	1525.3(1.8)	7484.1(1.8)	75.2(7)
O119	4815(2)	6496.5(1.8)	4976.1(1.7)	66.5(6)
O120	3675(2)	4937.8(1.8)	6513(2)	79.6(7)
O202	-784.3(1.9)	5428.7(1.7)	3136.4(1.9)	71.8(7)
O208	2905(2)	5604.7(1.5)	1018.8(1.7)	63.7(6)
O219	4677(2)	491(2)	266(2)	100.8(7)
O220	4611(2)	-580.8(1.7)	2279(2)	81.4(8)
O302	-6359.9(1.9)	12704.4(1.6)	6010.9(1.7)	67.9(7)
O308	-3055.1(1.8)	12696.2(1.5)	3523.9(1.5)	57.0(6)
O319	11(2)	8654.2(1.7)	2753.4(1.7)	66.5(6)
O320	-706.5(1.7)	7270.1(1.7)	4662.3(1.9)	65.4(7)
O402	6347(2)	-1418(2)	-2188(2)	94.3(9)
O408	2945(2)	-1305.1(1.6)	164.3(1.7)	70.1(7)
O419	1353.3(1.9)	4558.1(1.7)	-288(2)	74.7(8)
O420	346.6(1.9)	3001.6(1.7)	1364.7(1.6)	62.5(6)
S118	4411.3(6)	5904.4(5)	6122.6(6)	53.9(18)
S218	5223.3(6)	131.2(5)	1201.3(6)	58.02(18)
S318	189.4(6)	8002.7(5)	3840.3(5)	48.79(17)
S418	375.2(5)	3822.5(5)	266.4(5)	44.68(16)

[0174] Tabla 6.2: Longitudes de enlace (Ångstrom)

Enlace	Longitud (Å)
C103 - C104	1.348(4)
C104 - C105	1.426(4)
C105 - N106	1.377(4)
C107 - N109	1.353(4)
C107 - O108	1.224(3)
C110 - C111	1.504(5)
C111 - C112	1.520(4)
C112 - C113	1.511(4)
C112 - C115	1.536(4)

C113 - C114	1.512(4)
C115 - C117	1.533(5)
C115 - F116	1.388(3)
C115 - F130	1.306(12)
C115 - S118	1.837(4)
C121 - C122	1.361(4)
C121 - C125	1.404(4)
C122 - N123	1.342(4)
C125 - C126	1.496(4)
C126 - F127	1.338(4)
C126 - F128	1.323(5)
C203 - C204	1.329(5)
C204 - C205	1.415(4)
C205 - N206	1.382(4)
C207 - N209	1.359(3)
C207 - O208	1.222(3)
C210 - C211	1.509(4)
C211 - C212	1.520(3)
C212 - C213	1.535(4)
C212 - C215	1.531(3)
C213 - C214	1.510(4)
C215 - C217	1.491(4)
C215 - F216	1.396(3)
C215 - S218	1.838(3)
C221 - C222	1.376(4)
C221 - C225	1.415(4)
C222 - N223	1.327(4)
C225 - C226	1.490(4)
C226 - F227	1.317(4)
C226 - F228	1.337(5)
C303 - C304	1.332(5)
C304 - C305	1.410(4)
C305 - N306	1.384(3)
C307 - N309	1.361(3)
C307 - O308	1.238(3)
C310 - C311	1.533(4)

C311 - C312	1.517(4)
C312 - C313	1.502(4)
C312 - C315	1.533(4)
C313 - C314	1.509(4)
C315 - C317	1.488(4)
C315 - C331	1.432(15)
C315 - F316	1.405(3)
C315 - S318	1.852(3)
C321 - C322	1.384(4)
C321 - C325	1.421(4)
C322 - N323	1.327(4)
C325 - C326	1.480(4)
C326 - F327	1.320(4)
C326 - F328	1.318(5)
C326 - F330	1.140(8)
C403 - C404	1.343(5)
C404 - C405	1.415(4)
C405 - N406	1.379(4)
C407 - N409	1.370(4)
C407 - O408	1.215(3)
C410 - C411	1.510(5)
C411 - C412	1.513(5)
C412 - C413	1.477(5)
C412 - C415	1.547(4)
C413 - C414	1.494(5)
C415 - C417	1.484(5)
C415 - F416	1.395(3)
C415 - S418	1.831(3)
C421 - C422	1.361(4)
C421 - C425	1.403(4)
C422 - N423	1.331(4)
C425 - C426	1.492(4)
C426 - F427	1.296(4)
C426 - F428	1.311(6)
F327 - F330	1.671(8)

N101 - C105	1.303(4)
N101 - O102	1.394(3)
N106 - C107	1.386(3)
N109 - C110	1.456(4)
N109 - C114	1.459(4)
N123 - C129	1.455(4)
N123 - N124	1.354(3)
N124 - C125	1.319(4)
N201 - C205	1.319(3)
N201 - O202	1.406(3)
N206 - C207	1.376(3)
N209 - C210	1.476(3)
N209 - C214	1.467(3)
N223 - C229	1.473(5)
N223 - N224	1.343(3)
N224 - C225	1.315(4)
N301 - C305	1.300(3)
N301 - O302	1.406(3)
N306 - C307	1.375(3)
N309 - C310	1.447(3)

N309 - C314	1.471(3)
N323 - C329	1.441(4)
N323 - N324	1.353(3)
N324 - C325	1.327(4)
N401 - C405	1.307(4)
N401 - O402	1.413(3)
N406 - C407	1.378(3)
N409 - C410	1.451(4)
N409 - C414	1.450(4)
N423 - C429	1.460(4)
N423 - N424	1.348(3)
N424 - C425	1.333(4)
O102 - C103	1.325(4)
O202 - C203	1.332(4)
O302 - C303	1.320(4)
O402 - C403	1.312(4)
S118 - C121	1.747(3)
S118 - O119	1.410(2)
S118 - O120	1.414(2)
S218 - C221	1.735(3)
S218 - O219	1.422(3)
S218 - O220	1.433(2)
S318 - C321	1.726(3)
S318 - O319	1.412(2)
S318 - O320	1.428(2)
S418 - C421	1.741(3)
S418 - O419	1.412(2)
S418 - O420	1.4231(19)

[0175] Tabla 6.3: Ángulos de enlace (°)

Átomos	Ángulo (°)
--------	------------

C103 - C104 - C105	104.0(3)
C103 - O102 - N101	108.8(2)
C105 - N101 - O102	106.3(2)
C105 - N106 - C107	123.2(2)
C107 - N109 - C110	117.3(2)
C107 - N109 - C114	126.6(2)
C110 - C111 - C112	110.7(3)
C110 - N109 - C114	112.8(2)
C111 - C112 - C115	111.6(3)
C112 - C113 - C114	111.7(2)
C112 - C115 - S118	109.2(2)
C113 - C112 - C111	109.4(3)
C113 - C112 - C115	113.4(2)
C117 - C115 - C112	117.3(3)
C117 - C115 - S118	109.5(2)
C121 - C125 - C126	128.6(3)
C121 - S118 - C115	104.25(15)
C122 - C121 - C125	104.5(3)
C122 - C121 - S118	124.3(2)
C122 - N123 - C129	128.7(2)
C122 - N123 - N124	111.0(2)
C125 - C121 - S118	131.2(2)
C125 - N124 - N123	105.4(2)
C203 - C204 - C205	103.3(2)
C203 - O202 - N201	108.0(2)
C204 - C203 - O202	112.0(3)
C205 - N201 - O202	104.7(2)
C207 - N206 - C205	123.5(2)
C207 - N209 - C210	122.3(2)
C207 - N209 - C214	115.0(2)
C210 - C211 - C212	110.7(2)
C211 - C212 - C213	108.5(2)

C211 - C212 - C215	115.20(19)
C212 - C215 - S218	109.47(18)
C214 - C213 - C212	109.2(2)
C214 - N209 - C210	112.8(2)
C215 - C212 - C213	111.1(2)
C217 - C215 - C212	117.2(2)
C217 - C215 - S218	111.00(18)
C221 - C225 - C226	128.4(3)
C221 - S218 - C215	105.78(13)
C222 - C221 - C225	104.5(3)
C222 - C221 - S218	125.1(2)
C222 - N223 - C229	127.2(3)
C222 - N223 - N224	113.0(2)
C225 - C221 - S218	130.4(2)
C225 - N224 - N223	105.2(2)
C303 - C304 - C305	104.3(3)
C303 - O302 - N301	108.3(2)
C305 - N301 - O302	105.5(2)
C307 - N306 - C305	122.9(2)
C307 - N309 - C310	123.1(2)
C307 - N309 - C314	115.91(18)
C310 - N309 - C314	116.4(2)
C311 - C312 - C315	116.0(2)
C312 - C311 - C310	110.4(2)
C312 - C313 - C314	109.8(3)
C312 - C315 - S318	113.7(2)
C313 - C312 - C311	108.0(2)
C313 - C312 - C315	115.9(2)
C317 - C315 - C312	113.5(3)
C317 - C315 - S318	109.8(2)
C321 - C325 - C326	129.6(3)
C321 - S318 - C315	104.53(14)
C322 - C321 - C325	103.2(2)
C322 - C321 - S318	125.47(19)
C322 - N323 - C329	128.7(2)

C322 - N323 - N324	112.2(2)
C325 - C321 - S318	131.1(2)
C325 - N324 - N323	105.0(2)
C326 - F327 - F330	42.8(3)
C326 - F330 - F327	51.9(4)
C331 - C315 - C312	150.7(11)
C331 - C315 - C317	38.2(12)
C331 - C315 - S318	80.4(12)
C403 - C404 - C405	103.4(3)
C403 - O402 - N401	108.7(2)
C405 - N401 - O402	104.6(2)
C407 - N406 - C405	123.0(2)
C407 - N409 - C410	115.9(2)
C407 - N409 - C414	122.6(2)
C410 - C411 - C412	111.3(3)
C411 - C412 - C415	111.6(3)
C412 - C413 - C414	111.4(3)
C412 - C415 - S418	107.0(2)
C413 - C412 - C411	108.1(3)
C413 - C412 - C415	114.7(2)
C414 - N409 - C410	113.8(3)
C417 - C415 - C412	117.0(3)
C417 - C415 - S418	112.6(3)
C421 - C425 - C426	130.2(3)
C421 - S418 - C415	107.68(14)
C422 - C421 - C425	105.1(2)
C422 - C421 - S418	123.6(2)
C422 - N423 - C429	128.0(2)
C422 - N423 - N424	112.4(2)
C425 - C421 - S418	131.0(2)
C425 - N424 - N423	104.7(2)
F116 - C115 - C112	109.1(2)
F116 - C115 - C117	107.9(3)
F116 - C115 - S118	102.8(2)
F127 - C126 - C125	110.7(3)

F128 - C126 - C125	111.2(3)
F128 - C126 - F127	105.0(3)
F130 - C115 - C112	151.1(8)
F130 - C115 - C117	54.2(7)
F130 - C115 - F116	58.2(5)
F130 - C115 - S118	99.3(8)
F216 - C215 - C212	107.47(18)
F216 - C215 - C217	109.0(2)
F216 - C215 - S218	101.48(17)
F227 - C226 - C225	109.7(3)
F227 - C226 - F228	109.5(3)
F228 - C226 - C225	110.2(3)
F316 - C315 - C312	108.1(2)
F316 - C315 - C317	108.8(2)
F316 - C315 - C331	92.7(9)
F316 - C315 - S318	102.3(2)
F327 - C326 - C325	111.8(3)
F328 - C326 - C325	110.6(3)
F328 - C326 - F327	114.9(3)
F330 - C326 - C325	119.9(5)
F330 - C326 - F327	85.2(5)
F330 - C326 - F328	112.3(5)
F416 - C415 - C412	109.4(2)
F416 - C415 - C417	107.8(3)
F416 - C415 - S418	102.1(2)
F427 - C426 - C425	111.1(3)
F427 - C426 - F428	107.6(4)
F428 - C426 - C425	111.4(3)
N101 - C105 - C104	110.5(2)
N101 - C105 - N106	118.7(2)
N106 - C105 - C104	130.7(2)
N109 - C107 - N106	116.8(2)
N109 - C110 - C111	111.4(2)
N109 - C114 - C113	111.8(3)
N123 - C122 - C121	107.9(2)

N124 - C125 - C121	111.1(2)
N124 - C125 - C126	120.1(2)
N124 - N123 - C129	120.2(2)
N201 - C205 - C204	111.9(2)
N201 - C205 - N206	117.7(2)
N206 - C205 - C204	130.4(2)
N209 - C207 - N206	116.5(2)
N209 - C210 - C211	112.5(2)
N209 - C214 - C213	111.9(2)
N223 - C222 - C221	106.6(3)
N224 - C225 - C221	110.7(2)
N224 - C225 - C226	120.8(3)
N224 - N223 - C229	119.8(3)
N301 - C305 - C304	111.1(2)
N301 - C305 - N306	117.8(2)
N306 - C305 - C304	131.1(2)
N309 - C307 - N306	117.2(2)
N309 - C310 - C311	112.7(2)
N309 - C314 - C313	112.6(2)
N323 - C322 - C321	108.2(2)
N324 - C325 - C321	111.4(2)
N324 - C325 - C326	118.9(2)
N324 - N323 - C329	119.1(2)
N401 - C405 - C404	111.9(3)
N401 - C405 - N406	117.9(2)
N406 - C405 - C404	130.2(3)
N409 - C407 - N406	116.2(2)
N409 - C410 - C411	113.1(3)
N409 - C414 - C413	113.4(3)
N423 - C422 - C421	107.2(2)
N424 - C425 - C421	110.6(2)
N424 - C425 - C426	119.1(3)
N424 - N423 - C429	119.5(2)
O102 - C103 - C104	110.4(3)
O108 - C107 - N106	121.0(3)

O108 - C107 - N109	122.2(2)
O119 - S118 - C115	107.52(14)
O119 - S118 - C121	109.34(13)
O119 - S118 - O120	119.64(17)
O120 - S118 - C115	107.15(15)
O120 - S118 - C121	107.86(14)
O208 - C207 - N206	120.9(2)
O208 - C207 - N209	122.5(2)
O219 - S218 - C215	106.31(13)
O219 - S218 - C221	107.44(16)
O219 - S218 - O220	120.37(17)
O220 - S218 - C215	108.06(14)
O220 - S218 - C221	108.01(13)
O302 - C303 - C304	110.8(3)
O308 - C307 - N306	120.8(2)
O308 - C307 - N309	122.0(2)
O319 - S318 - C315	107.69(13)
O319 - S318 - C321	108.22(13)
O319 - S318 - O320	120.68(15)
O320 - S318 - C315	106.01(14)
O320 - S318 - C321	108.57(12)
O402 - C403 - C404	111.4(3)
O408 - C407 - N406	121.7(3)
O408 - C407 - N409	122.1(2)
O419 - S418 - C415	107.83(15)
O419 - S418 - C421	109.03(13)
O419 - S418 - O420	119.38(16)
O420 - S418 - C415	106.15(13)
O420 - S418 - C421	106.25(12)

[0176] Tabla 6.4: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA} \times 10^2$)

Etiqueta	x	y	z	U(eq)
H10B	12404.0	262.0	6311.0	74.0
H10C	10589.0	668.0	7235.0	70.0
H10D	9471.0	3098.0	5041.0	61.0
H11A	7268.0	2146.0	8160.0	81.0
H11B	6358.0	2264.0	7379.0	81.0
H11C	7160.0	4021.0	7833.0	87.0
H11D	5905.0	3416.0	8294.0	87.0
H11E	5522.0	4103.0	6488.0	68.0
H11F	7734.0	5225.0	5739.0	72.0
H11G	6834.0	5290.0	4964.0	72.0
H11H	6996.0	3427.0	5311.0	77.0
H11I	8254.0	4021.0	4911.0	77.0
H11J	7028.0	6357.0	6929.0	121.0
H11K	6040.0	7148.0	6455.0	121.0
H11L	6883.0	6722.0	5673.0	121.0
H12A	1732.0	6717.0	9302.0	114.0
H12B	2784.0	5724.0	8139.0	69.0

H12C	1196.0	7760.0	8440.0	114.0
H12D	4372.0	8534.0	4533.0	83.0
H12E	2248.0	7953.0	8948.0	114.0
H20B	-594.0	7026.0	1990.0	81.0
H20C	1293.0	6627.0	1240.0	71.0
H20D	1699.0	3640.0	3039.0	62.0
H21A	2520.0	2569.0	1503.0	66.0
H21B	2394.0	2436.0	2750.0	66.0
H21C	3555.0	1083.0	2443.0	60.0
H21D	4234.0	1837.0	2844.0	60.0
H21E	4390.0	2205.0	583.0	51.0
H21F	5604.0	3406.0	1459.0	67.0
H21G	5839.0	3618.0	180.0	67.0
H21H	4583.0	4914.0	456.0	74.0
H21I	3966.0	4150.0	26.0	74.0

H21J	6663.0	1808.0	2199.0	90.0
H21K	7004.0	666.0	2123.0	90.0
H21L	5844.0	703.0	2901.0	90.0
H22A	8634.0	-514.0	-1584.0	152.0
H22B	6863.0	232.0	-806.0	77.0
H22C	8557.0	-1835.0	-882.0	152.0
H22D	5862.0	-2060.0	3108.0	79.0
H22E	9465.0	-1068.0	-715.0	152.0
H30B	-6518.0	14052.0	4621.0	77.0
H30C	-4848.0	13484.0	3682.0	77.0
H30D	-3954.0	10861.0	5808.0	57.0
H31A	-2866.0	9829.0	5877.0	70.0
H31B	-1730.0	10449.0	5890.0	70.0
H31C	-1237.0	8708.0	5976.0	68.0
H31D	-1827.0	8879.0	4942.0	68.0
H31E	68.0	10238.0	4794.0	61.0
H31F	-1002.0	10218.0	3092.0	65.0

H31G	173.0	10923.0	2855.0	65.0
H31H	-700.0	11953.0	3776.0	63.0
H31I	-1421.0	12023.0	2856.0	63.0
H31J	1218.0	8824.0	5779.0	90.0
H31K	1684.0	7919.0	5340.0	90.0
H31L	401.0	7778.0	5992.0	90.0
H32A	4189.0	7390.0	1730.0	99.0
H32B	2423.0	8296.0	2288.0	59.0
H32C	4037.0	6060.0	2272.0	99.0
H32D	4674.0	6678.0	2835.0	99.0
H33A	2076.0	8199.0	4517.0	90.0
H33B	963.0	7369.0	4921.0	90.0
H33C	1279.0	7931.0	5690.0	90.0
H40B	6155.0	-2984.0	-1008.0	103.0
H40C	4294.0	-2506.0	-250.0	83.0
H40D	3910.0	439.0	-2133.0	59.0
H41A	2187.0	468.0	845.0	108.0
H41B	1393.0	-466.0	794.0	108.0

H41C	337.0	1007.0	981.0	119.0
H41D	169.0	838.0	-93.0	119.0
H41E	1709.0	2482.0	-118.0	70.0
H41F	2043.0	3120.0	-2036.0	95.0
H41G	1222.0	2115.0	-1921.0	95.0
H41H	3094.0	1640.0	-2140.0	99.0
H41I	3311.0	1895.0	-1128.0	99.0
H41J	-1091.0	2161.0	-739.0	164.0
H41K	-1560.0	3148.0	-423.0	164.0
H41L	-1188.0	2039.0	503.0	164.0
H42A	-3935.0	5259.0	1625.0	112.0
H42B	-1509.0	3873.0	1994.0	60.0
H42C	-3139.0	6210.0	1645.0	112.0
H42D	69.0	5899.0	-1870.0	80.0
H42E	-3138.0	4951.0	2537.0	112.0

[0177] Tabla 6.5: Enlaces de hidrógeno con longitudes de enlace (Å) y ángulos (°)

D ---- H A	Distancia (D-H)	Distancia (H..A)	Distancia (D...A)	Ángulo (D-H..A)
N106 - H10D ... N201	0.8800	2.3000	3.132(3)	157.00
N206 - H20D ... N101	0.8800	2.2000	3.047(3)	161.00
N306 - H30D ... N401	0.8800	2.3500	3.184(3)	159.00
N406 - H40D ... N301	0.8800	2.2500	3.101(3)	162.00
C103 - H10B ... N124	0.9500	2.5500	3.431(4)	154.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.3600	2.796(4)	107.00
C110 - H11A ... O108	0.9900	2.2700	2.692(5)	104.00
C112 - H11E ... O120	1.0000	2.4500	3.021(4)	116.00
C113 - H11G ... F227	0.9900	2.5000	3.389(3)	149.00
C114 - H11I ... O202	0.9900	2.4400	3.319(4)	148.00
C114 - H11I ... N106	0.9900	2.4800	2.867(4)	103.00
C114 - H11I ... N201	0.9900	2.5500	3.542(4)	177.00
C117 - H11J ... F428	0.9800	2.3500	3.296(5)	163.00
C117 - H11K ... F128	0.9800	2.4700	3.269(5)	138.00
C122 - H12B ... O419	0.9500	2.4300	3.246(4)	144.00
C126 - H12D ... O119	1.0000	2.5800	3.157(5)	117.00
C129 - H12E ... O408	0.9800	2.4900	3.434(5)	162.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.6100	3.484(5)	153.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.3800	2.812(4)	107.00
C210 - H21B ... O102	0.9900	2.6000	3.462(4)	146.00
C210 - H21B ... N206	0.9900	2.4900	2.835(4)	100.00
C211 - H21C ... O220	0.9900	2.5900	3.293(4)	128.00
C212 - H21E ... O219	1.0000	2.4900	2.998(4)	111.00
C213 - H21G ... F216	0.9900	2.4000	2.785(4)	102.00
C217 - H21J ... O308	0.9800	2.5800	3.405(4)	141.00
C229 - H22A ... O108	0.9800	2.4500	3.256(5)	139.00
C229 - H22C ... F427	0.9800	2.5200	3.315(5)	139.00
C226 - H22D ... O119	1.0000	2.5600	3.226(4)	124.00
C226 - H22D ... O220	1.0000	2.4500	3.109(4)	123.00
C303 - H30B ... N324	0.9500	2.4800	3.409(4)	167.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.3800	2.798(4)	106.00
C310 - H31A ... O402	0.9900	2.4600	3.245(4)	136.00
C310 - H31A ... N401	0.9900	2.5800	3.443(4)	145.00
C313 - H31F ... O319	0.9900	2.5500	3.073(4)	113.00

C313 - H31G ... F316	0.9900	2.4400	2.848(4)	104.00
C314 - H31I ... O308	0.9900	2.3300	2.685(3)	100.00
C314 - H31I ... O420	0.9900	2.5700	3.074(3)	111.00
C317 - H31L ... F427	0.9800	2.5300	3.352(5)	142.00
C329 - H32C ... O208	0.9800	2.5900	3.314(5)	131.00
C404 - H40C ... O408	0.9500	2.4100	2.817(4)	106.00
C414 - H41H ... O302	0.9900	2.2800	3.156(4)	147.00
C414 - H41H ... N301	0.9900	2.4100	3.375(4)	163.00
C422 - H42B ... O308	0.9500	2.4900	3.197(3)	131.00
C426 - H42D ... F416	1.0000	2.5300	3.091(5)	115.00

[0178] La representación de las estructuras cristalinas se da en las Figuras 8 y 9. Las figuras se generaron con el programa PLATON (Spek, A. L. J. Appl. Cryst. **2003** 36, 7-13).

[0179] La molécula de **I-491** contiene un átomo de azufre que permite determinar la configuración absoluta, haciendo uso de una colección de datos de alta resolución. El parámetro Flack x se calcula con base en el método de dispersión anómala. Da la estructura absoluta, siempre que se alcance una desviación estándar estimada suficiente. Según la teoría, los valores esperados del parámetro Flack x son 0 para la estructura correcta (dentro de 3 esd.s) y +1 para la estructura absoluta invertida. Los resultados considerando la configuración C315: R; C215: R ; C415: R ; C115: R es 0.011(14), lo que demostró sin ambigüedades esta configuración absoluta para **I-491** en la estructura cristalina de la Forma B.

[0180] Un patrón de difracción simulado (Figura 10) se produce a partir de la estructura cristalina de la Forma B determinada experimentalmente a temperatura ambiente. Se puede comparar un patrón de difracción de polvo experimental con este patrón teórico para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por orientaciones preferenciales en el polvo.

[0181] La estructura cristalina de **I-491** Forma B se determinó mediante difracción de rayos X cristal individualino, lo que permitió la generación de un patrón de polvo de referencia. Incluso si la muestra utilizada se aisló de cristales maclados, la estructura es de alta calidad; y por lo tanto representa la estructura cristalina definitiva de la Forma B.

Ejemplo 7. Caracterización de la Forma C

[0182] El sólido obtenido de la suspensión de interconversión entre las formas (A+εD) y B a 80 °C en Acetonitrilo/Agua fue analizado por XRPD (parámetros de adquisición: tipo = 2Th/Th bloqueado; inicio = 2,00 °; final = 40,05 °; paso = 0,03 °; tiempo de paso = 89, s; temperatura = 25 °C (ambiente); tiempo de inicio = 2749 s; 2-Theta = 2,00; y operaciones = Escala Y suma 1000). Se encontró que era cristalino y correspondía a formar trazas C + de A y B.

[0183] El termograma DSC (parámetros: equilibrar a 0,00 °C, rampa de 10,00 °C/min a 250,00 °C) muestra un primer evento endotérmico a 186 °C (40,7 J/g) correspondiente a la fusión de la Forma C, seguido de un segundo evento endotérmico a 190 °C (31 J/g) correspondiente a la fusión de la Forma A (Figura 11). Se observa una pérdida continua de masa del 0,9% entre la temperatura ambiente y 150 °C por TGA (Figura 11).

Cristal Individual

[0184] La evaporación lenta de la mezcla de MeCN/H₂O produce pocos cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X. [3]

[0185] Se encontró un segundo cristal individual en la misma preparación y se seleccionó mediante observación con un microscopio binocular que se montó en el cabezal goniométrico de un difractómetro APEX DUO de Bruker Instrument (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, EE.UU.). Las intensidades también se recopilaron a baja temperatura (T = 113 K), con el uso de una radiación de Cu Kα monocromática de grafito ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el segundo cristal pertenece al sistema monoclinico, con una red de Bravais primitiva. Los parámetros de la celda unitaria de la fase denominada C son: a (Å) = 14,47 b (Å) = 17,28 c (Å) = 16,11 α (°) = 90,00 β (°) = 109,85 γ (°) = 90,00

[0186] En vista del número de átomos en la molécula de **I-491** y del volumen de la celda unitaria, se concluye que esta celda unitaria debe contener 8 moléculas de la fórmula C₁₆ H₂₀ F₃ N₅ O₄ S que equivale a una densidad calculada de 1.527. El número de reflexiones recopiladas fue de 63621, de las cuales 13312 fueron únicas.

[0187] La determinación del grupo espacial se logró de manera inequívoca debido a la presencia de una extinción sistemática única a lo largo del eje monoclinico.

[0188] La estructura cristalina de la Forma C se resolvió mediante métodos directos utilizando el software SIR (Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Cavalli, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, 27, 435-436) y se refinó en F² por métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL (Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122). Todos los átomos que no eran de hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos; se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores de concordancia final son R1 = 0.0284 (reflejos observados) y wR2 = 0.0847 (todos los datos) para 13312 reflexiones y 1070 parámetros, con una bondad de ajuste de 1.044.

[0189] El compuesto en la estructura cristalina de la Forma C (Figura 12A) cristaliza en el grupo espacial P 21, la unidad asimétrica del cristal está formada por 4 moléculas de **I-491**, por lo que 8 fórmulas están presentes en la celda unitaria. No se encuentra ninguna molécula adicional como orgánica o agua. La celda asimétrica contiene: 4(C16 H20 F3 N5 O4 S). El examen de la estructura molecular confirma que todos los ángulos y longitudes de enlace se encuentran en los valores del rango estándar. Dos moléculas mostraron grupos de CF₂ desordenados.

[0190] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de la estructura para la Forma C se dan en la Tabla 7. La Tabla 7.1 enumera los parámetros posicionales para todos los átomos independientes que no son de hidrógeno junto con sus parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes. Las longitudes y ángulos de enlace se enumeran en la Tabla 7.2 y Tabla 7.3. Las posiciones de hidrógeno se indican en la Tabla 7.4. La Tabla 7.5 enumera todos los enlaces de hidrógeno.

[0191] Tabla 7

Código de identificación	Forma C
Fórmula química	C16 H20 F3 N5 O4 S
Peso molecular	435,43
Temperatura	113(2)
Longitud de onda	1,54178
Sistema de cristal; grupo espacial	Monoclínico; P 21

Dimensiones de la celda unitaria	$a = 14,4653(2) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$ $b = 17,2765(2) \text{ \AA}$; $\beta = 109,8534(5)^\circ$ $c = 16,1121(2) \text{ \AA}$; $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen	$3787.25(8) \text{ \AA}^3$
Z, densidad calculada	8, 1.527 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	2.112 1/mm
F(000)	1808
Rango theta para la recopilación de datos	$2,92^\circ$ a $67,38^\circ$
Índices limitantes	$-17 \leq h \leq 17$; $-20 \leq k \leq 20$; $-17 \leq l \leq 18$
Reflexión recopilada / única	63621 / 13312 [$R(\text{int}) = 0.0315$]
Complejidad a theta max	99,2 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos / restricciones / parámetros	13312 / 780 / 1070
Bondad de ajuste en F^2	1,044
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0284$; $wR2 = 0.0840$
Índices R finales [todos los datos]	$R1 = 0.0290$; $wR2 = 0.0847$
Parámetro de estructura absoluta	$0,031(6)$
Agujero y pico de diferencia más grande	0.393 y $-0.312 \text{ e/\AA}^3$

[0192] Tabla 7.1: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Etiqueta	x	y	z	U(eq)
C103	-1292.1(1.2)	6427.4(1.1)	-654.8(1.1)	24.1(4)
C104	-1022.0(1.2)	6241.9(1.0)	203.2(1.1)	22.8(3)
C105	-1.0(1.1)	6087.7(9)	443.6(1.1)	17.4(3)
C107	427.0(1.1)	5716.1(9)	1984.2(1.0)	17.7(3)
C110	946.2(1.1)	5441.2(1.0)	3538.5(1.1)	21.3(3)
C111	1852.9(1.2)	5146.7(1.0)	4264.7(1.1)	21.6(3)
C112	2642.5(1.1)	5778.6(9)	4553.9(1.0)	18.3(3)
C113	2904.2(1.2)	6011.3(1.0)	3739.9(1.1)	21.4(3)
C114	1985.9(1.2)	6275.9(1.0)	2996.0(1.1)	21.7(3)
C115	3517.9(1.2)	5508.5(9)	5350.9(1.1)	18.2(3)
C117	4184.3(1.2)	4910.4(1.0)	5174.8(1.2)	24.4(3)
C121	5028.0(1.1)	6002.4(9)	6926.3(1.0)	17.8(3)
C122	4782.0(1.2)	5833.2(1.0)	7670.0(1.1)	21.2(3)
C125	6030.7(1.2)	5806.5(1.0)	7172.6(1.1)	18.7(3)
C126	6724.1(1.2)	5850.9(1.1)	6648.8(1.1)	24.1(4)
C129	5726.4(1.3)	5278.3(1.2)	9158.6(1.1)	27.4(4)
C203	11821.6(1.3)	8202.4(1.5)	16717.4(1.2)	37.3(5)
C204	11467.9(1.2)	8072.3(1.4)	15841.5(1.1)	30.5(4)
C205	10465.7(1.1)	8308.1(1.0)	15603.2(1.0)	18.0(3)
C207	9884.4(1.1)	8091.6(9)	14021.8(1.0)	16.5(3)
C210	9128.7(1.1)	7622.8(1.0)	12536.2(1.0)	21.4(3)
C211	8438.3(1.1)	7923.1(1.1)	11659.1(1.0)	21.6(3)
C212	7375.1(1.1)	7955.2(1.0)	11667.3(1.0)	18.5(3)
C213	7368.2(1.1)	8489.8(1.1)	12419.2(1.0)	21.5(3)
C214	8078.9(1.1)	8195.3(1.1)	13298.8(1.0)	21.0(3)
C215	6626.7(1.1)	8231.3(1.0)	10788(1)	18.8(3)
C217	6920.7(1.4)	8916.7(1.1)	10357.9(1.1)	27.5(4)
C221	5435.4(1.2)	7763.6(1.0)	9080.5(1.0)	21.2(3)
C222	5690.9(1.1)	8020.2(1.1)	8372.1(1.1)	22.7(3)
C225	4431.3(1.1)	7933.9(1.0)	8857.7(1.0)	19.9(3)
C226	3753.8(1.2)	7806.2(1.1)	9371.4(1.1)	24.5(4)
C229	4756.3(1.4)	8640.3(1.3)	6931.3(1.2)	33.5(4)
C303	-3768.2(1.1)	7826.6(1.0)	-5144.7(1.1)	20.4(3)
C304	-3394.5(1.1)	7815.0(9)	-4256.1(1.1)	19.3(3)

C305	-2417.7(1.1)	8086.7(9)	-4068.2(1.0)	15.5(3)
C307	-1878.8(1.1)	8303.4(1.0)	-2494.6(1.0)	19.7(3)
C310	-1304.2(1.2)	8818.7(1.2)	-1027.1(1.1)	25.7(4)
C311	-521.7(1.2)	8694.3(1.2)	-129.8(1.1)	25.3(4)
C312	499.7(1.2)	8883.7(1.0)	-172.9(1.0)	18.9(3)
C313	683.2(1.1)	8344.7(1.0)	-851.7(1.0)	21.1(3)
C314	-86.3(1.1)	8480.6(1.0)	-1760(1)	19.7(3)
C315	1329.2(1.2)	8936.6(1.0)	725.6(1.0)	19.9(3)
C317	1106.2(1.3)	9483.8(1.0)	1368.0(1.1)	25.5(4)
C321	2550.6(1.2)	8191.6(1.0)	2288.3(1.1)	20.4(3)
C322	2323.5(1.1)	8255.3(9)	3053.5(1.1)	18.6(3)
C325	3575.6(1.2)	8256.5(1.1)	2559.0(1.1)	23.2(3)
C326	4255.8(1.4)	8225.0(1.4)	2037.0(1.3)	34.9(4)
C329	3344.6(1.4)	8421.8(1.2)	4642.3(1.1)	28.9(4)
C403	14210.2(1.4)	5776.4(1.6)	11540.8(1.3)	39.0(5)
C404	13958.7(1.2)	5896.1(1.2)	10670.8(1.2)	27.8(4)
C405	12916.7(1.2)	5870.8(1.0)	10368.5(1.1)	19.8(3)
C407	12504.7(1.2)	5872.2(1.0)	8787.8(1.1)	20.7(3)
C410	12034.8(1.3)	5728.5(1.3)	7217.3(1.2)	29.9(4)
C411	11182.1(1.3)	5318.6(1.2)	6525.7(1.2)	29.2(4)
C412	10268.0(1.2)	5834.5(1.0)	6257.0(1.1)	21.1(3)
C413	10009.5(1.2)	6021.7(1.1)	7080.2(1.1)	24.1(4)
C414	10881.7(1.3)	6390.8(1.1)	7797.0(1.1)	25.0(4)
C415	9437.1(1.2)	5446.1(9)	5498.3(1.1)	19.4(3)
C417	8825.9(1.3)	4848.9(1.0)	5745.6(1.3)	26.7(4)
C421	7916.0(1.3)	5760.7(1.0)	3855.0(1.1)	23.7(3)
C422	8179.4(1.3)	5528.8(1.0)	3145.1(1.2)	25.0(4)
C425	6892.9(1.2)	5644.5(1.0)	3592.4(1.1)	23.3(4)
C426	6206.4(1.4)	5799.8(1.2)	4092.4(1.2)	30.3(4)
C429	7233.5(1.4)	5011.0(1.5)	1646.1(1.2)	36.5(5)
F116	3140.8(6)	5211.0(6)	5980.8(6)	22.3(2)
F127	7031.0(1.1)	5118.5(8)	6555.6(1.1)	46.9(4)
F128	7549.6(9)	6226.2(1.1)	7122.2(8)	47.8(4)
F216	5744.9(7)	8404.9(6)	10916.1(6)	25.9(2)
F227	3633.1(8)	8485.8(7)	9754.8(7)	32.4(2)

F228	2851.6(7)	7606.6(8)	8813.4(8)	36.7(3)
F316	2164.3(7)	9201.2(7)	569.4(7)	29.7(2)
F327	4872.3(1.1)	7615.4(9)	2291.3(1.1)	60.4(4)
F328	4843.9(9)	8859.1(8)	2219.7(9)	45.5(3)
F418	9852.5(7)	5106.7(6)	4916.2(7)	25.7(2)
F427	5265.4(1.1)	5791.2(1.8)	3554.9(1.0)	67.0(7)
F428	6291.1(1.1)	5223.1(9)	4678.2(1.0)	40.9(4)
F527	5551(6)	6303(8)	3616(6)	67.0(7)
F528	5681(6)	5154(4)	4146(5)	40.9(4)
F627	6386(13)	6152(11)	5903(9)	46.9(4)
F628	6591(13)	5264(11)	6085(12)	47.8(4)
N101	311.4(9)	6166.1(9)	-230.0(9)	20.5(3)
N106	679.2(1.0)	5897.7(8)	1256.8(9)	18.4(3)
N109	1204.5(9)	5685.5(8)	2769.0(9)	19.3(3)
N123	5603.2(1.0)	5567.0(8)	8278.3(9)	19.6(3)
N124	6381.9(1.0)	5548.1(9)	7990.8(9)	21.8(3)
N201	10244.4(1.0)	8539.6(9)	16291.2(9)	24.4(3)
N206	9733.9(9)	8314.2(8)	14787.8(8)	16.3(3)
N209	9073.2(9)	8099.8(8)	13272.3(9)	18.2(3)
N223	4873.3(1.0)	8310.3(1.0)	7791.6(9)	23.4(3)
N224	4091.3(1.0)	8264.3(9)	8070.9(9)	23.7(3)
N301	-2228.9(9)	8252.7(8)	-4793.8(9)	19.1(3)
N306	-1671.1(9)	8189.4(8)	-3265.2(9)	18.8(3)
N309	-1086.4(1.0)	8409.2(8)	-1740.2(9)	19.5(3)
N323	3177(1)	8344.2(8)	3707.7(9)	19.3(3)
N324	3960.2(1.0)	8348.1(9)	3430.5(9)	23.8(3)
N401	12579.6(1.0)	5732.6(1.0)	11014.9(1.0)	28.4(3)
N406	12246.5(1.0)	5971.9(8)	9529.0(9)	20.5(3)
N409	11757.3(1.0)	5907.5(9)	7991.4(1.0)	23.6(3)
N423	7350(1)	5291.6(9)	2527.1(9)	23.8(3)
N424	6551.6(1.0)	5355(1)	2779.2(9)	24.7(3)
O102	-529.8(8)	6392.1(7)	-948.1(7)	22.7(2)
O108	-419.9(8)	5551.9(7)	1924.9(8)	25.1(3)
O119	3539.5(9)	6863.0(7)	6131.8(8)	28.1(3)
O120	4789.1(9)	6639.8(7)	5417.2(8)	27.0(3)

O202	11130.4(8)	8479.8(9)	17017.5(8)	30.7(3)
O208	10713.3(8)	7939.3(7)	14007.2(7)	21.1(2)
O219	7127.9(9)	7168.2(9)	9831.7(8)	32.4(3)
O220	5803(1)	6847.3(8)	10419.9(8)	32.0(3)
O302	-3103.3(8)	8079.9(7)	-5493.6(7)	21.1(2)
O308	-2724.0(8)	8301.4(9)	-2496.8(8)	31.1(3)
O319	2186.0(1.1)	7564.4(9)	768.3(9)	40.7(4)
O320	836.2(1.0)	7681.9(8)	1396.4(9)	33.9(3)
O402	13415.6(9)	5671.7(1.1)	11779.5(9)	41.9(4)
O408	13351.4(9)	5710.9(9)	8841.9(8)	30.1(3)
O419	8066.3(1.2)	6505.0(9)	5282.8(1.0)	46.9(4)
O420	9320.3(1.3)	6703.3(9)	4561(1)	52.0(5)
S118	4221.8(3)	6355.1(2)	5934.7(2)	18.75(8)
S218	6278.2(3)	7397.4(2)	10036.8(2)	20.93(8)
S318	1692.8(3)	7992.5(2)	1253.8(3)	23.31(9)
S418	8673.2(3)	6207.0(2)	4814.5(3)	28.64(1)

[0193] Tabla 7.2: Longitudes de enlace (Å)

Enlace	Longitud (Å)
C103 - C104	1.342(3)
C104 - C105	1.419(2)
C105 - N106	1.385(2)
C107 - N109	1.379(2)
C107 - O108	1.229(2)
C110 - C111	1.519(2)
C111 - C112	1.534(2)
C112 - C113	1.537(2)
C112 - C115	1.538(2)
C113 - C114	1.526(2)
C115 - C117	1.504(2)
C115 - F116	1.4027(18)
C115 - S118	1.8466(16)
C121 - C122	1.392(2)
C121 - C125	1.409(2)
C122 - N123	1.339(2)
C125 - C126	1.516(2)
C126 - F127	1.366(2)

C126 - F128	1.345(2)
C126 - F627	1.246(12)
C126 - F628	1.331(13)
C203 - C204	1.347(3)
C204 - C205	1.427(2)
C205 - N206	1.379(2)
C207 - N209	1.369(2)
C207 - O208	1.236(2)
C210 - C211	1.518(2)
C211 - C212	1.543(2)
C212 - C213	1.526(2)
C212 - C215	1.538(2)
C213 - C214	1.528(2)
C215 - C217	1.504(2)
C215 - F216	1.3923(18)
C215 - S218	1.8385(17)
C221 - C222	1.387(2)
C221 - C225	1.404(2)
C222 - N223	1.332(2)
C225 - C226	1.498(2)
C226 - F227	1.365(2)
C226 - F228	1.354(2)
C303 - C304	1.348(2)
C304 - C305	1.421(2)
C305 - N306	1.387(2)
C307 - N309	1.371(2)
C307 - O308	1.221(2)
C310 - C311	1.519(2)
C311 - C312	1.538(2)
C312 - C313	1.527(2)
C312 - C315	1.537(2)

C313 - C314	1.526(2)
C315 - C317	1.515(2)
C315 - F316	1.3921(19)
C315 - S318	1.8324(17)
C321 - C322	1.384(2)
C321 - C325	1.401(2)
C322 - N323	1.332(2)
C325 - C326	1.497(2)
C326 - F327	1.351(3)
C326 - F328	1.357(3)
C403 - C404	1.339(3)
C404 - C405	1.419(2)
C405 - N406	1.382(2)
C407 - N409	1.370(2)
C407 - O408	1.230(2)
C410 - C411	1.527(3)
C411 - C412	1.530(2)
C412 - C413	1.530(2)
C412 - C415	1.546(2)
C413 - C414	1.530(2)
C415 - C417	1.498(2)
C415 - F418	1.4025(19)
C415 - S418	1.8264(17)
C421 - C422	1.382(3)
C421 - C425	1.409(2)
C422 - N423	1.337(2)
C425 - C426	1.500(2)
C426 - F427	1.342(2)
C426 - F428	1.349(3)
C426 - F527	1.322(9)
C426 - F528	1.369(7)
F127 - F628	0.85(2)
F627 - F628	1.57(3)
N101 - C105	1.317(2)
N101 - O102	1.4197(16)

N106 - C107	1.377(2)
N109 - C110	1.473(2)
N109 - C114	1.473(2)
N123 - C129	1.456(2)
N123 - N124	1.356(2)
N124 - C125	1.319(2)
N201 - C205	1.316(2)
N201 - O202	1.4156(17)
N206 - C207	1.379(2)
N209 - C210	1.469(2)
N209 - C214	1.463(2)
N223 - C229	1.455(2)
N223 - N224	1.3544(19)
N224 - C225	1.323(2)
N301 - C305	1.319(2)
N301 - O302	1.4112(16)
N306 - C307	1.387(2)
N309 - C310	1.472(2)
N309 - C314	1.463(2)
N323 - C329	1.448(2)
N323 - N324	1.352(2)
N324 - C325	1.333(2)
N401 - C405	1.313(2)
N401 - O402	1.4068(18)
N406 - C407	1.378(2)
N409 - C410	1.467(2)
N409 - C414	1.460(2)
N423 - C429	1.455(2)
N423 - N424	1.353(2)
N424 - C425	1.331(2)
O102 - C103	1.340(2)
O202 - C203	1.339(2)
O302 - C303	1.341(2)

O402 - C403	1.342(2)
S118 - C121	1.7373(16)
S118 - O119	1.4345(13)
S118 - O120	1.4407(13)
S218 - C221	1.7277(16)
S218 - O219	1.4326(13)
S218 - O220	1.4301(14)
S318 - C321	1.7410(16)
S318 - O319	1.4309(15)
S318 - O320	1.4385(14)
S418 - C421	1.7418(18)
S418 - O419	1.4336(17)
S418 - O420	1.4276(17)

[0194] Tabla 7.3: Ángulos de enlace (°)

Átomos	Ángulo (°)
C103 - C104 - C105	103.77(15)
C103 - O102 - N101	107.78(12)
C105 - N101 - O102	105.12(12)
C107 - N106 - C105	123.44(14)
C107 - N109 - C110	114.95(13)
C107 - N109 - C114	121.29(13)
C110 - C111 - C112	110.78(14)
C111 - C112 - C113	107.51(13)
C111 - C112 - C115	110.78(13)
C112 - C115 - S118	109.89(11)
C113 - C112 - C115	114.85(13)
C114 - C113 - C112	110.34(13)
C114 - N109 - C110	112.45(13)
C117 - C115 - C112	116.71(14)
C117 - C115 - S118	111.24(11)
C121 - C125 - C126	130.04(15)
C121 - S118 - C115	105.81(8)

C122 - C121 - C125	104.29(14)
C122 - C121 - S118	125.26(12)
C122 - N123 - C129	127.97(14)
C122 - N123 - N124	113.05(13)
C125 - C121 - S118	130.44(13)
C125 - N124 - N123	104.52(13)
C126 - F627 - F628	54.9(8)
C126 - F628 - F627	50.0(8)
C203 - C204 - C205	102.95(16)
C203 - O202 - N201	107.77(13)
C205 - N201 - O202	105.26(13)
C207 - N206 - C205	123.16(13)
C207 - N209 - C210	116.18(13)
C207 - N209 - C214	122.17(13)
C210 - C211 - C212	110.29(13)
C212 - C213 - C214	110.56(13)
C212 - C215 - S218	108.26(11)
C213 - C212 - C211	107.68(13)
C213 - C212 - C215	110.57(13)
C214 - N209 - C210	114.26(13)
C215 - C212 - C211	113.27(13)
C217 - C215 - C212	116.61(14)
C217 - C215 - S218	111.76(11)
C221 - C225 - C226	129.94(15)
C221 - S218 - C215	104.65(8)
C222 - C221 - C225	105.33(14)
C222 - C221 - S218	123.14(12)
C222 - N223 - C229	127.23(15)
C222 - N223 - N224	112.79(14)
C225 - C221 - S218	131.31(13)
C225 - N224 - N223	105.24(13)
C303 - C304 - C305	103.44(14)

C303 - O302 - N301	108.05(11)
C305 - N301 - O302	105.24(12)
C305 - N306 - C307	121.10(13)
C307 - N309 - C310	114.85(13)
C307 - N309 - C314	121.81(13)
C310 - C311 - C312	110.11(14)
C312 - C315 - S318	113.17(11)
C313 - C312 - C311	107.82(14)
C313 - C312 - C315	116.16(13)
C314 - C313 - C312	110.22(13)
C314 - N309 - C310	116.87(13)
C315 - C312 - C311	115.13(13)
C317 - C315 - C312	113.65(13)
C317 - C315 - S318	109.40(11)
C321 - C325 - C326	130.57(16)
C321 - S318 - C315	105.52(8)
C322 - C321 - C325	105.23(14)
C322 - C321 - S318	124.12(13)

C322 - N323 - C329	128.04(15)
C322 - N323 - N324	113.25(13)
C325 - C321 - S318	130.45(13)
C325 - N324 - N323	104.52(13)
C403 - C404 - C405	103.52(16)
C403 - O402 - N401	107.70(14)
C404 - C403 - O402	111.47(16)
C405 - N401 - O402	105.53(13)
C407 - N406 - C405	121.74(14)
C407 - N409 - C410	115.49(14)
C407 - N409 - C414	125.29(14)
C410 - C411 - C412	110.04(16)
C411 - C412 - C415	109.63(14)
C412 - C413 - C414	111.14(14)
C412 - C415 - S418	108.25(11)
C413 - C412 - C411	108.66(14)
C413 - C412 - C415	115.08(14)
C414 - N409 - C410	113.96(14)
C417 - C415 - C412	117.32(14)
C417 - C415 - S418	111.42(12)
C421 - C425 - C426	129.26(16)
C421 - S418 - C415	106.62(8)
C422 - C421 - C425	105.48(15)
C422 - C421 - S418	126.58(14)
C422 - N423 - C429	127.31(15)
C422 - N423 - N424	113.16(14)
C425 - C421 - S418	127.55(14)
C425 - N424 - N423	104.89(13)
F116 - C115 - C112	107.64(12)
F116 - C115 - C117	108.44(13)
F116 - C115 - S118	101.79(10)
F127 - C126 - C125	108.39(15)
F127 - F628 - C126	74.0(9)
F127 - F628 - F627	119.7(13)
F128 - C126 - C125	109.65(14)

F128 - C126 - F127	104.46(15)
F216 - C215 - C212	108.91(12)
F216 - C215 - C217	108.38(14)
F216 - C215 - S218	101.90(10)
F227 - C226 - C225	109.35(15)
F228 - C226 - C225	109.54(14)
F228 - C226 - F227	106.07(13)
F316 - C315 - C312	107.27(12)
F316 - C315 - C317	108.52(14)
F316 - C315 - S318	104.27(11)
F327 - C326 - C325	110.51(17)
F327 - C326 - F328	105.25(15)
F328 - C326 - C325	109.40(17)
F418 - C415 - C412	108.39(13)
F418 - C415 - C417	108.39(13)
F418 - C415 - S418	101.91(11)
F427 - C426 - C425	111.27(15)
F427 - C426 - F428	105.93(19)
F427 - C426 - F528	64.5(4)
F428 - C426 - C425	108.91(15)
F428 - C426 - F528	43.5(3)
F527 - C426 - C425	106.3(4)
F527 - C426 - F427	42.5(5)
F527 - C426 - F428	140.2(5)
F527 - C426 - F528	105.6(6)
F528 - C426 - C425	111.7(3)
F627 - C126 - C125	116.1(8)
F627 - C126 - F127	108.5(8)
F627 - C126 - F128	109.1(10)
F627 - C126 - F628	75.0(13)
F628 - C126 - C125	111.8(7)
F628 - C126 - F127	36.5(9)
F628 - C126 - F128	130.4(7)
F628 - F127 - C126	69.5(10)
N101 - C105 - C104	111.87(14)

N101 - C105 - N106	118.16(14)
N106 - C105 - C104	129.95(15)
N106 - C107 - N109	114.83(13)
N109 - C110 - C111	110.19(13)
N109 - C114 - C113	112.18(13)
N123 - C122 - C121	106.24(14)
N124 - C125 - C121	111.90(15)
N124 - C125 - C126	118.06(15)
N124 - N123 - C129	118.92(13)
N201 - C205 - C204	112.06(14)
N201 - C205 - N206	118.19(14)
N206 - C205 - C204	129.75(15)
N209 - C207 - N206	115.99(13)
N209 - C210 - C211	111.15(14)
N209 - C214 - C213	111.66(13)
N223 - C222 - C221	106.08(14)
N224 - C225 - C221	110.55(15)
N224 - C225 - C226	119.51(14)
N224 - N223 - C229	119.97(14)
N301 - C305 - C304	111.92(13)
N301 - C305 - N306	117.98(13)
N306 - C305 - C304	130.10(14)
N309 - C307 - N306	116.28(13)
N309 - C310 - C311	112.78(14)
N309 - C314 - C313	111.75(13)
N323 - C322 - C321	106.10(14)
N324 - C325 - C321	110.89(15)
N324 - C325 - C326	118.53(15)
N324 - N323 - C329	118.70(14)
N401 - C405 - C404	111.76(15)
N401 - C405 - N406	118.25(15)
N406 - C405 - C404	129.99(16)
N409 - C407 - N406	116.51(14)
N409 - C410 - C411	109.38(15)
N409 - C414 - C413	110.89(15)

N423 - C422 - C421	105.99(15)
N424 - C425 - C421	110.48(16)
N424 - C425 - C426	120.26(16)
N424 - N423 - C429	119.50(13)
O102 - C103 - C104	111.46(14)
O108 - C107 - N106	122.12(14)
O108 - C107 - N109	122.93(15)
O119 - S118 - C115	107.18(7)
O119 - S118 - C121	107.96(7)
O119 - S118 - O120	119.29(8)
O120 - S118 - C115	107.43(7)
O120 - S118 - C121	108.39(7)
O202 - C203 - C204	111.95(15)
O208 - C207 - N206	121.72(14)
O208 - C207 - N209	122.15(14)
O219 - S218 - C215	107.67(8)
O219 - S218 - C221	107.24(8)
O220 - S218 - C215	107.53(8)
O220 - S218 - C221	109.35(8)
O220 - S218 - O219	119.45(9)
O302 - C303 - C304	111.34(14)
O308 - C307 - N306	121.19(14)
O308 - C307 - N309	122.53(15)
O319 - S318 - C315	108.90(8)
O319 - S318 - C321	107.46(8)
O319 - S318 - O320	120.73(10)
O320 - S318 - C315	106.22(8)
O320 - S318 - C321	107.06(8)
O408 - C407 - N406	121.57(15)
O408 - C407 - N409	121.77(15)
O419 - S418 - C415	107.11(8)
O419 - S418 - C421	108.26(9)
O420 - S418 - C415	106.48(9)
O420 - S418 - C421	106.72(9)
O420 - S418 - O419	120.87(11)

[0195] Tabla 7.4: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA} \times 10^2$)

Etiqueta	x	y	z	U(eq)
H10B	-1942.0	6566.0	-1010.0	29.0
H10C	-1421.0	6219.0	565.0	27.0
H10D	1306.0	5893.0	1312.0	22.0
H11A	445.0	5027.0	3362.0	26.0
H11B	663.0	5884.0	3760.0	26.0
H11C	2120.0	4691.0	4049.0	26.0
H11D	1670.0	4982.0	4777.0	26.0
H11E	2345.0	6240.0	4742.0	22.0
H11F	3393.0	6436.0	3898.0	26.0
H11G	3201.0	5564.0	3539.0	26.0
H11H	1736.0	6757.0	3177.0	26.0
H11I	2162.0	6394.0	2467.0	26.0
H11J	4542.0	5140.0	4817.0	37.0
H11K	3791.0	4473.0	4857.0	37.0
H11L	4654.0	4729.0	5736.0	37.0
H12A	5118.0	5360.0	9286.0	41.0
H12B	4157.0	5894.0	7733.0	25.0
H12C	6266.0	5556.0	9594.0	41.0
H12D	6385(18)	5834(15)	7022(17)	29.0
H12E	5878.0	4724.0	9188.0	41.0
H20B	12483.0	8108.0	17079.0	45.0
H20C	11803.0	7873.0	15473.0	37.0
H20D	9142.0	8468.0	14755.0	20.0
H21A	8953.0	7082.0	12621.0	26.0
H21B	9811.0	7626.0	12531.0	26.0
H21C	8467.0	7579.0	11177.0	26.0
H21D	8648.0	8447.0	11548.0	26.0
H21E	7183.0	7424.0	11794.0	22.0

H21F	6696.0	8515.0	12447.0	26.0
H21G	7561.0	9019.0	12307.0	26.0
H21H	8094.0	8566.0	13772.0	25.0
H21I	7841.0	7692.0	13442.0	25.0
H21J	7467.0	8771.0	10160.0	41.0
H21K	7126.0	9342.0	10784.0	41.0
H21L	6360.0	9083.0	9850.0	41.0
H22A	5401.0	8687.0	6862.0	50.0
H22B	6322.0	7994.0	8313.0	27.0
H22C	4454.0	9154.0	6884.0	50.0
H22D	4019.0	7396.0	9829.0	29.0
H22E	4334.0	8303.0	6468.0	50.0
H30B	-4419.0	7675.0	-5481.0	24.0
H30C	-3709.0	7662.0	-3852.0	23.0
H30D	-1055.0	8182.0	-3244.0	23.0
H31A	-1945.0	8637.0	-1006.0	31.0
H31B	-1362.0	9380.0	-1160.0	31.0
H31C	-537.0	8150.0	56.0	30.0
H31D	-657.0	9031.0	312.0	30.0
H31E	441.0	9414.0	-434.0	23.0
H31F	1347.0	8441.0	-878.0	25.0
H31G	653.0	7800.0	-673.0	25.0
H31H	4.0	9005.0	-1970.0	24.0
H31I	10.0	8100.0	-2182.0	24.0
H31J	666.0	9228.0	1630.0	38.0
H31K	788.0	9951.0	1055.0	38.0
H31L	1720.0	9626.0	1835.0	38.0
H32A	3770.0	8869.0	4876.0	43.0
H32B	1688.0	8239.0	3102.0	22.0
H32C	3662.0	7952.0	4950.0	43.0
H32D	3874.0	8196.0	1391.0	42.0
H32E	2715.0	8497.0	4734.0	43.0
H40B	14868.0	5767.0	11939.0	47.0
H40C	14378.0	5978.0	10336.0	33.0
H40D	11639.0	6103.0	9466.0	25.0

H41A	12623.0	5392.0	7392.0	36.0
H41B	12197.0	6212.0	6967.0	36.0
H41C	11038.0	4825.0	6770.0	35.0
H41D	11365.0	5199.0	6001.0	35.0
H41E	10441.0	6332.0	6027.0	25.0
H41F	9816.0	5540.0	7311.0	29.0
H41G	9443.0	6381.0	6921.0	29.0
H41H	11016.0	6907.0	7597.0	30.0
H41I	10716.0	6461.0	8340.0	30.0
H41J	8442.0	5096.0	6070.0	40.0
H41K	9256.0	4454.0	6119.0	40.0
H41L	8379.0	4606.0	5210.0	40.0
H42A	7870.0	5025.0	1556.0	55.0
H42B	8819.0	5536.0	3104.0	30.0
H42C	6764.0	5341.0	1207.0	55.0
H42D	6367.0	6308.0	4405.0	36.0
H42E	6988.0	4478.0	1582.0	55.0

[0196] Tabla 7.5: Enlaces de hidrógeno con longitudes de enlace (Ångstrom) y ángulos (grados °)

D ---- H A	Distancia (D-H)	Distancia (H..A)	Distancia (D...A)	Ángulo (D-H..A)
N106 - H10D ... N401	0.8800	2.0700	2.919(2)	161.00
N206 - H20D ... N301	0.8800	2.3600	3.135(2)	147.00
N306 - H30D ... N201	0.8800	2.3300	3.146(2)	154.00
N406 - H40D ... N101	0.8800	2.1400	2.973(2)	158.00
C103 - H10B ... O219	0.9500	2.4400	2.948(2)	113.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.4600	2.870(2)	106.00
C111 - H11D ... F116	0.9900	2.3800	2.7622(19)	102.00
C112 - H11E ... O119	1.0000	2.5600	3.069(2)	112.00

C114 - H11I ... N106	0.9900	2.5100	2.873(2)	101.00
C129 - H12A ... O408	0.9800	2.4800	3.381(2)	152.00
C122 - H12B ... O408	0.9500	2.4600	3.248(2)	140.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.3500	3.269(2)	163.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.3600	2.791(2)	107.00
C210 - H21B ... O208	0.9900	2.3500	2.7350(19)	102.00
C211 - H21C ... O219	0.9900	2.4700	3.189(2)	129.00
C213 - H21F ... F216	0.9900	2.3900	2.7455(18)	100.00
C214 - H21H ... O302	0.9900	2.5500	3.002(2)	108.00
C214 - H21H ... N301	0.9900	2.5700	3.253(2)	126.00
C217 - H21K ... O408	0.9800	2.5900	3.431(2)	144.00
C222 - H22B ... O308	0.9500	2.2600	3.104(2)	147.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.4300	2.795(2)	103.00
C310 - H31A ... O308	0.9900	2.3500	2.706(2)	100.00
C311 - H31C ... O320	0.9900	2.5200	3.112(2)	118.00
C314 - H31I ... O202	0.9900	2.4800	3.055(2)	117.00
C317 - H31K ... O102	0.9800	2.5100	3.412(2)	152.00
C329 - H32A ... F428	0.9800	2.4600	3.282(3)	142.00
C322 - H32B ... O208	0.9500	2.4000	3.243(2)	147.00
C326 - H32D ... O319	1.0000	2.5500	3.208(3)	123.00
C403 - H40B ... F427	0.9500	2.4700	3.082(2)	122.00
C403 - H40B ... N424	0.9500	2.4600	3.375(3)	163.00
C404 - H40C ... O220	0.9500	2.5200	3.273(2)	137.00
C404 - H40C ... O408	0.9500	2.4100	2.793(2)	104.00
C410 - H41A ... O408	0.9900	2.2800	2.663(2)	102.00
C411 - H41D ... F418	0.9900	2.3000	2.678(2)	102.00
C412 - H41E ... O420	1.0000	2.4500	3.009(2)	114.00
C414 - H41I ... O102	0.9900	2.4500	3.326(2)	148.00
C414 - H41I ... N101	0.9900	2.6100	3.566(2)	162.00
C414 - H41I ... N406	0.9900	2.5300	2.910(2)	102.00
C417 - H41J ... F127	0.9800	2.4200	3.311(3)	151.00
C429 - H42A ... O108	0.9800	2.5100	3.400(2)	151.00
C422 - H42B ... O108	0.9500	2.5000	3.268(2)	138.00
C426 - H42D ... O419	1.0000	2.4100	2.983(3)	116.00

[0197] La representación de las estructuras cristalinas se da en la Figura 12A y la Figura 12B; las figuras se generaron con el programa PLATON (Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* 2003 36, 7-13) para ambas estructuras.

[0198] La molécula de **I-491** contiene un átomo de azufre que permite determinar la configuración absoluta, haciendo uso de una recopilación de datos de alta resolución (realizada a baja temperatura). El parámetro Flack x se calcula con base en el método de dispersión anómala. Da la estructura absoluta, siempre que se alcance una desviación estándar estimada suficiente. Según la teoría, los valores esperados del parámetro x de Flack son 0 para la estructura correcta (dentro de 3 esd.s) y +1 para la estructura absoluta invertida (Flack, H. D., Bernadinelli, G. *Acta. Cryst.* **1999** A55, 908-915). Los resultados son los siguientes: Considerando la configuración C115: R; C415: R; C215: R ; C315: R; el parámetro Flack es 0.031 (6), lo que demostró sin ambigüedades esta configuración absoluta para **I-491** Forma C.

[0199] Se produjeron patrones de difracción simulados a partir de la estructura cristalina de la Forma C determinada experimentalmente a baja temperatura (Figura 13). Un patrón de difracción de polvo experimental se puede comparar con uno de estos patrones teóricos para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por orientaciones preferenciales en el polvo.

[0200] Las estructuras cristalinas polimórficas de **I-491** Forma C se determinaron mediante difracción de rayos X de cristal único, lo que permitió la generación de un patrón de polvo de referencia. La Forma C se caracterizó completamente por este trabajo.

Ejemplo 8. Caracterización de la Forma D

[0201] La evaporación lenta de la mezcla de MeCN/H₂O proporcionó cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X.

[0202] Se montó un cristal individual seleccionado mediante observación bajo un microscopio binocular en el cabezal goniométrico de un difractómetro APEX DUO de Bruker Instrument (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, EE.UU.). Las intensidades se recopilaron a baja temperatura ($T = 113$ K), con el uso de una radiación de Cu K α monocromática de grafito ($\lambda = 1.54178$ Å). La investigación sistemática de los nodos de difracción indica que el primer cristal

pertenece al sistema triclinico, con una red primitiva de Bravais. Los parámetros de la celda unitaria de la fase denominada D son: a (Å) = 9,78, b (Å) = 13,86, c (Å) = 16,11, α (°) = 65,39, β (°) = 84,54, γ (°) = 72,42.

[0203] En vista del número de átomos en la molécula **I-491** y del volumen de la celda unitaria, se concluye que esta celda unitaria debe contener 4 moléculas de la fórmula $C_{16}H_{20}F_3N_5O_4S$ que equivale a una densidad calculada de 1.522. El número de reflexiones recopiladas fue de 27364, de las cuales 11440 fueron únicas.

[0204] Con base en la distribución estadística de las intensidades, se deduce una estructura no centrosimétrica.

[0205] La estructura cristalina de la Forma D se resolvió mediante métodos directos utilizando el software SIR (Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Cavalli, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, 27, 435-436) y se refinó en F^2 por métodos de mínimos cuadrados completos con SHELXTL (Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122). Todos los átomos no hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópicos, se utilizó un modelo de conducción para los átomos de hidrógeno. Los valores de concordancia final son $R_1 = 0.0430$ (reflejos observados) y $wR_2 = 0.1179$ (todos los datos) para 11440 reflexiones y 1045 parámetros, con una bondad de ajuste de 1.071.

[0206] El compuesto en la estructura cristalina de la Forma D (Figura 14 y Figura 15) cristaliza en el grupo espacial $P 1$, la unidad asimétrica del cristal está formada por 4 moléculas de **I-491**, por lo que hay 4 fórmulas presentes en la celda unitaria. No se encuentra ninguna molécula adicional como orgánica o agua. La celda asimétrica contiene: $4(C_{16}H_{20}F_3N_5O_4S)$. El examen de la estructura molecular confirma que todos los ángulos y longitudes de enlace se encuentran en los valores del rango estándar. Un grupo piperidina está desordenado en estado sólido.

[0207] Los datos de cristal, los parámetros experimentales de rayos X y los refinamientos de la estructura para la Forma D se dan en la Tabla 8. La Tabla 8.1 enumera los parámetros posicionales para todos los átomos independientes que no son de hidrógeno junto con sus parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes. Las longitudes y ángulos de enlace se enumeran en la Tabla 8.2 y Tabla 8.3. Las posiciones de hidrógeno se indican en la Tabla 8.4. La Tabla 8.5 enumera todos los enlaces de hidrógeno.

[0208] Tabla 8

Código de identificación	Forma D
Fórmula química	C ₁₆ H _{17.75} F ₃ N ₅ O ₄ S
Peso molecular	433,16
Temperatura	113(2)
Longitud de onda	1,54178
Sistema de cristal; grupo espacial	Triclínico; P 1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9,7779(2) Å; α = 65,3922(8) ° b = 13,8626(2) Å; β = 84,5393(9) ° c = 16,1058(2) Å ; γ = 72,4184(8) °
Volumen	1890.93(5) Å ³
Z, densidad calculada	4, 1.522 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	2.114 1/mm
F(000)	895
Rango theta para la recopilación de datos	3,02 ° a 68,04 °
Índices limitantes	-11 ≤ h ≤ 11; -16 ≤ k ≤ 16; -19 ≤ l ≤ 18
Reflexión recopilada / única	27364 / 11440 [R(int) = 0.0446]
Compleitud a theta max	96,5 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	11440 / 826 / 1045
Bondad de ajuste en F ²	1,071
Índices R finales [I > 2sigma (I)]	R1 = 0.0430 ; wR2 = 0.1139
Índices R finales [todos los datos]	R1 = 0.0502 ; wR2 = 0.1179
Parámetro de estructura absoluta	0,003(13)
Agujero y pico de diferencia más grande	0.499 d -0.442 e/Å ³

[0209] Tabla 8.1: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma D. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

Etiqueta	x	y	z	$U(\text{eq})$
C103	-3863(3)	7003(2)	-6063.7(1.9)	43.9(8)
C104	-3695(3)	6566.2(1.8)	-5150.7(1.7)	34.3(7)
C105	-2331(2)	5755.7(1.6)	-4972.6(1.5)	24.3(5)
C107	-2069(2)	5039.5(1.7)	-3320.0(1.6)	24.6(5)
C110	-120(3)	3295.6(1.8)	-2606.6(1.6)	29.1(6)
C111	965(3)	2802.9(1.8)	-1820.5(1.5)	26.4(6)
C112	238(2)	2466.1(1.7)	-899.0(1.5)	24.3(5)
C113	-902(3)	3504.8(1.9)	-891.5(1.6)	29.8(6)
C114	-1980(3)	3992(2)	-1683.9(1.7)	32.6(7)
C115	1340(2)	1900.5(1.7)	-103.2(1.6)	26.1(6)
C117	1963(3)	2651(2)	96.0(1.8)	36.8(7)
C121	1986(3)	407.0(1.7)	1727.9(1.6)	25.5(6)
C122	2139(2)	813.3(1.8)	2349.2(1.6)	27.0(6)
C125	3269(2)	-445.6(1.8)	1815.5(1.6)	25.0(6)
C126	3705(3)	-1193.4(1.8)	1321.9(1.8)	32.1(6)
C129	4057(3)	298(2)	3502.6(1.8)	40.8(7)
C203	929(3)	8419(2)	-943.0(1.8)	39.9(7)
C204	1073(3)	8058.5(1.9)	-34.3(1.8)	34.0(7)
C205	1945(3)	6939(2)	241.5(1.7)	32.6(6)
C207	1999(2)	6288.8(1.7)	1884.9(1.6)	25.8(6)
C210	4301(2)	5034.1(1.8)	2727.3(1.6)	26.0(6)
C211	4804(2)	3925.3(1.8)	3547.0(1.6)	25.6(6)
C212	4227(2)	4037.3(1.6)	4439.6(1.5)	20.9(5)
C213	2581(2)	4471.9(1.8)	4323.4(1.6)	26.0(6)
C214	2134(2)	5595.5(1.9)	3522.2(1.6)	27.2(6)
C215	4705(2)	2968.8(1.7)	5311.3(1.5)	22.7(5)
C217	4515(2)	1933.4(1.8)	5318.9(1.7)	26.8(6)
C221	6913(2)	1784.5(1.7)	6737.4(1.6)	25.3(5)
C222	6518(3)	1978.3(1.8)	7509.6(1.8)	31.7(6)
C225	7747(2)	661.4(1.8)	7069.8(1.7)	27.2(6)
C226	8429(2)	-56.4(1.8)	6567.2(1.7)	27.8(6)

C229	6965(3)	803(2)	9194.7(1.8)	40.5(7)
C303	5978(3)	2550(2)	11360.7(1.9)	47.5(9)
C304	5780(3)	2864(2)	10469.5(1.9)	41.8(7)
C305	4678(3)	3878.1(1.9)	10195.4(1.7)	30.9(6)
C307	4144(2)	4267.9(1.8)	8632.4(1.6)	26.9(6)
C310	3503(3)	4675.5(1.8)	7095.7(1.7)	30.6(6)
C311	2181(3)	5320.5(1.7)	6475.8(1.6)	28.9(6)
C312	2039(2)	6567.5(1.7)	6058.3(1.5)	22.7(5)
C313	1977(3)	6931.8(1.7)	6849.3(1.6)	25.7(6)
C314	3293(3)	6231.4(1.7)	7493.4(1.7)	27.5(6)
C315	772(2)	7221.0(1.6)	5366.7(1.5)	22.8(5)
C317	-700(2)	7479.6(1.9)	5742.5(1.7)	29.3(6)
C321	-182(2)	8986.7(1.7)	3650.6(1.6)	25.1(6)
C322	-269(2)	8539.7(1.8)	3037.9(1.6)	24.3(6)
C325	-1448(3)	9879.0(1.7)	3474.6(1.6)	26.4(6)
C326	-1966(3)	10668.8(1.8)	3929.1(1.6)	27.4(6)
C329	-2093(3)	8996.7(1.9)	1836.8(1.7)	28.8(6)
C403	11286(3)	1144.5(1.8)	16007.6(1.7)	28.9(6)
C404	10964(2)	1511.3(1.8)	15120.7(1.7)	25.6(6)
C405	10310(2)	2683.4(1.6)	14831.8(1.5)	21.5(5)
C407	9897(4)	3314(2)	13220(2)	63.7(1.0)
C410	8567(3)	5287.7(1.9)	12386.8(1.8)	36.8(7)
C411	7630(5)	5983(3)	11496(3)	38.2(4)
C412	8563(5)	6111(3)	10653(3)	38.2(4)
C413	9287(5)	4949(3)	10683(3)	38.2(4)
C414	10252(5)	4260(3)	11546(3)	38.2(4)
C415	7655(4)	6894(2)	9763(2)	54.6(9)
C417	8668(4)	6881(3)	9005(3)	70.4(1.0)
C421	5429(3)	7781(2)	8400.7(1.9)	34.6(6)
C422	5739(3)	7551.1(1.9)	7633.6(1.7)	31.2(6)
C425	4557(3)	8907(2)	8046.8(1.8)	33.3(6)
C426	3883(3)	9619(2)	8552(2)	43.9(8)
C429	5060(3)	8626(2)	5968.6(1.8)	36.2(7)
C511	8505(8)	6062(5)	11436(4)	38.2(4)
C512	7560(8)	5862(5)	10856(5)	38.2(4)

C513	8272(8)	4693(5)	10881(4)	38.2(4)
C514	8358(8)	3849(5)	11884(4)	38.2(4)
F116	2470.4(1.4)	1115.2(1.0)	-276.6(9)	32.3(4)
F127	4879.7(1.8)	-1007.7(1.3)	825.7(1.1)	49.8(4)
F128	4122(2)	-2264.4(1.2)	1935.5(1.2)	60.3(6)
F216	3943.6(1.4)	3175.7(1.0)	6036.0(9)	30.1(3)
F226	7591.2(1.6)	-715.3(1.2)	6639.6(1.1)	44.2(4)
F227	9706.5(1.6)	-768.9(1.1)	6989.4(1.0)	38.8(4)
F316	757.2(1.3)	6620.3(9)	4856.6(9)	25.3(3)
F327	-3021(2)	11554.5(1.2)	3416.8(1.1)	54.5(5)
F328	-2627.5(1.9)	10160.6(1.2)	4719.7(1.1)	46.8(4)
F416	7327.8(1.9)	7937.5(1.2)	9790.9(1.2)	49.3(5)
F427	4512(2)	10442.9(1.5)	8317.3(1.6)	87.2(6)
F428	2514(2)	10151.0(1.4)	8268.0(1.5)	59.9(5)
N101	-1720(2)	5711.2(1.6)	-5721.7(1.4)	34.1(6)
N106	-1609(2)	5017.5(1.3)	-4146.2(1.2)	21.7(4)
N109	-1273(2)	4227.6(1.4)	-2561.8(1.3)	25.8(5)
N123	3422(2)	222.4(1.5)	2764.7(1.3)	27.8(5)
N124	4123(2)	-559.6(1.5)	2451.7(1.4)	28.4(5)
N201	2283(3)	6666.1(1.8)	-454.2(1.5)	44.0(7)
N206	2480(2)	6170.9(1.5)	1100.2(1.4)	30.9(5)
N209	2726(2)	5495.0(1.5)	2681.0(1.3)	24.7(5)
N223	7090(2)	1032.2(1.5)	8225.7(1.4)	30.2(5)
N224	7862(2)	215.9(1.5)	7970.4(1.4)	30.5(5)
N301	4235(3)	4141.8(1.7)	10886.6(1.5)	40.8(6)
N306	4047(2)	4588.3(1.5)	9343.9(1.3)	29.1(5)
N309	3442(2)	5049.6(1.4)	7828.0(1.3)	26.0(5)
N323	-1499(2)	9140.2(1.4)	2560.3(1.3)	25.6(5)
N324	-2249(2)	9977.0(1.4)	2802.3(1.3)	24.5(5)
N401	10272(2)	2974.8(1.4)	15513.0(1.3)	26.0(5)
N406	9775.6(1.9)	3488.9(1.4)	13992.9(1.3)	22.9(4)
N409	9317(3)	4180.6(1.9)	12424.3(1.7)	56.5(8)
N423	5084(2)	8454.4(1.5)	6927.2(1.4)	28.0(5)
N424	4350(2)	9295.8(1.6)	7159.6(1.5)	32.2(5)
O08A	10099(4)	2238(3)	13347(2)	38.2(4)

O08B	10987(4)	2533(3)	13185(2)	38.2(4)
O102	-2713(2)	6533.4(1.5)	-6436.5(1.3)	44.8(6)
O108	-3126.9(1.8)	5777.4(1.2)	-3265.1(1.1)	30.4(4)
O119	301.5(1.9)	189.5(1.4)	703.9(1.3)	37.5(5)
O120	-550.3(1.9)	1725.9(1.5)	1203.8(1.3)	41.3(5)
O202	1646(2)	7629.1(1.5)	-1236.7(1.3)	47.0(6)
O208	915.9(1.8)	7030.6(1.3)	1884.3(1.2)	33.0(5)
O219	6622.5(1.9)	3787.0(1.3)	5591.3(1.4)	42.6(5)
O220	7458.7(1.7)	2289.3(1.4)	5033.1(1.2)	32.9(5)
O302	5080(2)	3281.1(1.5)	11646.7(1.3)	50.0(6)
O308	4757.9(1.8)	3306.8(1.2)	8735.8(1.2)	31.8(4)
O319	2502.7(1.7)	8114.5(1.4)	4127.0(1.3)	36.8(5)
O320	947.0(1.9)	9255.9(1.3)	4894.3(1.3)	35.5(5)
O402	10907.0(1.9)	1981.9(1.2)	16278.6(1.1)	31.2(4)
O419	6239(4)	5740.3(1.7)	9509.1(1.8)	81.2(9)
O420	4919(3)	7159(2)	10104.6(1.6)	66.7(7)
S118	589.2(6)	1019.5(4)	917.6(4)	27.39(14)
S218	6563.1(6)	2759.6(4)	5611.5(4)	26.51(13)
S318	1145.2(5)	8473.1(4)	4491.0(4)	24.67(13)
S418	5931.9(9)	6818.3(6)	9511.3(5)	49.2(2)

[0210] Tabla 8.2: Longitudes de enlace (Å)

Enlace	Longitud (Å)
C103 - C104	1.342(4)
C104 - C105	1.423(3)
C105 - N106	1.387(3)
C107 - N109	1.368(3)
C107 - O108	1.242(3)
C110 - C111	1.514(3)
C111 - C112	1.533(3)
C112 - C113	1.536(3)
C112 - C115	1.528(3)
C113 - C114	1.518(4)
C115 - C117	1.502(4)
C115 - F116	1.397(3)
C115 - S118	1.837(2)
C121 - C122	1.375(4)
C121 - C125	1.410(3)
C122 - N123	1.333(3)
C125 - C126	1.498(4)
C126 - F127	1.363(3)
C126 - F128	1.355(3)
C203 - C204	1.341(4)
C204 - C205	1.425(3)
C205 - N206	1.376(3)
C207 - N209	1.373(3)
C207 - O208	1.233(3)
C210 - C211	1.525(3)
C211 - C212	1.545(3)
C212 - C213	1.539(3)
C212 - C215	1.536(3)
C213 - C214	1.518(3)
C215 - C217	1.497(3)

C215 - F216	1.408(3)
C215 - S218	1.830(2)
C221 - C222	1.376(4)
C221 - C225	1.413(3)
C222 - N223	1.335(3)
C225 - C226	1.502(4)
C226 - F227	1.362(3)
C303 - C304	1.330(4)
C304 - C305	1.411(3)
C305 - N306	1.378(3)
C307 - N309	1.369(3)
C307 - O308	1.231(3)
C310 - C311	1.507(3)
C311 - C312	1.538(3)
C312 - C313	1.544(4)
C312 - C315	1.530(3)
C313 - C314	1.528(3)
C315 - C317	1.506(3)
C315 - F316	1.396(3)
C315 - S318	1.839(2)
C321 - C322	1.386(4)
C321 - C325	1.411(3)
C322 - N323	1.330(3)
C325 - C326	1.501(4)
C326 - F327	1.344(3)
C326 - F328	1.381(3)
C403 - C404	1.335(4)
C404 - C405	1.437(3)
C405 - N406	1.368(3)
C407 - N409	1.360(4)
C410 - C411	1.546(5)
C410 - C511	1.453(7)
C411 - C412	1.539(6)
C412 - C413	1.533(6)
C412 - C415	1.544(5)

C413 - C414	1.527(6)
C415 - C417	1.501(5)
C415 - C512	1.762(7)
C415 - F416	1.402(4)
C415 - S418	1.814(4)
C421 - C422	1.385(4)
C421 - C425	1.427(3)
C422 - N423	1.319(3)
C425 - C426	1.498(4)
C426 - F427	1.358(4)
C426 - F428	1.336(3)
C511 - C512	1.530(10)
C512 - C513	1.543(9)
C513 - C514	1.542(8)
F226 - C226	1.365(3)
N101 - C105	1.311(3)
N101 - O102	1.421(3)
N106 - C107	1.373(3)
N109 - C110	1.458(3)
N109 - C114	1.466(3)
N123 - C129	1.446(4)
N123 - N124	1.356(3)
N124 - C125	1.312(3)
N201 - C205	1.309(4)
N201 - O202	1.416(3)
N206 - C207	1.363(3)
N209 - C210	1.474(3)
N209 - C214	1.466(3)
N223 - C229	1.458(3)
N223 - N224	1.354(3)
N224 - C225	1.320(3)
N301 - C305	1.308(4)
N301 - O302	1.409(3)
N306 - C307	1.377(3)
N309 - C310	1.463(3)

N309 - C314	1.460(3)
N323 - C329	1.458(3)
N323 - N324	1.358(3)
N324 - C325	1.334(3)
N401 - C405	1.312(3)
N401 - O402	1.420(2)
N406 - C407	1.353(4)
N409 - C410	1.466(3)
N409 - C414	1.592(5)
N409 - C514	1.612(8)
N423 - C429	1.463(3)
N423 - N424	1.350(3)
N424 - C425	1.312(4)
O08A - C407	1.373(5)
O08B - C407	1.285(5)
O102 - C103	1.343(3)
O202 - C203	1.348(4)
O302 - C303	1.336(3)
O402 - C403	1.344(3)
S118 - C121	1.734(2)
S118 - O119	1.437(2)
S118 - O120	1.4254(19)
S218 - C221	1.741(2)
S218 - O219	1.430(2)
S218 - O220	1.437(2)
S318 - C321	1.731(2)
S318 - O319	1.4313(18)
S318 - O320	1.440(2)
S418 - C421	1.733(3)
S418 - O419	1.434(2)
S418 - O420	1.425(3)

[0211] Tabla 8.3: Ángulos de enlace (°)

Átomos	Ángulo (°)
C103 - C104 - C105	103.7(2)
C103 - O102 - N101	108.49(19)
C104 - C103 - O102	110.8(2)
C105 - N101 - O102	104.47(18)
C107 - N106 - C105	123.48(18)
C107 - N109 - C110	122.1(2)
C107 - N109 - C114	116.98(18)
C110 - C111 - C112	111.1(2)
C110 - N109 - C114	114.74(17)
C111 - C112 - C113	107.70(17)
C112 - C115 - S118	109.59(17)
C114 - C113 - C112	110.5(2)
C115 - C112 - C111	111.27(19)
C115 - C112 - C113	113.9(2)
C117 - C115 - C112	115.95(18)
C117 - C115 - S118	111.79(18)
C121 - C125 - C126	129.5(2)
C121 - S118 - C115	103.48(11)
C122 - C121 - C125	105.4(2)
C122 - C121 - S118	123.85(16)
C122 - N123 - C129	127.7(2)
C122 - N123 - N124	112.2(2)
C125 - C121 - S118	130.1(2)
C125 - N124 - N123	105.70(18)
C203 - C204 - C205	103.2(2)
C203 - O202 - N201	107.0(2)
C204 - C203 - O202	112.0(2)
C205 - N201 - O202	105.91(19)
C207 - N206 - C205	123.67(19)
C207 - N209 - C210	121.65(19)
C207 - N209 - C214	115.56(18)
C210 - C211 - C212	110.58(18)

C212 - C215 - S218	108.68(16)
C213 - C212 - C211	106.95(19)
C214 - C213 - C212	110.21(19)
C214 - N209 - C210	113.60(19)
C215 - C212 - C211	114.70(17)
C215 - C212 - C213	111.29(18)
C217 - C215 - C212	117.6(2)
C217 - C215 - S218	111.06(14)
C221 - C225 - C226	130.4(2)
C221 - S218 - C215	107.49(11)
C222 - C221 - C225	104.6(2)
C222 - C221 - S218	126.43(16)
C222 - N223 - C229	128.4(2)
C222 - N223 - N224	112.2(2)
C225 - C221 - S218	128.8(2)
C225 - N224 - N223	105.24(17)
C303 - C304 - C305	104.4(3)
C303 - O302 - N301	107.9(2)
C304 - C303 - O302	110.9(2)
C305 - N301 - O302	105.31(18)
C305 - N306 - C307	122.68(19)
C307 - N309 - C310	115.73(18)
C307 - N309 - C314	123.8(2)
C310 - C311 - C312	110.5(2)
C311 - C312 - C313	108.02(18)
C311 - C312 - C315	110.9(2)
C312 - C315 - S318	109.32(16)
C314 - C313 - C312	110.34(18)
C314 - N309 - C310	113.31(18)
C315 - C312 - C313	114.75(18)
C317 - C315 - C312	117.1(2)
C317 - C315 - S318	111.84(14)
C321 - C325 - C326	129.6(2)
C321 - S318 - C315	104.54(11)
C322 - C321 - C325	104.8(2)

C322 - C321 - S318	126.23(16)
C322 - N323 - C329	127.9(2)
C322 - N323 - N324	113.3(2)
C325 - C321 - S318	128.9(2)
C325 - N324 - N323	104.37(17)
C403 - C404 - C405	104.3(2)
C403 - O402 - N401	108.00(18)
C404 - C403 - O402	111.05(19)
C405 - N401 - O402	105.70(17)
C407 - N406 - C405	123.9(2)
C407 - N409 - C410	121.8(3)
C407 - N409 - C414	115.7(3)
C407 - N409 - C514	111.5(3)
C410 - C511 - C512	110.9(6)
C410 - N409 - C414	110.9(2)
C410 - N409 - C514	109.2(3)
C411 - C412 - C415	111.0(3)
C412 - C411 - C410	110.7(3)
C412 - C415 - C512	38.7(3)
C412 - C415 - S418	124.4(3)
C413 - C412 - C411	107.6(3)
C413 - C412 - C415	112.3(4)
C413 - C414 - N409	109.7(3)
C414 - C413 - C412	108.9(4)
C414 - N409 - C514	79.9(3)
C417 - C415 - C412	105.2(3)
C417 - C415 - C512	131.5(3)
C417 - C415 - S418	111.1(2)
C421 - C425 - C426	128.7(2)
C421 - S418 - C415	106.81(14)
C422 - C421 - C425	103.8(2)
C422 - C421 - S418	124.58(18)
C422 - N423 - C429	128.2(2)
C422 - N423 - N424	113.0(2)
C425 - C421 - S418	131.5(2)

C425 - N424 - N423	105.35(18)
C511 - C410 - C411	34.2(3)
C511 - C410 - N409	106.9(3)
C511 - C512 - C415	101.7(5)
C511 - C512 - C513	107.9(6)
C512 - C415 - S418	86.2(3)
C512 - C513 - C514	107.9(6)
C513 - C512 - C415	111.0(5)
C513 - C514 - N409	105.5(5)
F116 - C115 - C112	108.8(2)
F116 - C115 - C117	108.1(2)
F116 - C115 - S118	101.65(13)
F127 - C126 - C125	109.2(2)
F128 - C126 - C125	109.7(2)
F128 - C126 - F127	106.02(19)
F216 - C215 - C212	107.20(16)
F216 - C215 - C217	108.51(18)
F216 - C215 - S218	102.66(16)
F226 - C226 - C225	108.8(2)
F227 - C226 - C225	109.7(2)
F227 - C226 - F226	105.21(17)
F316 - C315 - C312	108.03(16)
F316 - C315 - C317	107.6(2)
F316 - C315 - S318	101.74(14)
F327 - C326 - C325	110.3(2)
F327 - C326 - F328	104.01(19)
F328 - C326 - C325	108.02(19)
F416 - C415 - C412	103.2(3)
F416 - C415 - C417	108.2(3)
F416 - C415 - C512	111.0(3)
F416 - C415 - S418	103.59(19)
F427 - C426 - C425	109.3(2)
F428 - C426 - C425	109.8(3)
F428 - C426 - F427	104.2(2)
N101 - C105 - C104	112.5(2)

N101 - C105 - N106	117.68(19)
N106 - C105 - C104	129.8(2)
N109 - C107 - N106	116.53(18)
N109 - C110 - C111	111.5(2)
N109 - C114 - C113	111.6(2)
N123 - C122 - C121	106.4(2)
N124 - C125 - C121	110.3(2)
N124 - C125 - C126	120.18(19)
N124 - N123 - C129	119.95(19)
N201 - C205 - C204	111.9(2)
N201 - C205 - N206	119.0(2)
N206 - C205 - C204	129.1(3)
N206 - C207 - N209	116.46(19)
N209 - C210 - C211	111.57(19)
N209 - C214 - C213	109.70(19)
N223 - C222 - C221	107.0(2)
N224 - C225 - C221	110.9(2)
N224 - C225 - C226	118.70(19)
N224 - N223 - C229	119.39(18)
N301 - C305 - C304	111.4(2)
N301 - C305 - N306	118.4(2)
N306 - C305 - C304	130.2(3)
N309 - C307 - N306	116.68(19)
N309 - C310 - C311	110.49(19)
N309 - C314 - C313	111.4(2)
N323 - C322 - C321	106.5(2)
N324 - C325 - C321	111.0(2)
N324 - C325 - C326	119.38(19)
N324 - N323 - C329	118.82(17)
N401 - C405 - C404	110.90(19)
N401 - C405 - N406	118.46(19)
N406 - C405 - C404	130.6(2)
N406 - C407 - N409	118.6(3)
N406 - C407 - O08A	115.3(3)
N409 - C407 - O08A	121.5(3)

N409 - C410 - C411	109.7(3)
N423 - C422 - C421	107.1(2)
N424 - C425 - C421	110.8(2)
N424 - C425 - C426	120.5(2)
N424 - N423 - C429	118.85(18)
O08B - C407 - N406	116.7(3)
O08B - C407 - N409	118.7(3)
O08B - C407 - O08A	45.7(3)
O108 - C107 - N106	121.79(19)
O108 - C107 - N109	121.6(2)
O119 - S118 - C115	107.01(11)
O119 - S118 - C121	109.76(11)
O120 - S118 - C115	107.86(10)
O120 - S118 - C121	108.18(12)
O120 - S118 - O119	119.38(12)
O208 - C207 - N206	121.6(2)
O208 - C207 - N209	121.8(2)
O219 - S218 - C215	106.45(10)
O219 - S218 - C221	107.25(12)
O219 - S218 - O220	120.20(12)
O220 - S218 - C215	106.69(11)
O220 - S218 - C221	108.18(10)
O308 - C307 - N306	121.3(2)
O308 - C307 - N309	121.9(2)
O319 - S318 - C315	106.77(10)
O319 - S318 - C321	108.72(12)
O319 - S318 - O320	119.66(12)
O320 - S318 - C315	107.48(11)
O320 - S318 - C321	108.63(11)
O419 - S418 - C415	104.37(17)
O419 - S418 - C421	107.13(15)
O420 - S418 - C415	107.69(17)
O420 - S418 - C421	107.89(13)
O420 - S418 - O419	122.07(17)

[0212] Tabla 8.4: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Etiqueta	x	y	z	U(eq)
H10B	-4684.0	7569.0	-6401.0	53.0
H10C	-4337.0	6754.0	-4724.0	41.0
H10D	-815.0	4508.0	-4152.0	26.0
H11A	369.0	3549.0	-3192.0	35.0
H11B	-533.0	2718.0	-2590.0	35.0
H11C	1460.0	3353.0	-1877.0	32.0
H11D	1696.0	2144.0	-1848.0	32.0
H11E	-267.0	1921.0	-862.0	29.0
H11F	-1407.0	3309.0	-308.0	36.0
H11G	-431.0	4064.0	-937.0	36.0
H11H	-2527.0	3464.0	-1598.0	39.0
H11I	-2667.0	4686.0	-1690.0	39.0
H11J	1227.0	3097.0	355.0	55.0
H11K	2291.0	3143.0	-471.0	55.0
H11L	2776.0	2204.0	535.0	55.0
H12A	3476.0	957.0	3593.0	61.0
H12B	1464.0	1399.0	2460.0	32.0
H12C	5033.0	353.0	3350.0	61.0
H12D	2897.0	-1066.0	916.0	38.0
H12E	4092.0	-365.0	4065.0	61.0
H20B	386.0	9144.0	-1333.0	48.0
H20C	688.0	8454.0	336.0	41.0
H20D	3171.0	5570.0	1145.0	37.0
H21A	4748.0	5565.0	2771.0	31.0
H21B	4620.0	4932.0	2159.0	31.0
H21C	5867.0	3668.0	3586.0	31.0
H21D	4460.0	3366.0	3467.0	31.0
H21E	4577.0	4614.0	4499.0	25.0
H21F	2210.0	3941.0	4217.0	31.0
H21G	2164.0	4538.0	4889.0	31.0
H21H	1073.0	5876.0	3459.0	33.0

H21I	2490.0	6131.0	3632.0	33.0
H21J	5128.0	1730.0	4865.0	40.0
H21K	3509.0	2062.0	5170.0	40.0
H21L	4782.0	1331.0	5927.0	40.0
H22A	6341.0	1463.0	9267.0	61.0
H22B	5946.0	2657.0	7530.0	38.0
H22C	7919.0	606.0	9467.0	61.0
H22D	8559.0	405.0	5912.0	33.0
H22E	6552.0	184.0	9502.0	61.0
H30B	6667.0	1893.0	11743.0	57.0
H30C	6270.0	2491.0	10101.0	50.0
H30D	3562.0	5274.0	9251.0	35.0
H31A	3575.0	3876.0	7364.0	37.0
H31B	4368.0	4778.0	6737.0	37.0
H31C	1320.0	5187.0	6828.0	35.0
H31D	2242.0	5063.0	5981.0	35.0
H31E	2933.0	6673.0	5722.0	27.0
H31F	1943.0	7724.0	6599.0	31.0
H31G	1095.0	6846.0	7192.0	31.0
H31H	4165.0	6386.0	7167.0	33.0
H31I	3205.0	6440.0	8018.0	33.0
H31J	-770.0	7999.0	6022.0	44.0
H31K	-861.0	6794.0	6204.0	44.0
H31L	-1427.0	7814.0	5246.0	44.0
H32A	-1452.0	8350.0	1752.0	43.0
H32B	416.0	7925.0	2972.0	29.0
H32C	-2186.0	9660.0	1266.0	43.0
H32D	-1160.0	10895.0	4060.0	33.0
H32E	-3040.0	8883.0	2006.0	43.0
H40B	11725.0	391.0	16396.0	35.0
H40C	11129.0	1092.0	14762.0	31.0
H40D	9326.0	4161.0	13954.0	28.0
H41A	8627.0	6302.0	8818.0	106.0
H41B	9648.0	6730.0	9217.0	106.0
H41C	8391.0	7603.0	8483.0	106.0

H42B	6316.0	6871.0	7619.0	37.0
H42C	5722.0	7979.0	5895.0	54.0
H42D	3962.0	9169.0	9228.0	53.0
H42E	5357.0	9288.0	5589.0	54.0
H42F	4086.0	8725.0	5779.0	54.0

[0213] Tabla 8.5: Enlaces de hidrógeno con longitudes de enlace (Å) y ángulos (grados °)

D ---- H A	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D...A)	Ángulo (D-H...A)
N106 - H10D ... N401	0.8800	2.3300	3.108(3)	148.00
N206 - H20D ... N301	0.8800	2.1300	2.959(3)	157.00
N306 - H30D ... N201	0.8800	2.1700	3.008(3)	159.00
C103 - H10B ... N124	0.9500	2.4700	3.341(4)	153.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.3800	2.814(3)	107.00
C110 - H11A ... O402	0.9900	2.5500	2.971(3)	106.00
C110 - H11A ... N106	0.9900	2.4100	2.761(3)	100.00
C110 - H11A ... N401	0.9900	2.5400	3.212(3)	125.00
C110 - H11B ... O402	0.9900	2.5600	2.971(3)	105.00
C111 - H11D ... F116	0.9900	2.3900	2.756(3)	101.00
C113 - H11F ... O120	0.9900	2.5000	3.220(3)	129.00
C114 - H11I ... O108	0.9900	2.3500	2.736(3)	102.00
C122 - H12B ... O08A	0.9500	2.2900	3.180(5)	155.00
C122 - H12B ... O08B	0.9500	2.2400	3.086(5)	147.00
C126 - H12D ... O119	1.0000	2.5700	3.306(4)	131.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.5500	3.334(4)	141.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.4300	2.824(3)	105.00

C210 - H21B ... N206	0.9900	2.5100	2.877(3)	101.00
C211 - H21C ... O220	0.9900	2.5900	3.273(3)	126.00
C212 - H21E ... O219	1.0000	2.4500	2.974(3)	112.00
C213 - H21G ... F216	0.9900	2.3900	2.782(3)	103.00
C229 - H22A ... O308	0.9800	2.3900	3.300(3)	155.00
C222 - H22B ... O308	0.9500	2.5200	3.274(3)	137.00
C226 - H22D ... F328	1.0000	2.5200	3.109(3)	117.00
C226 - H22D ... O220	1.0000	2.3400	3.077(3)	129.00
C303 - H30B ... N324	0.9500	2.4400	3.354(3)	161.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.4200	2.812(3)	105.00
C310 - H31A ... O308	0.9900	2.3100	2.668(3)	100.00
C311 - H31D ... F316	0.9900	2.3200	2.692(3)	101.00
C312 - H31E ... O319	1.0000	2.4900	3.040(3)	114.00
C314 - H31I ... O202	0.9900	2.5000	3.364(3)	145.00
C314 - H31I ... N306	0.9900	2.5100	2.892(3)	102.00
C317 - H31J ... F226	0.9800	2.4900	3.342(3)	146.00
C329 - H32A ... O208	0.9800	2.4400	3.334(3)	151.00
C322 - H32B ... O208	0.9500	2.4700	3.246(3)	138.00
C326 - H32D ... O08A	1.0000	2.3700	3.207(5)	140.00
C326 - H32D ... O320	1.0000	2.5200	3.050(3)	113.00
C404 - H40C ... O08A	0.9500	2.2800	2.728(4)	108.00
C404 - H40C ... O08B	0.9500	2.4800	2.838(4)	102.00
C404 - H40C ... O320	0.9500	2.5200	3.300(3)	139.00
C422 - H42B ... O108	0.9500	2.4000	3.222(3)	144.00
C426 - H42D ... O420	1.0000	2.4600	3.194(4)	130.00

[0214] La representación de las estructuras cristalinas se da en las Figuras 14 y 15; las figuras se generaron con el programa PLATON (Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* 2003 36, 7-13) para ambas estructuras.

[0215] La molécula de **I-491** contiene un átomo de azufre que permite determinar la configuración absoluta, haciendo uso de una recopilación de datos de alta resolución (realizada a baja temperatura). El parámetro Flack x se calcula con base en el método de dispersión anómala. Da la estructura absoluta, siempre que se alcance una desviación estándar estimada suficiente. Según la teoría, los valores esperados del parámetro x de Flack son 0 para la estructura correcta (dentro de 3 esd.s) y +1 para la estructura absoluta invertida (Flack, H. D., Bernadinelli, G. *Acta.*

Cryst. **1999** A55, 908-915). Los resultados son los siguientes: Considerando la configuración C115: R; C215: R ; C315: R ; C415: R; el parámetro Flack es 0.003 (13), lo que demostró sin ambigüedades esta configuración absoluta para **I-491** Form D.

[0216] Se produjo un patrón de difracción simulado a partir de la estructura cristalina de la Forma D determinada experimentalmente a baja temperatura (Figura 16). Un patrón de difracción de polvo experimental se puede comparar con uno de estos patrones teóricos para demostrar la naturaleza de la estructura cristalina. Las diferencias menores (si las hay) pueden explicarse por orientaciones preferenciales en el polvo.

[0217] Se determinó una estructura cristalina polimórfica de **I-491** Forma D mediante difracción de rayos X de cristal único, lo que permitió la generación de patrones de polvo de referencia.

Ejemplo 9. Ensayo de activación de miosina

[0218] Se evaluó la capacidad de los agentes de moléculas pequeñas para activar la actividad enzimática de la miosina cardíaca bovina mediante un ensayo bioquímico que acopla la liberación de ADP (difosfato de adenosina) de la miosina cardíaca a un sistema de acoplamiento enzimático que consta de piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa (PK/LDH) y monitorizando la disminución de la absorbancia de NADH (a 340 nm) en función del tiempo. PK convierte ADP en ATP (trifosfato de adenosina) al convertir PEP (fosfoenolpiruvato) en piruvato. Luego, el piruvato se convierte en lactato mediante LDH al convertir NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina) en NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado). La fuente de miosina cardíaca procedía de corazón bovino en forma de miofibrillas sin piel. Antes de probar los agentes de molécula pequeña, se evaluaron las miofibrillas bovinas para determinar su capacidad de respuesta al calcio y se eligió la concentración de calcio que alcanza un 50% (pCa_{50} o $pCa = \sim 6$) o $<5\%$ ($pCa = 10$) de activación del sistema de miofibrillas como condición final para evaluar la actividad de activación de los agentes de molécula pequeña. Toda la actividad enzimática se midió en una solución tamponada que contenía PIPES 12 mM (ácido piperazina-N, N'-bis (2-etanosulfónico), cloruro de magnesio 2 mM a pH 6,8 (tampón PM12). Las condiciones finales del ensayo fueron 1 mg/ml de miofibrillas cardíacas bovinas,

PK/LDH 0,4 mM, ATP 50 uM, BSA (albúmina sérica bovina) 0,1 mg/ml, antiespumante 10 ppm, BME 2 mM, NADH 0,5 mM, PEP 1,5 mM a la concentración de calcio libre deseada requerida para lograr 50% o <5% de activación de las miofibrillas.

[0219] Se creó una serie de diluciones de compuesto en DMSO de manera que la concentración final deseada de compuesto se lograría en un volumen de 100 µl con una concentración fija de DMSO de 3,3% (v/v). Normalmente, se añadió 1 µl de la serie de diluciones a una placa de 384 pocillos para lograr una respuesta a la dosis de 10 puntos. Tras la adición de 14 µL de una solución que contenía miofibrillas cardíacas bovinas, PK/LDH y una solución de calcio (que logró la activación deseada), se inició la reacción enzimática con la adición de 15 µL de una solución que contenía ATP, PEP y NADH. Se siguió el progreso de la reacción en un lector de placas PerkinElmer Envision a temperatura ambiente usando placas de fondo transparentes. El lector de placas se configuró para leer la absorbancia a 340 nm en modo cinético durante 15 minutos. Los datos se registraron como la pendiente de la respuesta de absorbancia al tiempo. Las pendientes de la respuesta de absorbancia en función del tiempo se normalizaron a pendientes en la placa que contenía DMSO. A continuación, se representó gráficamente esta velocidad normalizada en función de la concentración de moléculas pequeñas y los datos se ajustaron a un ajuste de cuatro parámetros utilizando EXCEL XLfit. La concentración a la que la respuesta total aumenta en un veinte o cincuenta por ciento se reporta como AC₂₀ o AC₅₀. Cualquier agente que no logró el porcentaje de activación correspondiente a la concentración más alta probada se informa como un AC₂₀ o AC₅₀ mayor que la concentración más alta probada (es decir, AC₅₀ > 50 uM).

[0220] Tabla 9. Activación de la miosina de compuestos seleccionados^a

Compuesto I-491	Activación de miosina
Forma A	+++

^a +++ representa un valor de activación de miosina AC₂₀ < 2 µM; ++ representa el valor de activación de miosina AC₂₀ de 2 µM a 5 µM; + representa el valor de activación de miosina AC₂₀ > 5 µM.

Ejemplo 10. Ensayo de contractilidad de cardiomiocitos.

[0221] La contractilidad de los miocitos ventriculares de ratas adultas se determina mediante la detección de bordes con un sistema de contractilidad IonOptix. Se colocan alícuotas de miocitos en tampón Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 3,7 mM, MgCl₂ 0,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, HEPES 4 mM, glucosa 11 mM) en una cámara de perfusión (Serie 20 RC-27NE; Warner Instruments), se dejan reposar adherir al cubreobjetos y luego perfundir con tampón Tyrode a 37 °C. Los miocitos se estimulan en fila a 1Hz y 10V. Solo los miocitos con estrías claras, en reposo antes de la estimulación, con una longitud celular de 120-180 micrones, un acortamiento fraccional basal igual al 3-8% de la longitud celular y una velocidad de contracción superior a 100 micrones por segundo se utilizan para los experimentos de contractilidad. Para determinar la respuesta a los compuestos, los miocitos se perfunden primero durante 60 segundos con tampón de Tyrode seguido de 5 minutos de compuesto y un lavado de 140 segundos con tampón de Tyrode. Los datos se registran continuamente mediante el software IonOptix. Los datos de contractilidad se analizan mediante el software Ionwizard (IonOptix). Para cada célula, se promediaron 10-20 transitorios de contractilidad y se compararon en condiciones basales (sin compuesto) y tratadas con compuesto. La actividad del compuesto se mide por los efectos sobre el acortamiento fraccional (FS), donde el acortamiento fraccional es la proporción de la longitud máxima de la célula en la contracción dividida por la longitud de la célula basal normalizada al 100% para una célula no tratada.

[0222] **Tabla 10.** Activación de la contracción de cardiomiocitos por compuestos seleccionados^a

Compuesto I-491	Actividad a 10 uM	Actividad a 3,0 uM	Actividad a 1,0 uM
Forma A		++	+

^a + representa la activación de acortamiento fraccional <20% sobre el valor basal.

++ representa valores de activación de acortamiento fraccional del 20% al 50% sobre el valor basal. +++ representa valores de activación de acortamiento fraccional superiores al 50% sobre el valor basal.

[0223] Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en el presente documento se incorpora como referencia en su totalidad en la misma medida que si cada referencia se incorporase individualmente como referencia. Cuando existe un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en este documento, prevalecerá la presente solicitud.

EQUIVALENTES Y ALCANCE

[0224] En las reivindicaciones los artículos tales como "uno", "una" y "el" pueden significar uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o de otra manera sea evidente a partir del contexto. Reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o de otra manera son relevantes para un determinado producto o proceso a menos que se indique lo contrario o de otro modo sea evidente a partir del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplea en, o de otra manera es relevante con un producto o proceso dado. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o de otra manera son relevantes con un producto o proceso dado.

[0225] Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introduce en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que depende de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones que se encuentran en cualquier otra reivindicación que depende de la misma reivindicación inicial. Donde están presentes elementos como listas, *ej.*, en formato de grupo Markush, también se divulga cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento(s) se puede quitar del grupo. Se debe entender que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se conocen como que comprenden

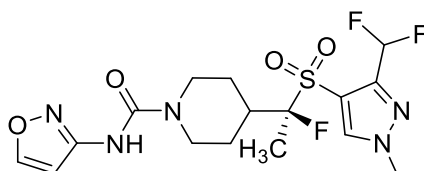
elementos particulares y/o características, determinadas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten o constan esencialmente de este tipo de elementos y/o características. Para efectos de simplicidad, estas modalidades no han sido expresamente establecidas *in haec verba* en el presente documento. También se observa que los términos "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan intervalos, se incluyen los extremos. Además, a menos que se indique lo contrario o de otro modo sea evidente por el contexto y la comprensión de una persona con experiencia común en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o sub-intervalo dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la divulgación, al décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0226] Esta solicitud se refiere a diversas patentes presentadas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de diarios, y otras publicaciones, todas incorporadas en este documento como referencia. Si existe un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente especificación, la especificación debe controlar. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que cae dentro de la técnica anterior puede ser excluida explícitamente de una o más de las reivindicaciones. Puesto que tales modalidades se consideran conocidas por un experto normal en la técnica, se pueden excluir incluso si la exclusión no se expone explícitamente en el presente documento. Cualquier modalidad particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier razón, ya sea que esté o no relacionada con la existencia de la técnica anterior.

[0227] Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que una experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas en este documento. El alcance de las presentes modalidades descritas en este documento no pretende ser limitado a la descripción anterior, sino más bien es como se expone en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que varios cambios y modificaciones a esta descripción se pueden hacer sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

CLÁUSULAS

1. Una composición que comprende un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



en donde el polimorfo es la **Forma A**.

2. La composición de la cláusula 1, en donde el polimorfo tiene una pureza quiral de al menos el 99,9%.
3. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 2, en donde el polimorfo se caracteriza por al menos uno de:
 - a. un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° y seleccionados entre 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17, 72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 y 28,04 grados; o
 - b. un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 181-200 °C.
4. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 y 26,58 grados.

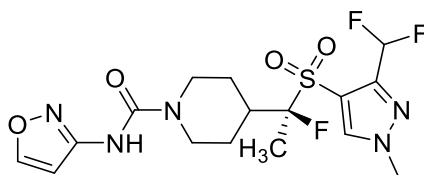
5. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 y 26,58 grados.
6. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 15,78, 16,08 y 23,78 grados.
7. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 15,78, 16,08 y 26,58 grados.
8. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 17,72, 23,78 y 26,58 grados.
9. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1A.
10. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1B.

11. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80 grados.
12. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° a 24,40 a 24,80 grados.
13. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° en cada uno de 0 a 6,00, 11,40 a 12,60 y 24,40 a 24,80 grados.
14. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° a 11,40 a 12,60 grados.
15. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 14, en donde el polimorfo se caracteriza por un inicio de fusión de aproximadamente 181 °C.
16. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 15, en donde el polimorfo se caracteriza por un punto de fusión de 191 °C $\pm$ 2 °C.
17. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 16, en donde el polimorfo se caracteriza por un termograma DSC esencialmente igual al que se muestra en la Figura 2.

18. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 17, en donde el polimorfo tiene un sistema cristalino triclinico y un grupo espacial de P1.
19. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 18, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 6,403 \text{ \AA}$, $b = 11,343 \text{ \AA}$, $c = 13,507 \text{ \AA}$, $\alpha = 81,91^\circ$, $\beta = 85,73^\circ$ y $\gamma = 85,18^\circ$.
20. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 19, en donde la composición está sustancialmente libre de otras formas de **I-491**.
21. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 20, en donde la composición está sustancialmente libre de la **Forma D** de **I-491**.
22. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 21, en donde la composición está sustancialmente libre de **I-491** amorfo.
23. Una composición que comprende la **Forma A** de **I-491**, en donde la composición es mayor o igual al 99,5% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
24. Una composición que comprende la **Forma A** de **I-491**, en donde la relación molar entre la cantidad de **Forma A** de **I-491** y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 80:20.
25. La composición de la cláusula 24, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10.

26. La composición de cualquiera de las cláusulas 24-25, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A de I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5.
27. La composición de cualquiera de las cláusulas 24-26, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A de I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1.
28. La composición de cualquiera de las cláusulas 24-27, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A de I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99,5:0,5.
29. Una composición que comprende la **Forma A de I-491** y la **Forma D de I-491**, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A de I-491** a la **Forma D de I-491** es igual o superior a 80:20.
30. La composición de la cláusula 29, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A de I-491** a la **Forma D de I-491** es igual o superior a 90:10.
31. La composición de cualquiera de las cláusulas 29-30, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A de I-491** a la **Forma D de I-491** es igual o superior a 95:5.
32. La composición de cualquiera de las cláusulas 29-31, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A de I-491** a la **Forma D de I-491** es igual o superior a 99:1.
33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la composición de cualquiera de las cláusulas 1 a 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34. Un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

35. El polimorfo de la cláusula 34, en donde el polimorfo tiene una pureza quiral de al menos el 99,9%.

36. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 35, caracterizado por al menos uno de:

a. un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° y seleccionados entre 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 y 28,74 grados; o

b. un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 170-185 °C.

37. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 15,42, 16,28, 19,02, 20,70 y 26,88 grados.

38. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 15,42, 20,70 y 26,88 grados.

39. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,88, 10,20, 20,70 y 26,88 grados.
40. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,32, 7,88, 10,20 y 18,48 grados.
41. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,32, 16,28 y 26,88 grados.
42. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 7,88, 15,42, 17,70 y 21,56 grados.
43. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 42, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 6A.
44. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 42, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 6B.

45. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 44, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados.
46. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 44, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 0 a 6,80 grados.
47. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 44, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados.
48. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 47, caracterizado por un inicio de fusión de aproximadamente 170 $^\circ\text{C}$.
49. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 48, caracterizado por un punto de fusión de 178 $^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
50. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 49, caracterizado por una segunda endotermia a aproximadamente 185-200 $^\circ\text{C}$.
51. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 50, caracterizado por un segundo punto de fusión de 192,7 $^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
52. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 51, caracterizado por un termograma DSC esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 4.

53. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 52, en donde el polimorfo tiene un sistema de cristal triclinico y un grupo espacial de P1.
54. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 53, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 11,926 \text{ \AA}$, $b = 13,239 \text{ \AA}$, $c = 13,511 \text{ \AA}$, $\alpha = 65,40^\circ$, $\beta = 80,08^\circ$ y $\gamma = 89,18^\circ$.
55. Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 54, en donde la composición está sustancialmente libre de otras formas de **I-491**.
56. Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 55, en donde la composición está sustancialmente libre de la **Forma A** y/o **D** de **I-491**.
57. Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 56, en donde la composición está sustancialmente libre de **I-491** amorfo.
58. Una composición que comprende la **Forma B** de **I-491**, en donde la composición es mayor o igual al 99,5% en peso de la **Forma B** de **I-491**.
59. Una composición que comprende la **Forma B** de **I-491**, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 80:20.
60. La composición de la cláusula 59, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10.

61. La composición de cualquiera de las cláusulas 59-60, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5.
62. La composición de cualquiera de las cláusulas 59-61, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1.
63. La composición de cualquiera de las cláusulas 59-62, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99,5:0,5.
64. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34 a 54 o una composición de cualquiera de las cláusulas 55 a 63, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
65. Una composición farmacéutica, que comprende:
- a. La **Forma A** de **I-491**; y
 - b. uno o más diluyentes.
66. La composición farmacéutica de la cláusula 65, que comprende además:
- a. La **Forma A** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes; y
 - c. Un desintegrante.
67. La composición farmacéutica de la cláusula 66, que comprende además:
- a. La **Forma A** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes;
 - c. un desintegrante; y
 - d. Un aglutinante.

68. La composición farmacéutica de la cláusula 67, que comprende además:

- a. La **Forma A** de **I-491**;
- b. uno o más diluyentes;
- c. Un desintegrante;
- d. un aglutinante y
- e. un lubricante.

69. La composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 65 a 68, en donde uno o más diluyentes se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa de fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores.

70. La composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 66 a 68, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores.

71. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de las cláusulas 67 a 68, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón (*ej.*, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (*ej.*, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (*ej.*, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y alerce arabogalactano), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores.

72. La composición farmacéutica de la cláusula 68, en donde el lubricante se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.
73. Una composición farmacéutica que comprende la **Forma A** de **I-491**, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.
74. Un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en disfunción sistólica, disfunción diastólica, HFrEF, HFpEF, insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia cardíaca aguda, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las cláusulas 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 33, 64-73 y 113-121.
75. Un método de acuerdo con la cláusula **74**, en donde el polimorfo o la composición farmacéutica se administra en una formulación intravenosa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.
76. Un método para tratar la disfunción sistólica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las cláusulas 1-32 y 55- 63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 33, 64-73 y 113-121.
77. El método de la cláusula 76, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

78. El método de la cláusula 76, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

79. Un método para tratar HFrEF, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las cláusulas 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 33, 64-73 y 113-121.

80. El método de la cláusula 79, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

81. El método de la cláusula 79, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

82. Un método para tratar la miocardiopatía dilatada (DCM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las cláusulas 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 33, 64-73 y 113-121.

83. El método de la cláusula 82, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

84. El método de la cláusula 82, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

85. Un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o síntomas o capacidad de ejercicio reducida debido a disfunción sistólica; junto con terapias destinadas a tratar la insuficiencia cardíaca, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las cláusulas 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las cláusulas 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 33, 64-73 y 113-121.

86. El método de la cláusula 85, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

87. El método de la cláusula 85, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

88. El método de cualquiera de las cláusulas 74 a 87, combinado con terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca al disminuir la estimulación neurohormonal del corazón e intentar prevenir la remodelación cardíaca (ej., inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueadores, antagonistas de los receptores de aldosterona o inhibidores de la endopeptidasa neural).

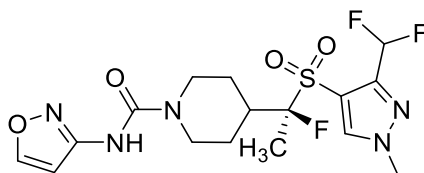
89. El método de cualquiera de las cláusulas 74 a 87, combinado con terapias que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista adrenérgico β dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona).

90. El método de cualquiera de las cláusulas 74 a 87, combinado con terapias que reducen la precarga cardíaca (ej., diuréticos, como furosemida).

91. El método de cualquiera de las cláusulas 74 a 87, combinado con terapias que reducen la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de renina o moduladores de miosina del músculo liso).

92. El método de cualquiera de las cláusulas 74 a 87, en donde dicho compuesto se administra en combinación con un betabloqueador.

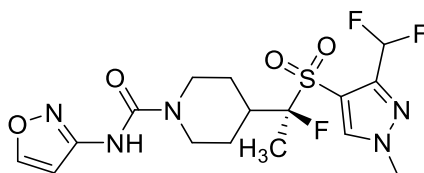
93. Un polimorfo de **I-491**, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**, preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recrystalizar **I-491** en una mezcla de metanol y agua mediante evaporación lenta.
94. Un polimorfo de **I-491**, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**, preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recrystalización de **I-491** en una mezcla de acetonitrilo y agua.
95. El polimorfo de la cláusula 94, en donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura seleccionada de 25 °C a 70 °C.
96. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 94-95, en donde el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.
97. Un polimorfo de **I-491**, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**, preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recrystalización de **I-491** a partir de una suspensión de **I-491** en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, acetato de etilo, metil isobutil cetona, mezcla de etanol y agua, mezcla de metanol y agua y agua.
98. El polimorfo de la cláusula 97, en donde el disolvente es etanol, metanol, acetato de etilo o metil isobutil cetona.
99. El polimorfo de la cláusula 98, en donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura seleccionada de 20 °C a 50 °C.
100. El polimorfo de cualquiera de las cláusulas 98-99, en donde el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.
101. Una composición que comprende un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**, en donde la **Forma A** de **I-491** se caracteriza por un sistema de cristal triclínico y un grupo espacial de P1.

102. La composición de la cláusula 101, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 6,403 \text{ \AA}$, $b = 11,343 \text{ \AA}$, $c = 13,507 \text{ \AA}$, $\alpha = 81,91^\circ$, $\beta = 85,73^\circ$ y $\gamma = 85,18^\circ$.

103. Un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**, donde la **Forma B** de **I-491** se caracteriza por un sistema de cristal triclínico y un grupo espacial de P1.

104. El polimorfo de la cláusula 103, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 11,926 \text{ \AA}$, $b = 13,239 \text{ \AA}$, $c = 13,511 \text{ \AA}$, $\alpha = 65,40^\circ$, $\beta = 80,08^\circ$ y $\gamma = 89,18^\circ$.

105. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 75% en peso de la **Forma A** de **I-491**.

106. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 85% en peso de la **Forma A** de **I-491**.

107. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 90% en peso de la **Forma A** de **I-491**.

108. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 95% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
109. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 98% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
110. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 99% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
111. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 99,5% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
112. La composición de cualquiera de las cláusulas 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 99,9% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
113. Una composición farmacéutica, que comprende:
- a. la **Forma B** de **I-491**; y
 - b. uno o más diluyentes.
114. La composición farmacéutica de la cláusula 113, que comprende además:
- a. **Forma B** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes; y
 - c. Un desintegrante.
115. La composición farmacéutica de la cláusula 114, que comprende además:
- a. **Forma B** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes;
 - c. un desintegrante; y

d. Un aglutinante.

116. La composición farmacéutica de la cláusula 115, que comprende además:

- a. **Forma B de I-491**;
- b. uno o más diluyentes;
- c. un desintegrante;
- d. un aglutinante y
- e. un lubricante.

117. La composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 113 a 116, en donde uno o más diluyentes se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa de fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores.

118. La composición farmacéutica de cualquiera de las cláusulas 114 a 116, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores.

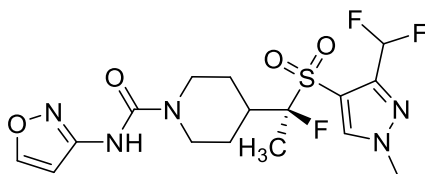
119. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de las cláusulas 115 a 116, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón (ej., almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (ej., goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y alerce arabogalactano), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales

inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores.

120. La composición farmacéutica de la cláusula 116, en donde el lubricante se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.
121. Una composición farmacéutica que comprende la **Forma B** de **I-491**, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición que comprende un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



en donde el polimorfo es la **Forma A**.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el polimorfo tiene una pureza quiral de al menos el 99,9%.

3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el polimorfo se caracteriza por al menos uno de:

- a. un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ y seleccionados entre 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17, 72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 y 28,04 grados; o
- b. un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 181-200 $^\circ\text{C}$.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,2^\circ$ en cada uno de 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 y 26,58 grados.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 y 26,58 grados.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 15,78, 16,08 y 23,78 grados.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 15,78, 16,08 y 26,58 grados.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 6,62, 17,72, 23,78 y 26,58 grados.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1A.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1B.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° en cada uno de 0 a 6,00, 8,00 a 8,90, 11,40 a 12,60, 16,80 a 17,20 y 24,40 a 24,80 grados.

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° a 24,40 a 24,80 grados.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° en cada uno de 0 a 6,00, 11,40 a 12,60 y 24,40 a 24,80 grados.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,05 ° a 11,40 a 12,60 grados.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el polimorfo se caracteriza por un inicio de la fusión de aproximadamente 181 °C.

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el polimorfo se caracteriza por un punto de fusión de 191 °C $\pm$ 2 °C.

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el polimorfo se caracteriza por un termograma DSC esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 2.

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el polimorfo tiene un sistema cristalino triclinico y un grupo espacial de P1.
19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 6,403 \text{ \AA}$, $b = 11,343 \text{ \AA}$, $c = 13,507 \text{ \AA}$, $\alpha = 81,91^\circ$, $\beta = 85,73^\circ$ y $\gamma = 85,18^\circ$.
20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la composición está sustancialmente libre de otras formas de **I-491**.
21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la composición está sustancialmente libre de la **Forma D** de **I-491**.
22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la composición está sustancialmente libre de **I-491** amorfo.
23. Una composición que comprende la **Forma A** de **I-491**, en donde la composición es mayor o igual al 99,5% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
24. Una composición que comprende la **Forma A** de **I-491**, en donde la relación molar entre la cantidad de **Forma A** de **I-491** y la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 80:20.
25. La composición de la reivindicación 24, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 25, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5.

27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1.

28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99,5:0,5.

29. Una composición que comprende la **Forma A** de **I-491** y la **Forma D** de **I-491**, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma A** de **I-491** a la **Forma D** de **I-491** es igual o superior a 80:20.

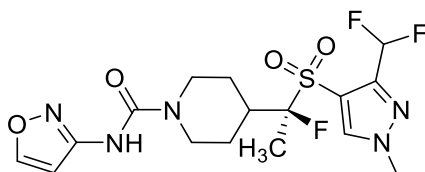
30. La composición de la reivindicación 29, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A** de **I-491** a la **Forma D** de **I-491** es igual o mayor que 90:10.

31. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 29-30, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A** de **I-491** a la **Forma D** de **I-491** es igual o superior a 95:5.

32. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma A** de **I-491** a la **Forma D** de **I-491** es igual o superior a 99:1.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34. Un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

35. El polimorfo de la reivindicación 34, en donde el polimorfo tiene una pureza quiral de al menos el 99,9%.

36. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 35, caracterizado por al menos uno de:

c. un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con patrón de Cu-K α que tiene dos o más picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° y seleccionados entre 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 y 28,74 grados; o

d. un termograma DSC que muestra una endotermia a aproximadamente 170-185 °C.

37. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 15,42, 16,28, 19,02, 20,70 y 26,88 grados.

38. El polimorfo según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 15,42, 20,70 y 26,88 grados.

39. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 7,88, 10,20, 20,70 y 26,88 grados.

40. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 7,32, 7,88, 10,20 y 18,48 grados.

41. El polimorfo según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 7,32, 16,28 y 26,88 grados.

42. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que tiene picos expresados en grados 2-theta $\pm$ 0,2 ° en cada uno de 7,88, 15,42, 17,70 y 21,56 grados.

43. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 6A.

44. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 6B.

45. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α sin picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ en cada uno de 0 a 6,80 y 8,15 a 9,00 grados.

46. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que carece de picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 0 a 6,80 grados.

47. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por irradiación con Cu-K α que carece de picos expresados en grados 2-theta $\pm 0,05^\circ$ a 8,15 a 9,00 grados.

48. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 47, caracterizado por un inicio de la fusión de aproximadamente 170 °C.

49. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 48, caracterizado por un punto de fusión de 178 °C $\pm 2^\circ$ C.

50. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 49, caracterizado por una segunda endotermia a aproximadamente 185-200 °C.

51. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 50, caracterizado por un segundo punto de fusión de $192,7\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

52. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 51, caracterizado por un termograma DSC esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 4.

53. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 52, en donde el polimorfo tiene un sistema de cristal triclinico y un grupo espacial de P1.

54. Polimorfo según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 53, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 11,926\text{ }\text{\AA}$, $b = 13,239\text{ }\text{\AA}$, $c = 13,511\text{ }\text{\AA}$, $\alpha = 65,40^{\circ}$, $\beta = 80,08^{\circ}$ y $\gamma = 89,18^{\circ}$.

55. Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 54, en donde la composición está sustancialmente libre de otras formas de **I-491**.

56. Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 55, en donde la composición está sustancialmente libre de la **Forma A** y/o **D** de **I-491**.

57. Una composición que comprende el polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 56, en donde la composición está sustancialmente libre de **I-491** amorfo.

58. Una composición que comprende la **Forma B** de **I-491**, en donde la composición es mayor o igual al 99,5% en peso de la **Forma B** de **I-491**.

59. Una composición que comprende la **Forma B** de **I-491**, en donde la relación molar de la cantidad de la **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 80:20.

60. La composición de la reivindicación 59, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 90:10.

61. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 60, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 95:5.

62. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 61, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99:1.

63. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 62, en donde la relación molar de la cantidad de **Forma B** de **I-491** a la suma de las cantidades de otras formas es igual o superior a 99,5:0,5.

64. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 54 o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 63, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65. Una composición farmacéutica, que comprende:

- a. La **Forma A** de **I-491**; y
- b. uno o más diluyentes.

66. La composición farmacéutica de la reivindicación 65, que comprende además:

- a. La **Forma A** de **I-491**;
- b. uno o más diluyentes; y
- c. Un desintegrante.

67. La composición farmacéutica de la reivindicación 66, que comprende además:

- a. La **Forma A** de **I-491**;
- b. uno o más diluyentes;
- c. un desintegrante; y
- d. Un aglutinante.

68. La composición farmacéutica de la reivindicación 67, que comprende además:

- a. La **Forma A** de **I-491**;
- b. uno o más diluyentes;
- c. un desintegrante;
- d. un aglutinante y
- e. un lubricante.

69. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68, en donde uno o más diluyentes se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa de fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores.

70. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores.

71. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 68, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón (*ej.*, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (*ej.*, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (*ej.*, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y alerce arabogalactano), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores.

72. La composición farmacéutica de la reivindicación 68, en donde el lubricante se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.

73. Una composición farmacéutica que comprende la **Forma A** de **I-491**, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.

74. Un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en disfunción sistólica, disfunción diastólica, HFrEF, HFpEF, insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia cardíaca aguda, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33, 64-73 y 113-121.

75. Un método de acuerdo con la reivindicación **74**, en donde el polimorfo o la composición farmacéutica se administra en una formulación intravenosa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.

76. Un método para tratar la disfunción sistólica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y 55- 63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33, 64-73 y 113-121.

77. El método de la reivindicación 76, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

78. El método de la reivindicación 76, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

79. Un método para tratar la HFrEF, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y 55- 63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33, 64-73 y 113-121.

80. El método de la reivindicación 79, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

81. El método de la reivindicación 79, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

82. Un método para tratar la miocardiopatía dilatada (DCM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una

composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33, 64-73 y 113-121.

83. El método de la reivindicación 82, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

84. El método de la reivindicación 82, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

85. Un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o síntomas o capacidad de ejercicio reducida debido a disfunción sistólica; junto con terapias destinadas a tratar la insuficiencia cardíaca, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 34-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y 55-63, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 33, 64-73 y 113-121.

86. El método de la reivindicación 85, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**.

87. El método de la reivindicación 85, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**.

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 87, combinado con terapias que retardan la progresión de la insuficiencia cardíaca al disminuir la estimulación neurohormonal del corazón e intentar prevenir la remodelación cardíaca (ej., inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), β -bloqueadores, antagonistas de los receptores de aldosterona o inhibidores de la endopeptidasa neural).

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 87, combinado con terapias que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (ej., agentes

inotrópicos positivos, como el agonista adrenérgico β dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona).

90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 87, combinado con terapias que reducen la precarga cardíaca (ej., diuréticos, como furosemida).

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 87, combinado con terapias que reducen la poscarga (vasodilatadores de cualquier clase, incluidos, entre otros, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de renina o moduladores de miosina del músculo liso).

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 87, en donde dicho compuesto se administra en combinación con un betabloqueador.

93. Un polimorfo de **I-491**, en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**, preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recrystalizar **I-491** en una mezcla de metanol y agua mediante evaporación lenta.

94. Un polimorfo de **I-491**, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**, preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recrystalización de **I-491** en una mezcla de acetonitrilo y agua.

95. El polimorfo según la reivindicación 94, en donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura seleccionada entre 25 °C y 70 °C.

96. El polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 94 a 95, en donde el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.

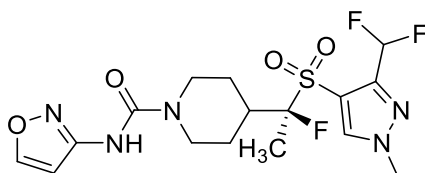
97. Un polimorfo de **I-491**, en donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**, preparado mediante un proceso que comprende las etapas de recristalización de **I-491** a partir de una suspensión de **I-491** en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, acetato de etilo, metil isobutil cetona, mezcla de etanol y agua, mezcla de metanol y agua y agua.

98. El polimorfo de la reivindicación 97, en donde el disolvente es etanol, metanol, acetato de etilo o metil isobutil cetona.

99. El polimorfo de la reivindicación 98, en donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura seleccionada entre 20 °C y 50 °C.

100. El polimorfo según cualquiera de las reivindicaciones 98 a 99, en donde el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.

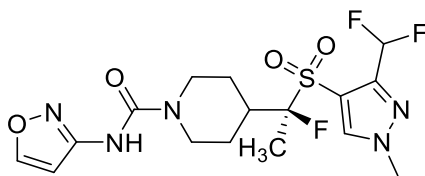
101. Una composición que comprende un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



en donde el polimorfo es la **Forma A** de **I-491**, en donde la **Forma A** de **I-491** se caracteriza por un sistema de cristal triclínico y un grupo espacial de P1.

102. La composición de la reivindicación 101, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 6,403 \text{ \AA}$, $b = 11,343 \text{ \AA}$, $c = 13,507 \text{ \AA}$, $\alpha = 81,91^\circ$, $\beta = 85,73^\circ$ y $\gamma = 85,18^\circ$.

103. Un polimorfo de la Fórmula (**I-491**):



donde el polimorfo es la **Forma B** de **I-491**, donde la **Forma B** de **I-491** se caracteriza por un sistema de cristal triclinico y un grupo espacial de P1.

104. El polimorfo de la reivindicación 103, en donde el polimorfo tiene dimensiones de celda unitaria de $a = 11,926 \text{ \AA}$, $b = 13,239 \text{ \AA}$, $c = 13,511 \text{ \AA}$, $\alpha = 65,40^\circ$, $\beta = 80,08^\circ$ y $\gamma = 89,18^\circ$.
105. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 75% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
106. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 85% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
107. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 90% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
108. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 95% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
109. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 98% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
110. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 99% en peso de la **Forma A** de **I-491**.

111. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 99,5% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
112. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 101-102, en donde la composición comprende más de o igual al 99,9% en peso de la **Forma A** de **I-491**.
113. Una composición farmacéutica, que comprende:
- a. la **Forma B** de **I-491**; y
 - b. uno o más diluyentes.
114. La composición farmacéutica de la reivindicación 113, que comprende además:
- a. la **Forma B** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes; y
 - c. Un desintegrante.
115. La composición farmacéutica de la reivindicación 114, que comprende además:
- a. la **Forma B** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes;
 - c. un desintegrante; y
 - d. un aglutinante.
116. La composición farmacéutica de la reivindicación 115, que comprende además:
- a. la **Forma B** de **I-491**;
 - b. uno o más diluyentes;
 - c. un desintegrante;
 - d. un aglutinante y
 - e. un lubricante.

117. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 113 a 116, en donde uno o más diluyentes se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, lactosa de fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de cualquiera de los diluyentes anteriores.
118. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 114 a 116, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, y mezclas de cualquiera de los desintegrantes anteriores.
119. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de las reivindicaciones 115 a 116, en donde el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en almidón (*ej.*, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (*ej.*, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (*ej.*, goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y alerce arabogalactano), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y mezclas de cualquiera de los aglutinantes anteriores.
120. La composición farmacéutica de la reivindicación 116, en donde el lubricante se selecciona de un grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio,

leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de cualquiera de los lubricantes anteriores.

121. Una composición farmacéutica que comprende la **Forma B** de **I-491**, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención proporciona nuevos polimorfos de (*R*)-4-(1-((3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-fluoroetil)-N-(isoxazol-3-il) piperidina-1-carboxamida (**I-491**) que son útiles para el tratamiento de trastornos cardíacos que incluyen disfunción sistólica, miocardiopatía dilatada (DCM), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reservada (HFrEF) y afecciones asociadas con el lado izquierdo y/o disfunción sistólica del ventrículo derecho o reserva sistólica. Se describe la síntesis y caracterización de los polimorfos, así como los métodos para tratar la disfunción sistólica, DCM, HFrEF y otras formas de enfermedad cardíaca.

