

## FORMAS CRISTALINAS DE MODULADORES DEL CFTR

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 62/886,565, presentada el 14 de agosto de 2019, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos  
5 núm. 63/015,903, presentada el 27 de abril de 2020, cuyas descripciones se incorporan como referencia en su totalidad.

En la presente descripción se describen moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas que contienen esos moduladores, métodos para tratar la fibrosis quística con esos moduladores y composiciones, y procesos para  
10 fabricar los moduladores.

La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética recesiva que afecta aproximadamente a 70,000 niños y adultos en todo el mundo. A pesar de los avances en el tratamiento de la CF, no existe una cura.

En pacientes con CF, las mutaciones en el CFTR expresado endógenamente en el epitelio  
15 respiratorio conducen a una secreción apical de aniones reducida, lo que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a la acumulación excesiva de mucosidad en el pulmón y a las infecciones microbianas que la acompañan y que, en última instancia, provocan la muerte en los pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF típicamente padecen de problemas  
20 gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, dan como resultado la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre las mujeres con fibrosis quística.

El análisis de la secuencia del gen CFTR ha revelado una variedad de mutaciones que provocan enfermedades (Cutting, G. R. y otros (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. y otros (1990) Cell  
25 61:863:870; y Kerem, B-S. y otros (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S y otros (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 2,000 mutaciones en el gen de la CF; actualmente, la base de datos de CFTR2 contiene información sobre solo 412 de estas mutaciones identificadas, con evidencia suficiente para definir 346 mutaciones como causantes de enfermedades. La mutación causante de la enfermedad de mayor  
30 prevalencia es una eliminación de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR, y se denomina comúnmente como la mutación F508del. Esta mutación se produce en aproximadamente muchos de los casos de fibrosis quística y se asocia con la enfermedad grave.

La eliminación del residuo 508 en CFTR evita que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto da como resultado la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico (ER) y el tráfico hacia la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que el observado en células que expresan CFTR de tipo salvaje, es decir, CFTR que no tiene mutaciones. Además del tráfico deteriorado, la mutación F508del da como resultado una apertura del canal defectuosa. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y la apertura defectuosa conducen a un transporte reducido de aniones y fluidos a través del epitelio. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales que son defectuosos debido a la mutación F508del aún son funcionales, aunque menos funcionales que los canales CFTR de tipo salvaje. (Dalemans y otros (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de F508del, otras mutaciones causantes de enfermedades en CFTR que dan como resultado el tráfico, la síntesis y/o la apertura de canales defectuosos podrían regularse positivamente o negativamente para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o la gravedad de la enfermedad.

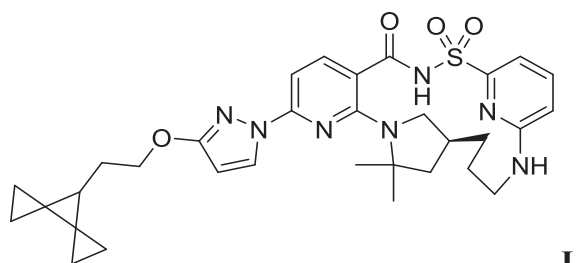
CFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, lo que incluye las células epiteliales secretoras y de absorción, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como también la actividad de otros canales de iones y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal de CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de electrolitos por todo el cuerpo, lo que incluye el tejido respiratorio y digestivo. CFTR se compone de 1480 aminoácidos que codifican una proteína que se compone de una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio polar regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

El transporte de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC (canal de sodio epitelial) y CFTR presente en la membrana apical y la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y los canales de  $\text{Cl}^-$  expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de  $\text{Cl}^-$ , lo que da como resultado un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y los canales de  $\text{K}^+$  de la membrana basolateral en la superficie basolateral y el CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través de CFTR en el lado luminal. Debido a que,

probablemente, el agua nunca se transporta activamente por sí misma, su flujo a través del epitelio depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

Recientemente se han identificado varios compuestos moduladores del CFTR. Sin embargo, todavía se necesitan compuestos que puedan tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por CFTR, y particularmente las formas más graves de estas enfermedades.

Por tanto, un aspecto de la descripción proporciona un compuesto modulador del CFTR (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1<sup>11</sup>,14.0<sup>5</sup>,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (Compuesto **I**) y sales farmacéuticamente aceptables de este. El Compuesto **I** se puede representar con la siguiente estructura:



I.

El Compuesto **I** se describió por primera vez en la publicación PCT núm. WO 2019/161078 (incorporada en la presente descripción como referencia) como un sólido amorfo (forma libre) y como sales amorfas de calcio, sodio y potasio.

Las formas cristalinas son de interés en la industria farmacéutica, donde el control de la(s) forma(s) cristalina(s) del principio activo puede ser conveniente o incluso necesario. Los procesos reproducibles para producir un compuesto con una forma cristalina particular de alta pureza pueden ser convenientes para los compuestos destinados a ser usados en productos farmacéuticos, ya que diferentes formas cristalinas pueden poseer propiedades diferentes. Por ejemplo, las diferentes formas cristalinas pueden poseer propiedades químicas, físicas y/o farmacéuticas diferentes. En algunas modalidades, una o más formas cristalinas descritas en la presente descripción pueden presentar un mayor nivel de pureza, estabilidad química y/o estabilidad física en comparación con las formas producidas en el documento WO 2019/161078. Determinadas formas cristalinas (por ejemplo, forma libre cristalina, sal cristalina, solvato de sal cristalina y formas de hidrato de sal cristalina del Compuesto I (denominadas colectivamente como "formas

cristalinas")) pueden presentar una menor higroscopicidad que las formas producidas en el documento WO 2019/161078. Por tanto, las formas cristalinas de esta descripción pueden proporcionar ventajas durante la fabricación, el almacenamiento y la manipulación de sustancias farmacéuticas sobre las formas amorfas producidas en el documento WO 2019/161078. Por tanto, las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables del Compuesto I pueden ser particularmente útiles para la producción de fármacos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es una forma libre. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma A del Compuesto I (forma libre). En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma B del Compuesto I (forma libre). En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma C del Compuesto I (forma libre). En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma D del Compuesto I (forma libre).

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es un solvato. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es un solvato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es un hidrato. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es un hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma A del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma B del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio con MeOH. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma C del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma D del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma E del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma F. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma G del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma H del hidrato de una sal de calcio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es un hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I es la Forma A del hidrato de una sal de

sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de sodio.

En algunas modalidades, la forma cristalina de Compuesto **I** es la Forma B de una sal de sodio (pura).

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es un hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma A del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de potasio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco.

Otros aspectos de la descripción proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto **I** en cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, cuyas composiciones pueden incluir además al menos un principio farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador. Otros aspectos más de la descripción son métodos para tratar la fibrosis quística, enfermedad mediada por CFTR, que comprende administrar el Compuesto **I** en cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, opcionalmente, como parte de una composición farmacéutica que comprende al menos un componente adicional (tal como un portador o un agente activo adicional), para un sujeto que lo necesita. Un aspecto adicional de la descripción proporciona procesos para fabricar las formas cristalinas del Compuesto **I** descrito en la presente descripción.

Una modalidad proporciona un método para tratar la fibrosis quística, enfermedad mediada por CFTR, que comprende administrar (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1<sup>11</sup>,14.05,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (Compuesto **I**) como una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, solas o en combinación con (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto **II**), y/o *N*-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (Compuesto **III**) o *N*-(2-

(*terc*-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (Compuesto **III-d**).

En determinadas modalidades, el método para tratar la fibrosis quística, enfermedad mediada por CFTR, comprende administrar el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, en combinación con el Compuesto **III** o **III-d** y ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto **IV**).

En algunas modalidades, el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en la misma composición que el Compuesto **II** y el Compuesto **III**. En algunas modalidades, el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en la misma composición que el Compuesto **II** y el Compuesto **III-d**. En algunas modalidades, el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en la misma composición que el Compuesto **III** y el Compuesto **IV**. En algunas modalidades, el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en la misma composición que el Compuesto **III-d** y el Compuesto **IV**.

En algunas modalidades, una composición que comprende el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra conjuntamente con una composición separada que comprende el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III**. En algunas modalidades, una composición que comprende el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra conjuntamente con una composición separada que comprende el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III-d**. En algunas modalidades, una composición que comprende el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra conjuntamente con una composición separada que comprende el Compuesto **III** y el Compuesto **IV**. En algunas modalidades, una composición que comprende el Compuesto **I** en una de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra conjuntamente con una composición separada que comprende el Compuesto **III-d** y el Compuesto **IV**.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La **Figura 1** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.
- La **Figura 2** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.
- 5 La **Figura 3** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.
- La **Figura 4** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma B cristalina(forma libre) del Compuesto **I**.
- La **Figura 5** proporciona un patrón de XRPD de la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.
- 10 La **Figura 6** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 7** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- 15 La **Figura 8** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 9** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 10** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio con MeOH del Compuesto **I**.
- 20 La **Figura 11** proporciona un patrón de XRPD de la Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 12** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- 25 La **Figura 13** proporciona un patrón de XRPD de la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 14** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 15** proporciona un patrón de XRPD de la Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- 30 La **Figura 16** proporciona un patrón de XRPD de la Forma F cristalina del Compuesto **I**.
- La **Figura 17** proporciona un patrón de XRPD de la Forma G cristalina del Compuesto **I**.



La **Figura 18** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 19** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I**.

- 5 La **Figura 20** proporciona un patrón de XRPD de la Forma C cristalino del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 21A y la Figura 21B** proporcionan patrones de XRPD del solvato cristalino de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 21A** representa una muestra húmeda de la Forma A del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 21B** representa una muestra  
10 secada al aire de la Forma B del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 22A y la Figura 22B** proporcionan patrones de XRPD del solvato cristalino de NPA de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 22A** representa una muestra húmeda de la Forma A del solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 22B** representa una muestra  
secada al aire de la Forma B del solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto **I**.

- 15 La **Figura 23A y la Figura 23B** proporcionan patrones de XRPD del solvato cristalino de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 23A** representa una muestra húmeda de la Forma A del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 23B** representa una muestra  
secada al aire de la Forma B del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto **I**.

- La **Figura 24** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A del solvato de acetona de una sal de  
20 calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 25** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 26** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto **I**.

- 25 La **Figura 27** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 28** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto **I**.

- La **Figura 29** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina del solvato de etilenglicol  
30 de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 30** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto **I**.



- La **Figura 31** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 32** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- 5 La **Figura 33** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del solvato de CPME de una sal de calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 34** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
- La **Figura 35** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma A del hidrato de una
- 10 sal de sodio del Compuesto **I**.
- La **Figura 36** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I**.
- La **Figura 37** proporciona un patrón de XRPD de la Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
- 15 La **Figura 38** proporciona un patrón de XRPD de la Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
- La **Figura 39** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**.
- La **Figura 40** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina del hidrato de una sal de
- 20 potasio del Compuesto **I**.
- La **Figura 41** proporciona un patrón de XRPD de la Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**.
- La **Figura 42** proporciona un patrón de XRPD de la Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**.
- 25 La **Figura 43** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**.
- La **Figura 44** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I**.
- La **Figura 45** proporciona un patrón de XRPD de la Forma H cristalina del hidrato de una sal de
- 30 calcio del Compuesto **I**.
- La **Figura 46** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma H del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.

La **Figura 47** proporciona un patrón de XRPD de la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.

La **Figura 48** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma D (forma libre) del Compuesto **I**.

5 La **Figura 49** proporciona un patrón de XRPD de la Forma E cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.

La **Figura 50** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma E cristalina del hidrato de la sal de sodio del Compuesto **I**.

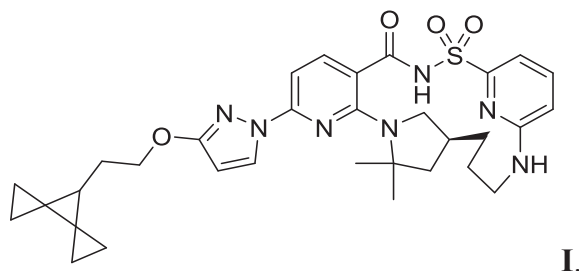
10 La **Figura 51** proporciona un patrón de XRPD de la Forma A cristalina (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**.

La **Figura 52** proporciona un patrón de XRPD de la Forma B cristalina (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**.

La **Figura 53** muestra un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  de la Forma B cristalina (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**.

15 **Definición**

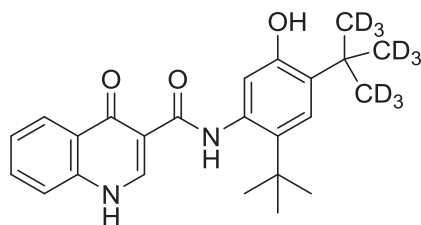
"Compuesto **I**", como se usa a lo largo de esta descripción, se refiere a (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1<sup>11</sup>,14.05,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona, que se puede representar como que tiene la siguiente estructura:



25 El Compuesto **I** puede ser una mezcla racémica o una mezcla de isómeros enantioenriquecida (por ejemplo, >90 % ee, > 95 % ee, > 98 % ee). El Compuesto **I** puede estar en forma de una sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El Compuesto **I** y los métodos para fabricar y usar el Compuesto **I** se describen en el documento WO 2019/161078, incorporado en la presente descripción como referencia.

30 "Compuesto **II**", como se usa a lo largo de esta descripción, se refiere a (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-

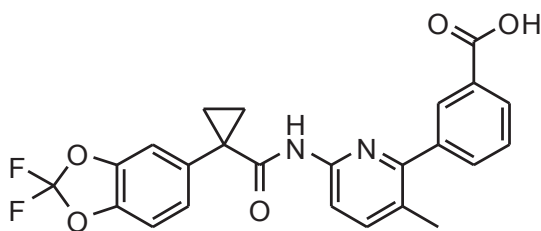




**III-d.**

El Compuesto **III-d** puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El Compuesto **III-d** y los métodos para fabricar y usar el Compuesto **III-d** se describen en los documentos WO 2012/158885 y WO 2014/078842, incorporados en la presente descripción como referencia.

"Compuesto **IV**", como se usa en la presente, se refiere al ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, que se puede representar como que tiene la siguiente estructura:



**IV.**

El Compuesto **IV** puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El Compuesto **IV** y los métodos para fabricar y usar el Compuesto **IV** se describen en los documentos WO 2007/056341, WO 2009/073757 y WO 2009/076142, incorporados en la presente descripción como referencia.

Como se usa en la presente, "CFTR" significa regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Como se usa en la presente, los términos "modulador del CFTR" y "compuesto modulador del CFTR" se refieren indistintamente a un compuesto que aumenta la actividad del CFTR. El aumento de actividad resultante de un modulador del CFTR incluye, pero no se limita a, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican el CFTR.

Como se usa en la presente, el término "corrector de CFTR" se refiere a un compuesto que facilita el procesamiento y tráfico de CFTR para aumentar la cantidad de CFTR en la superficie celular. Los Compuestos **I** y **II** descritos en la presente descripción son correctores de CFTR.

Como se usa en la presente, el término "potenciador de CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad del canal de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular, lo que da como resultado un transporte de iones potenciado. Los Compuestos **III** y **III-d** descritos en la

presente descripción son potenciadores de CFTR. Se apreciará que cuando una descripción de una combinación del Compuesto **I** y otros agentes moduladores del CFTR especificados se proporciona en la presente descripción, la referencia a "Compuesto **III** o **III-d**" en relación con la combinación significa que el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d**, pero no ambos, se incluye en la combinación.

Como se usa en la presente, el término "principio farmacéutico activo" o "agente terapéutico" ("API") se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Como se usa en la presente, el término "forma cristalina farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma cristalina del Compuesto **I** de esta descripción, en donde la forma cristalina (por ejemplo, forma libre cristalina, sal cristalina, solvato de sal cristalina e hidrato de sal cristalina) del Compuesto **I** no es tóxica y es adecuada para su uso en composiciones farmacéuticas.

Los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente y se refieren a un animal, lo que incluye los humanos.

Como se usa en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y similares generalmente significan la mejora de la CF o uno o más de sus síntomas o la disminución de la gravedad de la CF o uno o más de sus síntomas en un sujeto. "Tratamiento", como se usa en la presente, incluye, pero no se limita a, lo siguiente: aumento del crecimiento del sujeto, aumento de la ganancia de peso, reducción de la mucosidad en los pulmones, mejora de la función pancreática y/o hepática, reducción de infecciones torácicas y/o reducciones en la tos o en la disnea. Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con métodos y técnicas estándar que se conocen en la técnica.

Como se usa en la presente, el término "en combinación con", cuando se refiere a dos o más compuestos, agentes o principios farmacéuticos activos adicionales, significa la administración de dos o más compuestos, agentes o principios farmacéuticos activos al paciente antes de, simultáneamente con, o subsecuentes entre sí.

El término "aproximadamente", cuando se usa en relación con dosis, cantidades o por cientos en peso de principios de una composición o forma de dosificación, incluyen el valor de una dosis, cantidad o por ciento en peso especificados o un rango de la dosis, cantidad o por ciento en peso que se reconoce por un experto en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al que se obtiene a partir de la dosis, cantidad o por ciento en peso especificados. El término "aproximadamente" puede referirse a un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se miden o determinan los

valores. En algunas modalidades, el término "aproximadamente" significa dentro del 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o 0,5 % de un valor o rango dado.

Como se usa en la presente, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo-alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos superenfriados en los que las moléculas se disponen de forma aleatoria de modo que no existe una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular, y no tiene un orden de largo-rango. Los sólidos amorfos son generalmente isotrópicos, es decir, presentan propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene pico(s) cristalino(s) característicos definidos en su patrón de difracción de energía de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino de acuerdo con se determina por XRPD). En su lugar, aparecen uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) en su patrón de XRPD. Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Ver el documento US 2004/0006237 para una comparación de los XRPD de un material amorfo y un material cristalino. En algunas modalidades, un material sólido puede comprender un compuesto amorfo y el material puede, por ejemplo, caracterizarse por la ausencia de pico(s) cristalino(s) característico(s) definido(s) en su espectro de XRPD (es decir, el material no es cristalino, sino que es amorfo, de acuerdo con se determina por XRPD). En su lugar, pueden aparecer uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) en el patrón de XRPD del material. Ver el documento US 2004/0006237 para una comparación de los XRPD de un material amorfo y un material cristalino. Un material sólido, que comprende un compuesto amorfo, puede caracterizarse por, por ejemplo, un rango de temperatura más amplio para la fusión del material sólido, en comparación con el rango para la fusión de un sólido cristalino puro. También pueden usarse otras técnicas, tales como, por ejemplo, la RMN en estado sólido, para caracterizar las formas cristalinas o amorfas.

Como se usa en la presente, los términos "forma de cristal", "forma cristalina" y "Forma" se refieren indistintamente a una estructura de cristal (o polimorfo) que tiene una disposición del empaquetamiento molecular particular en la red cristalina. Las formas cristalinas pueden identificarse y distinguirse entre sí mediante una o más técnicas de caracterización lo que incluye, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de monocristal y resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ). En consecuencia, como se usa en la presente, los términos "Forma [X] cristalina del Compuesto (I)" y "Forma [C] cristalina de la sal de potasio del Compuesto (I)" se refieren a formas cristalinas únicas que se pueden identificar y distinguir entre sí mediante una o más técnicas de caracterización lo que incluye, por ejemplo,

XRPD, difracción de rayos X de monocristal y RMNss <sup>13</sup>C. En algunas modalidades, las nuevas formas cristalinas se caracterizan mediante un difractograma de rayos X de polvo que tiene una o más señales en uno o más valores especificados de dos zeta ( $2\theta$ ).

Como se usa en la presente, el término "forma libre" se refiere a una versión no ionizada del compuesto en el estado sólido. Los ejemplos de formas libres incluyen bases libres y ácidos libres.

Como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a una forma de cristal que comprende una o más moléculas de un compuesto de la presente descripción e, incorporadas en la red cristalina, una o más moléculas de un solvente o solventes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Cuando el solvente es agua, el solvato se denomina como "hidrato".

En algunas modalidades, un material sólido puede comprender una mezcla de sólidos cristalinos y sólidos amorfos. Un material sólido que comprende un compuesto amorfo también puede contener, por ejemplo, hasta un 30 % de un sólido cristalino. En algunas modalidades, un material sólido preparado para comprender un compuesto amorfo también puede contener, por ejemplo, hasta un 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 2 % de un sólido cristalino. En modalidades en donde el material sólido contiene una mezcla de sólidos cristalinos y sólidos amorfos, los datos de caracterización, tales como XRPD, pueden contener indicadores tanto de sólidos cristalinos como amorfos. En algunas modalidades, una forma cristalina de esta descripción puede contener hasta un 30 % de compuesto amorfo. En algunas modalidades, una preparación cristalina del Compuesto I puede contener hasta un 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 2 % de un sólido amorfo.

Como se usa en la presente, el término "sustancialmente amorfo" se refiere a un material sólido que tiene poco o ningún orden de largo-alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos del 15 % de cristalinidad (por ejemplo, menos del 10 % de cristalinidad, menos del 5 % de cristalinidad o menos del 2 % de cristalinidad). También se observa que el término "sustancialmente amorfo" incluye el descriptor "amorfo", que se refiere a materiales que no tienen cristalinidad (0 %).

Como se usa en la presente, el término "sustancialmente cristalino" se refiere a un material sólido que tiene pocas o ninguna molécula amorfa. Por ejemplo, los materiales sustancialmente cristalinos tienen menos del 15 % de moléculas amorfas (por ejemplo, menos del 10 % de moléculas amorfas, menos del 5 % de moléculas amorfas o menos del 2 % de moléculas amorfas). También se observa que el término "sustancialmente cristalino" incluye el descriptor "cristalino", que se refiere a materiales que tienen una forma 100 % cristalina.



Como se usa en la presente, una forma cristalina es "sustancialmente pura" cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 90 % de la suma de todas las formas sólidas en una muestra se determina mediante un método de acuerdo con la técnica, tal como la XRPD cuantitativa. En algunas modalidades, la forma sólida es "sustancialmente pura" cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 95 % de la suma de todas las formas sólidas en una muestra. En algunas modalidades, la forma sólida es "sustancialmente pura" cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 99 % de la suma de todas las formas sólidas en una muestra.

Como se usa en la presente, el término "XRPD" se refiere al método de caracterización analítica de la difracción de rayos X de polvo. Los patrones de XRPD descritos en la presente descripción se registraron en condiciones ambientales en geometría de transmisión o reflexión mediante el uso de un difractómetro.

Como se usa en la presente, el término "condiciones ambientales" significa temperatura ambiente, condiciones al aire libre y condiciones de humedad no controladas. El término "temperatura ambiente" significa de 15 °C a 30 °C.

Como se usa en la presente, los términos "difractograma de rayos X de polvo", "patrón de difracción de rayos X de polvo", "patrón de XRPD", "espectro de XRPD" se refieren indistintamente a un patrón obtenido experimentalmente que traza las posiciones de la señal (en la abscisa) frente a las intensidades de la señal (en la ordenada). Para un material amorfo, un difractograma de rayos X de polvo puede incluir una o más señales amplias; y para un material cristalino, un difractograma de rayos X de polvo puede incluir una o más señales, cada una identificada por su valor angular según se mide en grados  $2\theta$  ( $^{\circ} 2\theta$ ), representada en la abscisa de un difractograma de rayos X de polvo, que puede expresarse como "una señal a ... grados dos zeta", "una señal a [un] valor(es) dos zeta de ..." y/o "una señal a al menos ... valor(es) dos zeta seleccionados de ....".

Una "señal" o "pico", como se usa en la presente, se refiere a un punto en el patrón de XRPD donde la intensidad según se mide en los conteos está en un máximo local. Un experto en la técnica reconocería que una o más señales (o picos) en un patrón de XRPD pueden solaparse y pueden, por ejemplo, no ser evidentes a simple vista. De hecho, un experto en la técnica reconocería que algunos métodos reconocidos en la técnica son capaces y adecuados para determinar si una señal existe en un patrón, tal como el refinamiento de Rietveld.

Como se usa en la presente, "una señal a ... grados dos zeta" se refiere a las posiciones de reflexión de rayos X según se miden y observan en experimentos de difracción de rayos X de polvo ( $^{\circ} 2\theta$ ).

La repetibilidad de los valores angulares medidos está en el rango de  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ , es decir, el valor angular puede estar en el valor angular indicado  $+0.2$  grados dos zeta, el valor angular  $-0.2$  grados dos zeta, o cualquier valor entre esos dos puntos finales (valor angular  $+0.2$  grados dos zeta y valor angular  $-0.2$  grados dos-zeta).

- 5 Los términos "intensidades de señal" e "intensidades máximas" se refieren indistintamente a intensidades de señal relativas dentro de un difractograma de rayos X de polvo dado. Los factores que pueden afectar la señal relativa o las intensidades máximas incluyen el grosor de la muestra y la orientación preferida (por ejemplo, las partículas cristalinas no se distribuyen aleatoriamente). Como se usa en la presente, un difractograma de rayos X de polvo es "sustancialmente similar al
- 10 de una Figura [en particular]" cuando al menos el 90 %, tal como al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de las señales en los dos difractogramas se solapan. Al determinar la "similitud sustancial", un experto en la técnica entenderá que puede haber variación en las intensidades y/o posiciones de la señal en los difractogramas de XRPD incluso para la misma forma cristalina. Por tanto, los expertos en la técnica comprenderán que los valores máximos de la
- 15 señal en los difractogramas de XRPD (en grados dos zeta) generalmente significan que el valor se identifica como  $\pm 0.2$  grados dos zeta del valor informado, una variación reconocida en la técnica. Como se usa en la presente, un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNss)  $^{13}\text{C}$  es "sustancialmente similar al de una Figura [en particular]" cuando al menos el 90 %, tal como
- 20 al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de las señales en los dos espectros se solapan. Al determinar la "similitud sustancial", un experto en la técnica entenderá que puede haber variación en las intensidades y/o posiciones de la señal en los espectros de RMNss incluso para la misma forma cristalina. Por tanto, los expertos en la técnica comprenderán que los cambios químicos en los espectros de RMNss (en partes por millón (ppm) a los que se hace referencia en la presente descripción) generalmente significan que el valor se identifica como  $\pm 0.2$  ppm del valor
- 25 informado, una variación reconocida en la técnica. El término "difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a ... valores de dos zeta", como se usa en la presente, se refiere a un patrón de XRPD que contiene posiciones de reflexión de rayos X según se mide y observa en experimentos de difracción de rayos X de polvo ( $^\circ$  dos zeta). Como se usa en la presente, el término "DSC" se refiere al método analítico de calorimetría
- 30 diferencial de barrido. Como se usa en la presente, el término "solvente" se refiere a cualquier líquido en donde el producto es al menos parcialmente soluble (solubilidad del producto  $>1$  g/l).

Como se usa en la presente, el término "dispersión" se refiere a un sistema disperso en el que una sustancia, la fase dispersa, se distribuye, en unidades discretas, a lo largo de una segunda sustancia (la fase continua o vehículo). El tamaño de la fase dispersa puede variar considerablemente (por ejemplo, de partículas coloidales de dimensión nanométrica, a varias micras de tamaño). En general, las fases dispersas pueden ser sólidos, líquidos o gases. En el caso de una dispersión sólida, las fases dispersa y continua son ambas sólidas. En aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir un fármaco cristalino (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua); o alternatively, un fármaco amorfo (fase dispersa) en un polímero amorfo (fase continua). En algunas modalidades, una dispersión sólida incluye el polímero que constituye la fase dispersa y el fármaco que constituye la fase continua. O, una dispersión sólida incluye el fármaco que constituye la fase dispersa y el polímero que constituye la fase continua.

Se observa que las cantidades descritas del Compuesto **I** se basan en su sal de Ca. Un experto en la técnica reconocería que, cuando se describe una cantidad de un Compuesto **I**, también se refiere a la cantidad de un Compuesto **I** en forma cristalina que es equivalente o bioequivalente a la concentración de la sal de Ca del Compuesto **I**. Por ejemplo, "100 mg de Compuesto **I**" debe interpretarse como que también se refiere no solo a 100 mg de Compuesto **I** (forma libre), sino también a una cantidad de una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción que es equivalente o bioequivalente a 100 mg de la sal de Ca del Compuesto **I**.

#### **Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I**. La **Figura 1** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma A cristalina sustancialmente pura. En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma A sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas

modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $22.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas

5 modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene al menos una señal seleccionada de  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.9 \pm 0.2$  grados dos-zeta. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene al menos dos señales seleccionadas de  $9.2 \pm$   
10  $0.2$  grados dos zeta,  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.9 \pm 0.2$  grados dos-zeta. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene al menos tres señales seleccionadas de  $9.2 \pm$   
15  $0.2$  grados dos zeta,  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.3 \pm$   
20  $0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $22.9 \pm 0.2$  grados dos zeta (es decir, una o más señales de este grupo); y (b) una, dos, tres o cuatro señales seleccionadas de  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $23.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta; (b) una señal a  $16.6 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (c) una señal a  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades,  
25 la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) señales a  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $22.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.6 \pm$   
30  $0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una, dos, tres, cuatro, cinco o más señales seleccionadas de  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,

22.9 ± 0.2 grados dos zeta, 23.1 ± 0.2 grados dos zeta y 23.3 ± 0.2 grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a 9.2 ± 0.2 grados dos zeta, 16.6 ± 0.2 grados dos zeta, 20.0 ± 0.2 grados dos zeta, 11.3 ± 0.2 grados dos zeta, 14.0 ± 0.2 grados dos zeta, 18.1 ± 0.2 grados dos zeta, 22.9 ± 0.2 grados dos zeta, 23.1 ± 0.2 grados dos zeta y 23.3 ± 0.2 grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 1**.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de 163.2 ± 0.2 ppm, 130.2 ± 0.2 ppm, 104.6 ± 0.2 ppm, 103.9 ± 0.2 ppm, 58.3 ± 0.2 ppm, 49.7 ± 0.2 ppm, 43.3 ± 0.2 ppm y 37.0 ± 0.2 ppm. En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con picos a 163.2 ± 0.2 ppm, 130.2 ± 0.2 ppm, 104.6 ± 0.2 ppm, 103.9 ± 0.2 ppm, 58.3 ± 0.2 ppm, 49.7 ± 0.2 ppm, 43.3 ± 0.2 ppm y 37.0 ± 0.2 ppm.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar al de la **Figura 2**.

En algunas modalidades, la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial P2<sub>1</sub>, y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Mo K<sub>α</sub> (λ=0.71073 Å) y un detector CCD (dispositivo de carga acoplada):

|   |               |   |              |
|---|---------------|---|--------------|
| a | 15.48 ± .01 Å | α | 90°          |
| b | 12.74 ± .01 Å | β | 99.35 ± .01° |
| c | 16.37 ± .01 Å | γ | 90°          |

Otros aspectos de la invención proporcionan métodos para fabricar la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I** que comprende cristalizar el Compuesto **I** amorfo en tolueno y secar al vacío para proporcionar la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.

#### **Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I**. La **Figura 3** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma B cristalina sustancialmente pura. En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma B sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) uno o más picos seleccionados de  $10.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $28.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta, una señal a  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y una señal a  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos o más picos seleccionados de  $10.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $28.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $28.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 3**.

En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con uno o más picos seleccionados de:  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $97.8 \pm 0.2$  ppm,  $18.1 \pm 0.2$  ppm y  $2.3 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) dos o más picos seleccionados de:  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $97.8 \pm 0.2$  ppm,  $18.1 \pm 0.2$  ppm y  $2.3 \pm 0.2$  ppm; y (b) uno,

dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados de  $166.3 \pm 0.2$  ppm,  $137.2 \pm 0.2$  ppm,  $108.1 \pm 0.2$  ppm,  $37.6 \pm 0.2$  ppm,  $25.3 \pm 0.2$  ppm y  $20.1 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos seleccionados de:  $166.3 \pm 0.2$  ppm,  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $137.2 \pm 0.2$  ppm,  $108.1 \pm 0.2$  ppm,  $97.8 \pm 0.2$  ppm,  $37.6 \pm 0.2$  ppm,  $25.3 \pm 0.2$  ppm,  $20.1 \pm 0.2$  ppm,  $18.1 \pm 0.2$  ppm y  $2.3 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 4**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I** que comprende agitar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en fluido intestinal simulado en estado alimentado, centrifugar la suspensión resultante, retirar el líquido y secar al aire el sólido para proporcionar la Forma B cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.

#### **Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I**. La **Figura 5** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma C cristalina sustancialmente pura. En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma C sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo



que tiene (a) una señal a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos, tres, cuatro, cinco o seis señales seleccionadas de  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma C cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 5**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma C cristalina del Compuesto **I** (forma libre) que comprende agitar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** en alcohol isopropílico (IPA)/H<sub>2</sub>O a 25 °C para proporcionar la Forma C cristalina del Compuesto **I** (forma libre).

#### **Forma D cristalina del Compuesto I (forma libre)**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I**. La **Figura 47** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma D cristalina sustancialmente pura. En algunas modalidades, el Compuesto **I** (forma libre) es la Forma D sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre)



del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta (es decir, uno cualquiera, dos o los tres de este grupo) y (b) una señal a  $7.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $10.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y (b) una señal a  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $10.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $10.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 47**.

En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con dos o más picos seleccionados de:  $164.6 \pm 0.2$  ppm,  $149.6 \pm 0.2$  ppm,  $135.7 \pm 0.2$  ppm,  $38.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.6 \pm 0.2$  ppm y  $15.7 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con tres o más picos seleccionados de:  $164.6 \pm 0.2$  ppm,  $149.6 \pm 0.2$  ppm,  $135.7 \pm 0.2$  ppm,  $113.6 \pm 0.2$  ppm,  $38.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.6 \pm 0.2$  ppm y  $15.7 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con cuatro o más picos seleccionados de:  $164.6 \pm 0.2$  ppm,  $149.6 \pm 0.2$  ppm,  $135.7 \pm 0.2$  ppm,  $113.6 \pm 0.2$  ppm,  $38.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.6 \pm 0.2$  ppm y  $15.7 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con cinco, seis, siete u ocho picos seleccionados de:  $164.6 \pm 0.2$  ppm,  $149.6 \pm 0.2$  ppm,  $135.7 \pm 0.2$  ppm,  $113.6 \pm 0.2$  ppm,  $38.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.6 \pm 0.2$  ppm y  $15.7 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 48**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma D cristalina (forma libre) del Compuesto **I** que comprende añadir propanol al compuesto **I** (forma libre), concentrar la mezcla a presión reducida y repetir el procedimiento mediante el uso de tolueno.

#### **Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 6** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el hidrato de una sal de calcio del compuesto **I** es la Forma A sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a (a)  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 6**.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $17.0 \pm 0.2$  ppm o  $7.8 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $17.0 \pm 0.2$  ppm y  $7.8 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) picos en uno o ambos de  $17.0 \pm 0.2$  ppm y  $7.8 \pm 0.2$  ppm y (b) uno o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) picos en uno o ambos de  $17.0 \pm 0.2$  ppm y  $7.8 \pm 0.2$  ppm y (b) dos o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del

5 Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) picos en uno o ambos de  $17.0 \pm 0.2$  ppm y  $7.8 \pm 0.2$  ppm y (b) tres o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm,  $26.4 \pm 0.2$  ppm,  $17.0 \pm 0.2$  ppm y  $7.8 \pm 0.2$  ppm.

10 En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 7**.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial C2 y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación

15  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1.5478 \text{ \AA}$ ) y un detector CCD:

|   |                             |          |                        |
|---|-----------------------------|----------|------------------------|
| a | $11.13 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $90^\circ$             |
| b | $13.77 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\beta$  | $101.93 \pm .01^\circ$ |
| c | $22.21 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $90^\circ$             |

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial C2 y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación

20  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1.5478 \text{ \AA}$ ) y un detector CCD:

|   |                             |          |                        |
|---|-----------------------------|----------|------------------------|
| a | $11.19 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $90^\circ$             |
| b | $13.88 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\beta$  | $101.48 \pm .01^\circ$ |
| c | $22.41 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $90^\circ$             |

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende cargar la Forma A del Compuesto **I** (forma libre) y  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  con IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $70^\circ\text{C}$  para proporcionar la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.

30 **Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 8** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el hidrato de una sal de calcio del compuesto **I** es la Forma B sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una, dos, tres o cuatro señales seleccionadas de  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 8**.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss

<sup>13</sup>C) con un pico a  $119.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $48.7 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con (a) un pico a  $119.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $48.7 \pm 0.2$  ppm; y (b) uno o más picos seleccionados de  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $114.3 \pm 0.2$  ppm,  $97.7 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con (a) un pico a  $119.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $48.7 \pm 0.2$  ppm; y (b) dos o más picos seleccionados de  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $114.3 \pm 0.2$  ppm,  $97.7 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con (a) un pico a  $119.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $48.7 \pm 0.2$  ppm; y (b) tres o más picos seleccionados de:  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $114.3 \pm 0.2$  ppm,  $97.7 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con picos a  $119.6 \pm 0.2$  ppm,  $48.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $114.3 \pm 0.2$  ppm,  $97.7 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con (a) uno o más picos seleccionados de:  $175.8 \pm 0.2$  ppm,  $119.6 \pm 0.2$  ppm,  $48.7 \pm 0.2$  ppm,  $24.4 \pm 0.2$  ppm y  $22.5 \pm 0.2$  ppm y (b) picos en  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $114.3 \pm 0.2$  ppm,  $97.7 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar al de la **Figura 9**.

En algunas modalidades, los solvatos isomórficos, el solvato/hidrato y el hidrato comparten el mismo patrón de XRPD que la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. Los solventes pueden ser MeOH, EtOH, IPA y/o agua.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH se caracteriza por tener un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con un pico a  $32.9 \pm 0.2$  ppm y/o  $23.3 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH se caracteriza por tener un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con (a) un pico a  $32.9 \pm 0.2$  ppm y/o  $23.3 \pm 0.2$  ppm; y (b) uno o más picos seleccionados de  $176.1 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $49.3 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH se caracteriza por tener un

espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $32.9 \pm 0.2$  ppm y  $23.3 \pm 0.2$  ppm; y (b) uno o más picos seleccionados de  $176.1 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $49.3 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $32.9 \pm 0.2$  ppm,  $23.3 \pm 0.2$  ppm,  $176.1 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $49.3 \pm 0.2$  ppm y  $25.9 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 10**.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH se caracteriza por un sistema cristalino monoclinico, un grupo espacial  $P2_1$  y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1.5478$  Å) y un detector CCD:

|   |                   |          |                        |
|---|-------------------|----------|------------------------|
| a | $18.52 \pm .01$ Å | $\alpha$ | $90^\circ$             |
| b | $13.01 \pm .01$ Å | $\beta$  | $106.87 \pm .01^\circ$ |
| c | $31.22 \pm .01$ Å | $\gamma$ | $90^\circ$ .           |

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende suspender la sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH/agua. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para fabricar la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH que comprende añadir MeOH a la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.

### **Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 11** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el hidrato de una sal de calcio del compuesto **I** es la Forma C sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $10.3 \pm 0.2$  grados dos

zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $13.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos o más señales seleccionadas de:  $13.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 11**.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con uno o más picos seleccionados de  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con dos o más picos seleccionados de  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con tres o más picos seleccionados de:  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con cuatro o más picos seleccionados de:  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm.



En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) uno o más picos seleccionados de:  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm y (b) uno o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $155.9 \pm 0.2$  ppm,  $137.7 \pm 0.2$  ppm,  $129.6 \pm 0.2$  ppm,  $112.0 \pm 0.2$  ppm,  $100.0 \pm 0.2$  ppm,  $37.8 \pm 0.2$  ppm,  $26.4 \pm 0.2$  ppm y  $19.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) uno o más picos seleccionados de:  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $96.0 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y  $21.4 \pm 0.2$  ppm y (b) dos, tres, cuatro, cinco, seis o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $155.9 \pm 0.2$  ppm,  $137.7 \pm 0.2$  ppm,  $129.6 \pm 0.2$  ppm,  $112.0 \pm 0.2$  ppm,  $100.0 \pm 0.2$  ppm,  $37.8 \pm 0.2$  ppm,  $26.4 \pm 0.2$  ppm y  $19.9 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 12**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende agitar la Forma A del Compuesto **I** (forma libre) con metóxido de calcio ( $\text{Ca}((\text{OMe})_2)$ ) en DCM (con 10 % de agua) y aislar y secar el sólido.

#### **Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 13** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es la Forma D sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm$

0.2 grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) tres o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 13**.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con uno o más picos seleccionados de:  $179.8 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $120.9 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $44.3 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm y  $1.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con dos o más picos

seleccionados de  $179.8 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $120.9 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $44.3 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm y  $1.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con tres o más picos seleccionados de  $179.8 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $120.9 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $44.3 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm y  $1.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con cuatro o más picos seleccionados de:  $179.8 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $120.9 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $44.3 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm y  $1.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con cinco o más picos seleccionados de  $179.8 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $120.9 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $44.3 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm y  $1.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con seis o más picos seleccionados de  $179.8 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $120.9 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $44.3 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm y  $1.6 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con uno o más picos seleccionados de  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y  $35.0 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con dos o más picos seleccionados de  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y  $35.0 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y  $35.0 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ) con (a) un pico a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y/o  $98.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) picos a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y  $98.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) picos a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y/o  $98.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades,

la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm,  $35.0 \pm 0.2$  ppm,  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y  $98.6 \pm 0.2$  ppm.

5 En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 14**.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema de cristal triclinico, un grupo espacial P1 y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.5478$  Å) y un detector semiconductor de óxido de metal complementario (CMOS):

|    |   |                   |          |                       |
|----|---|-------------------|----------|-----------------------|
| 10 | a | $12.78 \pm .01$ Å | $\alpha$ | $64.93 \pm .02^\circ$ |
|    | b | $16.64 \pm .01$ Å | $\beta$  | $75.10 \pm .02^\circ$ |
|    | c | $18.19 \pm .01$ Å | $\gamma$ | $68.22 \pm .02^\circ$ |

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende cargar la Forma A del hidrato de una sal de calcio  
15 del Compuesto **I** con EtOH/agua y calentar a 65 °C.

#### **Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 15** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

20 En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es la Forma E sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  
25 Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $8.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $24.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de  
30 polvo que tiene señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $24.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a

$4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $28.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 15**.

- 5 Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende someter la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a difusión de vapor en sólido en EtOAc.

### **Forma F del Compuesto I**

- 10 Los datos de análisis elemental de dos lotes de la Forma F del Compuesto **I** revelaron la presencia tanto de Ca como de Na, lo que indica que la Forma F del Compuesto **I** podría ser una sal mixta de Ca-Na del Compuesto **I** o una mezcla de la sal de Ca y la sal de Na del Compuesto **I**. En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma F cristalina del Compuesto **I**. La **Figura 16** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

- 15 En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el Compuesto **I** es la Forma F sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la forma F del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu  $K\alpha$ .

- 20 En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.1 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, el Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $11.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $7.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $11.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $11.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

- 25 En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $11.9 \pm 0.2$  grados dos-zeta.

En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 16**.

En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto **I** se caracteriza por lo siguiente:

5

| Lote # | Ca   | Relación<br>Compuesto I:Ca | Na  | Relación<br>Compuesto I:Na |
|--------|------|----------------------------|-----|----------------------------|
| 1      | 14 % | 1:2                        | 5 % | 1:1                        |
| 2      | 7 %  | 1:1                        | 3 % | 1:0.8                      |

### **Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

10 En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 17** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, el hidrato de una sal de calcio del  
15 Compuesto **I** es la Forma G sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se  
20 caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.6 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.6 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $6.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se  
25 caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.7 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

30 En algunas modalidades, la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 17**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende un enfriado rápido de una solución de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH:H<sub>2</sub>O (90:10).

#### **Forma H de una sal de calcio del Compuesto I**

5 En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma H cristalina de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 45** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto **I** es la Forma H de una sal de calcio cristalina sustancialmente pura. En algunas modalidades, el Compuesto **I** es la Forma H sustancialmente  
10 cristalina de una sal de calcio. En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.5 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del  
15 Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.5 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $8.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del  
20 Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 45**.

25 En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con picos a  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.2 \pm 0.2$  ppm y  $4.8 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con (a) picos a  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.2 \pm 0.2$  ppm y  $4.8 \pm 0.2$  ppm; y (b)  
30 uno o más picos seleccionados de  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.3 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm y  $19.4 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido <sup>13</sup>C (RMNss <sup>13</sup>C) con (a) picos



a  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.2 \pm 0.2$  ppm y  $4.8 \pm 0.2$  ppm; y (b) dos, tres o cuatro picos seleccionados de  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.3 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm y  $19.4 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 46**.

- 5 En algunas modalidades, la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema de cristal triclinico, un grupo espacial P1 y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker mediante el uso de radiación de sincrotrón ( $0.7288 \text{ \AA}$ ) y un detector CMOS:

|    |   |                             |          |                       |
|----|---|-----------------------------|----------|-----------------------|
| 10 | a | $8.65 \pm .01 \text{ \AA}$  | $\alpha$ | $82.47 \pm .01^\circ$ |
|    | b | $17.78 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\beta$  | $86.95 \pm .01^\circ$ |
|    | c | $24.07 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $86.56 \pm .01^\circ$ |

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma H de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende mezclar la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en IPA/agua.

15 **Forma A del solvato de EtOH de la sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 18** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

- 20 En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ .

- 25 En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $8.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $16.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene al menos dos señales seleccionadas de  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y (b) al menos una señal seleccionada de  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $4.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 18**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende un enfriado rápido de una solución de la sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH:H<sub>2</sub>O (85:15).

#### **Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 19** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $15.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $15.4 \pm$

0.2 grados dos zeta; y (b) una señal a  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $5.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $15.4 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos dos señales seleccionadas de  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 19**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende variaciones cíclicas de la temperatura entre  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  con velocidad de enfriamiento de  $0.2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH: n-heptano (1:1).

#### **Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I**. La **Figura 20** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 20**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** que comprende fabricar una suspensión de la sal de calcio del Compuesto **I** amorfo con EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1) a temperatura ambiente.

#### **Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

5 En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 34** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.6 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.6 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco señales seleccionadas de  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 34**.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con al menos un pico seleccionado de:  $177.0 \pm 0.2$  ppm,  $159.6 \pm 0.2$  ppm,  $138.5 \pm 0.2$  ppm,  $107.0 \pm 0.2$  ppm,  $96.4 \pm 0.2$  ppm,  $38.3 \pm 0.2$  ppm y  $28.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza

por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con al menos dos picos seleccionados de:  $177.0 \pm 0.2$  ppm,  $159.6 \pm 0.2$  ppm,  $138.5 \pm 0.2$  ppm,  $107.0 \pm 0.2$  ppm,  $96.4 \pm 0.2$  ppm,  $38.3 \pm 0.2$  ppm y  $28.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con al menos tres picos seleccionados de:  $177.0 \pm 0.2$  ppm,  $159.6 \pm 0.2$  ppm,  $138.5 \pm 0.2$  ppm,  $107.0 \pm 0.2$  ppm,  $96.4 \pm 0.2$  ppm,  $38.3 \pm 0.2$  ppm y  $28.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con al menos cuatro picos seleccionados de:  $177.0 \pm 0.2$  ppm,  $159.6 \pm 0.2$  ppm,  $138.5 \pm 0.2$  ppm,  $107.0 \pm 0.2$  ppm,  $96.4 \pm 0.2$  ppm,  $38.3 \pm 0.2$  ppm y  $28.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con al menos cinco picos seleccionados de:  $177.0 \pm 0.2$  ppm,  $159.6 \pm 0.2$  ppm,  $138.5 \pm 0.2$  ppm,  $107.0 \pm 0.2$  ppm,  $96.4 \pm 0.2$  ppm,  $38.3 \pm 0.2$  ppm y  $28.9 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $177.0 \pm 0.2$  ppm,  $159.6 \pm 0.2$  ppm,  $138.5 \pm 0.2$  ppm,  $107.0 \pm 0.2$  ppm,  $96.4 \pm 0.2$  ppm,  $38.3 \pm 0.2$  ppm y  $28.9 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 35**.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema cristalino ortorrómbico, un grupo espacial  $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$  y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker mediante el uso de radiación de sincrotrón ( $0.7288 \text{ \AA}$ ):

|   |                             |          |            |
|---|-----------------------------|----------|------------|
| a | $8.23 \pm .01 \text{ \AA}$  | $\alpha$ | $90^\circ$ |
| b | $11.85 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\beta$  | $90^\circ$ |
| c | $33.09 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $90^\circ$ |

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende mezclar la sal de sodio del Compuesto **I** amorfo con IPA/agua a temperatura ambiente durante dos semanas.

### **Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 36** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.5 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $12.8 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $12.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) tiene una señal a  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $20.5 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 36**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende desolvatar/deshidratar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.

#### **Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 37** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) tiene una señal a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 37**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende agitar la sal de sodio amorfa del Compuesto **I** con ACN a temperatura ambiente.

#### **Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 38** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $7.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $9.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $27.3 \pm 0.2$  grados dos zeta



y/o  $29.1 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $7.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.9 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $9.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $27.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $7.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 38**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende secar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** al vacío a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### **Forma E del hidrato de una sal sódica del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma E cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 49** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.9 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos una señal seleccionada de señales a  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos

- zeta,  $22.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.9 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos dos, al menos tres o al menos cuatro señales seleccionadas de
- 5 señales a  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 10 En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 49**.
- 15 En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con al menos un pico seleccionado de:  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$  ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $93.1 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,  $62.6 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $50.6 \pm 0.2$  ppm,  $50.0 \pm 0.2$  ppm,  $21.1 \pm 0.2$  ppm,  $17.2 \pm 0.2$  ppm,  $7.2 \pm 0.2$  ppm y  $2.1 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de
- 20 una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de:  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$  ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $93.1 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,  $62.6 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $50.6 \pm 0.2$  ppm,  $50.0 \pm 0.2$  ppm,  $21.1 \pm 0.2$  ppm,  $17.2 \pm 0.2$  ppm,  $7.2 \pm 0.2$  ppm y  $2.1 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio
- 25 del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a:  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$  ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $93.1 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,  $62.6 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $50.6 \pm 0.2$  ppm,  $50.0 \pm 0.2$  ppm,  $21.1 \pm 0.2$  ppm,  $17.2 \pm 0.2$  ppm,  $7.2 \pm 0.2$  ppm y  $2.1 \pm 0.2$  ppm.
- En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza
- 30 por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a:  $177.4 \pm 0.2$  ppm,  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$  ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,

62.6 ± 0.2 ppm, 55.2 ± 0.2 ppm, 50.0 ± 0.2 ppm, 30.9 ± 0.2 ppm, 30.2 ± 0.2 ppm, 27.8 ± 0.2 ppm, 21.1 ± 0.2 ppm, 17.2 ± 0.2 ppm, 7.2 ± 0.2 ppm y 2.1 ± 0.2 ppm.

En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar al de la **Figura 50**.

- 5 En algunas modalidades, la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un sistema cristalino ortorrómbico, un grupo espacial C222<sub>1</sub> y dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K<sub>α</sub> (λ=1.54178 Å) de:

|    |   |               |   |     |
|----|---|---------------|---|-----|
|    | a | 12.66 ± .01 Å | α | 90° |
|    | b | 13.16 ± .01 Å | β | 90° |
| 10 | c | 39.93 ± .01 Å | γ | 90° |

- Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende calentar la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** en IPA y agua hasta 65 °C, enfriar la mezcla hasta 45 °C, sembrar con cristales de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**, enfriar la mezcla hasta 20 °C, recolectar y después lavar los sólidos con IPA:agua (1:3 v:v), secar al aire, después añadir IPA, NaOH y agua al sólido, calentar hasta 73 °C, filtrar por pulido, enfriar hasta 58 °C, añadir agua, sembrar con cristales de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** hasta 40 °C, enfriar hasta 5 °C, recolectar los sólidos, lavar los sólidos con una mezcla de agua e IPA, y secar al vacío hasta 40 °C para proporcionar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
- 15
- 20

- Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende disolver la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** en IPA/agua a 65 °C, enfriar la solución hasta 45 °C, sembrar con una mezcla de la Forma A y la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**, añadir agua, enfriar hasta 20 °C, recolectar los sólidos, lavar los sólidos con una mezcla de agua e IPA, y secar al vacío para proporcionar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
- 25

#### **Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I**

- En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 51** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A (húmeda) del solvato de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.
- 30

En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del

solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

- 5 En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $3.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o una señal a  $3.6 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $3.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o una señal  
10 a  $3.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y (b) una señal  $9.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $3.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $3.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

- En algunas modalidades, la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del  
15 Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 51**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende suspender la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo en IPA.

20 **Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**. La **Figura 52** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

- En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**  
25 es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

- 30 En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de

una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos una señal seleccionada de señales a  $7.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a uno, dos, tres o cuatro de  $7.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 52**.

En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con al menos un pico seleccionado de:  $180.3 \pm 0.2$  ppm,  $178.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $135.9 \pm 0.2$  ppm,  $127.0 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm,  $105.4 \pm 0.2$  ppm,  $95.5 \pm 0.2$  ppm,  $94.4 \pm 0.2$  ppm,  $68.9 \pm 0.2$  ppm,  $67.6 \pm 0.2$  ppm,  $64.1 \pm 0.2$  ppm,  $59.5 \pm 0.2$  ppm,  $54.5 \pm 0.2$  ppm,  $53.6 \pm 0.2$  ppm,  $32.7 \pm 0.2$  ppm,  $24.6 \pm 0.2$  ppm,  $20.2 \pm 0.2$  ppm,  $5.1 \pm 0.2$  ppm,  $3.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de:  $180.3 \pm 0.2$  ppm,  $178.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $135.9 \pm 0.2$  ppm,  $127.0 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm,  $105.4 \pm 0.2$  ppm,  $95.5 \pm 0.2$  ppm,  $94.4 \pm 0.2$  ppm,  $68.9 \pm 0.2$  ppm,  $67.6 \pm 0.2$  ppm,  $64.1 \pm 0.2$  ppm,  $59.5 \pm 0.2$  ppm,  $54.5 \pm 0.2$  ppm,  $53.6 \pm 0.2$  ppm,  $32.7 \pm 0.2$  ppm,  $24.6 \pm 0.2$  ppm,  $20.2 \pm 0.2$  ppm,  $5.1 \pm 0.2$  ppm,  $3.6 \pm 0.2$  ppm. En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a:  $180.3 \pm 0.2$  ppm,  $178.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $135.9 \pm 0.2$  ppm,  $127.0 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm,  $105.4 \pm 0.2$  ppm,  $95.5 \pm 0.2$  ppm,  $94.4 \pm 0.2$  ppm,  $68.9 \pm 0.2$  ppm,  $67.6 \pm 0.2$  ppm,  $64.1 \pm 0.2$  ppm,  $59.5 \pm 0.2$  ppm,  $54.5 \pm 0.2$  ppm,  $53.6 \pm 0.2$  ppm,  $32.7 \pm 0.2$  ppm,  $24.6 \pm 0.2$  ppm,  $20.2 \pm 0.2$  ppm,  $5.1 \pm 0.2$  ppm,  $3.6 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a:  $180.3 \pm 0.2$  ppm,  $178.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $135.9 \pm 0.2$  ppm,  $127.0 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm,  $105.4 \pm 0.2$  ppm,  $95.5 \pm 0.2$  ppm,  $94.4 \pm 0.2$  ppm,  $67.6 \pm 0.2$  ppm,  $59.5 \pm 0.2$  ppm,  $53.6 \pm 0.2$  ppm,  $32.7 \pm 0.2$  ppm,  $27.2 \pm 0.2$  ppm,  $24.6 \pm 0.2$  ppm y  $3.6 \pm 0.2$  ppm.

En algunas modalidades, la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por tener un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar al de la **Figura 53**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** que comprende suspender la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo en IPA, después secar al vacío a  $40^\circ\text{C}$  para proporcionar la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**.

#### **Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**. La **Figura 39** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta y una señal a  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados

dos zeta y  $29.1 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $29.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

- 5 En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 39**. Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** que comprende hacer reaccionar la Forma A del Compuesto **I** (forma libre) con hidruro de potasio/agua y someter a dos ciclos de calentamiento y enfriamiento desde  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta temperatura ambiente.

#### **Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**. La **Figura 40** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

- 15 En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

- 20 En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

- 25 En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a)  $4.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos una señal seleccionada de  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,



6.8 ± 0.2 grados dos zeta, 14.8 ± 0.2 grados dos zeta, 15.2 ± 0.2 grados dos zeta, 16.1 ± 0.2 grados dos zeta, 19.0 ± 0.2 grados dos zeta y 21.5 ± 0.2 grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 40**.

- 5 Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** que comprende fabricar una suspensión de la sal de potasio amorfa del Compuesto **I** con ACN a temperatura ambiente y después a 60 °C.

#### **Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

- 10 En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**. La **Figura 41** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

- En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma C del  
15 hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

- En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 4.8 ± 0.2 grados dos  
20 zeta, 6.3 ± 0.2 grados dos zeta y 14.2 ± 0.2 grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a 4.8 ± 0.2 grados dos zeta, 6.3 ± 0.2 grados dos zeta, 14.2 ± 0.2 grados dos zeta, 13.5 ± 0.2 grados dos zeta y 27.1 ± 0.2 grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un  
25 difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a 6.3 ± 0.2 grados dos zeta, 4.8 ± 0.2 grados dos zeta, 14.2 ± 0.2 grados dos zeta, 13.5 ± 0.2 grados dos zeta, y 27.1 ± 0.2 grados dos-zeta; y (b) una señal a 19.0 ± 0.2 grados dos zeta y/o 15.8 ± 0.2 grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a 6.3 ± 0.2 grados dos zeta, 4.8 ± 0.2 grados  
30 dos zeta, 14.2 ± 0.2 grados dos zeta, 13.5 ± 0.2 grados dos zeta, 27.1 ± 0.2 grados dos zeta, 19.0 ± 0.2 grados dos zeta y 15.8 ± 0.2 grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 41**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** que comprende mezclar la sal de potasio del Compuesto **I** amorfo con ACN a temperatura ambiente.

#### **Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I**. La **Figura 42** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y (b) una señal a  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a)  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos una señal seleccionada de  $7.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 42**.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** que comprende mezclar la sal de potasio del Compuesto **I** amorfo con ACN a temperatura ambiente y secar a 29 °C al vacío.

#### **Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto I**

En algunas modalidades, la invención proporciona la Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I**. La **Figura 44** proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina pura. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo generado por un análisis de difracción de rayos X de polvo con un haz incidente de radiación Cu K $\alpha$ .

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) al menos una señal seleccionada de  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se

caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) señales a  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $20.9 \pm 0.2$  grados dos zeta. En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

En algunas modalidades, la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 44**.

- 10 Otro aspecto de la invención proporciona un método para fabricar la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** que comprende mezclar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** amorfo con hidróxido de amonio en agua.

### **Métodos de tratamiento**

- El Compuesto **I**, en forma amorfa o en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, actúa como un modulador del CFTR, es decir, modula la actividad del CFTR en el cuerpo. Las personas que padecen de una mutación en el gen que codifica el CFTR pueden beneficiarse al recibir un modulador del CFTR. Una mutación del CFTR puede afectar la cantidad de CFTR, es decir, el número de canales de CFTR en la superficie celular, o puede afectar la función del CFTR, es decir, la capacidad funcional de cada canal para abrirse y transportar iones. Las mutaciones que afectan la cantidad de CFTR incluyen mutaciones que provocan una síntesis defectuosa (defecto de clase I), mutaciones que provocan el procesamiento y el tráfico defectuosos (defecto de clase II), mutaciones que provocan una síntesis reducida de CFTR (defecto de clase V) y mutaciones que reducen la estabilidad superficial de CFTR (defecto de clase VI). Las mutaciones que afectan la función de CFTR incluyen mutaciones que provocan la apertura defectuosa (defecto de clase III) y mutaciones que provocan una conductancia defectuosa (defecto de clase IV). Algunas mutaciones del CFTR exhiben características de múltiples clases. Determinadas mutaciones en el gen CFTR dan como resultado fibrosis quística.

- 30 Por tanto, en algunas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintómicamente la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del Compuesto **I** como un sólido amorfo o en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, solo o en

combinación con otro principio activo, como otro agente modulador del CFTR. En algunas modalidades, el paciente tiene un genotipo F508del/función mínima (MF), genotipo F508del/F508del (homocigoto para la mutación F508del), genotipo F508del/apertura o genotipo F508del/función residual (RF). En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y tiene una mutación F508del. En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para la mutación N1303K. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y tiene una mutación F508del en un alelo y una mutación en el otro alelo seleccionada de la Tabla 1:

**Tabla 1: Mutaciones de CFTR**

|    | <b>Mutación</b> |           |               |           |            |
|----|-----------------|-----------|---------------|-----------|------------|
| 10 | Q2X             | L218X     | Q525X         | R792X     | E1104X     |
|    | S4X             | Q220X     | G542X         | E822X     | W1145X     |
|    | W19X            | Y275X     | G550X         | W882X     | R1158X     |
|    | G27X            | C276X     | Q552X         | W846X     | R1162X     |
|    | Q39X            | Q290X     | R553X         | Y849X     | S1196X     |
| 15 | W57X            | G330X     | E585X         | R851X     | W1204X     |
|    | E60X            | W401X     | G673X         | Q890X     | L1254X     |
|    | R75X            | Q414X     | Q685X         | S912X     | S1255X     |
|    | L88X            | S434X     | R709X         | Y913X     | W1282X     |
|    | E92X            | S466X     | K710X         | Q1042X    | Q1313X     |
| 20 | Q98X            | S489X     | Q715X         | W1089X    | Q1330X     |
|    | Y122X           | Q493X     | L732X         | Y1092X    | E1371X     |
|    | E193X           | W496X     | R764X         | W1098X    | Q1382X     |
|    | W216X           | C524X     | R785X         | R1102X    | Q1411X     |
| 25 | 185+1G→T        | 711+5G→A  | 1717-8G→A     | 2622+1G→A | 3+-1G→A    |
|    | 296+1G→A        | 712-1G→T  | 1717-1G→A     | 2790-1G→C | 3500-2A→G  |
|    | 296+1G→T        | 1248+1G→A | 1811+1G→C     | 3040G→C   | 3600+2insT |
|    | 405+1G→A        | 1249-1G→A | 1811+1.6kbA→G | (G970R)   | 3850-1G→A  |
|    | 405+3A→C        | 1341+1G→A | 1811+1643G→T  | 3120G→A   | 4005+1G→A  |
|    | 406-1G→A        | 1525-2A→G | 1812-1G→A     | 3120+1G→A | 4374+1G→T  |
| 30 | 621+1G→T        | 1525-1G→A | 1898+1G→A     | 3121-2A→G |            |
|    | 711+1G→T        |           | 1898+1G→C     |           |            |

| <b>Mutación</b> |                     |                 |                        |           |
|-----------------|---------------------|-----------------|------------------------|-----------|
| 5               | 182delT             | 1078delT        | 1677delTA              | 2711delT  |
|                 | 306insA             | 1119delA        | 1782delA               | 2732insA  |
|                 | 306delTAGA          | 1138insG        | 1824delA               | 2869insG  |
|                 | 365-366ins          | 1154insTC       | 1833delT               | 2896insAG |
|                 | 394delTT            | 1161delC        | 2043delG               | 2942insT  |
| 10              | 442delA             | 1213delT        | 2143delT               | 2957delT  |
|                 | 444delA             | 1259insA        | 2183AA→G               | 3007delG  |
|                 | 457TAT→G            | 1288insTA       | 2184delA               | 3028delA  |
|                 | 541delC             | 1343delG        | 2184insA               | 3171delC  |
|                 | 574delA             | 1471delA        | 2307insA               | 3171insC  |
| 15              | 663delT             | 1497delGG       | 2347delG               | 3271delGG |
|                 | 849delG             | 1548delG        | 2585delT               | 3349insT  |
|                 | 935delA             | 1609del CA      | 2594delGT              | 3659delC  |
|                 | CFTRdele1           | CFTRdele16-17b  | 1461ins4               |           |
|                 | CFTRdele2           | CFTRdele17a,17b | 1924del7               |           |
| 20              | CFTRdele2,3         | CFTRdele17a-18  | 2055del9→A             |           |
|                 | CFTRdele2-4         | CFTRdele19      | 2105-2117del13insAGAAA |           |
|                 | CFTRdele3-10,14b-16 | CFTRdele19-21   | 2372del8               |           |
|                 | CFTRdele4-7         | CFTRdele21      | 2721del11              |           |
|                 | CFTRdele4-11        | CFTRdele22-24   | 2991del32              |           |
| 25              | CFTR50kdel          | CFTRdele22,23   | 3667ins4               |           |
|                 | CFTRdup6b-10        | 124del23pb      | 4010del4               |           |
|                 | CFTRdele11          | 602del14        | 4209TGTT→AA            |           |
|                 | CFTRdele13,14a      | 852del22        |                        |           |
|                 | CFTRdele14b-17b     | 991del5         |                        |           |
| 30              | A46D                | V520F           | Y569D                  | N1303K    |
|                 | G85E                | A559T           | L1065P                 |           |
|                 | R347P               | R560T           | R1066C                 |           |
|                 | L467P               | R560S           | L1077P                 |           |
|                 | I507del             | A561E           | M1101K                 |           |

---

## Mutación

---

- En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar, disminuir la gravedad o
- 5 tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del Compuesto **I** como el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma A. En algunas modalidades, el método emplea el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma B. En algunas modalidades, el método emplea el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma C.
- En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar, disminuir la gravedad o
- 10 tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del Compuesto **I** cristalino en la forma de un hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma A del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del
- 15 hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma E del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma F. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma G del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma
- 20 cristalina del Compuesto **I** es la Forma H de una sal de calcio.
- En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es un solvato de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del
- 25 solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio.
- En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente que comprende administrar al paciente
- 30 una cantidad eficaz de una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es la Forma A del hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B pura de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina



del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de sodio.

En algunas modalidades, los métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es la Forma A del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma A del hidrato de una sal de potasio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usada en los métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística de la invención es la Forma C del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usada en los métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística de la invención es la Forma D del hidrato de una sal de potasio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usada en los métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística de la invención es la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco.

### **Terapias combinadas**

Un aspecto descrito en la presente descripción proporciona métodos para tratar la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por CFTR con el Compuesto **I** en combinación con otros agentes activos farmacéuticamente, lo que incluye agentes moduladores del CFTR. En algunas modalidades, el Compuesto **I** está en forma amorfa y puede administrarse en combinación con al menos un principio farmacéutico activo adicional, tal como, por ejemplo, un agente modulador del CFTR. En algunas modalidades, el al menos un principio farmacéutico activo adicional se selecciona de (a) el Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este; y (b) el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto **III** o del Compuesto **III-d**. Por tanto, en algunas modalidades, las terapias combinadas que se proporcionan en la presente descripción comprenden un Compuesto **I** amorfo y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II**, (Compuesto **III** o **III-d**) y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, las terapias combinadas que se proporcionan en la presente descripción comprenden al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** amorfo y sales farmacéuticamente aceptables de este; y al menos un compuesto seleccionado de (Compuesto **III** o **III-d**), Compuesto **IV** y/o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en combinación con al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto

5 seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en combinación con al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente

10 administra en combinación con al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en combinación con Compuestos **II** o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y al menos un compuesto seleccionado de

15 Compuesto **III** y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en combinación con al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente

20 aceptables de este.

Cada uno de los Compuestos **I** (en cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción), **II** y **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden administrarse independientemente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una

25 cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las

30 formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de

Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **IV** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **IV** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este,

se administran una vez al día y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **IV** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran una vez al día y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción se administra en una cantidad de 5 mg a 100 mg. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción se administra en una cantidad de 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción se administra en una cantidad de 5 mg, 10 mg o 20 mg una vez al día. En algunas modalidades, 5 mg o 10 mg de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción se administran dos veces al día.

Los Compuestos **I** (en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción), **II**, (**III** o **III-d**) y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden administrarse en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse una vez al día o varias veces al día, tal como dos veces al día. Como se usa en la presente descripción, la frase que una cantidad dada de API (por ejemplo, Compuesto **I**, **II**, (**III**, **III-d**) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos) se administra una o dos veces al día o por día, significa que dicha cantidad dada se administra por dosificación una o dos veces al día. Por ejemplo, la frase que 50 mg de Compuesto **II** o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día o por día, significa que 50 mg de Compuesto **II** o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por dosificación dos veces por día (por ejemplo, 50 mg de Compuesto **II** o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en la mañana y 50 mg de Compuesto **II** o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en la noche).

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este se administran en una segunda  
5 composición farmacéutica; y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** y sales farmacéuticamente aceptables de este se administran en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto seleccionado de  
10 Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este se administran en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de este se administran en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se  
15 administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **IV** y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera  
20 de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, se administra en una primera composición farmacéutica; y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran en una segunda composición farmacéutica. En algunas modalidades, la segunda composición farmacéutica  
25 comprende la mitad de una dosis una vez al día de dicho al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III**, **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y la otra mitad de dicho al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III**, **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administra en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I** en una cualquiera  
30 de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción; al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III**, **III-d** y sales farmacéuticamente

aceptables de estos, se administran en una primera composición farmacéutica. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra al paciente dos veces al día. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra una vez al día. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra una vez al día y una segunda composición que comprende solo el Compuesto **III** se administra una vez al día.

Cualquier composición farmacéutica adecuada que se conoce en la técnica puede usarse para el Compuesto **I** (en una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción), Compuesto **II**, Compuesto **III**, Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para el

Compuesto **I** y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en los Ejemplos. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para el Compuesto **II** y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2011/119984 y WO 2014/014841, incorporados en la presente descripción como referencia. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para el Compuesto **III** y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 y WO 2013/130669, y algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para el Compuesto **III-d** y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos US 8,865,902, US 9,181,192, US 9,512,079, WO 2017/053455 y WO 2018/080591, todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para el Compuesto **IV** y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2010/037066, WO 2011/127421 y WO 2014/071122, incorporados en la presente descripción como referencia.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usado en las terapias combinadas de la invención es un Compuesto **I** en forma libre, la Forma A. En algunas modalidades, la terapia combinada emplea el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma B. En algunas modalidades, la terapia combinada emplea el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma C.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** empleada en la terapia combinada de la invención es un hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma A del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de calcio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma E del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma F. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma G del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma H de una sal de calcio.

5 En algunas modalidades, la terapia combinada de la invención emplea una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es un solvato de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma C del solvato de EtOH de  
10 una sal de calcio.

En algunas modalidades, la terapia combinada de la invención comprende una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es la Forma A del hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B pura de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal  
15 de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de sodio.

En algunas modalidades, la terapia combinada de la invención comprende una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es la Forma A del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B del hidrato de una sal de  
20 potasio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usado en la terapia combinada de la invención es la Forma C del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usada en la terapia combinada de la invención es la Forma D del hidrato de una sal de potasio.

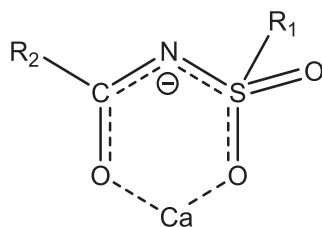
25 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** usado en la terapia combinada de la invención es la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco.

#### **Estructura de coordinación de determinadas formas cristalinas**

Determinadas formas cristalinas involucran el Compuesto **I** coordinado con iones Ca. La coordinación local tiene una estructura química representada como:

30





5 en donde R1 y R2 son las partes restantes del Compuesto I.

En cada caso, el ion calcio está coordinado por 6, 7 u 8 átomos donde al menos dos átomos son dos átomos de oxígeno del Compuesto I, los otros átomos en la esfera de coordinación pueden incluir otros átomos de una molécula del Compuesto I, átomos de una molécula del Compuesto I diferente, agua o solventes de alcohol.

### 10 **Composiciones farmacéuticas**

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I como un sólido amorfo, o como una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I como un sólido amorfo, o como una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción en combinación con al menos un principio farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un principio farmacéutico activo adicional es un modulador del CFTR. En algunas modalidades, el al menos un principio farmacéutico activo adicional es un corrector del CFTR. En algunas modalidades, el al menos un principio farmacéutico activo adicional es un potenciador del CFTR. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende el Compuesto I como un sólido amorfo, o como una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción y al menos dos principios farmacéuticos activos adicionales, uno de los cuales es un corrector del CFTR y uno de los cuales es un potenciador del CFTR.

25 En algunas modalidades, al menos un principio farmacéutico activo adicional se selecciona de agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos y agentes antiinflamatorios.

En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado de Compuesto I como un sólido amorfo o como una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este y (c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III**, **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos y (c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este, (c) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** y sales farmacéuticamente aceptables de este y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **II** y sales farmacéuticamente aceptables de este, (c) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de este y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) de 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **III** o **III-d** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, (c) al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **IV** y sales farmacéuticamente aceptables de este y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende de 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción y que comprende opcionalmente uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales. En algunas modalidades, la

composición comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 20 mg de Compuesto **I** y sales farmacéuticamente aceptables de este, y opcionalmente, comprende uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales. En algunas modalidades, la composición comprende (a) de 5 mg a 20 mg de al menos un compuesto seleccionado de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) de 50 mg a 100 mg de Compuesto **II** y (c) de 150 mg a 300 mg de Compuesto **III** o de 50 mg a 150 mg de Compuesto **III-d**. En algunas modalidades, la composición comprende (a) de 5 mg a 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) 100 mg de Compuesto **II** y (c) 150 mg de Compuesto **III** o 150 mg de Compuesto **III-d**.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 5 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción y que comprende opcionalmente uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales. En algunas modalidades, la composición comprende 10 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción y que comprende opcionalmente uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales. En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción y que comprende opcionalmente uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales. En algunas modalidades, la composición comprende (a) 5 mg, 10 mg o 20 mg de Compuesto **I**, en donde el Compuesto **I** es una cualquiera de las formas cristalinas farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción, (b) 50 mg o 100 mg de Compuesto **II** y (c) 150 mg o 300 mg de Compuesto **III** o 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg o 150 mg de Compuesto **III-d**.

Cualquier composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede comprender al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos uno farmacéuticamente aceptable se selecciona de rellenos, desintegrantes, surfactantes, aglutinantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** en las composiciones farmacéuticas de la invención es el Compuesto **I** en forma libre, la Forma A. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma B. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden el Compuesto **I** en forma libre cristalina, la Forma C.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** en la composición farmacéutica de la invención es un hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma A del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma E del hidrato de una sal de calcio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma F. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma G del hidrato de una sal de calcio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma H de una sal de calcio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es un solvato de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es la Forma A del hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B pura de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma C del hidrato de una sal de sodio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma D del hidrato de una sal de sodio.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una forma cristalina del Compuesto **I**, en donde la forma cristalina es la Forma A del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto **I** es la Forma B del hidrato de una sal de potasio.

En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I en las composiciones farmacéuticas de la invención es la Forma C del hidrato de una sal de potasio. En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I en las composiciones farmacéuticas de la invención es la Forma D del hidrato de una sal de potasio.

- 5 En algunas modalidades, la forma cristalina del Compuesto I en las composiciones farmacéuticas de la invención es la Forma A del hidrato de una sal de amoniaco.

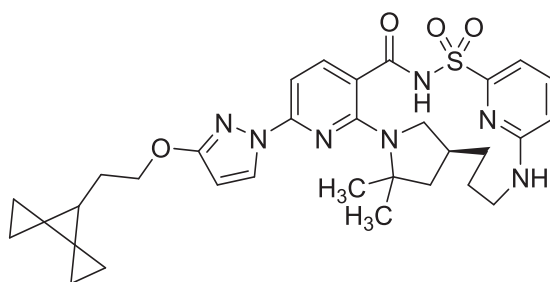
Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción son útiles para tratar la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por CFTR.

- Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden opcionalmente comprender además al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse de adyuvantes y vehículos. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes
- 10 espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ra edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, describen diversos portadores usados en la formulación de composiciones
- 15 farmacéuticas y técnicas que se conocen para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como al producir algún efecto biológico indeseable o al interactuar de cualquier otra manera de manera nociva con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéutica, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta descripción. Los ejemplos no limitantes de portadores
- 20 farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tal como albúmina sérica humana), sustancias amortiguadoras (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio,
- 25 cloruro de sodio y sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de
- 30

patata), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorio), aceites (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (tales como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes tampones (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes compatibles no tóxicos (tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Modalidades ilustrativas

1. Compuesto I (forma libre)



(Compuesto I)

en donde el Compuesto I es la Forma A sustancialmente cristalina (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto I está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto I está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto I está en forma amorfa).

2. El Compuesto I de la modalidad 1, en donde el Compuesto I es la Forma A cristalina 100 %.

3. El Compuesto I de la modalidad 1 o la modalidad 2, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $22.9 \pm 0.2$  grados dos-zeta.

4. El Compuesto I de la modalidad 1 o la modalidad 2, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto I se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta.

5. El Compuesto **I** de la modalidad 1 o la modalidad 2, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $9.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $11.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $23.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
6. El Compuesto **I** de la modalidad 1 o la modalidad 2, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 1**.
7. La Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-6, caracterizado por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial  $P2_1$  y dimensiones de celda unitaria medidas a 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación  $Mo K_\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å) de:
- |   |                   |          |                       |
|---|-------------------|----------|-----------------------|
| a | $15.48 \pm .01$ Å | $\alpha$ | $90^\circ$            |
| b | $12.74 \pm .01$ Å | $\beta$  | $99.35 \pm .01^\circ$ |
| c | $16.37 \pm .01$ Å | $\gamma$ | $90^\circ$            |
8. La Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-7, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}C$  (RMNss  $^{13}C$ ) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de  $163.2 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $104.6 \pm 0.2$  ppm,  $103.9 \pm 0.2$  ppm,  $58.3 \pm 0.2$  ppm,  $49.7 \pm 0.2$  ppm,  $43.3 \pm 0.2$  ppm y  $37.0 \pm 0.2$  ppm.
9. La Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-7, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}C$  con picos a  $163.2 \pm 0.2$  ppm,  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $104.6 \pm 0.2$  ppm,  $103.9 \pm 0.2$  ppm,  $58.3 \pm 0.2$  ppm,  $49.7 \pm 0.2$  ppm,  $43.3 \pm 0.2$  ppm y  $37.0 \pm 0.2$  ppm.
10. La Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-7, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un RMNss  $^{13}C$  sustancialmente similar al de la **Figura 2**.
11. La Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-10, preparada mediante un proceso que comprende cristalizar el Compuesto **I** amorfo en tolueno y secar al vacío para proporcionar la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.



12. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-11, y que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
13. La composición farmacéutica de la modalidad 12, en donde el uno o más compuestos  
5 moduladores del CFTR adicionales son
- (a) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
14. La Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-11 o la  
10 composición farmacéutica de la modalidad 12 o la modalidad 13 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
15. El uso de la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-11 o las composiciones de la modalidad 12 o la modalidad 13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
16. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma A (forma  
15 libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-11 o la composición farmacéutica de la modalidad 12 o la modalidad 13 a un sujeto que lo necesita.
17. El compuesto de uso de la modalidad 14, el uso de la modalidad 15, o el método de la  
20 modalidad 19, en donde la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-11 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
18. El compuesto, uso o método de la modalidad 17, en donde la Forma A (forma libre) del  
Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 1-11 se administra en combinación con
- (a) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**;
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
- 25 19. La composición, método, uso o compuesto de una cualquiera de las modalidades 13-18, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
20. Un método para preparar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de  
30 las modalidades 1-10, que comprende cristalizar el Compuesto **I** amorfo en tolueno y secar al vacío para proporcionar la Forma A cristalina (forma libre) del Compuesto **I**.
21. El Compuesto **I** (forma libre), en donde el Compuesto **I** es la Forma B sustancialmente cristalina (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde

menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

22. El Compuesto **I** de la modalidad 21, en donde el Compuesto **I** es la Forma B cristalina al 100 %.

5 23. El Compuesto **I** de la modalidad 21 o la modalidad 22, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

24. El Compuesto **I** de la modalidad 21 o la modalidad 22, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $16.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

25. El Compuesto **I** de la modalidad 21 o la modalidad 22, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 3**.

15 26. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-25, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ) con uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados de  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $97.8 \pm 0.2$  ppm,  $18.1 \pm 0.2$  ppm y  $2.3 \pm 0.2$  ppm.

20 27. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-25, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados de  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $97.8 \pm 0.2$  ppm,  $18.1 \pm 0.2$  ppm y  $2.3 \pm 0.2$  ppm; y (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados de  $166.3 \pm 0.2$  ppm,  $137.2 \pm 0.2$  ppm,  $108.1 \pm 0.2$  ppm,  $37.6 \pm 0.2$  ppm,  $25.3 \pm 0.2$  ppm y  $20.1 \pm 0.2$  ppm.

25 28. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-25, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $108.1 \pm 0.2$  ppm,  $97.8 \pm 0.2$  ppm,  $37.6 \pm 0.2$  ppm,  $18.1 \pm 0.2$  ppm y  $2.3 \pm 0.2$  ppm.

29. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-25, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $142.8 \pm 0.2$  ppm,  $166.3 \pm 0.2$  ppm,  $137.2 \pm 0.2$  ppm,  $25.3 \pm 0.2$  ppm y  $20.1 \pm 0.2$  ppm.

30 30. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-25, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $37.6 \pm 0.2$  ppm,  $166.3 \pm 0.2$  ppm,  $137.2 \pm 0.2$  ppm,  $25.3 \pm 0.2$  ppm y  $20.1 \pm 0.2$  ppm.

31. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-25, en donde la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por una RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar a la de la **Figura 4**.
32. La Forma B (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-31, preparada mediante un proceso que comprende agitar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en fluido intestinal simulado en estado alimentado.
33. Un método para preparar la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-31, que comprende agitar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en fluido intestinal simulado en estado alimentado.
34. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-32, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
35. La composición farmacéutica de la modalidad 34, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
36. La Forma B (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-32 o la composición farmacéutica de la modalidad 34 o la modalidad 35 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
37. El uso de la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-32 o la composición farmacéutica de la modalidad 34 o la modalidad 35 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
38. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-32 o la composición farmacéutica de la modalidad 34 o la modalidad 35 a un sujeto que lo necesita.
39. El compuesto para uso de la modalidad 36, el uso de la modalidad 37, o el método de la modalidad 38, en donde el Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 21-32 se administra en combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

40. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 35-39, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
41. El Compuesto **I** (forma libre), en donde el Compuesto **I** es la Forma C sustancialmente cristalina (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde  
5 menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
42. El Compuesto **I** de la modalidad 41, en donde el Compuesto **I** es Forma C cristalina al 100 %.
- 10 43. El Compuesto **I** de la modalidad 41 o la modalidad 42, en donde la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
44. El Compuesto **I** de la modalidad 41 o la modalidad 42, en donde la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.  
15
45. El Compuesto **I** de la modalidad 41 o la modalidad 42, en donde la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más señales seleccionadas de  
20  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.4$  grados dos zeta.
46. El Compuesto **I** de una cualquiera de la modalidad 41 o la modalidad 42, en donde la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 5.  
25
47. La Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-46, preparada mediante un proceso que comprende agitar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** en IPA/H<sub>2</sub>O a 25 °C.
48. Un método para preparar la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de  
30 las modalidades 41-46 que comprende agitar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** en IPA/H<sub>2</sub>O a 25 °C.

49. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-47, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
50. La composición farmacéutica de la modalidad 49, en donde el uno o más compuestos  
5 moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
51. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-47 o la composición farmacéutica de la modalidad 49 o la modalidad 50 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
- 10 52. El uso de la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-47 o la composición farmacéutica de la modalidad 49 o la modalidad 50 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
53. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-47 o la composición farmacéutica  
15 de la modalidad 49 o la modalidad 50 a un sujeto que lo necesita.
54. El compuesto para uso de la modalidad 51, el uso de la modalidad 52, o el método de la modalidad 53, en donde la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-47 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
- 20 55. El compuesto, uso o método de la modalidad 54, en donde la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 41-47 se administra en combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
- 25 56. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 50-55, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
57. El Compuesto **I** (forma libre) en donde el Compuesto **I** es la Forma D sustancialmente cristalina (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I**  
30 está en forma amorfa).
58. El Compuesto **I** de la modalidad 57, en donde el Compuesto **I** es la Forma D cristalina al 100 %.

59. El Compuesto **I** de la modalidad 57 o la modalidad 58, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $12.2 \pm 0.2$  grados dos zeta.
60. El Compuesto **I** de la modalidad 57 o la modalidad 58, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $3.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
61. El Compuesto **I** de una cualquiera de la modalidad 57 o la modalidad 58, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 47**.
62. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-61, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ) con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos seleccionados de  $164.6 \pm 0.2$  ppm,  $149.6 \pm 0.2$  ppm,  $135.7 \pm 0.2$  ppm,  $113.6 \pm 0.2$  ppm,  $63.0 \pm 0.2$  ppm,  $38.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.6 \pm 0.2$  ppm y  $15.7 \pm 0.2$  ppm.
63. El Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-61, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** se caracteriza por una RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar a la de la Figura 48.
64. La Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-63, preparada mediante un proceso que comprende añadir propanol al Compuesto **I** (forma libre) y concentrar la mezcla a presión reducida, repetir el procedimiento mediante el uso de tolueno.
65. Un método para preparar la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-63 que comprende añadir propanol al Compuesto **I** (forma libre) y concentrar la mezcla a presión reducida, repetir el procedimiento mediante el uso de tolueno.
66. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-64, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
67. La composición farmacéutica de la modalidad 64, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

68. La Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-64 o la composición farmacéutica de la modalidad 66 o la modalidad 67 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
- 5 69. El uso de la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-64 o la composición farmacéutica de la modalidad 66 o la modalidad 67 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
70. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-64 o la composición farmacéutica de la modalidad 66 o la modalidad 67 a un sujeto que lo necesita.
- 10 71. El compuesto para uso de la modalidad 68, el uso de la modalidad 69, o el método de la modalidad 70, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-64 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
- 15 72. El compuesto, uso o método de la modalidad 71, en donde la Forma D (forma libre) del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 57-64 se administra en combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
- 20 73. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 67-72, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
74. La Forma A sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
75. La Forma A sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 74, en donde menos del 10 % está en forma amorfa.
- 25 76. La Forma A sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 74, en donde menos del 5 % está en forma amorfa.
77. Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
78. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 30



79. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) señales a uno o más de  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.
80. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) señales a dos o más de  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.
81. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) señales a  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.
82. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
83. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos o más señales seleccionadas de  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
84. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) tres o más señales seleccionadas de  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
85. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b)

cuatro o más señales seleccionadas de  $10.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

86. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) 5 señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

87. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de 10 las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos o más señales seleccionadas de  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

15 88. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) tres o más señales seleccionadas de  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.4 \pm 0.2$  grados dos 20 zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

89. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales seleccionadas de  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.4 \pm 0.2$  grados dos 25 zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

90. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) 30 cinco o más señales seleccionadas de  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $25.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

91. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-77, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 6.

92. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-91, caracterizada por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial C2 y dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.5478$  Å) de

|   |                   |          |                        |
|---|-------------------|----------|------------------------|
| a | $11.13 \pm .01$ Å | $\alpha$ | $90^\circ$             |
| b | $13.77 \pm .01$ Å | $\beta$  | $101.93 \pm .01^\circ$ |
| c | $22.21 \pm .01$ Å | $\gamma$ | $90^\circ$ .           |

93. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-92, caracterizada por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial C2 y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.5478$  Å) y un detector CCD:

|   |                   |          |                        |
|---|-------------------|----------|------------------------|
| a | $11.19 \pm .01$ Å | $\alpha$ | $90^\circ$             |
| b | $13.88 \pm .01$ Å | $\beta$  | $101.48 \pm .01^\circ$ |
| c | $22.41 \pm .01$ Å | $\gamma$ | $90^\circ$ .           |

94. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $17.0 \pm 0.2$  ppm.

95. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $7.8 \pm 0.2$  ppm.

96. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $17.0 \pm 0.2$  ppm y  $7.8 \pm 0.2$  ppm.

97. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $17.0 \pm 0.2$  ppm y/o un pico a  $7.8 \pm 0.2$  ppm; y (b) uno o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm.

98. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $17.0 \pm 0.2$  ppm y/o un pico a  $7.8 \pm 0.2$  ppm; y (b) dos o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm.

99. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $17.0 \pm 0.2$  ppm y/o un pico a  $7.8 \pm 0.2$  ppm; y (b) tres o más picos seleccionados de  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm.
- 5 100. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $17.0 \pm 0.2$  ppm y/o un pico a  $7.8 \pm 0.2$  ppm; y (b) picos a  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm.
- 10 101. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $17.0 \pm 0.2$  ppm,  $7.8 \pm 0.2$  ppm,  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $136.8 \pm 0.2$  ppm,  $93.6 \pm 0.2$  ppm y  $26.4 \pm 0.2$  ppm.
102. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-93, caracterizada por una RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar a la de la Figura 7.
- 15 103. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-102, preparada mediante un proceso que comprende cargar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** y  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  con IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $70^\circ\text{C}$ .
104. Un método para preparar la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-102, que comprende cargar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** y  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  con IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $70^\circ\text{C}$ .
- 20 105. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103.
106. La composición farmacéutica de la modalidad 105, que comprende además uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
- 25 107. La composición farmacéutica de la modalidad 105 o la modalidad 106, que comprende además el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d**.
108. La composición farmacéutica de la modalidad 105 o la modalidad 106, que comprende además (a) Compuesto **II** y (b) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
109. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 105-108 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
- 30

110. El uso de la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 o la composición de una cualquiera de las modalidades 105-108 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
111. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 105-108 a un sujeto que lo necesita.
112. El método de la modalidad 111, en donde la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
113. El método de la modalidad 112, en donde la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 se administra en combinación con el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d**.
114. El método de la modalidad 112, en donde la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 se administra en combinación con (a) Compuesto **II** y (b) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
115. El método de la modalidad 112, en donde la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 74-103 se administra en combinación con (a) Compuesto **IV** y (b) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
116. El método de una cualquiera de las modalidades 107, 108 y 113-115, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
117. La Forma B sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
118. El Compuesto **I** de la modalidad 117, en donde el Compuesto **I** es la Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio al 100 %.
119. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 117 o la modalidad 118, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.
120. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 117 o la modalidad 118, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a

12.2 ± 0.2 grados dos zeta, 13.1 ± 0.2 grados dos zeta, 14.6 ± 0.2 grados dos zeta, y 17.7 ± 0.2; y (b) una señal a uno, dos, tres o cuatro de 16.2 ± 0.2 grados dos zeta, 18.1 ± 0.2 grados dos zeta, 20.4 ± 0.2 grados dos zeta y 21.3 ± 0.2 grados dos zeta.

121. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 117 o la modalidad 118, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 8.

122. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-121, caracterizada por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con un pico a uno, dos, tres, cuatro o cinco de 175.8 ± 0.2 ppm, 119.6 ± 0.2 ppm, 48.7 ± 0.2 ppm, 24.4 ± 0.2 ppm, 22.5 ± 0.2 ppm.

123. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-121, caracterizada por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con (a) un pico a uno, dos, tres, cuatro o cinco de 175.8 ± 0.2 ppm, 119.6 ± 0.2 ppm, 48.7 ± 0.2 ppm, 24.4 ± 0.2 ppm y 22.5 ± 0.2 ppm; y (b) uno, dos, tres o cuatro picos seleccionados de 164.7 ± 0.2 ppm, 148.9 ± 0.2 ppm, 97.7 ± 0.2 ppm y 25.9 ± 0.2 ppm.

124. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-121, caracterizada por una RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar a la de la **Figura 9**.

125. La Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH caracterizada por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con un pico a 32.9 ± 0.2 ppm y/o un pico a 23.3 ± 0.2 ppm.

126. La Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de la modalidad 125, caracterizada por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con (a) un pico a 32.9 ± 0.2 ppm y/o un pico a 23.3 ± 0.2 ppm; y (b) uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados de 176.1 ± 0.2 ppm, 164.7 ± 0.2 ppm, 148.9 ± 0.2 ppm, 49.3 ± 0.2 ppm y 25.9 ± 0.2 ppm.

127. La Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de la modalidad 125, caracterizada por una RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar a la de la Figura 10.

128. La Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 125-127, caracterizada por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial P21, y las siguientes dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K<sub>α</sub> (λ=1.5478 Å) y un detector CCD:

|   |                             |          |                        |
|---|-----------------------------|----------|------------------------|
| a | $18.52 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $90^\circ$             |
| b | $13.01 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\beta$  | $106.87 \pm .01^\circ$ |
| c | $31.22 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $90^\circ$             |

129. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-125, preparada mediante un proceso que comprende suspender la sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH/agua o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 126-128, preparada mediante un proceso de añadir MeOH a la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
130. Un método para preparar la Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-125, que comprende suspender la sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH/agua o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 126-128, que comprende añadir MeOH a la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
131. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 117-129, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
132. La composición farmacéutica de la modalidad 131, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
133. La Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 117-129 o la composición farmacéutica de la modalidad 131 o la modalidad 132 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
134. El uso de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 117-129 o la composición farmacéutica de la modalidad 131 o la modalidad 132 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
135. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal



de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 117-129 o la composición farmacéutica de la modalidad 131 o la modalidad 132 a un sujeto que lo necesita.

136. El compuesto para uso de la modalidad 133, el uso de la modalidad 134, o el método de la modalidad 135, en donde la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-129 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

137. El compuesto, uso o método de la modalidad 136, en donde la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** o la Forma B cristalina del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MeOH de una cualquiera de las modalidades 117-129 se administra en combinación con

- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

138. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 132-137, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

139. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

140. El Compuesto **I** de la modalidad 139, en donde el Compuesto **I** es la Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio al 100 %.

141. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 139 o la modalidad 140, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.

142. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 139 o la modalidad 140, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales a  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $13.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

143. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 139 o la modalidad 140, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 11.

144. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-143, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y/o  $21.4 \pm 0.2$  ppm.
145. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-143, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $115.7 \pm 0.2$  ppm,  $65.9 \pm 0.2$  ppm,  $52.7 \pm 0.2$  ppm y/o  $21.4 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $178.3 \pm 0.2$  ppm,  $155.9 \pm 0.2$  ppm,  $137.7 \pm 0.2$  ppm,  $129.6 \pm 0.2$  ppm,  $112.0 \pm 0.2$  ppm,  $100.0 \pm 0.2$  ppm,  $37.8 \pm 0.2$  ppm,  $26.4 \pm 0.2$  ppm, y/o  $19.9 \pm 0.2$  ppm.
146. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 139 o la modalidad 140, caracterizada por una RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar a la de la **Figura 12**.
147. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-146, preparada mediante un proceso que comprende agitar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** con metóxido de calcio en diclorometano (con 10 % de agua) y aislar y secar el sólido.
148. Un método para preparar la Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-146, preparada mediante un proceso que comprende agitar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** con metóxido de calcio en diclorometano (con 10 % de agua) y aislar y secar el sólido.
149. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-147, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
150. La composición farmacéutica de la modalidad 149, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
151. La Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-147 o la composición farmacéutica de la modalidad 149 o la modalidad 150 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
152. El uso de la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-147 o la composición farmacéutica de la modalidad 149 o la modalidad 150 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

153. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 117-129 o la composición farmacéutica de la modalidad 149 o la modalidad 150 a un sujeto que lo necesita.
154. El compuesto para uso de la modalidad 151, el uso de la modalidad 152, o el método de la  
5 modalidad 153, en donde la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-147 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
155. El compuesto, uso o método de la modalidad 154, en donde la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 139-147 se administra en  
10 combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
156. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 150-155,  
15 en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
157. La Forma D sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
158. La Forma D sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 74, en donde menos del 10 % está en forma amorfa.
- 20 159. La Forma D sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 74, en donde menos del 5 % está en forma amorfa.
160. Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**.
161. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales  
25 a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.
162. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm$   
30  $0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

163. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) dos o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
164. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) tres o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
165. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
166. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) cinco o más señales seleccionadas de  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $23.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
167. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
168. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

169. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-160, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 13.

170. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-169, caracterizada por un sistema de cristal triclinico, un grupo espacial P1 y dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda$ =1.5478 Å) de

|   |                   |          |                         |
|---|-------------------|----------|-------------------------|
| a | $12.78 \pm .01$ Å | $\alpha$ | $64.93 \pm .02^\circ$   |
| b | $16.64 \pm .01$ Å | $\beta$  | $75.10 \pm .02^\circ$   |
| c | $18.19 \pm .01$ Å | $\gamma$ | $68.22 \pm .02^\circ$ . |

171. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $130.2 \pm 0.2$  ppm.

172. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $125.6 \pm 0.2$  ppm.

173. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $35.0 \pm 0.2$  ppm.

174. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $35.0 \pm 0.2$  ppm.

175. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y/o  $98.6 \pm 0.2$  ppm.

176. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $130.2 \pm 0.2$  ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y/o  $98.6 \pm 0.2$  ppm.

177. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $130.2 \pm$

0.2 ppm,  $125.6 \pm 0.2$  ppm y/o  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y  $98.6 \pm 0.2$  ppm.

178. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) un pico a  $35.0 \pm 0.2$  ppm; y (b) picos a  $176.9 \pm 0.2$  ppm,  $160.9 \pm 0.2$  ppm,  $142.0 \pm 0.2$  ppm y  $98.6 \pm 0.2$  ppm.

179. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-170, caracterizada por una RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar a la de la Figura 14.

180. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-179, preparada mediante un proceso que comprende cargar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** con EtOH/agua y calentar hasta  $65^\circ\text{C}$ .

181. Un método para preparar la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-179, que comprende cargar la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** con EtOH/agua y calentar hasta  $65^\circ\text{C}$ .

182. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180.

183. La composición farmacéutica de la modalidad 182, que comprende además uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.

184. La composición farmacéutica de la modalidad 182 o la modalidad 183, que comprende además el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d**.

185. La composición farmacéutica de la modalidad 182 o la modalidad 183, que comprende además (a) Compuesto **II** y (b) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

186. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 182-185 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

187. El uso de la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 o la composición de una cualquiera de las modalidades 182-185 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

188. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las modalidades 182-185 a un sujeto que lo necesita.

189. El método de la modalidad 188, en donde la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
190. El método de la modalidad 189, en donde la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 se administra en combinación con el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d**.
191. El método de la modalidad 189, en donde la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 se administra en combinación con (a) el Compuesto **II** y (b) el Compuesto **II** o el Compuesto **III-d**.
192. El método de la modalidad 189, en donde la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 157-180 se administra en combinación con (a) el Compuesto **IV** y (b) el Compuesto **III** o el Compuesto **III-d**.
193. El método de una cualquiera de las modalidades 184, 185 y 190-192, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
194. La Forma E sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
195. El Compuesto **I** de la modalidad 194, en donde el Compuesto **I** es la Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio al 100 %.
196. La Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 194 o la modalidad 195, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $8.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $24.2 \pm 0.2$  grados dos zeta.
197. La Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 194 o la modalidad 195, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $8.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $24.2 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $28.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
198. La Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 194 o la modalidad 195, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $8.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $24.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta.



199. La Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 194 o la modalidad 195, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 15.
200. La Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-199, preparada mediante un proceso que comprende someter la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a difusión de vapor en sólido en EtOAc.
201. Un método para preparar la Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-199, preparada mediante un proceso que comprende someter la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a difusión de vapor en sólido en EtOAc.
202. Una composición farmacéutica que comprende la Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-200, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
203. La composición farmacéutica de la modalidad 202, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
204. La Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-200 o la composición farmacéutica de la modalidad 202 o la modalidad 203 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
205. El uso de la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-200 o la composición farmacéutica de la modalidad 202 o la modalidad 203 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
206. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-200 o la composición farmacéutica de la modalidad 202 o la modalidad 203 a un sujeto que lo necesita.
207. El compuesto para uso de la modalidad 204, el uso de la modalidad 205, o el método de la modalidad 206, en donde la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-200 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

208. El compuesto, uso o método de la modalidad 207, en donde la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 195-200 se administra en combinación con
- un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - 5 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
209. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 203-208, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
210. La Forma F sustancialmente cristalina del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 %  
10 del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
211. El Compuesto **I** de la modalidad 210, en donde el Compuesto **I** es la Forma F cristalina al 100 %.
212. La Forma F cristalina del Compuesto **I** de la modalidad 210 o la modalidad 211,  
15 caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.14 \pm 0.2$  grados dos zeta.
213. La Forma F cristalina del Compuesto **I** de la modalidad 210 o la modalidad 211, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.1 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $11.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.  
20
214. La Forma F cristalina del Compuesto **I** de la modalidad 210 o la modalidad 211, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 16.
215. La Forma F cristalina del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-214, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la Forma A del hidrato de una sal de calcio  
25 del Compuesto **I** con MEK a temperatura ambiente.
216. Un método para preparar la Forma F cristalina del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-214, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** con MEK a temperatura ambiente.
217. Una composición farmacéutica que comprende la Forma F cristalina del Compuesto **I** de  
30 una cualquiera de las modalidades 210-215, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.

218. La composición farmacéutica de la modalidad 217, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
- 5 219. La Forma F cristalina del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-215 o la composición farmacéutica de la modalidad 217 o la modalidad 218 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
220. El uso de la Forma F del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-215 o la composición farmacéutica de la modalidad 217 o la modalidad 218 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
221. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma F del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-215 o la composición farmacéutica de la modalidad 217 o la modalidad 218 a un sujeto que lo necesita.
- 15 222. El compuesto para uso de la modalidad 219, el uso de la modalidad 220, o el método de la modalidad 221, en donde la Forma F del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-215 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
223. El compuesto, uso o método de la modalidad 222, en donde la Forma F del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 210-215 se administra en combinación con
- un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - 20 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
224. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 218-223, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
225. La Forma G sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
- 25 226. El Compuesto **I** de la modalidad 225, en donde el Compuesto **I** es la Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio al 100 %.
- 30 227. La Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 225 o la modalidad 226, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $26.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.

228. La Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 225 o la modalidad 226, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 17**.
229. La Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-228, preparada mediante un proceso que comprende someter la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a difusión de vapor en sólido en EtOAc.
230. Un método para preparar la Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-228, preparada mediante un proceso que comprende someter la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a difusión de vapor en sólido en EtOAc.
231. Una composición farmacéutica que comprende la Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-229, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
232. La composición farmacéutica de la modalidad 231, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
233. La Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-229 o la composición farmacéutica de la modalidad 231 o la modalidad 232 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
234. El uso de la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-229 o la composición farmacéutica de la modalidad 231 o la modalidad 232 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
235. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-229 o la composición farmacéutica de la modalidad 231 o la modalidad 232 a un sujeto que lo necesita.
236. El compuesto para uso de la modalidad 233, el uso de la modalidad 234, o el método de la modalidad 235, en donde la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-229 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

237. El compuesto, uso o método de la modalidad 236, en donde la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-229 se administra en combinación con

a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;

5 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o

c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

238. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 232-237, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

10 239. La Forma H sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

15 240. El Compuesto **I** de la modalidad 239, en donde el Compuesto **I** es la Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio al 100 %.

241. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 239 o la modalidad 240, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

20 242. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 239 o la modalidad 240, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.5 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $8.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $12.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

25 243. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 239 o la modalidad 240 caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 45.

30 244. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-243, caracterizada por un sistema de cristal triclinico, un grupo espacial P1 y dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker mediante el uso de radiación de sincrotrón ( $\lambda=0.7288 \text{ \AA}$ ) de:

$$a \quad 8.65 \pm .01 \text{ \AA} \qquad \alpha \quad 82.47 \pm .01^\circ$$

$$\begin{array}{ll} b & 17.78 \pm .01 \text{ \AA} & \beta & 86.95 \pm .01^\circ \\ c & 24.07 \pm .01 \text{ \AA} & \gamma & 86.56 \pm .01^\circ. \end{array}$$

245. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-244, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con un pico a  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.2 \pm 0.2$  ppm y  $4.8 \pm 0.2$  ppm.
246. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-244, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con (a) picos a  $148.9 \pm 0.2$  ppm,  $27.2 \pm 0.2$  ppm y  $4.8 \pm 0.2$  ppm; y (b) un pico a  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.3 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm y/o  $19.4 \pm 0.2$  ppm.
247. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-244, caracterizada por una RMNss  $^{13}\text{C}$  sustancialmente similar a la de la Figura 46.
248. La Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-244, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la Forma A de una sal de calcio del Compuesto **I** en IPA/H<sub>2</sub>O.
249. Un método para preparar la Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-244, que comprende mezclar la sal de calcio del Compuesto **I** en IPA/H<sub>2</sub>O.
250. Una composición farmacéutica que comprende la Forma H cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-245, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
251. La composición farmacéutica de la modalidad 250, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
252. La Forma H del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-245 o la composición farmacéutica de la modalidad 250 o la modalidad 251 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
253. El uso de la Forma H del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-245 o la composición farmacéutica de la modalidad 250 o la modalidad 251 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

254. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma H del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-245 o la composición farmacéutica de la modalidad 250 o la modalidad 251 a un sujeto que lo necesita.
255. El compuesto para uso de la modalidad 252, el uso de la modalidad 253, o el método de la  
5 modalidad 254, en donde la Forma H del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-245 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
256. El compuesto, uso o método de la modalidad 255, en donde la Forma H del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 239-245 se administra en  
10 combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
257. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 251-256,  
15 en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
258. La Forma A sustancialmente cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
- 20 259. El Compuesto **I** de la modalidad 258, en donde el Compuesto **I** es la Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio al 100 %.
260. La Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 258 o la modalidad 259, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 25 261. La Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 258 o la modalidad 259, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $8.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $16.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.
262. La Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la  
30 modalidad 258 o la modalidad 259, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.2 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.1 \pm 0.2$  grados dos zeta;



y (b) una o más señales a  $4.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $4.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

263. La Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 258 o la modalidad 259, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 18.

264. La Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 258-263, preparada mediante un proceso que comprende el enfriamiento rápido de una solución de la sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH:H<sub>2</sub>O (85:15).

265. Un método para preparar la Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 225-228, preparada mediante un proceso que comprende el enfriamiento rápido de una solución de la sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH:H<sub>2</sub>O (85:15).

266. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 258-264, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.

267. La composición farmacéutica de la modalidad 266, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son

- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

268. La Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 258-264 o la composición farmacéutica de la modalidad 266 o la modalidad 267 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

269. El uso de la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 258-264 o la composición farmacéutica de la modalidad 266 o la modalidad 267 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

270. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 258-264 o la composición farmacéutica de la modalidad 266 o la modalidad 267 a un sujeto que lo necesita.

271. El compuesto para uso de la modalidad 268, el uso de la modalidad 269, o el método de la modalidad 270, en donde la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de

una cualquiera de las modalidades 258-264 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

272. El compuesto, uso o método de la modalidad 271, en donde la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 258-264 se administra en combinación con

- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

273. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 267-272, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

274. La Forma B sustancialmente cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

275. El Compuesto **I** de la modalidad 274, en donde el Compuesto **I** es la Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio al 100 %.

276. La Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 274 o la modalidad 275, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $15.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.

277. La Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 274 o la modalidad 175, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.

278. La Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 274 o la modalidad 175, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 19.

279. La Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-278, preparada mediante un proceso que comprende variaciones cíclicas de la temperatura entre 60 °C y 5 °C con una velocidad de enfriamiento de 0.2 °C/min de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH: n-heptano (1:1).

280. Un método para preparar la Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-278, preparada mediante un proceso que comprende variaciones cíclicas de la temperatura entre 60 °C y 5 °C con velocidad de enfriamiento

de 0.2 °C/min de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH: n-heptano (1:1).

281. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-279, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.

282. La composición farmacéutica de la modalidad 281, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son

- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

283. La Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-279 o la composición farmacéutica de la modalidad 281 o la modalidad 282 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

284. El uso de la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-279 o la composición farmacéutica de la modalidad 281 o la modalidad 282 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

285. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-279 o la composición farmacéutica de la modalidad 281 o la modalidad 282 a un sujeto que lo necesita.

286. El compuesto para uso de la modalidad 283, el uso de la modalidad 284, o el método de la modalidad 285, en donde la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-279 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

287. El compuesto, uso o método de la modalidad 286, en donde la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 274-279 se administra en combinación con

- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

288. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 282-287, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

289. La Forma C sustancialmente cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
- 5 290. El Compuesto **I** de la modalidad 289, en donde el Compuesto **I** es la Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio al 100 %.
291. La Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 289 o la modalidad 290, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $5.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 10 292. La Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de la modalidad 289 o la modalidad 290, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 20.
293. La Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-292, preparada mediante un proceso que comprende fabricar
- 15 una suspensión de la sal de calcio del Compuesto **I** amorfo con EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1) a temperatura ambiente.
294. Un método para preparar la Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-292, preparada mediante un proceso que comprende fabricar una suspensión de la sal de calcio del Compuesto **I** amorfo con EtOH:H<sub>2</sub>O
- 20 (9:1) a temperatura ambiente.
295. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C cristalina del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-293, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
296. La composición farmacéutica de la modalidad 295, en donde el uno o más compuestos
- 25 moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
297. La Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-293 o la composición farmacéutica de la modalidad 295 o la modalidad 296
- 30 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

298. El uso de la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-293 o la composición farmacéutica de la modalidad 295 o la modalidad 296 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
299. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-293 o la composición farmacéutica de la modalidad 295 o la modalidad 296 a un sujeto que lo necesita.
300. El compuesto para uso de la modalidad 297, el uso de la modalidad 298, o el método de la modalidad 299, en donde la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-293 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
301. El compuesto, uso o método de la modalidad 300, en donde la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 289-293 se administra en combinación con
- un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
302. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 296-301, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
303. La Forma A sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
304. El Compuesto **I** de la modalidad 303, en donde el Compuesto **I** es la Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio al 100 %.
305. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 303 o la modalidad 304, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $5.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
306. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 303 o la modalidad 304, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $5.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $17.6 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a

15.3 ± 0.2 grados dos zeta, 18.6 ± 0.2 grados dos zeta, 20.0 ± 0.2 grados dos zeta, 21.3 ± 0.2 grados dos zeta, 23.9 ± 0.2 grados dos zeta, y/o 26.7 ± 0.2 grados dos zeta.

5 307. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 303 o la modalidad 304, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 34.

308. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-307, caracterizada por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con un pico a 177.0 ± 0.2 ppm, 159.6 ± 0.2 ppm, 138.5 ± 0.2 ppm, 107.0 ± 0.2 ppm, 96.4 ± 0.2 ppm, 38.3 ± 0.2 ppm y/o 28.9 ± 0.2 ppm.

10 309. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-307, caracterizada por una RMNss <sup>13</sup>C sustancialmente similar a la de la Figura 35.

309(a) La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-309, caracterizada por un sistema de cristal ortorrómbico, un grupo espacial  
15 P212121 y dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker mediante el uso de radiación de sincrotrón (λ=0.7288 Å) de:

|   |               |   |      |
|---|---------------|---|------|
| a | 8.23 ± .01 Å  | α | 90°  |
| b | 11.85 ± .01 Å | β | 90°  |
| c | 33.09 ± .01 Å | γ | 90°. |

20 310. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-309, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la sal de sodio del Compuesto **I** amorfo con IPA/agua a temperatura ambiente durante dos semanas.

311. Un método para preparar la Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-309, preparada mediante un proceso que  
25 comprende mezclar la sal de sodio del Compuesto **I** amorfo con IPA/agua a temperatura ambiente durante dos semanas.

312. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-310, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.

30 313. La composición farmacéutica de la modalidad 312, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son

a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o

b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

314. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-310 o la composición farmacéutica de la modalidad 312 o la modalidad 313 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

5 315. El uso de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-310 o la composición farmacéutica de la modalidad 312 o la modalidad 313 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

316. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-310 o la  
10 composición farmacéutica de la modalidad 312 o la modalidad 313 a un sujeto que lo necesita.

317. El compuesto para uso de la modalidad 314, el uso de la modalidad 315, o el método de la modalidad 316, en donde la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-310 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

15 318. El compuesto, uso o método de la modalidad 317, en donde la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 303-310 se administra en combinación con

a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;

b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o

20 c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

319. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 313-318, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

320. La Forma B sustancialmente cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del  
25 Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

321. El Compuesto **I** de la modalidad 320, en donde el Compuesto **I** es la Forma B cristalina pura de una sal de sodio al 100 %.

322. La Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 320 o la  
30 modalidad 321, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.



323. La Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 320 o la modalidad 321, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $12.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $20.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 5 324. La Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 320 o la modalidad 321, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 36.
325. La Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 320-324, preparada mediante un proceso que comprende desolvatar/deshidratar la
- 10 Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
326. Un método para preparar la Forma B cristalina pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 320-324, preparada mediante un proceso que comprende desolvatar/deshidratar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
327. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B cristalina pura de una sal de
- 15 sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 320-325, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
328. La composición farmacéutica de la modalidad 327, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- 20 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
329. La Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 320-325 o la composición farmacéutica de la modalidad 327 o la modalidad 328 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
330. El uso de la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las
- 25 modalidades 320-325 o la composición farmacéutica de la modalidad 327 o la modalidad 328 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
331. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 320-325 o la composición farmacéutica de la modalidad 327 o la modalidad 328 a un sujeto que lo necesita.
- 30 332. El compuesto para uso de la modalidad 329, el uso de la modalidad 330, o el método de la modalidad 331, en donde la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera

de las modalidades 320-325 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

333. El compuesto, uso o método de la modalidad 332, en donde la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 320-325 se administra en combinación con

- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

334. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 328-333, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

335. La Forma C sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

336. El Compuesto **I** de la modalidad 335, en donde el Compuesto **I** es la Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio al 100 %.

337. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 335 o la modalidad 336, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta.

338. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 335 o la modalidad 336, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $10.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $4.5 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $6.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.

339. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 335 o la modalidad 336, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 37.

340. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-339, preparada mediante un proceso que comprende agitar la sal de sodio amorfa del Compuesto **I** con ACN a temperatura ambiente.

341. Un método para preparar la Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-339, preparada mediante un proceso que comprende agitar la sal de sodio amorfa del Compuesto **I** con ACN a temperatura ambiente.

342. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-340, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
343. La composición farmacéutica de la modalidad 342, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- 5 a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
344. La Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-340 o la composición farmacéutica de la modalidad 342 o la modalidad 343 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
- 10 345. El uso de la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-340 o la composición farmacéutica de la modalidad 342 o la modalidad 343 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
346. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-340 o la composición farmacéutica de la modalidad 342 o la modalidad 343 a un sujeto que lo necesita.
- 15 347. El compuesto para uso de la modalidad 344, el uso de la modalidad 345, o el método de la modalidad 346, en donde la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-340 se administra en combinación con al menos un compuesto modulator del CFTR adicional.
- 20 348. El compuesto, uso o método de la modalidad 347, en donde la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 335-340 se administra en combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- 25 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
349. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 343-348, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
350. La Forma D sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
- 30

351. El Compuesto **I** de la modalidad 350, en donde el Compuesto **I** es la Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio al 100 %.
352. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 350 o la modalidad 351, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  
5  $7.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.
353. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 350 o la modalidad 351, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $7.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $19.9 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $9.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $27.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 10 354. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de la modalidad 350 o la modalidad 351, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 38.
355. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-354, preparada mediante un proceso que comprende secar la Forma C del  
15 hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** al vacío a 80 °C.
356. Un método para preparar la Forma D cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-354, preparada mediante un proceso que comprende secar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** al vacío a 80 °C.
357. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D cristalina del hidrato de una sal  
20 de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-355, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
358. La composición farmacéutica de la modalidad 357, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- 25 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
359. La Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-355 o la composición farmacéutica de la modalidad 357 o la modalidad 358 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
360. El uso de la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de  
30 las modalidades 350-355 o la composición farmacéutica de la modalidad 357 o la modalidad 358 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

361. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-355 o la composición farmacéutica de la modalidad 357 o la modalidad 358 a un sujeto que lo necesita.
362. El compuesto para uso de la modalidad 359, el uso de la modalidad 360, o el método de la  
5 modalidad 361, en donde la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-355 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
363. El compuesto, uso o método de la modalidad 362, en donde la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 350-355 se administra en  
10 combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
364. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 358-363,  
15 en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
365. La Forma A sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
- 20 366. El Compuesto **I** de la modalidad 365, en donde el Compuesto **I** es la Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio al 100 %.
367. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 365 o la modalidad 366, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 25 368. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 365 o la modalidad 366, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $10.7 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $20.4 \pm 0.2$  grados dos zeta.
369. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad  
30 365 o la modalidad 366, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 39.

370. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-369, preparada mediante un proceso que comprende hacer reaccionar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** con hidruro de potasio/H<sub>2</sub>O y someter a dos ciclos de calentamiento y enfriamiento desde 60 °C hasta temperatura ambiente.
- 5 371. Un método para preparar la Forma A cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-369, preparada mediante un proceso que comprende hacer reaccionar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** con hidruro de potasio/H<sub>2</sub>O y someter a dos ciclos de calentamiento y enfriamiento desde 60 °C hasta temperatura ambiente.
372. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina del hidrato de una sal  
10 de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-370, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
373. La composición farmacéutica de la modalidad 372, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- 15 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
374. La Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-370 o la composición farmacéutica de la modalidad 372 o la modalidad 373 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
375. El uso de la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera  
20 de las modalidades 365-370 o la composición farmacéutica de la modalidad 372 o la modalidad 373 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
376. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-370 o la composición farmacéutica de la modalidad 372 o la modalidad 373 a un sujeto que lo necesita.
- 25 377. El compuesto para uso de la modalidad 374, el uso de la modalidad 375, o el método de la modalidad 376, en donde la Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-370 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
378. El compuesto, uso o método de la modalidad 377, en donde la Forma A del hidrato de una  
30 sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 365-370 se administra en combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;

b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o

c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

379. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 374-378, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.

5 380. La Forma B sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

10 381. El Compuesto **I** de la modalidad 380, en donde el Compuesto **I** es la Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio al 100 %.

382. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 380 o la modalidad 381, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta.

15 383. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 380 o la modalidad 381, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.8 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.

20 384. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 380 o la modalidad 381, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $15.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $16.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta.

385. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 380 o la modalidad 381, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 40.

25 386. La Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-385, preparada mediante un proceso que comprende fabricar una suspensión de la sal de potasio amorfa del Compuesto **I** con ACN a temperatura ambiente y después a 60 °C.

30 387. Un método para preparar la Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-385, preparado mediante un proceso que comprende fabricar una suspensión de la sal de potasio amorfa del Compuesto **I** con ACN a temperatura ambiente y después a 60 °C.



388. Una composición farmacéutica que comprende la Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-386, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
389. La composición farmacéutica de la modalidad 388, en donde el uno o más compuestos  
5 moduladores del CFTR adicionales son
- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
390. La Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-386 o la composición farmacéutica de la modalidad 388 o la modalidad 389 para  
10 su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
391. El uso de la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-386 o la composición farmacéutica de la modalidad 388 o la modalidad 389 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
392. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma B del  
15 hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-386 o la composición farmacéutica de la modalidad 388 o la modalidad 389 a un sujeto que lo necesita.
393. El compuesto para uso de la modalidad 390, el uso de la modalidad 391, o el método de la modalidad 392, en donde la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-386 se administra en combinación con al menos un compuesto  
20 modulador del CFTR adicional.
394. El compuesto, uso o método de la modalidad 393, en donde la Forma B cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 380-386 se administra en combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - 25 b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
395. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 389-394, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
396. La Forma C sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** (es  
30 decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).

397. El Compuesto **I** de la modalidad 396, en donde el Compuesto **I** es la Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio al 100 %.
398. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 396 o la modalidad 397, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.2 \pm 0.2$  grados dos zeta.
399. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 396 o la modalidad 397, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $6.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.2 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una o más señales seleccionadas de  $13.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $27.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
400. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 396 o la modalidad 397, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 41.
401. La Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-400, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la sal de potasio del Compuesto **I** amorfo con ACN a temperatura ambiente.
402. Un método para preparar la Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-400, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la sal de potasio del Compuesto **I** amorfo con ACN a temperatura ambiente.
403. Una composición farmacéutica que comprende la Forma C cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-401, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
404. La composición farmacéutica de la modalidad 403, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
405. La Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-401 o la composición farmacéutica de la modalidad 403 o la modalidad 404 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
406. El uso de la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-401 o la composición farmacéutica de la modalidad 403 o la modalidad 404 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

407. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-401 o la composición farmacéutica de la modalidad 403 o la modalidad 404 a un sujeto que lo necesita.
408. El compuesto para uso de la modalidad 405, el uso de la modalidad 406, o el método de la  
5 modalidad 407, en donde la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-401 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
409. El compuesto, uso o método de la modalidad 408, en donde la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 396-401 se administra en  
10 combinación con
- a. un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - c. (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
410. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 404-409,  
15 en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
411. La Forma D sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
- 20 412. El Compuesto **I** de la modalidad 411, en donde el Compuesto **I** es la Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio al 100 %.
413. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 411 o la modalidad 412, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 25 414. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 411 o la modalidad 412, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una señal a  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta; y (b) una señal a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.
415. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad  
30 411 o la modalidad 412, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) señales a  $4.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $15.3 \pm$

0.2 grados dos zeta; y (b) una señal a  $7.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $8.1 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $21.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

416. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de la modalidad 411 o la modalidad 412, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 42.

417. La Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-416, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la sal de potasio del Compuesto **I** amorfo con ACN a temperatura ambiente y secar a 29 °C al vacío.

418. Un método para preparar la Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-416, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la sal de potasio del Compuesto **I** amorfo con ACN a temperatura ambiente y secar a 29 °C al vacío.

419. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D cristalina del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-417, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.

420. La composición farmacéutica de la modalidad 419, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son

- a. un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.

421. La Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-417 o la composición farmacéutica de la modalidad 419 o la modalidad 420 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

422. El uso de la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-417 o la composición farmacéutica de la modalidad 419 o la modalidad 420 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.

423. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-417 o la composición farmacéutica de la modalidad 419 o la modalidad 420 a un sujeto que lo necesita.

424. El compuesto para uso de la modalidad 421, el uso de la modalidad 422, o el método de la modalidad 423, en donde la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-417 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.

425. El compuesto, uso o método de la modalidad 408, en donde la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 411-417 se administra en combinación con
- un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
- 5      b. (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
- (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
426. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 420-425, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
427. La Forma A sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I**
- 10 (es decir, en donde menos del 15 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 10 % del Compuesto **I** está en forma amorfa, en donde menos del 5 % del Compuesto **I** está en forma amorfa).
428. El Compuesto **I** de la modalidad 427, en donde el Compuesto **I** es la Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco al 100 %.
- 15 429. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de la modalidad 427 o la modalidad 428, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.
430. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de la modalidad 427 o la modalidad 428, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene (a) una
- 20 señal a  $5.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $15.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $17.7 \pm 0.2$  grados dos-zeta; y (b) una señal a  $18.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.6 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $20.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.
431. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de la modalidad 427 o la modalidad 428, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 44.
- 25 432. La Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-431, preparada mediante un proceso que comprende mezclar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** amorfo con hidróxido de amonio en agua.
433. Un método para preparar la Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-431, preparada mediante un proceso que
- 30 comprende mezclar la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** amorfo con hidróxido de amonio en agua.

434. Una composición farmacéutica que comprende la Forma A cristalina del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-432, que comprende además, opcionalmente, uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales.
435. La composición farmacéutica de la modalidad 434, en donde el uno o más compuestos moduladores del CFTR adicionales son
- un Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
436. La Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-432 o la composición farmacéutica de la modalidad 434 o la modalidad 435 para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.
437. El uso de la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-432 o la composición farmacéutica de la modalidad 434 o la modalidad 435 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística.
438. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-432 o la composición farmacéutica de la modalidad 434 o la modalidad 435 a un sujeto que lo necesita.
439. El compuesto para uso de la modalidad 436, el uso de la modalidad 437, o el método de la modalidad 438, en donde la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-432 se administra en combinación con al menos un compuesto modulador del CFTR adicional.
440. El compuesto, uso o método de la modalidad 439, en donde la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto **I** de una cualquiera de las modalidades 427-432 se administra en combinación con
- un Compuesto **III** o compuesto **III-d**;
  - (i) Compuesto **II** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**; o
  - (i) Compuesto **IV** y (ii) Compuesto **III** o Compuesto **III-d**.
441. La composición, uso, método o compuesto de una cualquiera de las modalidades 435-440, en donde el Compuesto **II** y/o el Compuesto **III** están en la forma de una dispersión sólida.
442. Forma E sustancialmente cristalina del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
443. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con la modalidad 442, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.9 \pm 0.2$  grados dos zeta.

444. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con la modalidad 442 o la modalidad 443, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene
- (a) señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $14.9 \pm 0.2$  grados dos zeta; y
- 5 (b) una señal a uno, dos, tres o cuatro de  $10.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $14.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $17.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.1 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.8 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $19.2 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.4 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $21.5 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $22.3 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 10 445. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con la modalidad 442, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.3 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $23.1 \pm 0.2$  grados dos zeta.
446. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-445, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo
- 15 sustancialmente similar al de la Figura 49.
447. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-446, en donde la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de:  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$  ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $93.1 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,  $62.6 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $50.6 \pm 0.2$  ppm,  $50.0 \pm 0.2$  ppm,  $21.1 \pm 0.2$  ppm,  $17.2 \pm 0.2$  ppm,  $7.2 \pm 0.2$  ppm y  $2.1 \pm 0.2$  ppm.
- 20 448. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-447, en donde la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$  ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $93.1 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,  $62.6 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $50.6 \pm 0.2$  ppm,  $50.0 \pm 0.2$  ppm,  $21.1 \pm 0.2$  ppm,  $17.2 \pm 0.2$  ppm,  $7.2 \pm 0.2$  ppm y  $2.1 \pm 0.2$  ppm.
- 25 449. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-446, en donde la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ) con picos a  $177.4 \pm 0.2$  ppm,  $165.2 \pm 0.2$  ppm,  $155.4 \pm 0.2$  ppm,  $142.7 \pm 0.2$  ppm,  $128.4 \pm 0.2$
- 30



ppm,  $121.3 \pm 0.2$  ppm,  $101.0 \pm 0.2$  ppm,  $69.5 \pm 0.2$  ppm,  $62.6 \pm 0.2$  ppm,  $55.2 \pm 0.2$  ppm,  $50.0 \pm 0.2$  ppm,  $30.9 \pm 0.2$  ppm,  $30.2 \pm 0.2$  ppm,  $27.8 \pm 0.2$  ppm,  $21.1 \pm 0.2$  ppm,  $17.2 \pm 0.2$  ppm,  $7.2 \pm 0.2$  ppm y  $2.1 \pm 0.2$  ppm.

450. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-449, caracterizada por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 50.

451. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-450, caracterizada por un sistema de cristal ortorrómbico, un grupo espacial  $C2221$  y dimensiones de celda unitaria medidas a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda=1.54178 \text{ \AA}$ ) de:

|   |                             |          |            |
|---|-----------------------------|----------|------------|
| a | $12.66 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\alpha$ | $90^\circ$ |
| b | $13.16 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\beta$  | $90^\circ$ |
| c | $39.93 \pm .01 \text{ \AA}$ | $\gamma$ | $90^\circ$ |

452. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-451, preparada mediante un proceso que comprende:

- i. calentar la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** en IPA y agua a  $65^\circ\text{C}$ ,
- ii. enfriar la mezcla hasta  $45^\circ\text{C}$ ,
- iii. sembrar con cristales de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**,
- iv. enfriar la mezcla hasta  $20^\circ\text{C}$ ,
- v. recolectar los sólidos,
- vi. lavar los sólidos con IPA:agua (1:3 v:v) y secar al aire,
- vii. añadir IPA, NaOH y agua a los sólidos,
- viii. calentar hasta  $73^\circ\text{C}$ ,
- ix. filtrar por pulido la solución,
- x. enfriar hasta  $58^\circ\text{C}$ ,
- xi. añadir agua,
- xii. sembrar con cristales de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**  $40^\circ\text{C}$ ,
- xiii. enfriar hasta  $5^\circ\text{C}$ ,
- xiv. recolectar los sólidos,
- xv. lavar los sólidos con una mezcla de agua e IPA, y
- xvi. secar al vacío a  $40^\circ\text{C}$ ,

para proporcionar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.

453. Un método para preparar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-451, que comprende:
- i. calentar la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** en IPA y agua a 65 °C,
  - ii. enfriar la mezcla hasta 45 °C,
  - 5 iii. sembrar con cristales de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**,
  - iv. enfriar la mezcla hasta 20 °C,
  - v. recolectar los sólidos, después
  - vi. lavar los sólidos con IPA:agua (1:3 v:v) y secar al aire,
  - vii. añadir IPA, NaOH y agua a los sólidos,
  - 10 viii. calentar hasta 73 °C,
  - ix. filtrar por pulido la solución,
  - x. enfriar hasta 58 °C,
  - xi. añadir agua,
  - xii. sembrar con cristales de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** 40 °C,
  - 15 xiii. enfriar hasta 5 °C,
  - xiv. recolectar los sólidos,
  - xv. lavar los sólidos con una mezcla de agua e IPA, y
  - xvi. secar al vacío a 40 °C.
454. La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-451, preparada mediante un proceso que comprende:
- i. disolver la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** en IPA/agua a 65 °C,
  - ii. enfriar la solución hasta 45 °C,
  - iii. sembrar con una mezcla de la Forma A y la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**,
  - 25 iv. añadir agua,
  - v. enfriar hasta 20 °C,
  - vi. recolectar los sólidos,
  - vii. lavar los sólidos con una mezcla de agua e IPA, y
  - viii. secar al vacío
  - 30 para proporcionar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.
455. Un método para preparar la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 442-451, que comprende:

- i. disolver la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** en IPA/agua a 65 °C,
  - ii. enfriar la solución hasta 45 °C,
  - iii. sembrar con una mezcla de la Forma A y la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**,
  - 5 iv. añadir agua,
  - v. enfriar hasta 20 °C,
  - vi. recolectar los sólidos,
  - vii. lavar los sólidos con una mezcla de agua e IPA, y
  - viii. secar al vacío.
- 10 456. Forma A sustancialmente cristalina del solvato (húmedo) de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I**.
457. La Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con la modalidad 456, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene una señal a  $3.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $3.6 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 15 458. La Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con la modalidad 456 o la modalidad 457, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene
- (a) una señal a  $3.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y/o  $3.6 \pm 0.2$  grados dos zeta; y
  - (b) una señal a  $9.5 \pm 0.2$  grados dos zeta.
- 20 459. La Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 456-458, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $3.6 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $3.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.5 \pm 0.2$  grados dos-zeta.
460. La Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo
- 25 con una cualquiera de las modalidades 456-459, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la **Figura 51**.
461. La Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 456-460, preparada mediante un proceso que comprende suspender la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo en IPA.
- 30 462. Un método para preparar la Forma A (húmeda) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 456-460, que comprende suspender la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo en IPA.

463. Forma B sustancialmente cristalina del solvato (seco) de IPA de una sal de sodio del Compuesto I.

464. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I de acuerdo con la modalidad 463, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta.

465. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I de acuerdo con la modalidad 463 o la modalidad 464, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene

(a) señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $5.3 \pm 0.2$  grados dos zeta; y

(b) una señal en uno, dos, tres o cuatro de  $7.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $9.7 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $11.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $13.9 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $18.5 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $20.0 \pm 0.2$  grados dos zeta.

466. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I de acuerdo con la modalidad 463, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene señales a  $4.0 \pm 0.2$  grados dos zeta,  $7.9 \pm 0.2$  grados dos zeta y  $9.7 \pm 0.2$  grados dos zeta.

467. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 463-466, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente similar al de la Figura 52.

468. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I de una cualquiera de las modalidades 463-467, en donde la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (RMNss  $^{13}\text{C}$ ) con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más picos seleccionados de:  $180.3 \pm 0.2$  ppm,  $178.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $135.9 \pm 0.2$  ppm,  $127.0 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm,  $105.4 \pm 0.2$  ppm,  $95.5 \pm 0.2$  ppm,  $94.4 \pm 0.2$  ppm,  $68.9 \pm 0.2$  ppm,  $67.6 \pm 0.2$  ppm,  $64.1 \pm 0.2$  ppm,  $59.5 \pm 0.2$  ppm,  $54.5 \pm 0.2$  ppm,  $53.6 \pm 0.2$  ppm,  $32.7 \pm 0.2$  ppm,  $24.6 \pm 0.2$  ppm,  $20.2 \pm 0.2$  ppm,  $5.1 \pm 0.2$  ppm,  $3.6 \pm 0.2$  ppm.

469. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 463-468, en donde la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I se caracteriza por un espectro de RMNss  $^{13}\text{C}$  con picos a  $180.3 \pm 0.2$  ppm,  $178.7 \pm 0.2$  ppm,  $164.7 \pm 0.2$  ppm,  $135.9 \pm 0.2$  ppm,  $127.0 \pm 0.2$  ppm,  $117.0 \pm 0.2$  ppm,  $105.4 \pm 0.2$  ppm,  $95.5 \pm 0.2$  ppm,  $94.4 \pm 0.2$  ppm,  $68.9 \pm 0.2$  ppm,  $67.6 \pm 0.2$  ppm,  $64.1 \pm 0.2$  ppm,

59.5 ± 0.2 ppm, 54.5 ± 0.2 ppm, 53.6 ± 0.2 ppm, 32.7 ± 0.2 ppm, 24.6 ± 0.2 ppm, 20.2 ± 0.2 ppm, 5.1 ± 0.2 ppm, 3.6 ± 0.2 ppm.

470. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 463-467, en donde la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se caracteriza por un espectro de RMNss <sup>13</sup>C con picos a 180.3 ± 0.2 ppm, 178.7 ± 0.2 ppm, 164.7 ± 0.2 ppm, 135.9 ± 0.2 ppm, 127.0 ± 0.2 ppm, 117.0 ± 0.2 ppm, 105.4 ± 0.2 ppm, 95.5 ± 0.2 ppm, 94.4 ± 0.2 ppm, 67.6 ± 0.2 ppm, 59.5 ± 0.2 ppm, 53.6 ± 0.2 ppm, 32.7 ± 0.2 ppm, 27.2 ± 0.2 ppm, 24.6 ± 0.2 ppm y 3.6 ± 0.2 ppm.

471. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 463-470, caracterizada por un espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C sustancialmente similar al de la Figura 53.

472. La Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 463-471, preparada mediante un proceso que comprende suspender la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo en IPA, después secar al vacío a 40 °C.

473. Un método para preparar la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 463-471, que comprende suspender la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo en IPA, después secar al vacío a 40 °C.

## Métodos de preparación de compuestos y formas

### Procedimientos Experimentales Generales

Más abajo se resumen las definiciones de determinadas abreviaturas para los Ejemplos más abajo:

| Abreviatura                                               | Nombre químico                                        |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ACN                                                       | acetonitrilo                                          |
| Boc <sub>2</sub> O                                        | dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo; anhídrido Boc |
| BuOH                                                      | butanol                                               |
| CaCl <sub>2</sub>                                         | cloruro de calcio                                     |
| Ca(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; Ca(OMe) <sub>2</sub> | metóxido de calcio                                    |
| CuI                                                       | yoduro de cobre                                       |
| DABCO                                                     | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano                         |
| DCM                                                       | diclorometano; cloruro de metileno                    |

| Abreviatura                    | Nombre químico               |
|--------------------------------|------------------------------|
| DMF                            | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO                           | dimetilsulfóxido             |
| EtOH                           | etanol                       |
| H <sub>2</sub> O               | agua                         |
| IPA                            | isopropanol                  |
| IPAc                           | acetato de isopropilo        |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | carbonato de potasio         |
| KOH                            | hidróxido de potasio         |
| MeOH                           | metanol                      |
| MgCl <sub>2</sub>              | cloruro de magnesio          |
| NaOH                           | hidróxido de sodio           |
| Na(OCH <sub>3</sub> )          | metóxido de sodio            |
| NMP                            | <i>N</i> -metilpirrolidona   |
| NPA                            | alcohol <i>N</i> -propílico  |
| Raney Ni                       | Níquel Raney                 |

Los Compuestos **II**, **III**, **III-d**, y **IV** pueden prepararse mediante cualquier método adecuado en la técnica, por ejemplo, las publicaciones PCT núms. WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 y la patente de Estados Unidos núm. 8,865,902.

RMN en estado sólido experimental (se aplica a todas las formas cristalinas): Se usó un espectrómetro Bruker-Biospin de 400 MHz de gran calibre equipado con una sonda Bruker-Biospin HFX de 4 mm. Las muestras se empaquetaron en rotores de 4 mm y se centrifugaron en condiciones de giro de ángulo mágico (MAS) con una velocidad de giro típica de 12.5 kHz. El tiempo de relajación del protón se estimó a partir del experimento de relajación de recuperación de la saturación <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> y se usa para configurar el decaimiento de reciclaje adecuado del experimento MAS de polarización cruzada (CP) <sup>13</sup>C. El tiempo de contacto de CP de los experimentos de CPMAS se configuró en 2 ms. Se empleó un pulso de protones de CP con rampa lineal (de 50 % a 100 %). Todos los espectros se referenciaron externamente mediante el ajuste del campo magnético para configurar la resonancia de carbono de adamantano en 29.5 ppm. Se usó la

secuencia de desacoplamiento de protones TPPM15 con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz.

Aunque determinadas formas cristalinas del Compuesto **I** descritas en los ejemplos no son productos farmacéuticos, estas son útiles en la preparación de otras formas. Por tanto, algunas modalidades de la invención proporcionan la Forma A (húmeda) o la Forma B (seca) del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I** cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A (húmeda) o la Forma B (seca) del solvato de NPA de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A (húmeda) o la Forma B (seca) del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de acetona de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma B del solvato de acetona de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma B del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio. En algunas modalidades, el Compuesto **I** cristalino es la Forma A del solvato de CPME de una sal de calcio.

## EJEMPLOS

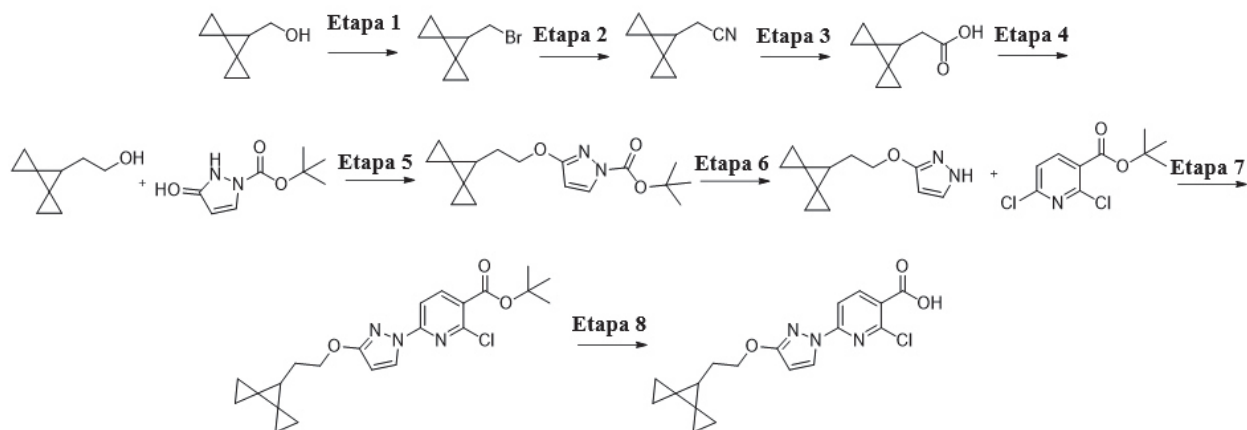
**Ejemplo 1:** Síntesis de (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17.3.1.111,14.05,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (Compuesto **I**)

Los reactivos y materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales a menos que se indique de cualquier otra manera y se usaron sin purificación.

Los espectros de RMN de protón y carbono (como se aplica al Ejemplo 1) se adquirieron en un espectrómetro Bruker Biospin DRX 400 MHz FTNMR que opera a una frecuencia resonante de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 400 y 100 MHz respectivamente, o en un espectrómetro de RMN de 300 MHz. Los espectros unidimensionales de protón y carbono se adquirieron mediante el uso de una sonda de observación de banda ancha (BBFO) con una rotación de muestra de 20 Hz a una resolución digital de 0.1834 y 0.9083 Hz/Pt, respectivamente. Todos los espectros de protón y carbono se adquirieron con control de temperatura a 30 °C mediante el uso de secuencias de pulso estándar publicadas previamente y parámetros de procesamiento de rutina.



**Parte A: Síntesis de ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico**



**Etapa 1: 7-(Bromometil)diespiro[2.0.2.1]heptano**

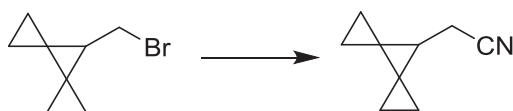


Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1,000 ml con un agitador mecánico, un baño de enfriamiento, un embudo de adición, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en una atmósfera de nitrógeno con trifenilfosfina (102.7 ml, 443.2 mmol) y diclorometano (1 l), lo que proporcionó una solución transparente e incolora. Se comenzó a agitar y se cargó el baño de enfriamiento con acetona. Se añadió hielo seco en porciones al baño de enfriamiento hasta alcanzar una temperatura del contenedor de -15 °C. El embudo de adición se cargó con una solución de bromo (22.82 ml, 443.0 mmol) en diclorometano (220 ml, 10 ml/g) que se añadió subsecuentemente gota a gota durante 1 h. Se añadió hielo seco en porciones al baño de enfriamiento durante la adición para mantener la temperatura del contenedor a -15 °C. Después que se completó la adición de bromo, se continuó la agitación de la suspensión de color amarillo pálido a -15 °C durante 15 min, momento en el cual la suspensión se enfrió hasta -30 °C. El embudo de adición se cargó con una solución de diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il metanol (50 g, 402.6 mmol), piridina (35.82 ml, 442.9 mmol) y diclorometano (250 ml, 5 ml/g). A continuación, se añadió gota a gota la solución transparente de color amarillo pálido durante 1.5 h y se mantiene la temperatura del contenedor a -30 °C. La mezcla de reacción transparente de color amarillo claro resultante se dejó calentar gradualmente hasta una temperatura del contenedor de -5 °C y después se continuó la agitación a -5 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción

se vertió en hexano (2,000 ml), lo que dio como resultado la formación de un precipitado. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró a través de un embudo Buchner de frita de vidrio con una capa de celite de 20 mm. El filtrado transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua a 20 °C) para proporcionar un aceite de color amarillo con un poco de precipitado presente. El aceite se diluyó con un poco de hexano, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min y después se filtró a través de un embudo Buchner de frita de vidrio con una capa de celite de 20 mm. El filtrado transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua a 20 °C) para proporcionar 7-(bromometil)diespiro[2.0.2.1]heptano (70 g, 93 %) como un aceite de color amarillo transparente.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.06 - 0.84 (m, 4H), 0.71 (ddd, J = 9.1, 5.1, 4.0 Hz, 2H), 0.54 (dddd, J = 8.6, 4.8, 3.8, 1.0 Hz, 2H).

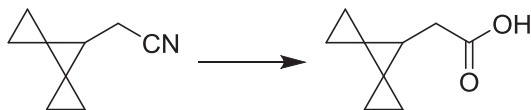
**Etapas 2: 2-Diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacetonitrilo**



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1,000 ml con un agitador mecánico, un baño de enfriamiento usado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 7-(bromometil)diespiro[2.0.2.1]heptano (35 g, 187.1 mmol) y sulfóxido de dimetilo (245 ml) que proporcionó una solución de color ámbar transparente. Se comenzó a agitar y se registró la temperatura del contenedor a 19 °C. A continuación, se cargó el recipiente con cianuro de sodio (11.46 g, 233.8 mmol) añadido como un sólido en una porción que dio como resultado una solución oscura y una exotermia gradual a 49 °C durante 15 min. Después de unos minutos, la temperatura del contenedor comenzó a disminuir y la mezcla continuó en agitación a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 15 h). La mezcla de reacción oscura se inactivó con solución saturada de carbonato de sodio enfriada con hielo (500 ml) y después se transfirió a un embudo de decantación y se particionó con éter dietílico (500 ml). La fase orgánica se eliminó y la acuosa residual se extrajo con éter dietílico (2 X 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio (200 g) y después se filtraron a través de un embudo Buchner de frita de vidrio. El filtrado de color ámbar transparente se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua de 20 °C) para proporcionar 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacetonitrilo (21 g, 84 %) como un aceite de color ámbar oscuro.

transparente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  2.42 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 4H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H).

### **Etapas 3: Ácido 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacético**



A una solución de 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacetronitrilo (2.1 g, 14.19 mmol) en EtOH (32 ml) se añadió hidróxido de sodio (5.12 g, 128.0 mmol) seguido de agua (13 ml) y la solución resultante se agitó y se calentó hasta 70 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se ajustó a pH = 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N (lo que da como resultado un precipitado turbio) y se extrajo con éter dietílico (3X). Las fases orgánicas se secaron (sulfato de magnesio), filtraron y concentraron para dar ácido 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacético (2.19 g, 99 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  2.44 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.67 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 0.91 (ddd,  $J$  = 9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (dddd,  $J$  = 8.9, 5.2, 3.9, 0.5 Hz, 2H), 0.69 (ddd,  $J$  = 8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.56 - 0.44 (m, 2H).

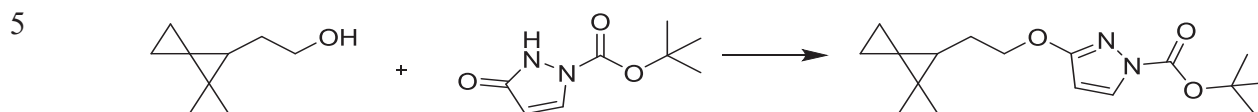
### **Etapas 4: 2-Diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletanol**



A hidruro de litio y aluminio (827.4 mg, 902.3  $\mu\text{l}$ , 21.80 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (33.71 ml) enfriado en un baño de hielo/agua se añadió ácido 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-ilacético (2.552 g, 16.77 mmol) en tetrahidrofurano (7.470 ml) gota a gota durante 15 min y se mantuvo la temperatura de reacción < 20 °C. La mezcla se dejó en agitación un total de 18 h y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con un baño de hielo/agua y se inactivó secuencialmente con la adición lenta de agua (838.4 mg, 838.4  $\mu\text{l}$ , 46.54 mmol), seguido de hidróxido de sodio (1.006 ml de 5 M, 5.031 mmol), después agua (2.493 g, 2.493 ml, 138.4 mmol) para producir una suspensión granular blanca que se filtró sobre celite. El sólido filtrado se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró *al vacío* a ~ 300 mbar y baño de agua a 30 °C. El residuo se diluyó con éter dietílico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró *al vacío* a ~ 300 mbar y baño de agua a 30 °C seguido de ~ 30 s al vacío para dar 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletanol (2.318 g, 100 %) que se usó directamente en la subsiguiente

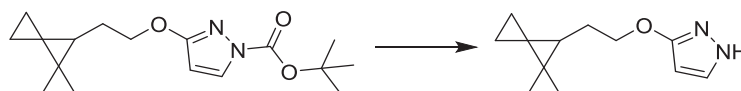
etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 3.64 (s, 2H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 0.82 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 0.65 (s, 2H), 0.50 (d, J = 3.6 Hz, 2H).

**Etapa 5: 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**



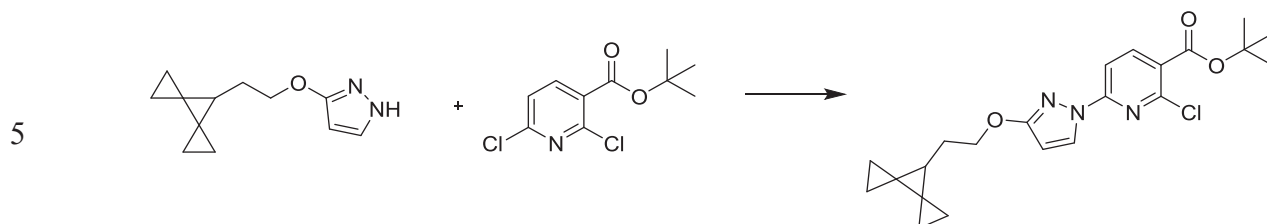
A una solución de 5-oxo-1H-pirazol-2-carboxilato de *terc*-butilo (2.942 g, 15.97 mmol) y 2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletanol (2.318 g, 16.77 mmol) en tetrahidrofurano (36.78 ml) se añadió trifenilfosfina (4.399 g, 16.77 mmol). A la mezcla se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (3.391 g, 3.302 ml, 16.77 mmol) gota a gota durante 10 min (se observó exotermia leve). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después a 50 °C durante 30 min. Se eliminó el tetrahidrofurano *al vacío*. Al residuo crudo se añadió tolueno (23.54 ml) y la mezcla se agitó durante la noche mientras cristalizaba gradualmente un precipitado. Se suspendió con Celite, después se filtró el precipitado y se lavó con tolueno (8.705 ml) y nuevamente con tolueno (8.705 ml). El filtrado se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente superficial de 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo dando 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.449 g, 71 %). ESI-MS m/z calc. 304.17868, encontrada 305.1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0.82 min (LC Método A).

**Etapa 6: 3-(2-Diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol**



Se disolvió 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.304 g, 17.43 mmol) en diclorometano (53.04 ml) con ácido trifluoroacético (29.81 g, 20.14 ml, 261.4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 min. La reacción se evaporó y el aceite resultante se particionó entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo, después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite, 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol (3.56 g, 100 %). ESI-MS m/z calc. 204.12627, encontrada 205.1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0.59 min (LC Método A).

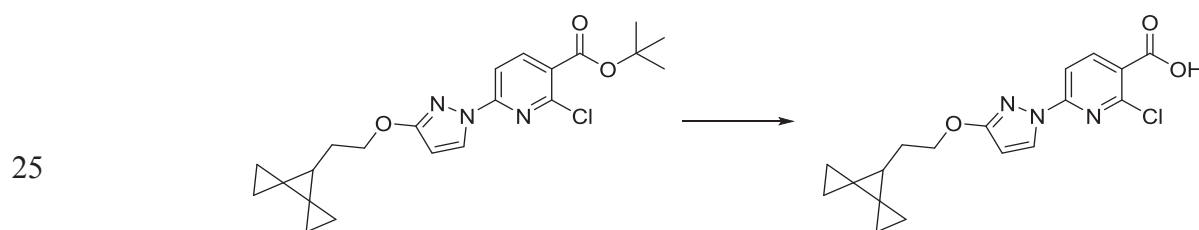
**Etapla 7: 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo**



10 Se combinaron 2,6-dicloropiridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.322 g, 17.42 mmol), 3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)-1H-pirazol (3.559 g, 17.42 mmol) y carbonato de potasio (2.891 g, 20.92 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (71.18 ml). Se añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (391.1 mg, 3.487 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (136.9 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se evaporó para dar 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo

15 (5.69 g, 79 %) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.90 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 0.65 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 0.52 (d, J = 1.1 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 415.16626, encontrada 360.0 (M-tBu)+; Tiempo de retención: 2.09 min (LC Método B).

20 **Etapla 8: Ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico**

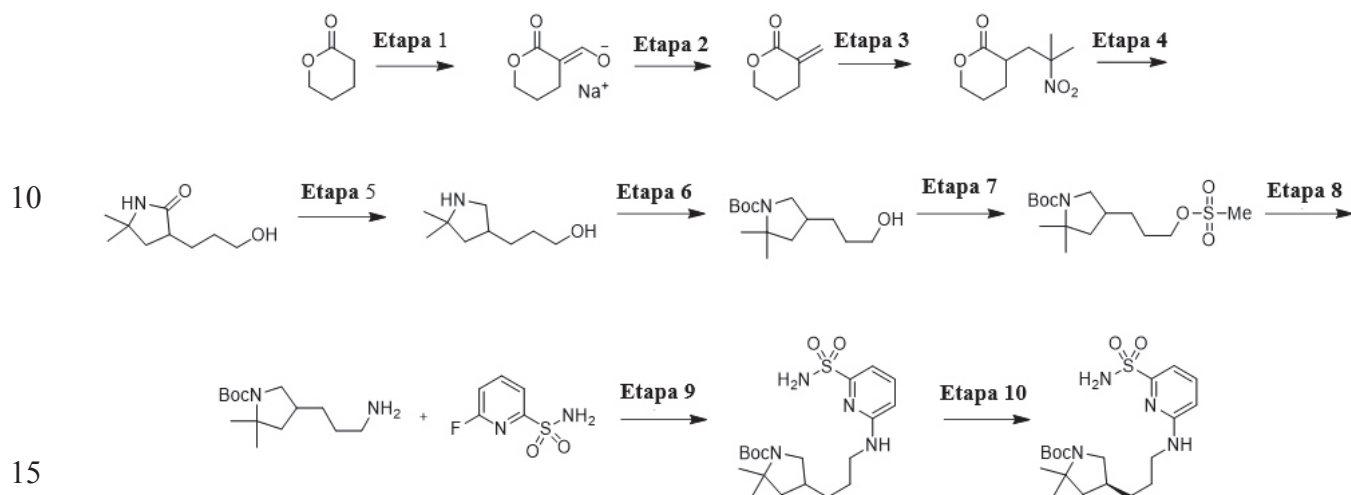


Se disolvió 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.85 g, 14.07 mmol) en diclorometano (58.5 mL) con ácido trifluoroacético (16.26 ml, 211.1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó y al sólido resultante se añadió éter y después se eliminó el éter a presión reducida. Esta evaporación del éter se repitió dos veces más lo que dio como resultado un sólido de color blanco, ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (5.06 g, 100 %).

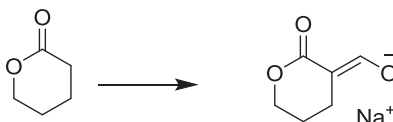
30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 1H), 0.85 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.52 (d, J = 1.1 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 359.10367, encontrada 360.2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2.16 min (LC Método B).

**5 Parte B: Síntesis de (4S)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoi-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



**Etapa 1: (*E*)-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)metanolato (sal de sodio)**



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de y 5 l con un agitador mecánico, una manta calefactora, un embudo de adición, una sonda/controlador de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (59.91 g del 60 % p/p, 1.498 mol) seguido de heptano (1.5 l) que proporcionó una suspensión gris. Se comenzó a agitar y se registró la temperatura del contenedor a 19 °C. A continuación, el recipiente se cargó con alcohol etílico (3.451 g, 74.91 mmol) añadido mediante una jeringa que dio como resultado el desprendimiento de gas. El embudo de adición se cargó con una solución transparente de color amarillo pálido de tetrahidropiran-2-ona (150 g, 1.498 mol) y formiato de etilo (111 g, 1.50 mol). La solución se añadió gota a gota durante 1 hora, lo que dio como resultado el desprendimiento de gas y una exotermia gradual a 45 °C. La suspensión blanca espesa resultante se calentó después hasta 65 °C durante 2 h y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla continuó en agitación a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente

10 h). La mezcla de reacción se filtró al vacío a través de un embudo Buchner de fritas de vidrio (porosidad media) en una corriente de nitrógeno. La torta de filtrado se lavó por desplazamiento con heptano (2 X 250 ml) y se estiró durante unos pocos minutos. La torta húmeda con poco heptano se transfirió a una bandeja de vidrio y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 15 h para proporcionar un sólido blanco (205 g, 1.36 mol, 91 % de rendimiento) como el producto deseado, (*E*)-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)metanolato (sal de sodio).

### **Etapas 2: 3-metilentetrahidropiran-2-ona**

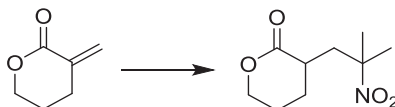


10 Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l con un agitador mecánico, una manta calefactora, un embudo de adición, una sonda/controlador de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con (*E*)-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)metanolato (sal de sodio) (205 g, 1.366 mol) y tetrahidrofurano (1640 ml) que proporcionó una suspensión blanca. Se comenzó a agitar y se  
15 registró la temperatura del contenedor a 19 °C. A continuación, el recipiente se cargó con paraformaldehído (136.6 g, 4.549 mol) añadido como un sólido en una porción. La suspensión resultante se calentó hasta 63 °C y la condición se mantuvo durante 15 h. Al calentar, la mezcla de reacción se volvió ligeramente gelatinosa. La mezcla gelatinosa blanca se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo restante se particionó con  
20 acetato de etilo (1,000 ml), cloruro de sodio saturado (500 ml) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (500 ml) en un embudo de decantación. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (5 X 300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio (500 g) y después se filtró al vacío a través de un embudo Buchner de fritas de vidrio con una capa de celite de 20 mm. La torta de filtrado se lavó por desplazamiento con acetato  
25 de etilo (250 ml). El filtrado transparente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite transparente de color amarillo pálido (135 g) como el producto crudo deseado. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (carga líquida) al eluir con un gradiente de hexano al 100 % a acetato de etilo al 60 % en hexano durante 1 h y recolectar fracciones de 450 ml. El producto se detectó mediante análisis de TLC sobre gel de sílice se eluyó  
30 con hexanos/acetato de etilo 3:1 y se visualizó en UV. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite transparente e incoloro (132 g,



1.18 mol, 72 % de rendimiento que contenía 16 % en peso de acetato de etilo residual mediante RMN) como el producto deseado, 3-metilentetrahidropiran-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 6.18 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 2.61 (ddt, J = 7.0, 6.3, 2.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H).

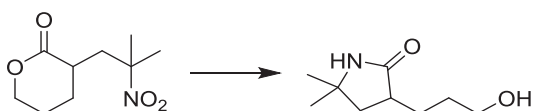
5 **Etapla 3: 3-(2-Metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-ona**



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5,000 ml con un agitador mecánico, un baño de enfriamiento usado como contención secundaria, una sonda de temperatura J-Kem, un embudo de adición y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 2-nitropropano (104.9 g, 1.177 mol). Se comenzó a agitar y se registró la temperatura del contenedor a 19 °C. A continuación, se cargó el recipiente con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (22.41 g, 147.2 mmol) añadido puro en una porción que dio como resultado una solución transparente de color amarillo claro. No se observó exotermia. El embudo de adición se cargó con una solución de 3-metilentetrahidropiran-2-ona (110 g, 981.0 mmol) en acetonitrilo (1100 ml) que se añadió gota a gota durante 1 h, lo que dio como resultado una solución transparente de color amarillo claro y una exotermia gradual a 24 °C. La mezcla de reacción continuó en agitación a temperatura ambiente durante 3.5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo restante se disolvió en diclorometano (1,000 ml) y se particionó con 500 ml de una mezcla 3:2 de solución de ácido cítrico 1 molar/solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica resultante era una solución transparente de color azul pálido y la fase acuosa era una solución de color azul muy pálido ligeramente turbia. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa residual se extrajo con diclorometano (300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio (250 g) y después se filtró a través de un embudo Buchner de fritas de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. La solución transparente de diclorometano de color azul pálido se diluyó con metil *tert*-butil éter (1500 ml) y la solución turbia se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 200 ml que proporcionó una suspensión. La mezcla se diluyó nuevamente con metil *tert*-butil éter (1500 ml) y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 250 ml. La suspensión resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 12 h). El sólido se recolectó mediante filtración al vacío en un

embudo Buchner de fritas de vidrio y la torta de filtrado se lavó por desplazamiento con metil *terc*-butil éter frío (2 X 150 ml) y después se estiró durante 30 min. El material se secó posteriormente en un horno de vacío a 45 °C durante 5 h para proporcionar (160 g, 0.795 mol, 81 % de rendimiento) de un sólido blanco como el producto deseado, 3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 4.34 (ddd, J = 11.1, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.44 (dddd, J = 12.8, 11.5, 8.1, 6.6 Hz, 1H).

#### **Etapas 4: 3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona**



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1,000 ml con una barra agitadora de teflón, una manta calefactora, una sonda/controlador de temperatura J-Kem y tabiques de caucho. El recipiente se cargó con 3-(2-metil-2-nitro-propil)tetrahidropiran-2-ona (25 g, 124.2 mmol) y alcohol etílico (375 ml) que proporcionó una suspensión de color blanco. Se comenzó a agitar y la suspensión se calentó hasta 40 °C durante 10 min, lo que proporcionó una solución transparente e incolora. A continuación, se equipó el recipiente con un tubo de dispersión de gas y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A continuación, se cargó el recipiente con níquel Raney (8.019 g del 50 % p/p, 68.31 mmol) y después se equipó el recipiente con los tabiques. El recipiente se evacuó y se colocó en una atmósfera de hidrógeno. El proceso se repitió durante tres ciclos. A continuación, el recipiente se colocó en 1 atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 60 °C. La reacción continuó en agitación a 60 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se equipó el recipiente con un tubo de dispersión de gas y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se filtró al vacío a través de un embudo Buchner de fritas de vidrio con una capa de celite de 20 mm. La torta de filtrado se lavó por desplazamiento con etanol (2 X 100 ml) y se estiró hasta que se humedeció ligeramente con alcohol etílico, después se humedeció con agua y el catalizador de níquel Raney usado se descartó en agua. El filtrado transparente de color ámbar pálido se concentró a presión reducida hasta un aceite transparente viscoso de color ámbar claro. El aceite se diluyó con metil *terc*-butil éter (1500 ml) y la solución turbia se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 150 ml que proporcionó una suspensión. La mezcla se diluyó nuevamente con

metil terc-butil éter (1500 ml) y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. La suspensión resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 12 h). El sólido se recolectó mediante filtración al vacío en un embudo Buchner de fritas de vidrio y la torta de filtrado se lavó por desplazamiento con metil terc-butil éter frío (2 X 50 ml) y después se estiró durante 30 min. El material se secó posteriormente en un horno de vacío a 45 °C durante 3 h para proporcionar un sólido blanco (19 g, 0.111 mol, 89 % de rendimiento) como el producto, 3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 7.63 (s, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (tdd, J = 9.8, 8.5, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 1.72 (tdd, J = 9.6, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.32 (m, 3H), 1.28 - 1.03 (m, 7H).

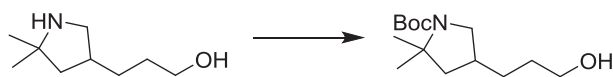
#### **Etapas 5: 3-(5,5-Dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol**



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de y 5 l con un agitador mecánico, una manta calefactora, un embudo de adición, una sonda/controlador de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con gránulos de hidruro de litio y aluminio (19.39 g, 510.9 mmol). A continuación, el recipiente se cargó con tetrahydrofurano (500 ml, 20 ml/g). Se comenzó a agitar y se registró la temperatura del contenedor a 20 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0.5 h para permitir que se disolvieran los gránulos. La temperatura del contenedor de la suspensión gris resultante se registró a 24 °C. El embudo de adición se cargó con una solución de 3-(3-hidroxipropil)-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona (25 g, 146.0 mmol) en tetrahydrofurano (500 ml) y se añadió gota a gota la solución transparente de color amarillo pálido durante 90 min. Se requirió un ligero calentamiento para lograr la homogeneidad. Después de completar la adición, la temperatura del contenedor de la suspensión grisácea resultante se registró a 24 °C. A continuación, la mezcla se calentó hasta una temperatura del recipiente de 65 °C y la condición se mantuvo durante 72 h. El análisis de la mezcla de reacción en este punto indicó que todavía quedaba un poco de material de partida residual y ningún cambio en la formación del producto. La reacción se detuvo subsecuentemente en este punto. Se retiró la manta calefactora y se equipó el recipiente con un baño de enfriamiento. La suspensión se enfrió hasta 0 °C con un baño de enfriamiento de hielo picado/agua y después se inactivó mediante la adición gota a gota muy lenta de agua (19.93 ml), seguido de una solución de hidróxido de sodio al 15 % en peso (19.93 ml) y después finalmente con agua (59.79 ml). La

temperatura del contenedor de la suspensión blanca resultante se registró a 5 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se equipó el recipiente nuevamente con una manta calefactora. La suspensión se calentó a 60 °C y la condición se mantuvo durante 30 min. La suspensión caliente se filtró al vacío a través de un embudo Buchner de frita de vidrio con una capa de celite de 20 mm. A continuación, la torta de filtrado se lavó por desplazamiento con tetrahidrofurano a 60 °C (2 X 250 ml) y después se estiró durante 30 min. El filtrado transparente se concentró a presión reducida para proporcionar (23.5 g, 0.149 mol, 99 % de rendimiento) de un aceite transparente viscoso de color amarillo claro como el producto deseado, 3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 3.37 (dt, J = 8.3, 6.4 Hz, 3H), 2.95 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 1.50 - 1.24 (m, 5H), 1.11 - 0.94 (m, 7H).

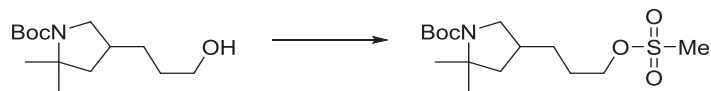
#### **Etapa 6: 4-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l con un agitador mecánico, un baño de enfriamiento, un embudo de adición, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó en atmósfera de nitrógeno con 3-(5,5-dimetilpirrolidin-3-il)propan-1-ol (15 g, 95.39 mmol) y diclorometano (225 ml, 15 ml/g) que proporcionó una solución transparente de color amarillo claro. Se comenzó a agitar y se registró la temperatura del contenedor a 19 °C. El baño de enfriamiento se cargó con hielo triturado/agua y la temperatura del contenedor se redujo hasta 0 °C. El embudo de adición se cargó con trietilamina (12.55 g, 124.0 mmol) que subsecuentemente se añadió pura gota a gota durante 5 min. No se observó exotermia. A continuación, el embudo de adición se cargó con dicarbonato de di-*terc*-butilo (22.89 g, 104.9 mmol) disuelto en diclorometano (225 ml). A continuación, se añadió gota a gota la solución transparente de color amarillo pálido durante 30 min, lo que dio como resultado un suave desprendimiento de gas. No se observó exotermia. Se retiró el baño de enfriamiento y la solución transparente de color amarillo claro resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y continuó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se particionó con agua (75 ml). La fase orgánica se eliminó y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio (150 g) y después se filtró a través de un embudo Buchner de frita de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (30 g) de un aceite transparente de color amarillo claro como el

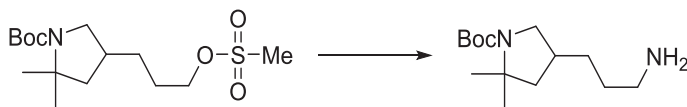
producto crudo deseado. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (carga líquida con diclorometano) al eluir con un gradiente de diclorometano al 100 % a alcohol metílico al 10 % en diclorometano durante 60 min y recolectar fracciones de 50 ml. Las fracciones del producto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (22 g, 0.0855 mol, 90 % de rendimiento) como un aceite transparente viscoso de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.38 (td, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 2.76 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 2.07 (td, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 16.7, 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.37 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 17H), 1.24 (s, 3H).

**Etapas 7: 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Se disolvieron 4-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50.5 g, 196.22 mmol) y trietilamina (39.711 g, 54.698 ml, 392.44 mmol) en diclorometano (500 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de agua con hielo durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (24.725 g, 16.706 ml, 215.84 mmol) durante un período de 30 min, después se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una h. A continuación, la reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y agua (2 X 100 ml). Las fases acuosas se descartaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfonil oxipropil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (64.2 g, 93 %) como un aceite de color amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 335.1766, encontrada 336.4 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 5.54 min (LC Método Q).

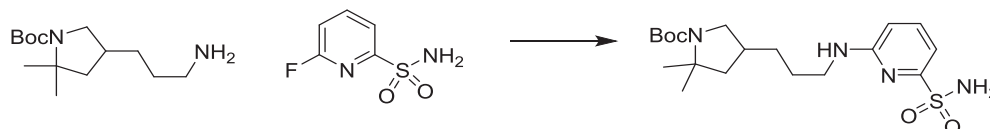
**Etapas 8: 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



Se disolvió 2,2-dimetil-4-(3-metilsulfoniloxipropil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (64.2 g, 191.38 mmol) en dioxano (650 ml) y después se añadió hidróxido de amonio (650 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 45 °C durante 18 h. Después de 18 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con hidróxido de sodio 1 M (200 ml) y después se extrajo con éter dietílico (3 X 650 ml). La fase acuosa se descartó y las fases orgánicas combinadas

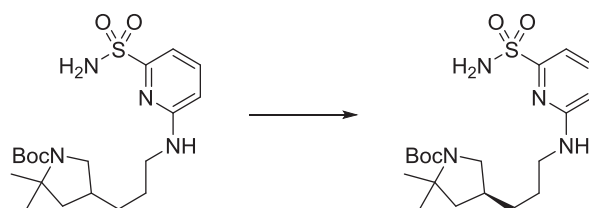
se extrajeron con agua (2 X 200 ml). Las fases acuosas se descartaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío* para producir 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (48.9 g, 95 %) como un aceite de color amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 256.2151, encontrada 257.3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 3.70 min (LC Método Q).

**Etapas 9: 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A 4-(3-aminopropil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8.91 g, 34.8 mmol) y 6-fluoropiridin-2-sulfonamida (6.13 g, 34.8 mmol) en sulfóxido de dimetilo (75 ml) se añadió carbonato de potasio (4.91 g, 35.5 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales (16 h en total). La mezcla de reacción se vertió lentamente en ácido clorhídrico (35 ml de 1 M, 35.00 mmol) en agua (200 ml) (un poco de espuma) y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró sobre celite y se concentró al vacío para producir un aceite de color amarillo oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice al eluir con acetato de etilo al 0 % - 100 % en hexanos. Se recolectaron tanto las fracciones puras (9.0 g) como las impuras (3 g). Las fracciones impuras se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice al eluir con acetato de etilo al 0 % - 100 % en hexanos lo que produce, en total, 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10.0 g, 69 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 7.52 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.2, 0.7 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.79 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (dt, *J* = 18.0, 9.3 Hz, 2H), 1.37 (dd, *J* = 12.9, 10.6 Hz, 15H), 1.24 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 412.21442, encontrada 413.1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2.34 min (LC Método D).

**Etapas 10: (4*S*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoyl-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

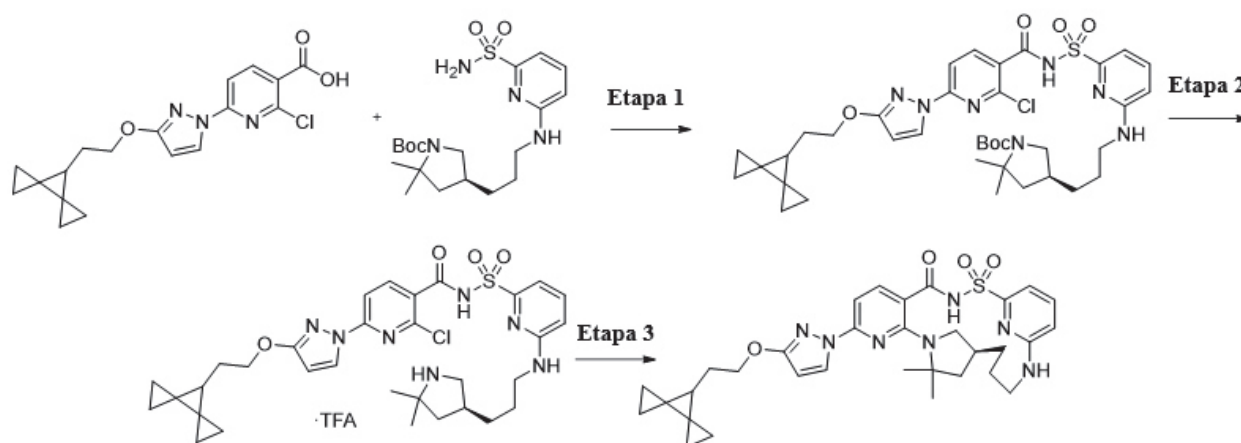


5 Se sometió 2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico (7 g, 16.97 mmol) a separación quiral mediante cromatografía SFC mediante el uso de un ChiralPak IG (columna 250 X 21.2 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m) con una fase móvil de metanol al 40 %/dióxido de carbono al 60 % a 70 ml/min durante 11.0 min (volumen de inyección = 500  $\mu$ l de una solución de 32 mg/ml en metanol) lo que dio como primer pico a eluir,

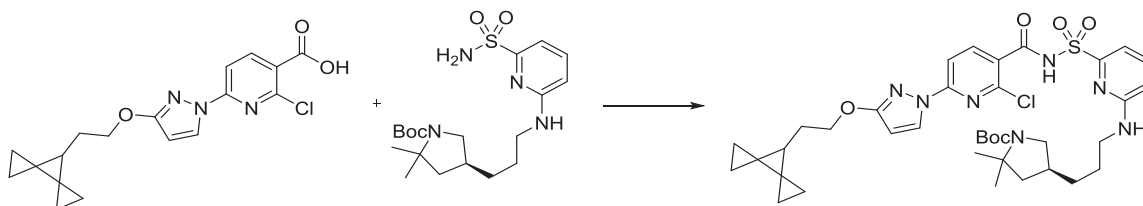
10 (4*S*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.4481 g, 99 %). ESI-MS  $m/z$  calc. 412.21442, encontrada 413.2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0.63 min (LC Método A).

**Parte C: Síntesis de (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 $\lambda$ 6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17.3.1.111,14.05,10]tetracosa-**

15 **1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (Compuesto I)**



25 **Etapa 1: (4*S*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

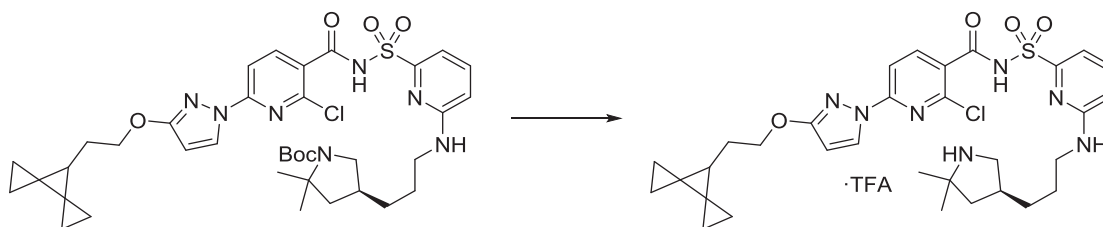


A una solución de ácido 2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxílico (5.2 g, 14.45 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió carbonil diimidazol (2.8 g,



16.51 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió (4*S*)-2,2-dimetil-4-[3-[(6-sulfamoil-2-piridil)amino]propil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.0 g, 14.54 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) seguido de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6.5 ml, 43.47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (150 ml) y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (15 ml de 6 M, 90.00 mmol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró sobre celite y se concentró *al vacío* para producir un precipitado blanco. El precipitado se suspendió con acetonitrilo y el sólido se recolectó por filtración mediante el uso de una frita de vidrio mediana y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró *al vacío* para producir un aceite de color amarillo. El aceite crudo se diluyó con acetonitrilo y un poco de *N*-metil-2-pirrolidona y se sometió a cromatografía en una columna C<sub>18</sub> de fase inversa de 415 g al eluir con acetonitrilo al 50 % - 100 % en agua para dar (4*S*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.5 g, 41 %). ESI-MS *m/z* calc. 753.30756, encontrada 754.4 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 3.79 min (LC Método D).

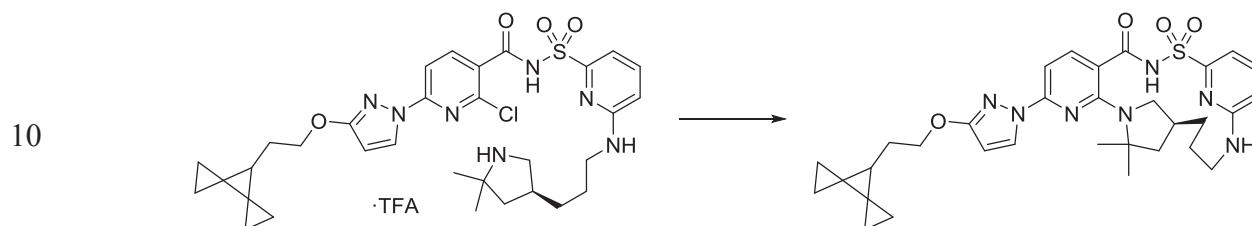
**Etapla 2: 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida (sal de trifluoroacetato)**



A una solución de (4*S*)-4-[3-[[6-[[2-cloro-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridin-3-carbonil]sulfamoil]-2-piridil]amino]propil]-2,2-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5.9 g, 7.821 mmol) en diclorometano (30 ml) y tolueno (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6.0 ml, 77.88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminó el solvente *al vacío* con la temperatura del baño ajustada a 45 °C para producir un aceite espeso de color amarillo. El aceite se diluyó con tolueno (125 ml) y el solvente se eliminó *al vacío* con la temperatura del baño ajustada a 45 °C. El aceite se diluyó con tolueno y el solvente se eliminó *al vacío* para producir un aceite espeso y viscoso de color amarillo, 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-

5,5-dimetilpirrolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida (sal de trifluoroacetato) (6.0 g, 100 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS  $m/z$  calc. 653.2551, encontrada 654.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2.6 min (LC Método B).

5 **Etapa 3: (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo [17.3.1.111,14.05,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (Compuesto I)**



A una solución de 2-cloro-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-dimetilpirrolidin-3-il]propilamino]-2-piridil]sulfonil]-6-[3-(2-diespiro[2.0.2.1]heptan-7-iletoxi)pirazol-1-il]piridina-3-carboxamida (sal de trifluoroacetato) (6.0 g, 7.810 mmol) en NMP (140 ml) se añadió carbonato de potasio (5.3 g, 38.35 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó a 150 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a agua (300 ml) para producir un precipitado sólido blanquecino. La mezcla se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso (12 ml de 6 M, 72.00 mmol) para producir una suspensión espumosa. El sólido se recolectó por filtración mediante el uso de una frita de vidrio mediana. La torta de filtrado húmeda se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con 200 ml de salmuera. La fase acuosa era ligeramente turbia por lo que se acidificó con una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 6 N y se devolvió a la fase orgánica. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite de color amarillo claro. Este producto crudo se diluyó con acetonitrilo y se sometió a cromatografía en una columna C<sub>18</sub> de fase inversa de 415 g al eluir con acetonitrilo al 50 % - 100 % en agua. El producto se aisló como una espuma de color crema. La espuma se secó *al vacío* a 45 °C durante 48 h para dar (14*S*)-8-[3-(2-{diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ6-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.111,14.05,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona (Compuesto I) (3.32 g, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 12.48 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71

(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.31 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 0.89 - 0.77 (m, 4H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 617.27844, encontrada 618.4 (M+1)<sup>+</sup>;

5 Tiempo de retención: 10.29 min (LC Método F).

Las sales de Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> del Compuesto **I** se hicieron al mezclar el Compuesto **I** con Ca(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Na(OCH<sub>3</sub>), y KOH, respectivamente: mezclar el Compuesto **I** (1 g) y Ca(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (83 mg) en metanol (65 ml) a temperatura ambiente durante 30 min y después a 65 °C durante 30 minutos; mezclar el Compuesto **I** (0.6 g (1 mmol)) en MeOH (40 ml) con Na(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> al 25 % en peso en MeOH (250 ml (1 equiv molar)) a 60 °C durante 20 minutos; y mezclar el Compuesto **I** (0.6 g) en acetona (11 ml) con KOH 1 N (1 equivalente molar) a 50 °C durante 1 h. Después de la filtración de las soluciones calientes resultantes, los filtrados se evaporaron a sequedad para producir las sales amorfas deseadas, respectivamente.

### **Ejemplo 2: Forma A (forma libre) del Compuesto I**

15 Se equipó un reactor con un agitador suspendido, condensador de reflujo, línea de burbuja y salida de N<sub>2</sub>, y una sonda de temperatura. Una mezcla de (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ<sup>6</sup>-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1<sup>11</sup>,<sup>14</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>10</sup>]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona (120 g de 86 % p/p con IPAc [103.2 g (14S)-8-bromo-12,12-dimetil-2λ<sup>6</sup>-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1<sup>11</sup>,<sup>14</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>10</sup>]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaeno-2,2,4-triona], 0.21 mol, 1 equiv), 3-(2-(diespiro[2.0.2<sup>4</sup>.1<sup>3</sup>]heptan-7-il)etoxi)-1H-pirazol (42.6 g, 0.21 mol, 1 equiv), malla 20 325 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63.4 g, 0.46 mol, 2.2 equiv), CuI (3.3 g, 17.2 mmol, 0.083 equiv) y BuOAc (740 ml) se cargó en un reactor. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se cargaron DMF (300 ml, 2.9 vol) y N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14.6 g o 16.2 ml, 0.1 mol, 0.49 equiv) en un reactor y la mezcla se purgó con tres ciclos de N<sub>2</sub>/vacío/N<sub>2</sub>. A continuación, la 25 mezcla se calentó hasta 120 °C durante 4 h y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido oxálico acuoso al 10 % p/v (860 ml, 0.96 mol, 4.6 equiv) y la mezcla se agitó durante al menos 1 h. A continuación, la mezcla se filtró para retirar los sólidos en suspensión. Los sólidos retirados se lavaron con (2 x 120 ml). Las capas del filtrado se separaron. La capa orgánica se lavó con citrato trisódico al 8 % ac. p/v (600 ml). Se añadió salmuera según 30 fuera necesario para ayudar a la separación de fases. La capa orgánica se lavó con agua/salmuera 1:1 v/v (400 ml). La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla del filtro se lavó con IPAc (150 ml). El filtrado se concentró, después se añadieron 800 ml de 1-

PrOH (7.8 vol) y la mezcla se concentró. Esta etapa se repitió una vez más. Se añadió tolueno (800 ml) y la mezcla se concentró. Esta etapa se repitió una vez más para producir una suspensión espesa. La mezcla cruda se concentró hasta un volumen de 300 ml (2.9 vol) de tolueno. Después de agitar la suspensión durante la noche, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó el sólido con tolueno (2 x 100 ml, 0.97 vol). El sólido se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 50 °C hasta que la pérdida por secado no fue superior al 1.0 % para producir el Compuesto **I** como un sólido blanco/blanquecino (107.0 g, 83 %, 94.5 % (AUC) de pureza por HPLC.

Recristalización: La Forma A del Compuesto **I** [Forma A del Compuesto **I** (AUC) 22.2 g, 94.6 %] se suspendió en tolueno (440 ml, 20 vol basado en la Forma A del Compuesto **I**) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de mantener a reflujo durante no menos de 2 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 8 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó el sólido con tolueno (40 ml, 1.8 vol). El sólido se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 50 °C hasta que la pérdida por secado no fue superior al 1.0 % para producir la Forma A del Compuesto **I** como un sólido blanco/blanquecino (18.8 g, 84 %, 96.8 % (AUC) de pureza HPLC).

Segunda recristalización: La Forma A del Compuesto **I** [Forma A del Compuesto **I** 17.5 g, 97.0 % (AUC)] se suspendió en tolueno (350 ml, 20 vol basado en la Forma A del Compuesto **I**) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de mantener a reflujo durante no menos de 2 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 8 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el sólido se recolectó mediante filtración y se lavó el sólido con tolueno (40 ml, 1.8 vol). El sólido se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 50 °C hasta que la pérdida por secado no fue superior al 1.0 % para producir la Forma A del Compuesto **I** (forma libre) como un sólido blanco/blanquecino (15.7 g, 89 %, 98.4 % (AUC) de pureza por HPLC).

La Forma A libre del Compuesto **I** es la forma polimórfica más estable con actividad de agua  $\leq 0.95$  a temperatura ambiente.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

El patrón de XRPD se adquirió a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. Se analizó una muestra en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con tamaño de paso de 0.0144531° y tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 1** y los datos de XRPD se resumen más abajo en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Señales de XRPD para la Forma A cristalina del Compuesto I (forma libre)**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 20.0                              | 100.0        |
| 2          | 23.1                              | 63.9         |
| 3          | 16.6                              | 56.4         |
| 4          | 23.3                              | 52.3         |
| 5          | 9.2                               | 51.2         |
| 6          | 24.3                              | 42.0         |
| 7          | 18.1                              | 41.9         |
| 8          | 16.5                              | 40.7         |
| 9          | 11.2                              | 38.6         |
| 10         | 21.8                              | 37.2         |
| 11         | 11.3                              | 33.3         |
| 12         | 18.0                              | 32.9         |
| 13         | 14.0                              | 31.8         |
| 14         | 24.4                              | 29.5         |
| 15         | 22.9                              | 29.4         |
| 16         | 23.8                              | 29.3         |
| 17         | 5.7                               | 26.2         |
| 18         | 18.7                              | 24.6         |
| 19         | 18.8                              | 24.6         |
| 20         | 18.5                              | 22.4         |
| 21         | 22.5                              | 19.2         |
| 22         | 20.4                              | 17.7         |
| 23         | 15.1                              | 14.9         |
| 24         | 26.5                              | 14.3         |
| 25         | 13.7                              | 13.8         |
| 26         | 22.2                              | 13.8         |
| 27         | 27.3                              | 11.9         |
| 28         | 15.0                              | 11.7         |
| 29         | 14.8                              | 10.4         |

#### **B. Elucidación de un monocristal**

Los monocristales que tienen la estructura de la Forma A (forma libre) del Compuesto I se hicieron crecer a partir de acetona/heptano. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Mo K $\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å) y un detector CCD. La

estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 3** más abajo.

**Tabla 3: Elucidación del monocristal de la Forma A (forma libre) del Compuesto I**

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| Sistema de cristal  | Monoclínico     |
| Grupo espacial      | P2 <sub>1</sub> |
| a (Å)               | 15.477(3)       |
| b (Å)               | 12.741(2)       |
| c (Å)               | 16.369(3)       |
| $\alpha$ (°)        | 90              |
| $\beta$ (°)         | 99.350(5)       |
| $\gamma$ (°)        | 90              |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 3185.1(9)       |
| Z/Z'                | 2/2             |
| Temperatura         | 298 K           |

## C RMN en estado sólido

### 1. RMN en estado sólido experimental (se aplica a todas las formas cristalinas del Compuesto I):

Se usó un espectrómetro Bruker-Biospin de 400 MHz de gran calibre equipado con una sonda Bruker-Biospin HFX de 4 mm. Las muestras se empaquetaron en rotores de ZrO<sub>2</sub> de 4 mm y se centrifugaron en la condición de giro de ángulo mágico (MAS) con una velocidad de giro típicamente fijada en 12.5 kHz. El tiempo de relajación del protón se midió mediante el uso del experimento de relajación de recuperación de saturación <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> para configurar el decaimiento de reciclaje adecuado del experimento MAS de polarización cruzada (CP) de <sup>13</sup>C. El tiempo de contacto CP del experimento CPMAS de carbono se fijó en 2 ms. Se empleó un pulso de protones de CP con rampa lineal (de 50 % a 100 %). La coincidencia Hartmann-Hahn de carbono se optimizó en una muestra de referencia externa (glicina). Los espectros de carbono se registraron con desacoplamiento de protones mediante el uso de la secuencia de desacoplamiento TPPM15 con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz.

### 2. RMN en estado sólido para la Forma A (forma libre) del Compuesto I

Los datos de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** se proporcionan en la **Figura 2** y se resumen en la **Tabla 4** más abajo.

**Tabla 4: RMN en estado sólido de la Forma A (forma libre) del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico<br>[ppm] $\pm$ 0.2 ppm | Intensidad [rel] |
|--------|-----------------------------------------------|------------------|
| 1      | 165.9                                         | 42.7             |
| 2      | 164.6                                         | 16.9             |
| 3      | 163.2                                         | 16.6             |
| 4      | 159.8                                         | 29.3             |
| 5      | 158.5                                         | 14.9             |
| 6      | 157.6                                         | 11.6             |
| 7      | 154.1                                         | 17.7             |
| 8      | 153.2                                         | 22.5             |
| 9      | 151.3                                         | 30.6             |
| 10     | 143.8                                         | 51.7             |
| 11     | 136.9                                         | 53.8             |
| 12     | 130.2                                         | 48.5             |
| 13     | 116.4                                         | 52.2             |
| 14     | 115.1                                         | 20.7             |
| 15     | 113.7                                         | 37.4             |
| 16     | 112.9                                         | 26.1             |
| 17     | 104.6                                         | 27.2             |
| 18     | 103.9                                         | 29.5             |
| 19     | 95.7                                          | 49.9             |
| 20     | 69.1                                          | 67.4             |
| 21     | 63.6                                          | 31.9             |
| 22     | 61.8                                          | 47.4             |
| 23     | 58.3                                          | 25.8             |
| 24     | 49.7                                          | 30.8             |
| 25     | 47.2                                          | 26.4             |
| 26     | 43.3                                          | 28.8             |
| 27     | 39.6                                          | 22.8             |
| 28     | 37.0                                          | 32.0             |
| 29     | 33.9                                          | 38.8             |
| 30     | 31.9                                          | 53.4             |
| 31     | 30.5                                          | 94.5             |
| 32     | 29.5                                          | 35.6             |
| 33     | 26.9                                          | 41.6             |
| 34     | 25.6                                          | 100.0            |
| 35     | 19.9                                          | 72.7             |
| 36     | 19.0                                          | 67.8             |
| 37     | 6.6                                           | 82.8             |
| 38     | 3.7                                           | 78.1             |



#### D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró un único pico endotérmico de fusión a ~227 °C.

#### **Ejemplo 3: Forma B (forma libre) del Compuesto I**

Se agitó 100 mg de la Forma D del hidrato de una sal de calcio Compuesto I en 5 ml de FESSIF V2 (fluido intestinal simulado en estado alimentado, adquirido de Biorelevant) a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se centrifugó y se eliminó el líquido. El sólido se lavó dos veces con agua y se secó al aire. El sólido resultante fue la Forma B (forma libre) del Compuesto I.

#### A. Difracción de rayos X de polvo:

El patrón de XRPD se adquirió a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. La muestra se analizó en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con un tamaño de paso de 0.0144531° y un tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para la Forma B (forma libre) del Compuesto I se proporciona en la **Figura 3** y se resume en la **Tabla 5**.

**Tabla 5: Señales de XRPD para la Forma B cristalina del Compuesto I (forma libre)**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 16.3                          | 100.0        |
| 2          | 5.5                           | 84.6         |
| 3          | 17.7                          | 67.6         |
| 4          | 15.2                          | 46.1         |
| 5          | 21.7                          | 44.0         |
| 6          | 27.2                          | 41.6         |
| 7          | 5.7                           | 35.9         |
| 8          | 10.8                          | 20.5         |
| 9          | 23.6                          | 18.8         |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 10         | 28.3                              | 13.6         |
| 11         | 25.5                              | 12.1         |
| 12         | 25.9                              | 11.2         |
| 13         | 24.4                              | 10.3         |

## B. RMN de estado sólido

Los datos de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma B (forma libre) del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 4** y se resume en la **Tabla 6**.

**Tabla 6: RMN en estado sólido de la Forma B (forma libre) del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico<br>[ppm] $\pm$ 0.2 ppm | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-----------------------------------------------|---------------------|
| 1      | 168.8                                         | 16.4                |
| 2      | 168.3                                         | 33.8                |
| 3      | 166.3                                         | 36.4                |
| 4      | 158.5                                         | 27.0                |
| 5      | 155.5                                         | 37.3                |
| 6      | 152.5                                         | 16.3                |
| 7      | 150.6                                         | 25.4                |
| 8      | 142.8                                         | 58.5                |
| 9      | 137.2                                         | 66.9                |
| 10     | 129.1                                         | 41.6                |
| 11     | 116.8                                         | 47.7                |
| 12     | 112.6                                         | 42.7                |
| 13     | 108.1                                         | 61.0                |
| 14     | 97.8                                          | 66.2                |
| 15     | 96.7                                          | 55.7                |
| 16     | 69.3                                          | 67.4                |
| 17     | 64.4                                          | 27.7                |
| 18     | 64                                            | 56.8                |
| 19     | 56.7                                          | 45.0                |
| 20     | 50.9                                          | 65.2                |
| 21     | 41.4                                          | 42.9                |
| 22     | 37.6                                          | 84                  |
| 23     | 31.3                                          | 7.6                 |
| 24     | 30.6                                          | 65.4                |
| 25     | 28.9                                          | 91.1                |

| Pico # | Desplazamiento químico<br>[ppm] ± 0.2 ppm | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 26     | 27.9                                      | 77.5                |
| 27     | 27.3                                      | 67.2                |
| 28     | 25.3                                      | 89.2                |
| 29     | 22.5                                      | 64.1                |
| 30     | 20.1                                      | 100.0               |
| 31     | 18.1                                      | 97.2                |
| 32     | 6.5                                       | 47.4                |
| 33     | 6.0                                       | 56.0                |
| 34     | 4.9                                       | 55.6                |
| 35     | 2.3                                       | 39.8                |

#### **Ejemplo 4: Forma C (forma libre) del Compuesto I**

La Forma C (forma libre) del Compuesto **I** se obtuvo mediante la agitación de la Forma A (forma libre) del Compuesto **I** en IPA/H<sub>2</sub>O (v/v, 75/25) a 25 °C durante 24 h.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2-zeta se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma C (forma libre) del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 5** y se resume en la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Señales de XRPD para la Forma C cristalina del Compuesto I (forma libre)**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 6.3                               | 100.0        |
| 2          | 20.4                              | 55.0         |
| 3          | 14.8                              | 43.7         |
| 4          | 20.1                              | 32.0         |
| 5          | 19.2                              | 18.8         |
| 6          | 18.5                              | 18.6         |
| 7          | 15.5                              | 13.1         |
| 8          | 23.8                              | 11.6         |
| 9          | 26.4                              | 11.2         |

### **Ejemplo 5: Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I es la forma del hidrato de una sal de calcio más favorecida cinéticamente, lo que proporciona una mayor disolución, solubilidad y exposición que las otras formas del hidrato de una sal de calcio.

- 5 La Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se prepara al cargar 0.2 mmol de la Forma A (forma libre) del Compuesto I y 0.1 mmol de polvo seco de  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  con IPA a ~45 mg/ml y se le añadió ~10 % de agua y se calentó hasta 70 °C. Inicialmente, todos los sólidos se disolvieron. Después de 5 min, precipitó un sólido blanco. La suspensión resultante se agitó durante 4 d a temperatura ambiente. El sólido se aisló como la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I mediante filtración al vacío y secado al vacío a 40 °C durante la noche (~78 % de rendimiento de aislado).

- Un método alternativo para preparar la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I utilizó 10 g de Compuesto I (Forma A forma libre) cargada con 63 ml de IPA y 7 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 55-65 °C. La mezcla se cargó con 1.1 equiv de NaOH. La mezcla se agitó hasta que la solución se volvió homogénea. A continuación, la solución se enfrió hasta 25 °C y se sembró con 0.1 g de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I. La suspensión se agitó durante 18 h. A continuación, la solución se calentó hasta 45 °C. La suspensión se sembró con 0.1 g de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I. Se añadieron una solución de 0.55 equiv de  $\text{CaCl}_2$ , 9 ml de IPA y 1 ml de agua durante un período de tiempo de 5 h. La suspensión resultante se agitó durante 2 h. La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante un período de tiempo de 5 h. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración al vacío y la torta húmeda resultante se lavó con 50 ml de agua. La torta húmeda lavada se dejó secar al aire durante 1 h. La torta húmeda secada al aire se transfirió a un horno de vacío a 45 °C con una ligera purga de nitrógeno durante 20 h para producir la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I (8.5 g, 82 % de rendimiento del aislado).

#### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

- Los patrones de XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. Se analizó una muestra en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con tamaño de paso de 0.0144531° y tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 6** y se resume en la **Tabla 8**.

**Tabla 8: Señales de XRPD para la Forma A cristalina del hidrato de una sal de calcio del  
Compuesto I**

|    | <b>Picos XRPD</b> | <b>Ángulo (grados<br/>2-Theta <math>\pm</math> 0.2)</b> | <b>Intensidad %</b> |
|----|-------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|
| 5  | 1                 | 18.0                                                    | 100.0               |
|    | 2                 | 4.2                                                     | 81.7                |
|    | 3                 | 19.7                                                    | 71.2                |
|    | 4                 | 22.3                                                    | 59.5                |
| 10 | 5                 | 17.8                                                    | 57.1                |
|    | 6                 | 24.4                                                    | 54.9                |
|    | 7                 | 10.5                                                    | 52.5                |
|    | 8                 | 10.6                                                    | 51.9                |
|    | 9                 | 14.2                                                    | 50.9                |
| 15 | 10                | 20.7                                                    | 48.8                |
|    | 11                | 25.1                                                    | 48.1                |
|    | 12                | 19.6                                                    | 42.1                |
|    | 13                | 14.8                                                    | 36.8                |
|    | 14                | 17.3                                                    | 35.8                |
| 20 | 15                | 25.3                                                    | 31.2                |
|    | 16                | 15.3                                                    | 29.2                |
|    | 17                | 21.1                                                    | 28.9                |
|    | 18                | 12.2                                                    | 26.6                |
| 25 | 19                | 21.9                                                    | 26.5                |
|    | 20                | 22.0                                                    | 24.5                |
|    | 21                | 13.6                                                    | 19.1                |
|    | 22                | 11.8                                                    | 16.6                |
|    | 23                | 28.7                                                    | 15.9                |
| 30 | 24                | 25.8                                                    | 14.6                |
|    | 25                | 8.3                                                     | 10.3                |

## B. Elucidación de un monocristal

Se hicieron crecer cristales que tienen la estructura de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** al disolver 1 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en 350  $\mu$ l de una mezcla 90/10 de dicloroetano/etanol y después se vaporizó con pentano durante varios días. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron tanto a 100 K como a 298 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda$ =1.5478 Å) y un detector CCD. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 9** más abajo.

**Tabla 9: Elucidación del monocristal de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

|                     |              |             |
|---------------------|--------------|-------------|
| Sistema de cristal: | Monoclínico  | Monoclínico |
| Grupo espacial:     | C2           | C2          |
| a (Å)               | 11.1298(4)   | 11.1871(10) |
| b (Å)               | 13.7688(5)   | 13.8793(12) |
| c (Å)               | 22.2139(8)   | 22.4114(18) |
| $\alpha$ (°)        | 90           | 90          |
| $\beta$ (°)         | 101.9330(10) | 101.477(4)  |
| $\gamma$ (°)        | 90           | 90          |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 3330.6(2)    | 3410.2(5)   |
| Z/Z'                | 2/0.5        | 2/0.5       |
| Temperatura         | 100 K        | 298 K       |

## C. RMN en estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 7** y se resume en la **Tabla 10**.

**Tabla 10: RMN en estado sólido de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|----------------------------------------|------------------|
| 1      | 178.3                                  | 27.0             |
| 2      | 165.2                                  | 38.8             |
| 3      | 158.2                                  | 27.6             |

5

10

15

20

| Pico # | Desplazamiento químico<br>[ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 4      | 155.8                                     | 32.7             |
| 5      | 153.1                                     | 20.5             |
| 6      | 150.9                                     | 29.9             |
| 7      | 143.4                                     | 42.1             |
| 8      | 136.8                                     | 41.3             |
| 9      | 127.9                                     | 31.5             |
| 10     | 116.3                                     | 27.4             |
| 11     | 114.6                                     | 48.2             |
| 12     | 112.1                                     | 47.4             |
| 13     | 98.6                                      | 27.4             |
| 14     | 93.6                                      | 41.2             |
| 15     | 69.5                                      | 33.0             |
| 16     | 68.6                                      | 17.0             |
| 17     | 63.8                                      | 55.6             |
| 18     | 57.7                                      | 43.1             |
| 19     | 51.8                                      | 50.2             |
| 20     | 42.9                                      | 34.2             |
| 21     | 37.2                                      | 49.9             |
| 22     | 31.2                                      | 16.9             |
| 23     | 29.6                                      | 48.1             |
| 24     | 26.4                                      | 100.0            |
| 25     | 20.8                                      | 77.4             |
| 26     | 17.0                                      | 65.8             |
| 27     | 7.8                                       | 44.7             |
| 28     | 5.3                                       | 48.8             |
| 29     | 2.6                                       | 18.7             |

#### D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido:

25

Se obtuvo un termograma DSC mediante el uso de TA Instruments DSC Q2000. La muestra se calentó a 10 °C/min de 30 °C a 350 °C. El termograma mostró un pico endotérmico a ~223 °C.

#### **Ejemplo 6: Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

30

Se cargaron 25 g de la Forma A (forma libre) del Compuesto I con 50 ml de etanol y 100 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 55-65 °C. La mezcla se cargó con 1.1 equiv de NaOH. La mezcla se agitó hasta que la solución se volvió homogénea. A continuación, la solución se enfrió hasta 25 °C y se sembró con 0.25 g de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I. La suspensión se agitó durante 20 h. A continuación, la solución se calentó hasta 45 °C. La



suspensión se sembró con 0.1 g de la sal de calcio del Compuesto **I** (la forma no es importante). Se añadieron una solución de 0.55 equiv de  $\text{CaCl}_2$ , 8 ml de etanol y 16 ml de agua durante un período de tiempo de 5 h. La suspensión resultante se agitó durante 2 h. La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante un período de tiempo de 5 h. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración al vacío y se dejaron secar al aire durante 1 hora. La torta húmeda secada al aire se transfirió a un horno de vacío sin calentar con una ligera purga de nitrógeno durante 20 h para producir 21 g de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (81 % de rendimiento del aislado).

La Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es la forma polimórfica más estable en agua a temperatura ambiente. Los solvatos, solvatos/hidratos e hidratos isomórficos de la Forma B de una sal de calcio del Compuesto **I** comparten el mismo patrón de XRPD que la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. Los solventes pueden ser alcoholes pequeños, tales como MeOH, EtOH, IPA y/o agua.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

Los patrones de XRPD se adquieren a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. Se analizó una muestra en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con tamaño de paso de 0.0144531° y tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 8** y se resume en la **Tabla 11**.

**Tabla 11: Señales de XRPD para la Forma B cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 14.6                              | 100.0        |
| 2          | 17.7                              | 98.2         |
| 3          | 13.1                              | 94.6         |
| 4          | 20.4                              | 86.5         |
| 5          | 21.3                              | 71.8         |
| 6          | 16.2                              | 71.7         |
| 7          | 19.9                              | 65.8         |
| 8          | 22.3                              | 65.0         |

|    | <b>Picos XRPD</b> | <b>Ángulo (grados 2-<br/>Theta <math>\pm</math> 0.2)</b> | <b>Intensidad %</b> |
|----|-------------------|----------------------------------------------------------|---------------------|
| 5  | 9                 | 20.3                                                     | 62.7                |
|    | 10                | 21.4                                                     | 61.9                |
|    | 11                | 14.8                                                     | 60.9                |
|    | 12                | 8.5                                                      | 59.6                |
|    | 13                | 18.9                                                     | 59.5                |
| 10 | 14                | 20.6                                                     | 59.4                |
|    | 15                | 14.5                                                     | 53.7                |
|    | 16                | 21.1                                                     | 50.6                |
|    | 17                | 22.4                                                     | 49.9                |
|    | 18                | 17.4                                                     | 47.8                |
| 15 | 19                | 12.2                                                     | 47.4                |
|    | 20                | 25.2                                                     | 44.4                |
|    | 21                | 19.6                                                     | 43.4                |
|    | 22                | 19.6                                                     | 42.6                |
|    | 23                | 5.9                                                      | 42.4                |
| 20 | 24                | 23.8                                                     | 41.4                |
|    | 25                | 16.7                                                     | 33.3                |
|    | 26                | 24.2                                                     | 32.4                |
|    | 27                | 24.4                                                     | 30.8                |
|    | 28                | 15.1                                                     | 27.4                |
| 25 | 29                | 22.8                                                     | 27.3                |
|    | 30                | 25.5                                                     | 26.3                |
|    | 31                | 23.5                                                     | 25.8                |
|    | 32                | 13.6                                                     | 24.7                |
|    | 33                | 18.1                                                     | 23.5                |
| 30 | 34                | 9.5                                                      | 23.1                |
|    | 35                | 11.7                                                     | 22.5                |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 36         | 11.2                                  | 22.1         |
| 37         | 8.8                                   | 20.4         |
| 38         | 16.9                                  | 18.1         |
| 39         | 11.4                                  | 16.5         |
| 40         | 28.5                                  | 14.9         |
| 41         | 6.6                                   | 12.4         |
| 42         | 26.4                                  | 11.6         |
| 43         | 24.8                                  | 11.2         |
| 44         | 5.5                                   | 10.7         |
| 45         | 29.2                                  | 10.3         |

#### B. Elucidación de un monocristal

Se hicieron crecer cristales que tienen la estructura de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** al disolver 1 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en 350  $\mu$ l de una mezcla 80/20 de dicloroetano/etanol en ebullición, que después se dejó enfriar durante varios días. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda$ =1.5478 Å) y un detector CCD. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 12** más abajo.

**Tabla 12: Elucidación del monocristal de la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto I**

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| Sistema de cristal: | Monoclínico     |
| Grupo espacial:     | P2 <sub>1</sub> |
| a (Å)               | 18.5188(5)      |
| b (Å)               | 13.0054(4)      |
| c (Å)               | 31.2178(9)      |
| $\alpha$ (°)        | 90              |
| $\beta$ (°)         | 106.8650(10)    |

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| $\gamma$ (°)        | 90        |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 7195.3(4) |
| Z/Z'                | 2/2       |
| Temperatura         | 100 K     |

5

### C. RMN en estado sólido:

El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se proporciona en la **Figura 9** y se resume en la **Tabla 13**.

**Tabla 13: RMN en estado sólido de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

10

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] ± 0.2 | Intensidad<br>[rel] |
|--------|---------------------------------------|---------------------|
| 1      | 177.8                                 | 12.1                |
| 2      | 176.4                                 | 12.9                |
| 3      | 175.8                                 | 25.8                |
| 4      | 166.5                                 | 20.9                |
| 5      | 164.7                                 | 42.9                |
| 6      | 160.9                                 | 13.0                |
| 7      | 160.3                                 | 16.6                |
| 8      | 159.5                                 | 20.6                |
| 9      | 159.0                                 | 17.4                |
| 10     | 158.6                                 | 9.1                 |
| 11     | 157.3                                 | 28.3                |
| 12     | 154.5                                 | 12.7                |
| 13     | 153.4                                 | 22.0                |
| 14     | 152.3                                 | 9.5                 |
| 15     | 148.9                                 | 41.8                |
| 16     | 148.3                                 | 19.8                |
| 17     | 146.6                                 | 15.7                |
| 18     | 143.0                                 | 10.1                |
| 19     | 141.7                                 | 15.7                |

15

20

25

30

5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 20     | 139.7                                     | 21.1                |
| 21     | 139.1                                     | 14.0                |
| 22     | 138.5                                     | 11.5                |
| 23     | 137.7                                     | 21.0                |
| 24     | 129.3                                     | 23.8                |
| 25     | 128.2                                     | 25.6                |
| 26     | 127.7                                     | 19.8                |
| 27     | 126.9                                     | 23.2                |
| 28     | 119.6                                     | 16.8                |
| 29     | 118.8                                     | 12.8                |
| 30     | 118.0                                     | 18.6                |
| 31     | 116.6                                     | 11.2                |
| 32     | 114.3                                     | 41.3                |
| 33     | 113.7                                     | 17.6                |
| 34     | 112.7                                     | 15.9                |
| 35     | 110.1                                     | 24.0                |
| 36     | 109.0                                     | 18.4                |
| 37     | 97.7                                      | 48.3                |
| 38     | 96.8                                      | 27.4                |
| 39     | 95.7                                      | 25.4                |
| 40     | 95.1                                      | 11.0                |
| 41     | 94.6                                      | 22.6                |
| 42     | 93.6                                      | 23.1                |
| 43     | 92.4                                      | 15.7                |
| 44     | 69.8                                      | 18.7                |
| 45     | 69.1                                      | 12.4                |
| 46     | 64.3                                      | 33.3                |
| 47     | 63.5                                      | 31.9                |
| 48     | 63.0                                      | 38.9                |

5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 49     | 62.0                                      | 34.4                |
| 50     | 60.6                                      | 18.7                |
| 51     | 58.7                                      | 6.6                 |
| 52     | 57.5                                      | 23.4                |
| 53     | 56.4                                      | 10.3                |
| 54     | 51.8                                      | 26.4                |
| 55     | 50.3                                      | 46.9                |
| 56     | 49.3                                      | 11.9                |
| 57     | 48.7                                      | 15.9                |
| 58     | 41.2                                      | 21.5                |
| 59     | 39.0                                      | 28.8                |
| 60     | 38.2                                      | 31.6                |
| 61     | 37.1                                      | 15.2                |
| 62     | 33.8                                      | 16.9                |
| 63     | 31.5                                      | 20.2                |
| 64     | 30.3                                      | 35.1                |
| 65     | 29.2                                      | 38.4                |
| 66     | 28.9                                      | 45.6                |
| 67     | 28.4                                      | 34.4                |
| 68     | 27.8                                      | 49.0                |
| 69     | 26.7                                      | 44.5                |
| 70     | 25.9                                      | 100.0               |
| 71     | 24.4                                      | 34.0                |
| 72     | 22.5                                      | 39.8                |
| 73     | 20.5                                      | 19.6                |
| 74     | 19.5                                      | 71.4                |
| 75     | 18.9                                      | 34.2                |
| 76     | 18.4                                      | 28.0                |
| 77     | 6.5                                       | 17.2                |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 78     | 5.4                                       | 20.5                |
| 79     | 5.0                                       | 20.8                |
| 80     | 4.0                                       | 15.8                |

#### D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido de la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma muestra múltiples picos endotérmicos a ~61 °C y ~110 °C.

#### E. Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto I

La Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto I con MeOH se preparó mediante la adición de una gota de MeOH a la Forma B del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I secada al aire. El espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto I con MeOH se proporciona en la **Figura 10** y se resume en la **Tabla 14**.

**Tabla 14: RMN en estado sólido de la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto I con MeOH**

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 1      | 177.6                                     | 15.9             |
| 2      | 176.1                                     | 35.0             |
| 3      | 166.5                                     | 19.2             |
| 4      | 164.7                                     | 49.6             |
| 5      | 162.1                                     | 7.4              |
| 6      | 161.2                                     | 9.8              |



|    | <b>Pico #</b> | <b>Desplazamiento<br/>químico [ppm] <math>\pm</math> 0.2</b> | <b>Intensidad [rel]</b> |
|----|---------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 5  | 7             | 159.4                                                        | 32.7                    |
|    | 8             | 157.7                                                        | 29.5                    |
|    | 9             | 154.4                                                        | 15.2                    |
|    | 10            | 153.3                                                        | 25.8                    |
|    | 11            | 152.5                                                        | 18.2                    |
| 10 | 12            | 148.9                                                        | 53.9                    |
|    | 13            | 146.7                                                        | 8.3                     |
|    | 14            | 143.5                                                        | 8.7                     |
|    | 15            | 142.1                                                        | 10.5                    |
|    | 16            | 140.5                                                        | 10.1                    |
| 15 | 17            | 138.7                                                        | 15.1                    |
|    | 18            | 137.7                                                        | 12.6                    |
|    | 19            | 129.5                                                        | 16.6                    |
|    | 20            | 128.4                                                        | 18.6                    |
|    | 21            | 127.7                                                        | 23.4                    |
| 20 | 22            | 127.2                                                        | 16.2                    |
|    | 23            | 118.9                                                        | 25.9                    |
|    | 24            | 118.5                                                        | 28.9                    |
|    | 25            | 116.8                                                        | 11.3                    |
|    | 26            | 114.4                                                        | 22.8                    |
| 25 | 27            | 113.2                                                        | 13.8                    |
|    | 28            | 112.6                                                        | 21.5                    |
|    | 29            | 110.2                                                        | 18.2                    |
|    | 30            | 109.0                                                        | 7.9                     |
|    | 31            | 108.1                                                        | 11.6                    |
| 30 | 32            | 107.5                                                        | 6.8                     |
|    | 33            | 97.8                                                         | 29.8                    |
|    | 34            | 96.9                                                         | 24.2                    |
|    | 35            | 96.2                                                         | 18.0                    |

|    | <b>Pico #</b> | <b>Desplazamiento<br/>químico [ppm] <math>\pm 0.2</math></b> | <b>Intensidad [rel]</b> |
|----|---------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 5  | 36            | 95.7                                                         | 26.4                    |
|    | 37            | 94.9                                                         | 22.0                    |
|    | 38            | 93.8                                                         | 20.1                    |
|    | 39            | 93.0                                                         | 12.5                    |
|    | 40            | 69.4                                                         | 15.1                    |
| 10 | 41            | 64.4                                                         | 40.2                    |
|    | 42            | 63.6                                                         | 36.9                    |
|    | 43            | 63.0                                                         | 37.8                    |
|    | 44            | 62.0                                                         | 33.0                    |
|    | 45            | 61.4                                                         | 12.5                    |
| 15 | 46            | 60.6                                                         | 16.6                    |
|    | 47            | 60.2                                                         | 10.3                    |
|    | 48            | 58.6                                                         | 7.5                     |
|    | 49            | 57.3                                                         | 19.2                    |
|    | 50            | 56.5                                                         | 14.9                    |
| 20 | 51            | 55.7                                                         | 9.1                     |
|    | 52            | 52.1                                                         | 20.6                    |
|    | 53            | 50.5                                                         | 50.3                    |
|    | 54            | 49.3                                                         | 75.6                    |
|    | 55            | 41.8                                                         | 9.2                     |
| 25 | 56            | 40.7                                                         | 24.2                    |
|    | 57            | 38.8                                                         | 23.7                    |
|    | 58            | 38.3                                                         | 32.0                    |
|    | 59            | 37.3                                                         | 14.2                    |
|    | 60            | 33.9                                                         | 27.2                    |
| 30 | 61            | 32.9                                                         | 16.8                    |
|    | 62            | 31.3                                                         | 16.6                    |
|    | 63            | 30.6                                                         | 24.1                    |
|    | 64            | 30.1                                                         | 36.7                    |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 65     | 28.9                                      | 55.1             |
| 66     | 28.3                                      | 34.0             |
| 67     | 28.0                                      | 46.7             |
| 68     | 26.8                                      | 31.0             |
| 69     | 26.5                                      | 46.2             |
| 70     | 25.9                                      | 100.0            |
| 71     | 25.1                                      | 22.9             |
| 72     | 24.6                                      | 40.1             |
| 73     | 23.3                                      | 18.7             |
| 74     | 22.7                                      | 35.6             |
| 75     | 20.4                                      | 24.6             |
| 76     | 19.5                                      | 63.4             |
| 77     | 18.7                                      | 31.6             |
| 78     | 5.9                                       | 20.4             |
| 79     | 4.1                                       | 16.3             |

**F. Análisis de calorimetría diferencial de barrido de la Forma B del hidrato/solvato de una sal de calcio del Compuesto I con MeOH**

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma muestra múltiples picos endotérmicos a ~64 °C y ~113 °C.

**Ejemplo 7: Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

Cristalización directa - se hizo reaccionar 1 g de la Forma A (forma libre) del Compuesto I con metóxido de calcio ( $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ ) sólido en relación molar 2/1 en DCM a 40 mg/ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ~10 % de agua al día siguiente. A

continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. El sólido aislado fue la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I.

Conversión de una sal de calcio amorfa – Se cargó en un matraz redondo 1 g de la Forma A (forma libre) del Compuesto I. Se añadió  $\text{Ca}(\text{OMe})_2$  en una relación molar de 1:1. A continuación, se añadió metanol al matraz para fabricar ~ 15 mg/ml de Compuesto I. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min a 1 h. Se disolvió el sólido mayoritario. A continuación, la solución se calentó hasta 60 °C durante 30 min para disolver el sólido restante. La solución se filtró al vacío mientras estaba caliente y se evaporó rotatoriamente para obtener una sal de calcio del Compuesto I amorfa de color blanco a blanquecino. El material se secó al vacío posteriormente a 30 °C durante 2-3 días. El sólido resultante fue la forma amorfa de Ca del Compuesto I. Se agitó 45 mg de la sal de calcio amorfa del Compuesto I en DCM a 30 mg/ml durante al menos 2.5 semanas a temperatura ambiente. El sólido aislado mediante la filtración de esta suspensión fue la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I.

#### A. Difracción de rayos X de polvo

La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2.12 grados 2 zeta medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de 4 – 40 grados 2 zeta con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5 s. El difractograma de XRPD para la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 11** y se resume en la **Tabla 15**.

**Tabla 15: Señales de XRPD para la Forma C cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 15.8                          | 100.0        |
| 2          | 20.8                          | 55.4         |
| 3          | 10.3                          | 46.0         |

| Picos XRPD | Ángulo (grados<br>2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|--------------------------------------|--------------|
| 4          | 22.6                                 | 31.6         |
| 5          | 17.4                                 | 31.5         |
| 6          | 21.6                                 | 31.0         |
| 7          | 15.0                                 | 29.4         |
| 8          | 24.2                                 | 29.4         |
| 9          | 4.0                                  | 23.5         |
| 10         | 14.3                                 | 21.6         |
| 11         | 21.3                                 | 20.9         |
| 12         | 20.0                                 | 17.7         |
| 13         | 24.4                                 | 15.6         |
| 14         | 19.0                                 | 13.9         |
| 15         | 25.1                                 | 13.8         |
| 16         | 26.3                                 | 13.4         |
| 17         | 13.3                                 | 13.0         |
| 18         | 28.3                                 | 11.8         |
| 19         | 11.8                                 | 11.6         |
| 20         | 23.1                                 | 11.5         |

#### B. RMN en estado sólido:

El espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 12** y se resume en la **Tabla 16**.

**Tabla 16: RMN en estado sólido de la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 1      | 178.3                                     | 21.8                |
| 2      | 165.9                                     | 19.9                |
| 3      | 165.2                                     | 19.8                |

5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 4      | 158.5                                     | 25.6                |
| 5      | 155.9                                     | 34.0                |
| 6      | 154.0                                     | 11.2                |
| 7      | 152.9                                     | 9.8                 |
| 8      | 151.5                                     | 16.3                |
| 9      | 150.6                                     | 15.6                |
| 10     | 143.5                                     | 25.3                |
| 11     | 142.7                                     | 27.1                |
| 12     | 137.7                                     | 49.3                |
| 13     | 129.6                                     | 22.5                |
| 14     | 128.0                                     | 26.1                |
| 15     | 117.4                                     | 18.3                |
| 16     | 115.7                                     | 19.2                |
| 17     | 114.6                                     | 40.2                |
| 18     | 114.3                                     | 38.1                |
| 19     | 112.9                                     | 34.1                |
| 20     | 112.0                                     | 35.3                |
| 21     | 100.0                                     | 22.9                |
| 22     | 96.0                                      | 37.4                |
| 23     | 95.6                                      | 30.7                |
| 24     | 93.7                                      | 25.4                |
| 25     | 68.5                                      | 9.8                 |
| 26     | 65.9                                      | 17.2                |
| 27     | 64.1                                      | 47.5                |
| 28     | 57.6                                      | 42                  |
| 29     | 52.7                                      | 34.2                |
| 30     | 51.2                                      | 34.0                |
| 31     | 43.6                                      | 22.3                |
| 32     | 42.7                                      | 24.7                |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 33     | 37.8                                      | 70.6                |
| 34     | 30.0                                      | 32.6                |
| 35     | 29.5                                      | 32.2                |
| 36     | 27.9                                      | 45.3                |
| 37     | 27.1                                      | 55.3                |
| 38     | 26.4                                      | 100.0               |
| 39     | 21.4                                      | 10.2                |
| 40     | 19.9                                      | 44.2                |
| 41     | 19.2                                      | 28.6                |
| 42     | 18.9                                      | 30.4                |
| 43     | 6.7                                       | 7.8                 |
| 44     | 4.7                                       | 10.0                |

### C. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró múltiples picos endotérmicos a ~137 °C y ~203 °C.

#### **Ejemplo 8: Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I es la forma más estable del hidrato de una sal de calcio en determinadas condiciones, tales como en mezclas de etanol y agua.

Se cargaron aproximadamente 25 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I con 0.5 ml de EtOH:agua 67:33 p/p. La suspensión se calentó hasta 65 °C durante 8 d. El sólido resultante recolectado mediante filtración al vacío fue la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I.

Alternativamente, se preparó la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** a partir de 89 g de la Forma A del hidrato de sodio del Compuesto **I** cargado con 1080 ml de IPA y 120 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 55-65 °C. La suspensión se cargó con 18 g de semilla de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. La suspensión se molió en húmedo como una solución de 0.55 equiv de CaCl<sub>2</sub>, se añadieron 81 ml de IPA y 9 ml de agua durante un período de tiempo de 5 h. Se permitió que el molino húmedo funcionara hasta que la difracción de rayos X de polvo confirmó que la suspensión era toda la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración al vacío y la torta húmeda se lavó con 350 ml de agua. La torta húmeda lavada se dejó secar al aire durante 1 h. La torta húmeda secada al aire se transfirió a un horno de vacío a 45 °C con una ligera purga de nitrógeno durante 20 h para producir la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** (83.15 g, 90.6 % de rendimiento del aislado).

La Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** es la forma polimórfica más estable en IPA/agua con una actividad de agua de 0.1-0.95 de temperatura ambiente a 60 °C.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras relleno y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49.725 s por paso. El difractograma de XRPD para la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 13** y se resume en la **Tabla 17**.

**Tabla 17: Señales de XRPD para la Forma D cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 16.2                          | 100.0        |
| 2          | 22.8                          | 79.8         |
| 3          | 6.1                           | 79.3         |



|    | <b>Picos XRPD</b> | <b>Ángulo (grados<br/>2-Theta ± 0.2)</b> | <b>Intensidad %</b> |
|----|-------------------|------------------------------------------|---------------------|
| 5  | 4                 | 19.7                                     | 61.5                |
|    | 5                 | 15.5                                     | 53.6                |
|    | 6                 | 15.4                                     | 53.0                |
|    | 7                 | 22.1                                     | 52.9                |
|    | 8                 | 21.5                                     | 49.1                |
| 10 | 9                 | 5.5                                      | 47.0                |
|    | 10                | 23.0                                     | 43.3                |
|    | 11                | 18.1                                     | 41.5                |
|    | 12                | 18.2                                     | 38.9                |
|    | 13                | 15.8                                     | 36.7                |
| 15 | 14                | 17.5                                     | 34.6                |
|    | 15                | 25.9                                     | 34.1                |
|    | 16                | 25.4                                     | 16                  |
|    | 17                | 12.9                                     | 17                  |
|    | 18                | 20.2                                     | 18                  |
| 20 | 19                | 19.4                                     | 19                  |
|    | 20                | 23.7                                     | 20                  |
|    | 21                | 20.7                                     | 21                  |
|    | 22                | 16.4                                     | 22                  |
|    | 23                | 20.6                                     | 23                  |
| 25 | 24                | 13.8                                     | 30.5                |
|    | 25                | 7.5                                      | 28.4                |
|    | 26                | 19.03                                    | 28.2                |
|    | 27                | 19.0                                     | 27.7                |
|    | 28                | 29.1                                     | 27.5                |
| 30 | 29                | 24.6                                     | 26.3                |
|    | 30                | 27.6                                     | 25.1                |

| Picos XRPD | Ángulo (grados<br>2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|--------------------------------------|--------------|
| 31         | 29.8                                 | 33.6         |
| 32         | 8.8                                  | 33.5         |
| 33         | 26.5                                 | 33.2         |
| 34         | 14.4                                 | 32.4         |
| 35         | 11.3                                 | 32.1         |
| 36         | 24.1                                 | 31.3         |
| 37         | 28.7                                 | 31.2         |
| 38         | 27.3                                 | 30.6         |
| 39         | 18.6                                 | 17.4         |
| 40         | 23.3                                 | 16.3         |
| 41         | 15.0                                 | 15.7         |
| 42         | 11.0                                 | 15.3         |
| 43         | 9.5                                  | 13.4         |
| 44         | 6.5                                  | 12.6         |
| 45         | 10.3                                 | 12.2         |

## B. Elucidación de un monocristal

Los cristales se seleccionaron del proceso de siembra de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en etanol/agua. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K<sub>α</sub> ( $\lambda = 1.5478$ ), proporcionada por un ánodo giratorio Rigaku MM007HF y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso del programa SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 18**.

**Tabla 18: Elucidación del monocristal de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Sistema de cristal | Triclínico |
| Grupo espacial     | P1         |
| a (Å)              | 12.783(3)  |

5

|                     |            |
|---------------------|------------|
| b (Å)               | 16.639(3)  |
| c (Å)               | 18.190(4)  |
| $\alpha$ (°)        | 64.932(12) |
| $\beta$ (°)         | 75.095(14) |
| $\gamma$ (°)        | 68.220(13) |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 3231.3(13) |
| Z/Z'                | 1/1        |
| Temperatura         | <b>C</b>   |

### 10 C. RMN en estado sólido:

El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 14** y se resume en la **Tabla 19**.

**Tabla 19: RMN en estado sólido de la Forma D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento químico<br>[ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 1      | 179.8                                     | 22.0             |
| 2      | 176.9                                     | 14.0             |
| 3      | 176.3                                     | 13.7             |
| 4      | 165.8                                     | 34.1             |
| 5      | 164.4                                     | 33.6             |
| 6      | 160.9                                     | 33.0             |
| 7      | 159.9                                     | 32.8             |
| 8      | 158.5                                     | 23.1             |
| 9      | 154.8                                     | 22.2             |
| 10     | 154.3                                     | 24.4             |
| 11     | 153.3                                     | 16.2             |
| 12     | 149.5                                     | 33.1             |
| 13     | 147.9                                     | 20.4             |
| 14     | 143.8                                     | 28.0             |
| 15     | 142.5                                     | 27.7             |

|    | <b>Pico #</b> | <b>Desplazamiento químico<br/>[ppm] <math>\pm</math> 0.2</b> | <b>Intensidad [rel]</b> |
|----|---------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 5  | 16            | 142.0                                                        | 29.6                    |
|    | 17            | 140.4                                                        | 25.0                    |
|    | 18            | 139.5                                                        | 19.3                    |
|    | 19            | 137.3                                                        | 20.4                    |
|    | 20            | 136.7                                                        | 29.3                    |
| 10 | 21            | 130.2                                                        | 29.6                    |
|    | 22            | 127                                                          | 16.4                    |
|    | 23            | 125.6                                                        | 28.3                    |
|    | 24            | 120.9                                                        | 11.5                    |
|    | 25            | 118.5                                                        | 47.2                    |
| 15 | 26            | 117.5                                                        | 27.1                    |
|    | 27            | 115.0                                                        | 7.6                     |
|    | 28            | 113.8                                                        | 15.0                    |
|    | 29            | 112.0                                                        | 10.9                    |
|    | 30            | 110.7                                                        | 42.5                    |
| 20 | 31            | 108.8                                                        | 10.6                    |
|    | 32            | 100.1                                                        | 13.7                    |
|    | 33            | 98.6                                                         | 36.6                    |
|    | 34            | 95.2                                                         | 23.9                    |
|    | 35            | 94.7                                                         | 41.8                    |
| 25 | 36            | 93.2                                                         | 26.1                    |
|    | 37            | 92.6                                                         | 22.0                    |
|    | 38            | 70.1                                                         | 27.2                    |
|    | 39            | 68.3                                                         | 42.8                    |
|    | 40            | 63.5                                                         | 46.0                    |
| 30 | 41            | 62.3                                                         | 30.6                    |
|    | 42            | 61.4                                                         | 24.0                    |
|    | 43            | 58.4                                                         | 4.2                     |
|    | 44            | 56.7                                                         | 20.9                    |

5

10

15

20

25

| Pico # | Desplazamiento químico<br>[ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 45     | 55.2                                      | 28.2             |
| 46     | 52.1                                      | 22.1             |
| 47     | 51.8                                      | 23.1             |
| 48     | 50.3                                      | 16.2             |
| 49     | 49.4                                      | 30.2             |
| 50     | 44.3                                      | 11.2             |
| 51     | 40.4                                      | 9.3              |
| 52     | 39.3                                      | 38.6             |
| 53     | 35.0                                      | 41.6             |
| 54     | 33.4                                      | 35.8             |
| 55     | 32.0                                      | 41.7             |
| 56     | 29.8                                      | 45.0             |
| 57     | 28.4                                      | 45.8             |
| 58     | 26.9                                      | 43.7             |
| 59     | 24.7                                      | 31.2             |
| 60     | 20.1                                      | 100.0            |
| 61     | 18.8                                      | 62.3             |
| 62     | 18.5                                      | 64.2             |
| 63     | 18.2                                      | 58.0             |
| 64     | 6.5                                       | 60.3             |
| 65     | 5.1                                       | 47.4             |
| 66     | 4.7                                       | 47.8             |
| 67     | 3.8                                       | 54.4             |
| 68     | 3.3                                       | 52.2             |
| 69     | 1.6                                       | 22.5             |

30

#### D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de

aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró múltiples picos endotérmicos a ~182 °C y ~208 °C.

#### **Ejemplo 9: Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma E de calcio del Compuesto I se obtuvo a través de la difusión de vapor en sólido de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en EtOAc.

##### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert3 Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 zeta se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma E del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 15** y se resume en la **Tabla 20**.

**Tabla 20: Señales de XRPD para la Forma E cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 4.0                               | 100.0        |
| 2          | 8.0                               | 5.9          |
| 3          | 12.0                              | 3.9          |
| 4          | 24.2                              | 1.5          |
| 5          | 28.3                              | 1.5          |

#### **Ejemplo 10: Forma F del Compuesto I**

La Forma F del Compuesto I se obtuvo a través de una suspensión de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en MEK a temperatura ambiente.

##### **A. Difracción de rayos X de polvo**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma F del Compuesto I se muestra en la **Figura 16** y se resume en la **Tabla 21**.

**Tabla 21: Señales de XRPD para la Forma F cristalina del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 9.14                                  | 100.0        |
| 2          | 9.06                                  | 89.3         |
| 3          | 5.3                                   | 48.5         |
| 4          | 7.5                                   | 48.2         |
| 5          | 10.6                                  | 23.7         |
| 6          | 11.9                                  | 18.5         |

La Forma F del Compuesto I se caracteriza mediante la siguiente Tabla de análisis elemental:

| Lote # | Ca   | Relación<br>Compuesto<br>I:Ca | Na  | Relación<br>Compuesto<br>I:Na |
|--------|------|-------------------------------|-----|-------------------------------|
| 1      | 14 % | 1:2                           | 5 % | 1:1                           |
| 2      | 7 %  | 1:1                           | 3 % | 1:0.8                         |

**Ejemplo 11: Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se obtuvo a través del enfriamiento rápido de una solución de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en EtOH:H<sub>2</sub>O (v:v, 90:10).

**A. Difracción de rayos X de polvo:**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si.

La posición 2 zeta se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma G del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 17** y se resume en la **Tabla 22**.

**Tabla 22: Señales de XRPD para la Forma G cristalina del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 5.9                                   | 100.0        |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 2          | 14.8                                  | 67.3         |
| 3          | 14.7                                  | 63.9         |
| 4          | 6.0                                   | 58.4         |
| 5          | 8.8                                   | 17.4         |
| 6          | 11.8                                  | 14.6         |
| 7          | 11.9                                  | 8.8          |
| 8          | 26.6                                  | 6.5          |

**Ejemplo 12: Forma A del solvato de EtOH de la sal de calcio del Compuesto I**

La Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I se obtuvo a través del enfriamiento rápido de una solución de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en EtOH:H<sub>2</sub>O (85:15, v:v) de 50 °C a -20 °C inmediatamente.

**A. Difracción de rayos X de polvo:**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 $\theta$  se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 18** y se resume en la **Tabla 23**.

**Tabla 23: Señales de XRPD para la Forma A del solvato de EtOH de la sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 4.1                                   | 100.0        |
| 2          | 17.1                                  | 26.9         |
| 3          | 4.8                                   | 23.9         |
| 4          | 8.2                                   | 19.7         |
| 5          | 8.5                                   | 19.2         |
| 6          | 5.6                                   | 16.6         |
| 7          | 16.5                                  | 14.2         |



| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 8          | 20.3                                  | 11.1         |
| 9          | 11.1                                  | 10.8         |
| 10         | 14.2                                  | 10.7         |
| 11         | 9.5                                   | 10.4         |
| 12         | 7.0                                   | 10.4         |
| 13         | 16.1                                  | 10.2         |

### **Ejemplo 13: Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma B del solvato de EtOH de la sal de calcio del Compuesto I se obtuvo a través de variaciones cíclicas de la temperatura entre 60 °C y 5 °C con una velocidad de enfriamiento de 0.2 °C/min de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en EtOH: n-heptano (1:1, v:v).

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

La XRPD de la Forma B del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I se realizó con un XRPD Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 zeta se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 19** y se resume en la **Tabla 24**.

**Tabla 24: Señales de XRPD para la Forma B del solvato de EtOH de la sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 4.5                                   | 100.0        |
| 2          | 5.0                                   | 32.1         |
| 3          | 15.4                                  | 12.0         |
| 4          | 20.3                                  | 11.2         |

### **Ejemplo 14: Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se obtuvo a través de la suspensión de la forma amorfa de una sal de calcio del Compuesto **I** en EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1, v:v) a temperatura ambiente.

#### A. Difracción de rayos X de polvo

La XRPD en la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se realizó con un XRPD Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 zeta se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma C del solvato de EtOH de una sal de calcio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 20** y se resume en la **Tabla 25**.

**Tabla 25: Señales de XRPD para la Forma C del solvato de EtOH de la sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 4.2                           | 100.0        |
| 2          | 5.0                           | 43.2         |
| 3          | 5.7                           | 13.5         |

#### **Ejemplo 15: Solvato de IPA de la sal de calcio del Compuesto I**

Se pesaron ~150 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** en un vial de 4 ml. Se añadieron 3 ml de IPA (~50 mg/ml de Ca del Compuesto **I**). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 d. El solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I** sólido se aisló mediante filtración centrífuga.

#### A. Difracción de rayos X de polvo

Los patrones de XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. Se analizó una muestra en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con tamaño de paso de 0.0144531° y tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm.

Este material es lábil. El patrón de difracción de rayos X de polvos varió en dependencia de cómo se secaron las muestras. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I** húmedo se muestra en la **Figura 21A** y se resume en la **Tabla 26**. El

difractograma de XRPD para la Forma B del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto **I** secada al aire se muestra en la **Figura 21B** y se resume en la **Tabla 27**.

**Tabla 26: Forma A (muestra húmeda) del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto**

**I**

5  
  
  
  
  
10  
  
  
  
  
15  
  
  
  
  
20  
  
  
  
  
25  
  
  
  
  
30

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm 0.2$ ) | Intensidad % |
|------------|------------------------------------|--------------|
| 1          | 19.7                               | 100.0        |
| 2          | 19.9                               | 78.9         |
| 3          | 18.5                               | 71.5         |
| 4          | 21.0                               | 68.4         |
| 5          | 21.4                               | 64.2         |
| 6          | 12.8                               | 63.0         |
| 7          | 18.1                               | 60.6         |
| 8          | 19.1                               | 58.5         |
| 9          | 5.3                                | 57.9         |
| 10         | 19.4                               | 55.2         |
| 11         | 15.9                               | 52.9         |
| 12         | 15.6                               | 51.7         |
| 13         | 20.2                               | 51.7         |
| 14         | 6.7                                | 49.5         |
| 15         | 23.3                               | 47.6         |
| 16         | 10.4                               | 42.9         |
| 17         | 17.9                               | 41.6         |
| 18         | 24.3                               | 40.5         |
| 19         | 16.7                               | 39.1         |
| 20         | 22.5                               | 35.2         |
| 21         | 22.8                               | 31.6         |
| 22         | 17.6                               | 30.3         |
| 23         | 17.4                               | 29.0         |
| 24         | 9.9                                | 25.1         |
| 25         | 25.8                               | 23.3         |
| 26         | 26.0                               | 23.3         |
| 27         | 15.2                               | 19.3         |
| 28         | 14.0                               | 15.3         |
| 29         | 9.5                                | 14.2         |
| 30         | 8.9                                | 10.9         |
| 31         | 6.1                                | 10.0         |

**Tabla 27: Forma B (muestra secada al aire) del solvato de IPA de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 5.3                                   | 100.0        |
| 2          | 6.3                                   | 48.6         |
| 3          | 8.8                                   | 43.9         |
| 4          | 15.7                                  | 29.8         |
| 5          | 13.1                                  | 24.4         |
| 6          | 19.9                                  | 23.6         |
| 7          | 17.9                                  | 19.6         |
| 8          | 21.6                                  | 17.2         |
| 9          | 4.4                                   | 10.0         |

**Ejemplo 16: Solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto I**

Se agitó ~45 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en ~0.5 ml de NPA a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla ~5 mg de cada una de las Formas B y D del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 d. Se aisló un sólido mediante filtración centrífuga.

**A. Difracción de rayos X de polvo**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2 $\theta$  con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso.

Este material es lábil. El patrón de difracción de rayos X de polvo varió en dependencia de cómo se secaron las muestras. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto I húmedo se muestra en la **Figura 22A** y se resume en la **Tabla 28**. El

difractograma de XRPD para la Forma B del solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto I secada al aire se muestra en la **Figura 22B** y se resume en la **Tabla 29**.

**Tabla 28: Forma A del solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto I (muestra húmeda)**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 6.5                                   | 100.0        |
| 2          | 5.2                                   | 33.7         |
| 3          | 10.5                                  | 13.5         |
| 4          | 15.9                                  | 10.1         |

**Tabla 29: Forma B del solvato de NPA de una sal de calcio del Compuesto I (muestra secada al aire)**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 6.9                                   | 100.0        |
| 2          | 5.5                                   | 65.5         |
| 3          | 6.4                                   | 47.4         |
| 4          | 7.1                                   | 31.5         |

### **Ejemplo 17: Solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto I**

Se agitó 50 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en 1 ml de 2-butanol a temperatura ambiente durante 4 días para proporcionar el solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto I.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre ( $1.54060 \text{ \AA}$ ). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se

escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso.

Este material es lábil. El patrón de difracción de rayos X de polvo varió en dependencia de cómo se secaron las muestras. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto **I** húmeda se muestra en la **Figura 23A** y se resume en la **Tabla 30**. El difractograma de XRPD para la Forma B del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto **I** secada al aire se muestra en la **Figura 23B** y se resume en la **Tabla 31**.

**Tabla 30: Forma A (muestra húmeda) del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 5.8                               | 100.0        |
| 2          | 5.3                               | 56.0         |
| 3          | 7.7                               | 39.0         |
| 4          | 8.8                               | 24.1         |
| 5          | 8.6                               | 18.2         |
| 6          | 20.9                              | 12.1         |
| 7          | 11.3                              | 11.5         |

**Tabla 31: Forma B (muestra secada al aire) del solvato de 2-BuOH de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 5.2                               | 100.0        |
| 2          | 6.1                               | 22.6         |
| 3          | 8.7                               | 2.9          |

**Ejemplo 18: Forma A del solvato de acetona de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma A del solvato de acetona de una sal de calcio del Compuesto **I** se preparó al suspender la forma amorfa de una sal de calcio del Compuesto **I** en acetona a 4 °C. Este material era muy lábil.

Se secó rápidamente a la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** cuando se secó al aire.

#### A. Difracción de rayos X de polvo

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre ( $1.54060 \text{ \AA}$ ). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente  $3^\circ$  a aproximadamente  $40^\circ 2\theta$  con un tamaño de paso de  $0.0131303^\circ$  y 49 s por paso. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de acetona de una sal de calcio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 24** y se resume en la **Tabla 32**.

**Tabla 32: Forma A del solvato de acetona de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm 0.2$ ) | Intensidad % |
|------------|----------------------------------------|--------------|
| 1          | 20.5                                   | 100.0        |
| 2          | 22.4                                   | 80.8         |
| 3          | 23.9                                   | 75.6         |
| 4          | 4.3                                    | 59.5         |
| 5          | 9.6                                    | 57.9         |
| 6          | 26.0                                   | 41.6         |

#### Ejemplo 19: Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto **I**

La Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto **I** se preparó al añadir DCM a la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. Este material era muy lábil. Se secó rápidamente a la Forma C del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I** cuando se filtró.

#### A. Difracción de rayos X de polvo

Los patrones de XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. Se analizó una muestra en un portamuestras de silicio de  $3\text{-}40^\circ 2\text{-}\theta$  en modo continuo con tamaño de paso de  $0.0144531^\circ$  y tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para la

Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 25** y se resume en la **Tabla 33**.

**Tabla 33: Forma A (muestra secada al aire) del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 9.9                               | 100.0        |
| 2          | 4.3                               | 86.5         |
| 3          | 23.9                              | 33.1         |
| 4          | 20.6                              | 29.4         |

#### B. RMN de estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 26** y se resume en la **Tabla 34**.

**Tabla 34: RMN en estado sólido de la Forma A del solvato de DCM de una sal de calcio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|----------------------------------------|------------------|
| 1      | 176.7                                  | 36.4             |
| 2      | 165.5                                  | 24.3             |
| 3      | 165.1                                  | 28.8             |
| 4      | 159.0                                  | 32.3             |
| 5      | 156.5                                  | 44.6             |
| 6      | 153.8                                  | 21.6             |
| 7      | 149.6                                  | 33.3             |
| 8      | 143.9                                  | 48.3             |
| 9      | 139.7                                  | 52.3             |
| 10     | 129.5                                  | 46.3             |
| 11     | 115.4                                  | 48.6             |
| 12     | 113.8                                  | 77.6             |
| 13     | 113.2                                  | 80.4             |



|    | <b>Pico #</b> | <b>Desplazamiento<br/>químico [ppm] <math>\pm</math> 0.2</b> | <b>Intensidad<br/>[rel]</b> |
|----|---------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 5  | 14            | 98.8                                                         | 36.1                        |
|    | 15            | 98.4                                                         | 35.2                        |
|    | 16            | 93.6                                                         | 9                           |
|    | 17            | 93.1                                                         | 28.8                        |
|    | 18            | 92.5                                                         | 32.4                        |
| 10 | 19            | 69.7                                                         | 25.6                        |
|    | 20            | 69.2                                                         | 35.4                        |
|    | 21            | 63.9                                                         | 72.6                        |
|    | 22            | 58.5                                                         | 54.7                        |
|    | 23            | 57.1                                                         | 8.9                         |
| 15 | 24            | 55.2                                                         | 33.9                        |
|    | 25            | 54.9                                                         | 34.5                        |
|    | 26            | 54.6                                                         | 88.7                        |
|    | 27            | 51.5                                                         | 52.9                        |
|    | 28            | 42.9                                                         | 43.8                        |
| 20 | 29            | 39.4                                                         | 44.8                        |
|    | 30            | 39.0                                                         | 50.6                        |
|    | 31            | 30.7                                                         | 14.6                        |
|    | 32            | 29.2                                                         | 75.3                        |
|    | 33            | 28.1                                                         | 67.4                        |
| 25 | 34            | 27.6                                                         | 100.0                       |
|    | 35            | 27.2                                                         | 77.5                        |
|    | 36            | 25.2                                                         | 58.6                        |
|    | 37            | 19.8                                                         | 72.6                        |
|    | 38            | 19.2                                                         | 63.0                        |
| 30 | 39            | 7.6                                                          | 18.4                        |
|    | 40            | 6.1                                                          | 14.5                        |
|    | 41            | 5.0                                                          | 15.5                        |
|    | 42            | 3.5                                                          | 14.0                        |

### **Ejemplo 20: Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I**

Se agitó 75 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en 1 ml de etilenglicol a temperatura ambiente durante 4 d. La muestra se aisló mediante filtración centrífuga, después se secó a 60 °C durante 3 días para proporcionar la Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 27** y se resume en la **Tabla 35**.

**Tabla 35: Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 3.4                           | 100.0        |
| 2          | 18.8                          | 31.8         |
| 3          | 11.0                          | 27.0         |
| 4          | 14.2                          | 17.4         |
| 5          | 12.2                          | 15.8         |
| 6          | 19.7                          | 15.4         |
| 7          | 24.7                          | 12.4         |

#### **B. RMN de estado sólido**

El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I se proporciona en la **Figura 28** y se resume en la **Tabla 36**.

**Tabla 36: RMN en estado sólido de la Forma A del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I**

5

10

15

20

25

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad<br>[rel] |
|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| 1      | 175.7                                     | 8.9                 |
| 2      | 174.5                                     | 6.7                 |
| 3      | 165.0                                     | 61.5                |
| 4      | 159.7                                     | 26.1                |
| 5      | 158.7                                     | 12.9                |
| 6      | 153.5                                     | 24.2                |
| 7      | 149.7                                     | 37.9                |
| 8      | 141.8                                     | 14.7                |
| 9      | 140.5                                     | 28.1                |
| 10     | 131.2                                     | 48.7                |
| 11     | 118.0                                     | 24.1                |
| 12     | 112.2                                     | 19                  |
| 13     | 98.1                                      | 17.7                |
| 14     | 94.7                                      | 67.2                |
| 15     | 67.5                                      | 46.6                |
| 16     | 63.4                                      | 17.7                |
| 17     | 61.5                                      | 100                 |
| 18     | 58.1                                      | 45.6                |
| 19     | 50.7                                      | 47.1                |
| 20     | 38.9                                      | 76.1                |
| 21     | 30.5                                      | 72.0                |
| 22     | 29.1                                      | 45.0                |
| 23     | 27.2                                      | 63.5                |
| 24     | 26.6                                      | 53.8                |
| 25     | 22.1                                      | 40.2                |
| 26     | 20.7                                      | 75.8                |
| 27     | 17.6                                      | 73.1                |
| 28     | 8.0                                       | 48.3                |
| 29     | 7.1                                       | 72.2                |
| 30     | 5.4                                       | 38.4                |

### **Ejemplo 21: Forma B del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma B del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I se obtuvo a través de la suspensión de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en etilenglicol a 80 °C.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 zeta se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma B del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 29** y se resume en la **Tabla 37**.

**Tabla 37: Forma B del solvato de etilenglicol de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 3.9                                   | 100.0        |
| 2          | 22.0                                  | 38.7         |
| 3          | 23.4                                  | 27.6         |
| 4          | 21.1                                  | 27.0         |
| 5          | 20.7                                  | 25.8         |
| 6          | 5.0                                   | 24.6         |
| 7          | 21.5                                  | 21.3         |
| 8          | 18.1                                  | 20.2         |
| 9          | 11.6                                  | 17.6         |
| 10         | 12.5                                  | 15.3         |
| 11         | 14.2                                  | 14.7         |
| 12         | 24.4                                  | 14.3         |
| 13         | 16.7                                  | 14.1         |

**Ejemplo 22: Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I**

Se agitó 50 mg de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en 1 ml de 1,2-dimetoxietano a temperatura ambiente durante 4 d para proporcionar la Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I.

**A. Difracción de rayos X de polvo**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una

corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 30** y se resume en la **Tabla 38**.

**Tabla 38: Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 7.7                               | 100.0        |
| 2          | 10.1                              | 25.7         |
| 3          | 4.6                               | 24.5         |
| 4          | 20.9                              | 17.2         |
| 5          | 17.5                              | 13.4         |
| 6          | 13.7                              | 10.6         |

#### B. RMN de estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 31** y se resume en la **Tabla 39**.

**Tabla 39: RMN en estado sólido de la Forma A del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] ± 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|---------------------------------------|------------------|
| 1      | 181.5                                 | 9.9              |
| 2      | 180.1                                 | 15.1             |
| 3      | 177.7                                 | 12.6             |
| 4      | 176.2                                 | 11.9             |
| 5      | 164.6                                 | 49.3             |
| 6      | 162.0                                 | 34.1             |
| 7      | 160.7                                 | 25.4             |
| 8      | 159.5                                 | 30.5             |

5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 9      | 154.9                                     | 27.8             |
| 10     | 149.8                                     | 45.8             |
| 11     | 148.9                                     | 43.2             |
| 12     | 142.5                                     | 32.3             |
| 13     | 141.6                                     | 35.4             |
| 14     | 138.8                                     | 40.7             |
| 15     | 127.3                                     | 50.9             |
| 16     | 120.1                                     | 28.9             |
| 17     | 119.4                                     | 33.5             |
| 18     | 115.8                                     | 29.6             |
| 19     | 115.0                                     | 25.3             |
| 20     | 111.2                                     | 52.0             |
| 21     | 107.9                                     | 10.7             |
| 22     | 100.3                                     | 17.7             |
| 23     | 99.4                                      | 31.4             |
| 24     | 98.3                                      | 27.0             |
| 25     | 96.8                                      | 30.4             |
| 26     | 95.0                                      | 49.3             |
| 27     | 92.5                                      | 17.4             |
| 28     | 71.1                                      | 53.6             |
| 29     | 67.7                                      | 27.8             |
| 30     | 63.7                                      | 58.3             |
| 31     | 63.3                                      | 53.6             |
| 32     | 62.3                                      | 58.1             |
| 33     | 61.5                                      | 27.1             |
| 34     | 58.7                                      | 15.3             |
| 35     | 57.7                                      | 15.9             |
| 36     | 55.8                                      | 37.3             |
| 37     | 53.8                                      | 13.4             |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 38     | 51.8                                      | 42.3             |
| 39     | 49.3                                      | 29.4             |
| 40     | 46.0                                      | 11.7             |
| 41     | 42.0                                      | 21.3             |
| 42     | 40.4                                      | 39.6             |
| 43     | 39.2                                      | 26.1             |
| 44     | 34.9                                      | 37.6             |
| 45     | 31.8                                      | 93.6             |
| 46     | 29.3                                      | 71.3             |
| 47     | 27.3                                      | 100.0            |
| 48     | 24.2                                      | 64.2             |
| 49     | 22.2                                      | 66.0             |
| 50     | 20.5                                      | 92.0             |
| 51     | 19.7                                      | 96.4             |
| 52     | 19.1                                      | 89.6             |
| 53     | 18.1                                      | 64.4             |
| 54     | 11.1                                      | 50.6             |
| 55     | 5.9                                       | 72.1             |
| 56     | 4.0                                       | 73.7             |

**Ejemplo 23: Forma B del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma B del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I se obtuvo a través de la suspensión de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I en 1,2-dimetoxietano a temperatura ambiente.

**A. Difracción de rayos X de polvo**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 $\theta$  se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma B del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 32** y se resume en la **Tabla 40**.

**Tabla 40: Forma B del solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 4.6                               | 100.0        |
| 2          | 7.7                               | 43.7         |
| 3          | 9.1                               | 30.4         |
| 4          | 13.7                              | 27.4         |
| 5          | 12.1                              | 23.7         |
| 6          | 22.9                              | 20.6         |
| 7          | 10.1                              | 19.2         |
| 8          | 16.5                              | 18.0         |
| 9          | 17.0                              | 14.4         |
| 10         | 21.9                              | 13.6         |
| 11         | 19.9                              | 11.8         |
| 12         | 20.7                              | 11.6         |
| 13         | 15.1                              | 10.7         |
| 14         | 23.8                              | 10.4         |

**Ejemplo 24: Forma A del solvato de CPME de una sal de calcio del Compuesto I**

La Forma A del solvato de ciclopentil metil éter (CPME) de una sal de calcio del Compuesto I se obtuvo a través de la suspensión de la Forma A de una sal de calcio del Compuesto I en IPA/CPME (1:1, v/v) a temperatura ambiente.

**A. Difracción de rayos X de polvo**

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert<sup>3</sup> Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si.

La posición 2 $\theta$  se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato de CPME de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 33** y se resume en la **Tabla 41**.

**Tabla 41: Forma A del solvato de CPME de una sal de calcio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 5.5                               | 100          |



|   |      |      |
|---|------|------|
| 2 | 16.6 | 4.38 |
| 3 | 11.0 | 3.86 |

**Ejemplo 25: Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

- 5 Se cargaron aproximadamente 60 mg de material amorfo de una sal de sodio del Compuesto **I** con una mezcla de IPA/agua (> 4 % de agua por volumen) o ACN/agua (> 1 % de agua por volumen) a 40 mg/ml y se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. El sólido se aisló como la Forma A del hidrato de una sal sódica del Compuesto **I** mediante filtración al vacío y secado al vacío a 40 °C durante un fin de semana.
- 10 Alternativamente, se cargaron 100 g de Compuesto **I** (forma libre) con 400 ml de IPA y 400 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 55-65 °C. La suspensión se cargó con 1.1 equiv de NaOH. La mezcla se dejó agitar hasta que la solución se volvió homogénea. A continuación, la solución se enfrió hasta 40 °C y se sembró con 1 g de la Forma A del hidrato de Na del Compuesto **I**. Se cargó con agua (800 ml) durante un período de 5 h. La suspensión resultante se dejó agitar durante 2 h.
- 15 La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante un período de tiempo de 5 h. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración al vacío y la torta húmeda se lavó con 500 ml de agua. La torta húmeda lavada se dejó secar al aire durante 1 h. La torta húmeda secada al aire se transfirió a un horno de vacío a 45 °C con una **ligera** purga de nitrógeno durante 20 h para producir 96.2 g de la Forma A del hidrato de sodio del Compuesto **I** cristalino (93 % de rendimiento del aislado).
- 20 **A. Difracción de rayos X de polvo**
- Los patrones de XRPD se adquieren a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. La muestra se analizó en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con un tamaño de paso de 0.0144531° y un tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para
- 25 la Forma A del hidrato de sodio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 34** y se resume en la **Tabla 42**.

**Tabla 42: Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 5.4                           | 100.0        |
| 2          | 15.9                          | 63.5         |
| 3          | 17.6                          | 43.0         |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 4          | 15.3                              | 23.7         |
| 5          | 18.6                              | 16.8         |
| 6          | 21.3                              | 15.8         |
| 7          | 23.9                              | 14.0         |
| 8          | 20.0                              | 11.1         |
| 9          | 26.7                              | 10.3         |

## B. Elucidación de un monocristal

Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker mediante el uso de radiación de sincrotrón (0.7288 Å), proporcionada por la línea de haz 12.2.1 en el Advanced Light Source Lawrence Berkeley National Laboratory, y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso del programa SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 43** más abajo.

**Tabla 43: Elucidación del monocristal de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

|                     |                                               |
|---------------------|-----------------------------------------------|
| Sistema de cristal: | Ortorrómico                                   |
| Grupo espacial:     | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> |
| a (Å)               | 8.2320(3)                                     |
| b (Å)               | 11.8526(4)                                    |
| c (Å)               | 33.0905(12)                                   |
| $\alpha$ (°)        | 90                                            |
| $\beta$ (°)         | 90                                            |
| $\gamma$ (°)        | 90                                            |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 3228.7(2)                                     |
| Z/Z'                | 4/1                                           |
| Temperatura         | 100 K                                         |

## C. RMN en estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** (275 K; CZ;  $^1\text{H}$   $T_1 = 5.4$  s;  $D_1 = 7$  s) se proporciona en la **Figura 35** y se resume en la **Tabla 44**.

**Tabla 44: RMN en estado sólido de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] | Intensidad [rel] |
|--------|------------------------------|------------------|
| 1      | 177.0                        | 18.0             |
| 2      | 166.3                        | 27.2             |
| 3      | 159.6                        | 51.8             |
| 4      | 153.1                        | 13.8             |
| 5      | 148.6                        | 17.7             |
| 6      | 140.6                        | 32.6             |
| 7      | 138.5                        | 40.8             |
| 8      | 129.2                        | 30.2             |
| 9      | 118.3                        | 22.4             |
| 10     | 114.7                        | 35.3             |
| 11     | 107.0                        | 42.3             |
| 12     | 97.1                         | 37.7             |
| 13     | 96.4                         | 50.4             |
| 14     | 70.6                         | 51.9             |
| 15     | 63.4                         | 46.9             |
| 16     | 56.6                         | 36.9             |
| 17     | 51.9                         | 58.4             |
| 18     | 40.0                         | 32.1             |
| 19     | 38.3                         | 50.3             |
| 20     | 31.5                         | 29.5             |
| 21     | 28.9                         | 100.0            |
| 22     | 28.5                         | 56.3             |
| 23     | 28.1                         | 51.5             |
| 24     | 26.2                         | 72.6             |
| 25     | 21.9                         | 46.7             |
| 26     | 19.7                         | 77.5             |
| 27     | 18.4                         | 76.5             |
| 28     | 6.5                          | 80.3             |
| 29     | 1.2                          | 22.5             |

#### D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

Se obtuvo un termograma DSC mediante el uso de TA Instruments DSC Q2000. La muestra se calentó a 10 °C/min de 30 °C a 350 °C. El termograma mostró dos picos endotérmicos a ~108 °C y ~290 °C.

#### **Ejemplo 26: Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto I**

- 5 La Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto I se obtuvo de desolvatar/deshidratar ~10 mg de la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I en una bandeja TGA a 10 °C/min a 306 °C.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

- 10 La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2.12 grados 2 zeta medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el
- 15 centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de 4 – 40 grados 2 zeta con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5 s. El difractograma de XRPD para la Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto I se muestra en la **Figura 36** y se resume en la **Tabla 45**.

**Tabla 45: Forma B pura de una sal de sodio del Compuesto I**

20

| Picos XRPD | Ángulo (grados<br>2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|----------------------------------|--------------|
| 1          | 20.5                             | 100.0        |
| 2          | 18.1                             | 75.5         |
| 3          | 11.0                             | 65.9         |
| 4          | 22.2                             | 54.1         |
| 5          | 14.3                             | 50.0         |
| 6          | 17.4                             | 42.8         |
| 7          | 21.5                             | 38.2         |
| 8          | 15.3                             | 38.0         |
| 9          | 15.6                             | 33.6         |

25

30

| Picos XRPD | Ángulo (grados<br>2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|--------------------------------------|--------------|
| 10         | 22.6                                 | 31.9         |
| 11         | 20.8                                 | 28.5         |
| 12         | 12.8                                 | 25.0         |
| 13         | 20.1                                 | 22.1         |
| 14         | 25.5                                 | 20.3         |
| 15         | 23.4                                 | 17.6         |
| 16         | 11.7                                 | 17.0         |
| 17         | 24.7                                 | 16.9         |
| 18         | 18.5                                 | 16.1         |
| 19         | 16.3                                 | 15.0         |
| 20         | 18.8                                 | 12.0         |
| 21         | 29.9                                 | 11.5         |
| 22         | 26.2                                 | 10.5         |

#### B. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró un pico endotérmico a ~338 °C.

#### **Ejemplo 27: Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

Se cargaron ~ 66 mg de la sal de sodio amorfa del Compuesto I con ACN a 45 mg/ml y se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. El sólido se aisló mediante filtración al vacío y se secó al aire para proporcionar la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I

#### A. Difracción de rayos X de polvo:

La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre ( $1.54060 \text{ \AA}$ ). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de  $2.12$  grados  $2$  zeta medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de  $4 - 40$  grados  $2$  zeta con un tamaño de paso de  $0.017$  grados y un tiempo de paso de escaneo de  $15.5$  s. El difractograma de XRPD para la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se muestra en la **Figura 37** y se resume en la **Tabla 46**.

**Tabla 46: Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados $2$ -Theta $\pm 0.2$ ) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 6.1                                   | 100.0        |
| 2          | 13.4                                  | 95.8         |
| 3          | 19.2                                  | 84.8         |
| 4          | 21.7                                  | 64.6         |
| 5          | 20.0                                  | 57.1         |
| 6          | 19.5                                  | 56.9         |
| 7          | 20.7                                  | 48.4         |
| 8          | 10.3                                  | 46.8         |
| 9          | 7.9                                   | 45.2         |
| 10         | 18.8                                  | 43.9         |
| 11         | 15.9                                  | 43.2         |
| 12         | 4.5                                   | 38.6         |
| 13         | 23.6                                  | 32.5         |
| 14         | 17.0                                  | 30.9         |
| 15         | 22.5                                  | 29.8         |
| 16         | 11.3                                  | 26.4         |
| 17         | 25.2                                  | 26.1         |
| 18         | 18.4                                  | 25.8         |
| 19         | 22.0                                  | 24.8         |
| 20         | 23.4                                  | 23.2         |
| 21         | 14.2                                  | 22.3         |
| 22         | 24.4                                  | 21.8         |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 23         | 26.1                              | 21.1         |
| 25         | 24.2                              | 21.0         |
| 26         | 25.5                              | 20.1         |
| 27         | 26.8                              | 17.4         |
| 28         | 23.0                              | 16.9         |
| 32         | 16.7                              | 11.5         |
| 36         | 9.0                               | 10.8         |

#### B. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró picos endotérmicos a ~51 °C, ~339 °C y un pico exotérmico a 301 °C.

#### **Ejemplo 28:** Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I

La Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I se obtuvo mediante secado al vacío de la Forma C del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I al vacío a 80 °C durante la noche.

#### A. Difracción de rayos X de polvo:

La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2.12 grados 2 zeta medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de 4 - 40 grados 2 zeta con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5 s. El difractograma de XRPD para la Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I se muestra en la **Figura 38** y se resume en la **Tabla 47**.

**Tabla 47: Forma D del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

5

10

15

20

25

| Picos XRPD | Ángulo (grados<br>2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|--------------------------------------|--------------|
| 1          | 5.3                                  | 100.0        |
| 2          | 18.5                                 | 90.5         |
| 3          | 19.9                                 | 78.7         |
| 4          | 17.5                                 | 59.7         |
| 5          | 15.9                                 | 44.5         |
| 6          | 15.1                                 | 43.6         |
| 7          | 6.3                                  | 35.0         |
| 8          | 14.8                                 | 32.8         |
| 9          | 19.0                                 | 32.5         |
| 10         | 22.4                                 | 32.2         |
| 11         | 10.9                                 | 31.7         |
| 12         | 21.1                                 | 31.7         |
| 13         | 23.8                                 | 31.7         |
| 14         | 22.8                                 | 30.0         |
| 15         | 7.8                                  | 26.8         |
| 16         | 24.0                                 | 26.6         |
| 17         | 25.3                                 | 23.1         |
| 18         | 24.3                                 | 20.1         |
| 19         | 27.3                                 | 18.8         |
| 20         | 22.2                                 | 18.5         |
| 21         | 4.9                                  | 17.0         |
| 22         | 26.0                                 | 16.2         |
| 23         | 29.1                                 | 15.2         |
| 24         | 26.3                                 | 15.1         |
| 25         | 13.5                                 | 14.1         |
| 26         | 9.3                                  | 13.7         |
| 27         | 11.9                                 | 13.7         |
| 28         | 16.8                                 | 13.3         |
| 30         | 9.8                                  | 10.0         |
| 31         | 20.8                                 | 10.0         |

### B. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

30

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de



aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró múltiples picos endotérmicos a ~137 °C y ~203 °C.

#### **Ejemplo 29: Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

La Forma A del hidrato de potasio del Compuesto I se obtuvo al hacer reaccionar la Forma A (forma libre) del Compuesto I con hidróxido de potasio 0.1 N en agua en una relación molar de 1:1. La mezcla de reacción se sometió a ciclos de calentamiento y enfriamiento de 60 °C a temperatura ambiente durante 2 ciclos con enfriamiento por aire y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2.12 grados 2 zeta medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de 4 – 40 grados 2 zeta con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5 s. El difractograma de XRPD para la Forma A del hidrato de potasio del Compuesto I se muestra en la **Figura 39** y se resume en la **Tabla 48**.

**Tabla 48: Forma A del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 20.4                          | 100.0        |
| 2          | 25.8                          | 47.9         |
| 3          | 15.3                          | 47.4         |
| 4          | 26.4                          | 44.5         |
| 5          | 29.9                          | 42.8         |
| 6          | 29.1                          | 33.9         |
| 7          | 20.1                          | 33.8         |
| 8          | 10.7                          | 32.5         |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 9          | 24.4                              | 32.4         |
| 10         | 27.0                              | 32.1         |
| 11         | 24.0                              | 30.8         |
| 12         | 23.5                              | 30.2         |
| 13         | 27.3                              | 28.6         |
| 14         | 16.8                              | 28.2         |
| 15         | 11.4                              | 25.6         |
| 16         | 19.6                              | 23.8         |
| 17         | 27.9                              | 22.9         |
| 18         | 21.4                              | 21.1         |
| 19         | 25.4                              | 20.8         |
| 20         | 13.5                              | 20.4         |
| 21         | 18.2                              | 18.5         |
| 22         | 21.9                              | 16.0         |
| 23         | 13.0                              | 15.0         |
| 24         | 22.5                              | 14.1         |
| 25         | 18.6                              | 12.7         |
| 26         | 12.4                              | 12.0         |
| 27         | 13.9                              | 11.4         |

## B. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

La DSC se realizó mediante el uso de un calorímetro diferencial de barrido TA Discovery (TA Instruments, New Castle, DE). El instrumento se calibró con indio. Se pesaron muestras de aproximadamente 1-10 mg en bandejas herméticas que se engarzaron mediante el uso de tapas con un orificio. Las muestras de DSC se escanearon de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el software Trios Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró múltiples picos endotérmicos a ~75 °C y ~98 °C.

### Ejemplo 30: Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I

La Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I se obtuvo al suspender la sal de potasio del Compuesto I amorfo en ACN a temperatura ambiente durante 3 o 4 semanas y se continuó la suspensión a 60 °C durante 6 h.

## A. Difracción de rayos X de polvo

La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre (1.54060 Å). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de 2.12 grados 2 zeta medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de 4 – 40 grados 2 zeta con un tamaño de paso de 0.017 grados y un tiempo de paso de escaneo de 15.5 s. El difractograma de XRPD para la Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I se muestra en la **Figura 40** y se resume en la **Tabla 49**.

**Tabla 49: Forma B del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 6.8                               | 100.0        |
| 2          | 21.5                              | 84.2         |
| 3          | 4.7                               | 69.9         |
| 4          | 12.0                              | 65.0         |
| 5          | 15.2                              | 60.9         |
| 6          | 14.0                              | 56.8         |
| 7          | 19.0                              | 43.0         |
| 8          | 12.8                              | 40.3         |
| 9          | 16.1                              | 39.3         |
| 10         | 23.3                              | 38.7         |
| 11         | 20.4                              | 36.5         |
| 12         | 8.0                               | 35.9         |
| 13         | 24.0                              | 34.9         |
| 14         | 19.5                              | 33.2         |
| 15         | 25.6                              | 27.2         |
| 16         | 27.6                              | 24.9         |
| 17         | 18.3                              | 22.1         |
| 18         | 16.4                              | 21.1         |
| 19         | 24.4                              | 19.2         |
| 20         | 24.6                              | 17.2         |
| 21         | 4.3                               | 16.6         |
| 22         | 20.1                              | 16.5         |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 23         | 9.3                               | 15.5         |
| 24         | 17.1                              | 14.5         |
| 25         | 14.8                              | 14.0         |
| 26         | 20.8                              | 12.6         |
| 27         | 28.2                              | 12.5         |
| 28         | 11.2                              | 11.1         |
| 29         | 22.1                              | 10.7         |
| 30         | 25.3                              | 10.2         |
| 31         | 26.3                              | 10.2         |

**Ejemplo 31: Formas C y D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

Se agitó aproximadamente 1 g de la sal de potasio del Compuesto I amorfo en ~8.5 ml de ACN a temperatura ambiente durante 10 días. Esta mezcla se filtró. El sólido resultante fue la Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I. La Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I se secó a ~29 °C al vacío. El sólido resultante fue la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I.

**A. Difracción de rayos X de polvo:**

Los patrones de XRPD se adquieren a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. La muestra se analizó en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con un tamaño de paso de 0.0144531° y un tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. Los difractogramas de XRPD para la Forma C y la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I se muestran en la Figura 41 y la Figura 42 y se resumen en la Tabla 50 y la Tabla 51.

**Tabla 50: Forma C del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 1          | 6.3                               | 100.0        |
| 2          | 4.8                               | 79.7         |
| 3          | 14.2                              | 74.3         |
| 4          | 19.0                              | 33.9         |

5

10

15

20

25

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad<br>% |
|------------|---------------------------------------|-----------------|
| 5          | 19.7                                  | 31.2            |
| 6          | 15.3                                  | 28.7            |
| 7          | 21.3                                  | 27.2            |
| 8          | 23.8                                  | 26.0            |
| 9          | 11.2                                  | 24.4            |
| 10         | 25.5                                  | 24.0            |
| 11         | 23.0                                  | 23.5            |
| 12         | 16.1                                  | 22.2            |
| 13         | 11.6                                  | 20.7            |
| 14         | 12.0                                  | 20.4            |
| 15         | 20.5                                  | 20.3            |
| 16         | 24.4                                  | 19.4            |
| 17         | 7.7                                   | 19.2            |
| 18         | 18.5                                  | 18.5            |
| 19         | 16.4                                  | 17.0            |
| 20         | 6.7                                   | 16.8            |
| 21         | 15.8                                  | 15.5            |
| 22         | 26.5                                  | 13.3            |
| 23         | 12.7                                  | 13.1            |
| 24         | 13.5                                  | 10.9            |
| 25         | 9.5                                   | 10.3            |
| 26         | 27.1                                  | 10.2            |

**Tabla 51: Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

30

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 1          | 4.8                                   | 100.0        |

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 2          | 4.4                                   | 56.1         |
| 3          | 14.3                                  | 51.6         |
| 4          | 15.3                                  | 50.6         |
| 5          | 13.1                                  | 50.1         |
| 6          | 7.0                                   | 44.0         |
| 7          | 21.9                                  | 43.9         |
| 8          | 12.2                                  | 42.4         |
| 9          | 18.5                                  | 32.2         |
| 10         | 24.2                                  | 29.7         |
| 11         | 25.1                                  | 26.3         |
| 12         | 19.7                                  | 24.4         |
| 13         | 8.1                                   | 21.1         |
| 14         | 26.4                                  | 20.1         |
| 15         | 22.9                                  | 19.1         |
| 16         | 17.4                                  | 17.6         |
| 17         | 16.4                                  | 15.1         |
| 18         | 8.8                                   | 11.2         |

#### B. RMN de estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 43** y se resume en la **Tabla 52**.

**Tabla 52: RMN en estado sólido de la Forma D del hidrato de una sal de potasio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|----------------------------------------|------------------|
| 1      | 178.9                                  | 21.6             |
| 2      | 165.8                                  | 16.8             |
| 3      | 164.1                                  | 18.0             |
| 4      | 162.6                                  | 27.6             |

|    | <b>Pico #</b> | <b>Desplazamiento químico [ppm] <math>\pm</math> 0.2</b> | <b>Intensidad [rel]</b> |
|----|---------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| 5  | <b>5</b>      | 159.6                                                    | 39.7                    |
|    | 6             | 151.9                                                    | 24.6                    |
|    | 7             | 148.3                                                    | 40.0                    |
|    | 8             | 144.7                                                    | 24.9                    |
|    | 9             | 143.0                                                    | 11.8                    |
| 10 | 10            | 142.1                                                    | 10.8                    |
|    | 11            | 138.2                                                    | 32.1                    |
|    | 12            | 127.5                                                    | 65.6                    |
|    | 13            | 120.1                                                    | 14.9                    |
|    | 14            | 118.7                                                    | 20.2                    |
| 15 | 15            | 115.4                                                    | 14.4                    |
|    | 16            | 113.5                                                    | 15.1                    |
|    | 17            | 111.2                                                    | 34.4                    |
|    | 18            | 108.0                                                    | 18.3                    |
|    | 19            | 96.9                                                     | 71.5                    |
| 20 | 20            | 72.7                                                     | 8.1                     |
|    | 21            | 72.0                                                     | 9.5                     |
|    | 22            | 71.2                                                     | 8.6                     |
|    | 23            | 68.1                                                     | 13.0                    |
|    | 24            | 64.2                                                     | 52.1                    |
| 25 | 25            | 63.5                                                     | 100.0                   |
|    | 26            | 55.5                                                     | 38.0                    |
|    | 27            | 52.2                                                     | 30.4                    |
|    | 28            | 51.2                                                     | 19.1                    |
|    | 29            | 49.5                                                     | 18.6                    |
| 30 | 30            | 43.1                                                     | 14.3                    |
|    | 31            | 39.2                                                     | 36.9                    |
|    | 32            | 37.6                                                     | 48.2                    |
|    | 33            | 31.0                                                     | 35.3                    |
|    | 34            | 28.2                                                     | 77.3                    |

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|----------------------------------------|------------------|
| 35     | 27.8                                   | 73.8             |
| 36     | 26.5                                   | 74.1             |
| 37     | 25.2                                   | 46.5             |
| 38     | 23.7                                   | 40.3             |
| 39     | 21.3                                   | 53.9             |
| 40     | 20.0                                   | 56.4             |
| 41     | 17.9                                   | 39.1             |
| 42     | 16.9                                   | 50.4             |
| 43     | 16.0                                   | 57.9             |
| 44     | 5.9                                    | 73.1             |
| 45     | 4.0                                    | 55.8             |

### **Ejemplo 32: Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto I**

Se preparó una suspensión madre de la Forma A (forma libre) del Compuesto I en acetona a una concentración de 0.1 M y se hizo reaccionar a una relación molar de 1:1 con hidróxido de amonio en agua. La solución transparente se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 semanas. Esto dio como resultado un sólido de color marrón claro.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

La medición de la difracción de rayos X de polvos se realizó mediante el uso del difractómetro Xpert Pro de PANalytical a temperatura ambiente con radiación de cobre ( $1.54060 \text{ \AA}$ ). La óptica del haz incidente comprendió una rendija de divergencia variable para asegurar una longitud iluminada constante en la muestra y en los lados del haz difractado. Se usó un detector de estado sólido lineal rápido con una longitud activa de  $2.12^\circ 2\theta$  medida en un modo de barrido. La muestra de polvo se empaquetó en el área dentada de un soporte de silicio de fondo cero y se realizó el centrifugado para lograr mejores estadísticas. Se midió un escaneo simétrico de  $4 - 40^\circ 2\theta$  con un tamaño de paso de  $0.017^\circ$  y un tiempo de paso de escaneo de 15.5 s. El difractograma de XRPD para la Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto I se muestra en la **Figura 44** y se resume en la **Tabla 53**

**Tabla 53: Forma A del hidrato de una sal de amoníaco del Compuesto I**



| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 5.5                           | 100.0        |
| 2          | 15.3                          | 44.9         |
| 3          | 17.7                          | 44.9         |
| 4          | 19.6                          | 35.4         |
| 5          | 20.9                          | 30.6         |
| 6          | 18.0                          | 25.7         |
| 7          | 16.3                          | 25.2         |
| 8          | 23.6                          | 24.5         |
| 9          | 18.7                          | 18.8         |
| 10         | 24.4                          | 17.7         |
| 11         | 14.2                          | 16.0         |
| 12         | 18.9                          | 15.6         |
| 13         | 21.1                          | 12.6         |
| 14         | 21.7                          | 12.0         |
| 15         | 7.5                           | 11.7         |
| 16         | 13.9                          | 11.2         |
| 17         | 22.4                          | 10.8         |

### **Ejemplo 33: Forma H de una sal de calcio del Compuesto I**

Se cargaron 49.5 g de una sal de sodio del Compuesto **I** con 222.75 ml de etanol y 24.75 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 45 °C y se sembró con 0.495 g de la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto **I**. Se cargó una solución de 4.723 g de cloruro de calcio, 4.26 ml de etanol y 0.47 ml de agua durante un período de tiempo de 4 horas. La suspensión se agitó a 45 °C durante 3 días. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración al vacío. La torta húmeda se transfirió a un horno de vacío con una ligera purga de nitrógeno. Se cargaron 5.12 g del producto seco obtenido anteriormente con 30 ml de IPA y 20 ml de agua. La suspensión se calentó hasta 25 °C. La suspensión se agitó durante 12 horas. Se cargaron 50 ml de IPA durante un período de tiempo de 5 horas. La suspensión se dejó en agitación durante 6 días. Se tomó 1 ml de la

suspensión en un vial separado y se agitó a 25 °C durante 18 días. A continuación, el 1 ml de la suspensión se almacenó a temperatura ambiente y los sólidos contenían la Forma H de una sal de calcio del Compuesto I.

**A. Difracción de rayos X de polvo:**

- 5 Los patrones de XRPD se adquirieron a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un Bruker Advance equipado con un detector Vantec-1. Se analizó una muestra en un portamuestras de silicio de 3-40° 2-zeta en modo continuo con tamaño de paso de 0.0144531° y tiempo por paso de 0.25 s. La muestra se centrifugó a 15 rpm. El difractograma de XRPD para la Forma A del hidrato de una sal de calcio del Compuesto I se muestra en la **Figura 45** y se resume en la **Tabla 54**.

**Tabla 54: Señales de XRPD para la Forma H de una sal de calcio del Compuesto I cristalino**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 14.5                          | 100.0        |
| 2          | 5.8                           | 76.2         |
| 3          | 13.0                          | 72.6         |
| 4          | 17.5                          | 62.5         |
| 5          | 20.2                          | 57.7         |
| 6          | 17.3                          | 51.0         |
| 7          | 16.0                          | 50.6         |
| 8          | 19.5                          | 48.5         |
| 9          | 18.7                          | 43.9         |
| 10         | 19.8                          | 40.7         |
| 11         | 21.1                          | 40.0         |
| 12         | 22.0                          | 38.9         |
| 13         | 22.2                          | 34.0         |
| 14         | 12.0                          | 31.1         |
| 15         | 21.3                          | 30.4         |
| 16         | 23.6                          | 29.5         |
| 17         | 8.3                           | 29.0         |

5

10

15

20

25

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|---------------------------------------|--------------|
| 18         | 25.0                                  | 28.6         |
| 19         | 11.6                                  | 28.1         |
| 20         | 23.3                                  | 27.8         |
| 21         | 16.6                                  | 22.5         |
| 22         | 8.7                                   | 22.3         |
| 23         | 24.0                                  | 21.7         |
| 24         | 25.2                                  | 20.6         |
| 25         | 24.3                                  | 19.2         |
| 26         | 11.0                                  | 19.1         |
| 27         | 26.3                                  | 18.6         |
| 28         | 17.9                                  | 18.3         |
| 29         | 22.6                                  | 18.3         |
| 30         | 11.2                                  | 16.3         |
| 31         | 29.0                                  | 15.1         |
| 32         | 14.9                                  | 15.0         |
| 33         | 28.3                                  | 14.7         |
| 34         | 13.4                                  | 13.5         |
| 35         | 26.1                                  | 13.3         |
| 36         | 9.3                                   | 12.8         |
| 37         | 16.8                                  | 11.6         |
| 38         | 24.6                                  | 11.5         |
| 39         | 27.9                                  | 10.6         |
| 40         | 13.8                                  | 10.1         |

## B. Elucidación de un monocristal

30

Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker mediante el uso de radiación de sincrotrón (0.7288 Å), proporcionada por la línea de haz 12.2.1 en el Advanced Light Source Lawrence Berkeley National Laboratory, y un detector CMOS. La estructura se

resolvió y refinó mediante el uso del programa SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 55** más abajo.

**Tabla 55: Elucidación del monocristal de la Forma H de una sal de calcio del Compuesto I**

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Sistema de cristal: | Triclínico  |
| Grupo espacial:     | P1          |
| a (Å)               | 8.6511(4)   |
| b (Å)               | 17.7759(9)  |
| c (Å)               | 24.0661(12) |
| $\alpha$ (°)        | 82.471(3)   |
| $\beta$ (°)         | 86.951(2)   |
| $\gamma$ (°)        | 86.564(2)   |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 3658.6(3)   |
| Z/Z'                | 1/2         |
| Temperatura         | 100 K       |

### C. RMN en estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma H de una sal de calcio del Compuesto I se proporciona en la **Figura 46** y se resume en la **Tabla 56**.

**Tabla 56: RMN en estado sólido de la Forma H de una sal de calcio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 1      | 177.4                                     | 7.3              |
| 2      | 176.8                                     | 8.6              |
| 3      | 175.5                                     | 14.5             |
| 4      | 166.8                                     | 16.4             |
| 5      | 164.7                                     | 39.3             |
| 6      | 160.7                                     | 23.5             |
| 7      | 159.6                                     | 17.2             |
| 8      | 158.7                                     | 14.6             |
| 9      | 157.8                                     | 14.4             |
| 10     | 157.3                                     | 16.4             |

5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 11     | 157.0                                     | 11.1             |
| 12     | 155.0                                     | 9                |
| 13     | 153.4                                     | 16.7             |
| 14     | 152.7                                     | 8.9              |
| 15     | 148.9                                     | 35.9             |
| 16     | 147.0                                     | 11.8             |
| 17     | 143.0                                     | 13.3             |
| 18     | 141.4                                     | 20.8             |
| 19     | 140.3                                     | 15.1             |
| 20     | 139.0                                     | 17.8             |
| 21     | 138.7                                     | 18.8             |
| 22     | 138.0                                     | 19.5             |
| 23     | 129.4                                     | 18.8             |
| 24     | 128.3                                     | 34.7             |
| 25     | 126.7                                     | 26.0             |
| 26     | 118.9                                     | 18.3             |
| 27     | 117.0                                     | 24.7             |
| 28     | 115.1                                     | 22.7             |
| 29     | 113.7                                     | 22.3             |
| 30     | 113.3                                     | 23.0             |
| 31     | 111.4                                     | 12.0             |
| 32     | 110.4                                     | 26.2             |
| 33     | 110.1                                     | 13.6             |
| 34     | 98.0                                      | 21.6             |
| 35     | 97.5                                      | 29.1             |
| 36     | 97.1                                      | 28.0             |
| 37     | 96.4                                      | 17.9             |
| 38     | 95.9                                      | 22.2             |
| 39     | 94.6                                      | 20.3             |

5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 40     | 93.7                                      | 25.8             |
| 41     | 92.5                                      | 22.6             |
| 42     | 69.7                                      | 34.0             |
| 43     | 68.9                                      | 11.9             |
| 44     | 64.6                                      | 24.0             |
| 45     | 63.3                                      | 51.5             |
| 46     | 61.7                                      | 28.3             |
| 47     | 60.9                                      | 21.2             |
| 48     | 57.7                                      | 23.0             |
| 49     | 56.6                                      | 16.2             |
| 50     | 51.6                                      | 27.8             |
| 51     | 49.5                                      | 31.5             |
| 52     | 49.0                                      | 28.4             |
| 53     | 42.8                                      | 11.1             |
| 54     | 41.5                                      | 19.5             |
| 55     | 38.9                                      | 33.8             |
| 56     | 38.6                                      | 42.0             |
| 57     | 37.9                                      | 25.4             |
| 58     | 33.6                                      | 14.0             |
| 59     | 31.8                                      | 20.3             |
| 60     | 31.2                                      | 36.8             |
| 61     | 30.2                                      | 26.2             |
| 62     | 29.2                                      | 27.5             |
| 63     | 28.7                                      | 38.1             |
| 64     | 27.2                                      | 100.0            |
| 65     | 26.9                                      | 58.4             |
| 66     | 25.7                                      | 30.9             |
| 67     | 23.9                                      | 25.2             |
| 68     | 22.1                                      | 32.1             |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 69     | 20.5                                      | 20.5             |
| 70     | 19.7                                      | 31.9             |
| 71     | 19.4                                      | 75.5             |
| 72     | 18.9                                      | 33.5             |
| 73     | 18.2                                      | 44.4             |
| 74     | 6.3                                       | 29.0             |
| 75     | 4.8                                       | 45.1             |
| 76     | 3.3                                       | 36.3             |
| 77     | 2.8                                       | 30.5             |

#### D. Análisis de calorimetría diferencial de barrido:

Se obtuvo un termograma DSC mediante el uso de TA Instruments DSC Q2000. La muestra se calentó a 10 °C/min de 30 °C a 400 °C. El termograma mostró picos endotérmicos a ~69 °C y ~113 °C.

#### **Ejemplo 34: Forma D (forma libre) del Compuesto I**

La Forma D (forma libre) del Compuesto **I** marcada con carbono carbonilo  $^{13}\text{C}$  se obtuvo mediante filtración para eliminar los sólidos de reacción suspendidos. Los sólidos eliminados se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 30 ml). Las capas del filtrado se separaron para dar un sólido fino suspendido en la capa formada. La capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó con citrato trisódico al 8 % ac. p/v (120 ml). Se añadió salmuera (2 x 10 ml) para ayudar en la separación de fases. La capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó con agua:salmuera 1:1 v:v (80 ml). El sólido fino, suspendido persistió en la capa formada. La capa acuosa se descartó. La capa orgánica se filtró por pulido a través de una almohadilla de agente filtrante celite. La almohadilla del filtro se lavó con acetato de isopropilo (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se añadió propanol (180 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. Esta etapa se repitió. A la mezcla se añadió tolueno (180 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Esta etapa se repitió para dar una suspensión espesa que se concentró posteriormente a 60 ml de tolueno. Después de agitar la suspensión durante la noche, el sólido se recolectó mediante filtración y la torta de filtrado se lavó con tolueno (2 x 20 ml). El sólido se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 50 °C hasta que la

pérdida por secado no fue superior al 1 % para dar 13.2 g (65 % de rendimiento del aislado) del producto como un sólido de color blanco a blanquecino.

#### A. Difracción de rayos X de polvo

Los espectros de XRPD se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2θ con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso. El difractograma de XRPD para la Forma D (forma libre) del Compuesto I se proporciona en la **Figura 47** y los datos de XRPD se resumen más abajo en la **Tabla 57**.

**Tabla 57: Señales de XRPD para la Forma D cristalina del Compuesto I (forma libre)**

| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta ± 0.2) | Intensidad % |
|------------|-------------------------------|--------------|
| 1          | 3.7                           | 100.0        |
| 2          | 7.4                           | 82.3         |
| 3          | 7.3                           | 62.6         |
| 4          | 17.3                          | 45.8         |
| 5          | 10.4                          | 40.0         |
| 6          | 12.2                          | 36.0         |
| 7          | 16.1                          | 31.7         |
| 8          | 17.0                          | 29.4         |
| 9          | 20.8                          | 28.4         |
| 10         | 18.4                          | 27.2         |
| 11         | 8.2                           | 25.9         |
| 12         | 22.4                          | 24.7         |
| 13         | 19.7                          | 23.4         |
| 14         | 13.0                          | 20.1         |
| 15         | 23.4                          | 16.9         |
| 16         | 21.6                          | 11.5         |



| Picos XRPD | Ángulo (grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|------------|-----------------------------------|--------------|
| 17         | 8.4                               | 10.7         |
| 18         | 25.4                              | 10.7         |

## 5 B. RMN en estado sólido

Los datos de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma D (forma libre) del Compuesto I se proporcionan en la **Figura 48** y se resumen en la **Tabla 58** más abajo.

**Tabla 58: RMN en estado sólido de la Forma D (forma libre) del Compuesto I**

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 1      | 166.1                                     | 100.0            |
| 2      | 164.6                                     | 75.7             |
| 3      | 158.9                                     | 1.8              |
| 4      | 155.2                                     | 1.5              |
| 5      | 153.7                                     | 0.8              |
| 6      | 152.7                                     | 1.0              |
| 7      | 152.2                                     | 0.5              |
| 8      | 151.3                                     | 1.3              |
| 9      | 149.6                                     | 1.2              |
| 10     | 142.2                                     | 1.0              |
| 11     | 141.1                                     | 1.8              |
| 12     | 135.7                                     | 1.6              |
| 13     | 130.7                                     | 0.6              |
| 14     | 129.2                                     | 0.7              |
| 15     | 128.1                                     | 1.3              |
| 16     | 114.2                                     | 1.4              |
| 17     | 113.6                                     | 2.3              |
| 18     | 111.6                                     | 0.6              |
| 19     | 110.9                                     | 0.7              |
| 20     | 110.2                                     | 0.6              |

|    | <b>Pico #</b> | <b>Desplazamiento<br/>químico [ppm] <math>\pm</math> 0.2</b> | <b>Intensidad [rel]</b> |
|----|---------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 5  | 21            | 108.3                                                        | 0.8                     |
|    | 22            | 107.4                                                        | 1.2                     |
|    | 23            | 96.8                                                         | 1.7                     |
|    | 24            | 94.9                                                         | 1.0                     |
|    | 25            | 94.2                                                         | 1.3                     |
| 10 | 26            | 69.8                                                         | 0.4                     |
|    | 27            | 68.8                                                         | 0.9                     |
|    | 28            | 68.0                                                         | 0.5                     |
|    | 29            | 66.8                                                         | 1.4                     |
|    | 30            | 65.7                                                         | 1.4                     |
| 15 | 31            | 63.9                                                         | 0.7                     |
|    | 32            | 63.0                                                         | 3.8                     |
|    | 33            | 61.0                                                         | 1.4                     |
|    | 34            | 59.9                                                         | 1.5                     |
|    | 35            | 52.5                                                         | 1.8                     |
| 20 | 36            | 51.6                                                         | 1.5                     |
|    | 37            | 50.5                                                         | 0.8                     |
|    | 38            | 39.5                                                         | 3.6                     |
|    | 39            | 38.9                                                         | 1.9                     |
|    | 40            | 37.5                                                         | 1.1                     |
| 25 | 41            | 31.8                                                         | 1.2                     |
|    | 42            | 30.6                                                         | 1.0                     |
|    | 43            | 29.3                                                         | 1.3                     |
|    | 44            | 27.6                                                         | 2.3                     |
|    | 45            | 26.1                                                         | 2.8                     |
| 30 | 46            | 25.6                                                         | 2.4                     |
|    | 47            | 24.9                                                         | 2.8                     |
|    | 48            | 23.2                                                         | 0.7                     |
|    | 49            | 21.6                                                         | 1.3                     |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 50     | 20.9                                      | 1.5              |
| 51     | 20.0                                      | 1.6              |
| 52     | 19.7                                      | 1.6              |
| 53     | 18.9                                      | 1.5              |
| 54     | 16.5                                      | 1.5              |
| 55     | 15.7                                      | 1.7              |
| 56     | 14.0                                      | 0.5              |
| 57     | 6.6                                       | 1.0              |
| 58     | 5.9                                       | 1.0              |
| 59     | 5.1                                       | 1.0              |
| 60     | 4.0                                       | 1.0              |

### **Ejemplo 35: Forma E del hidrato de una sal sódica del Compuesto I**

La Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** proporciona una sal de calcio del Compuesto **I** de mayor pureza que la obtenida mediante el uso de la sal de sodio amorfa del Compuesto **I**, lo que puede confirmarse mediante el uso de técnicas analíticas tales como HPLC o RMNss.

Se cargaron 1 g de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**, 5 ml de IPA y 5 ml de agua en un recipiente Easymax de 50 ml y se calentaron hasta 65 °C. La solución resultante se enfrió hasta 45 °C en 20 min. Se añadieron a la solución 0.01 g de semillas de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**. La mezcla se mantuvo a 45 °C durante 1 h. A continuación, se cargaron 10 ml de agua en el recipiente durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C durante 4 horas. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron en un filtro con 10 ml de IPA:agua 1:3 v:v, y se secaron al aire. El sólido final fue una mezcla de la Forma A y la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.

Se cargaron ~522.3 g del hidrato de una sal de sodio (mezcla de Forma A y Forma E) del Compuesto **I**, 2.64 kg de IPA, 43.5 g de NaOH 2.0 M y 3.54 kg de agua en un reactor de laboratorio encamisado de 10 l y se calentaron hasta 73 °C. La solución resultante se filtró por pulido y se enfrió hasta 58 °C. Se añadieron a la solución 6.18 kg de agua. A continuación, se

añadieron a la solución 4.9 g de semillas de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** a 40 °C. La mezcla se enfrió hasta 5 °C durante 12 horas y después se mantuvo a 5 °C durante la noche. Los sólidos precipitados se filtraron y lavaron con una mezcla de 1.745 kg de agua + 0.58 kg de IPA, y después se secaron al vacío a 40 °C. El sólido final fue la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I**.

#### *Preparación alternativa*

Se disolvió la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** (20 g, 31.213 mmol, 1 equiv.) en IPA/agua 1:1 (200 ml, 10 volúmenes) a 65 °C. La solución se enfría hasta 45 °C y se siembra con una mezcla de la Forma A y la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** (200 mg, 1 % p/p, mezcla de las formas A y E). A continuación, la solución homogénea sembrada se cargó con agua (200 ml) durante 5 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta 20 °C durante 5 horas. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con una cantidad mínima de IPA/agua (1:3) y se secaron en un horno de vacío hasta que se alcanzó un peso constante. El rendimiento de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** fue del 97.49 %.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo:**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2 $\theta$  con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso.

El difractograma de XRPD para la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 49** y los datos de XRPD se resumen más abajo en la **Tabla 59**.

**Tabla 59: Señales de XRPD para la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** cristalino**

| Pico # | Ángulo (Grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|--------|---------------------------------------|--------------|
| 1      | 4.3                                   | 100.0        |

| Pico # | Ángulo (Grados 2-<br>Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|--------|---------------------------------------|--------------|
| 2      | 10.6                                  | 69.8         |
| 3      | 13.4                                  | 47.0         |
| 4      | 13.0                                  | 41.8         |
| 5      | 11.7                                  | 25.3         |
| 6      | 17.3                                  | 22.2         |
| 7      | 22.3                                  | 21.3         |
| 8      | 20.0                                  | 21.2         |
| 9      | 19.2                                  | 20.4         |
| 10     | 23.1                                  | 20.3         |
| 11     | 14.1                                  | 19.9         |
| 12     | 21.4                                  | 17.4         |
| 13     | 14.9                                  | 16.0         |
| 14     | 21.5                                  | 14.4         |
| 15     | 18.8                                  | 12.2         |
| 16     | 14.2                                  | 10.6         |
| 17     | 18.1                                  | 10.2         |

## B. Elucidación de un monocristal

Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1.54178$  Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la **Tabla 60** más abajo.

**Tabla 60: Elucidación del monocristal de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

|                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| Sistema de cristal | Ortorrómbico      |
| Grupo espacial     | C222 <sub>1</sub> |
| a (Å)              | 12.6556(9)        |
| b (Å)              | 13.1640(7)        |

5

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| c (Å)               | 39.928(4) |
| $\alpha$ (°)        | 90        |
| $\beta$ (°)         | 90        |
| $\gamma$ (°)        | 90        |
| V (Å <sup>3</sup> ) | 6651.9(9) |
| Z/Z'                | 8/1       |
| Temperatura         | 100 K     |

### C. RMN en estado sólido

10 El espectro de RMN en estado sólido <sup>13</sup>C para la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** se proporciona en la **Figura 50** y se resume en la **Tabla 61**.

**Tabla 61: RMN en estado sólido de la Forma E del hidrato de una sal de sodio del Compuesto I**

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] ± 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|------------------------------------|------------------|
| 1      | 177.4                              | 20.5             |
| 2      | 165.2                              | 33.0             |
| 3      | 161.3                              | 17.9             |
| 4      | 155.4                              | 22.1             |
| 5      | 153.6                              | 15.5             |
| 6      | 149.9                              | 22.6             |
| 7      | 142.7                              | 34.7             |
| 8      | 140.3                              | 28.1             |
| 9      | 128.4                              | 37.2             |
| 10     | 121.3                              | 22.8             |
| 11     | 113.5                              | 36.9             |
| 12     | 111.5                              | 12.1             |
| 13     | 111.1                              | 23.8             |
| 14     | 101.0                              | 41.1             |
| 15     | 93.1                               | 44.7             |
| 16     | 69.5                               | 53.4             |
| 17     | 62.6                               | 36.9             |
| 18     | 61.9                               | 10.0             |
| 19     | 55.2                               | 28.4             |
| 20     | 50.6                               | 13.2             |
| 21     | 50.0                               | 40.2             |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 22     | 38.2                                      | 25.7             |
| 23     | 30.9                                      | 51.6             |
| 24     | 30.2                                      | 51.3             |
| 25     | 29.0                                      | 51.2             |
| 26     | 27.8                                      | 58.0             |
| 27     | 26.8                                      | 59.4             |
| 28     | 25.8                                      | 53.9             |
| 29     | 21.1                                      | 100.0            |
| 30     | 17.2                                      | 75.9             |
| 31     | 7.2                                       | 41.3             |
| 32     | 6.5                                       | 46.0             |
| 33     | 5.9                                       | 41.9             |
| 34     | 2.1                                       | 35.8             |

### **Ejemplo 36: Solvato de IPA de una sal de sodio del Compuesto I**

Se cargaron ~200 mg de la Forma A del hidrato de una sal de sodio del Compuesto **I** amorfo con 2 ml de IPA. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El sólido resultante es el solvato de IPA de sodio del Compuesto **I**. El solvato es lábil y cambia de forma al secarse al vacío a 40 °C durante la noche.

#### **A. Difracción de rayos X de polvo**

Los espectros de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se registraron a temperatura ambiente en modo de transmisión mediante el uso de un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1.54060 Å). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con una película mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el rango de aproximadamente 3° a aproximadamente 40° 2 $\theta$  con un tamaño de paso de 0.0131303° y 49 s por paso.

El difractograma de XRPD para la Forma A del solvato (húmedo) de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** y la Forma B del solvato (seco) de IPA de una sal de sodio del Compuesto **I** se proporcionan en la **Figura 51** y la **Figura 52**, respectivamente y los datos de XRPD se resumen más abajo en la **Tabla 62** y la **Tabla 63**, respectivamente.

**Tabla 62: Señales de XRPD para la Forma A cristalina del solvato (húmedo) de IPA de una sal de sodio del Compuesto I**

| Pico # | Ángulo (Grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|--------|-----------------------------------|--------------|
| 1      | 3.6                               | 100.0        |
| 2      | 3.5                               | 94.3         |
| 3      | 9.5                               | 12.4         |

**Tabla 63: Señales de XRPD para la Forma B cristalina del solvato (seco) de IPA de una sal de sodio del Compuesto I**

| Pico # | Ángulo (Grados 2-Theta $\pm$ 0.2) | Intensidad % |
|--------|-----------------------------------|--------------|
| 1      | 4.0                               | 100.0        |
| 2      | 18.5                              | 19.3         |
| 3      | 5.3                               | 19.3         |
| 4      | 9.7                               | 17.7         |
| 5      | 20.0                              | 15.6         |
| 6      | 7.9                               | 11.4         |
| 7      | 11.0                              | 10.3         |
| 8      | 13.9                              | 10.2         |

### C. RMN en estado sólido

El espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  para la Forma B del solvato (seco) de IPA de una sal de sodio del Compuesto I se proporciona en la **Figura 53** y se resume en la **Tabla 64**.

**Tabla 64: RMN en estado sólido de la Forma B del solvato (seco) de IPA de una sal de sodio del Compuesto I**

| Pico # | Desplazamiento químico [ppm] $\pm$ 0.2 | Intensidad [rel] |
|--------|----------------------------------------|------------------|
| 1      | 180.3                                  | 10.9             |
| 2      | 178.7                                  | 16.6             |



5

10

15

20

25

30

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 3      | 166.2                                     | 11.4             |
| 4      | 164.7                                     | 31.4             |
| 5      | 161.6                                     | 39.1             |
| 6      | 159.5                                     | 45.4             |
| 7      | 153.0                                     | 20.1             |
| 8      | 149.6                                     | 37.9             |
| 9      | 142.0                                     | 23.1             |
| 10     | 140.3                                     | 34.5             |
| 11     | 138.4                                     | 18.1             |
| 12     | 135.9                                     | 76.1             |
| 13     | 129.2                                     | 18.4             |
| 14     | 127.7                                     | 33.6             |
| 15     | 127.0                                     | 31.0             |
| 16     | 118.1                                     | 24.0             |
| 17     | 117.0                                     | 24.8             |
| 18     | 114.1                                     | 48.1             |
| 19     | 106.8                                     | 18.3             |
| 20     | 105.4                                     | 34.6             |
| 21     | 97.1                                      | 30.2             |
| 22     | 96.1                                      | 48.3             |
| 23     | 95.5                                      | 50.2             |
| 24     | 94.4                                      | 30.8             |
| 25     | 70.5                                      | 14.0             |
| 26     | 68.9                                      | 21.7             |
| 27     | 67.6                                      | 27.8             |
| 28     | 64.1                                      | 37.5             |
| 29     | 63.5                                      | 26.2             |
| 30     | 61.8                                      | 80.9             |
| 31     | 59.5                                      | 51.8             |

| Pico # | Desplazamiento<br>químico [ppm] $\pm 0.2$ | Intensidad [rel] |
|--------|-------------------------------------------|------------------|
| 32     | 56.4                                      | 13.8             |
| 33     | 54.5                                      | 27.0             |
| 34     | 53.6                                      | 38.7             |
| 35     | 51.7                                      | 20.6             |
| 36     | 39.7                                      | 82.8             |
| 37     | 32.7                                      | 58.2             |
| 38     | 31.5                                      | 39.3             |
| 39     | 30.5                                      | 37.6             |
| 40     | 28.7                                      | 55.5             |
| 41     | 27.2                                      | 100.0            |
| 42     | 26.1                                      | 97.5             |
| 43     | 24.6                                      | 61.5             |
| 44     | 20.2                                      | 53.5             |
| 45     | 19.5                                      | 80.2             |
| 46     | 18.4                                      | 58.0             |
| 47     | 6.4                                       | 44.8             |
| 48     | 5.1                                       | 57.1             |
| 49     | 3.6                                       | 47.6             |

### **Ejemplo 37: Preparación de una pastilla que contiene 5 mg del Compuesto I**

Se pasó celulosa microcristalina a través de un tamiz de acero inoxidable (malla 30) y se cargaron 210.1 g en un contenedor Bohle de 10 l. El Compuesto I se pasó a través de un tamiz de acero inoxidable (malla 30) y se cargaron 210,0 g en el contenedor Bohle de 10 l. El contenedor se selló y los componentes se mezclaron durante 2 min a una velocidad de 32 RPM para producir una mezcla de celulosa microcristalina/Compuesto I. La mezcla celulosa microcristalina/Compuesto I se descargó en un contenedor de acero inoxidable. Los siguientes materiales se tamizan a través de un tamiz de malla 30 de acero inoxidable y se añaden al contenedor Bohle de 10 l en este orden: lactosa (aproximadamente la mitad de 1022.2 g), celulosa microcristalina (aproximadamente la mitad de 812 g), mezcla de celulosa microcristalina/Compuesto I, polivinilpirrolidona/acetato de

vinilo (210.1 g), croscarmelosa de sodio (133 g), celulosa microcristalina (la mitad restante de la porción de 812 g) y lactosa (la mitad restante de la cantidad de 1022.2 g). Se selló el contenedor y se mezclaron los componentes durante 18.5 min a una velocidad de 32 rpm. Se pasó estearilfumarato de sodio pruv® a través de una malla 60 de acero inoxidable y se cargaron 53.1 g en el contenedor Bohle. Se selló el contenedor y se mezclaron los componentes durante 4 min a una velocidad de 32 rpm. Se sometió a prueba la homogeneidad del contenedor. La mezcla se añadió a una prensa de tabletas Piccola y se comprimió en tabletas que pesaban 67.0 mg.

**Tabla 65: Composición de la tableta del Compuesto I**

| Componente                                         | % p/p tableta (aprox.) | Cantidad de tabletas (aprox.) |
|----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Compuesto I (Forma A del hidrato de una sal de Ca) | 8                      | 5 mg                          |
| Celulosa microcristalina (premezcla)               | 8                      | 5 mg                          |
| Polivinilpirrolidona/acetato de vinilo             | 8                      | 5 mg                          |
| Celulosa microcristalina (mezcla de tabletas)      | 31                     | 21 mg                         |
| Lactosa monohidrato                                | 38                     | 26 mg                         |
| Croscarmelosa de sodio                             | 5                      | 3 mg                          |
| Estearilfumarato de sodio pruv®                    | 2                      | 1 mg                          |

### **Ejemplo 38: Análisis de bioactividad**

#### **Soluciones**

El medio base (ADF+++) consistía en DMEM avanzado/F12 de Ham, Glutamax 2 mM, HEPES 10 mM, penicilina/estreptomicina 1 µ/ml.

El medio de mantenimiento de enteroides intestinales (IEMM) consistió de ADF+++, suplemento B27 1x, suplemento N<sub>2</sub> 1x, N-acetilcisteína 1.25 mM, nicotinamida 10 mM, hEGF 50 ng/ml, gastrina 10 nM, hR-espondina-1 1 µg/ml, hNoggin 100 ng/ml, inhibidor A-83-01 de TGF-β de tipo 1, primocina 100 µg/ml, inhibidor SB202190 de P38 MAPK 10 µM.

El amortiguador del baño 1 consistió de  $\text{MgCl}_2$  1 mM, NaCl 160 mM, KCl 4.5 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM.

El amortiguador libre de cloruro consistió de gluconato de magnesio 1 mM, gluconato de calcio 2 mM, gluconato de potasio 4.5 mM, gluconato de sodio 160 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM.

La solución de colorante del baño 1 consistió de amortiguador del baño 1, Pluronic F127 al 0.04 %, metil oxonol 20  $\mu\text{M}$ , CaCCinh-A01 30  $\mu\text{M}$ , Chicago Sky Blue 30  $\mu\text{M}$ .

La solución de colorante libre de cloruro consistió de amortiguador libre de cloruro, Pluronic F127 al 0.04 %, metil oxonol 20  $\mu\text{M}$ , CaCCinh-A01 30  $\mu\text{M}$ , Chicago Sky Blue 30  $\mu\text{M}$ .

La solución de estimulación de colorante libre de cloruro consistió de una solución de tinte libre de cloruro, forskolina 10  $\mu\text{M}$ , IBMX 100  $\mu\text{M}$  y Compuesto III 300 nM.

### **Cultivo de células**

Se obtuvieron células enteroides epiteliales intestinales humanas del Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research, Utrecht, Países Bajos, y se expandieron en T-Flasks como se describió anteriormente (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S y M Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids is described in Nat Med. 2013 Jul;19(7):939-45).

### **Cosecha y siembra de células enteroides**

Las células se recuperaron en solución de recuperación celular, se recolectaron mediante centrifugación a 650 rpm durante 5 min a 4 °C, se resuspendieron en TryPLE y se incubaron durante 5 min a 37 °C. A continuación, las células se recolectaron mediante centrifugación a 650 rpm durante 5 min a 4 °C y se resuspendieron en IEMM que contenía inhibidor de ROCK (RI) 10  $\mu\text{M}$ . La suspensión celular se pasó a través de un filtro celular de 40  $\mu\text{m}$  y se resuspendió a  $1 \times 10^6$  células/ml en IEMM que contenía RI 10  $\mu\text{M}$ . Las células se sembraron a razón de 5,000 células/pocillo en placas de pocillos múltiples y se incubaron durante la noche a 37 °C, 95 % de humedad y 5 % de  $\text{CO}_2$  antes del análisis.

### **Análisis con colorante del potencial de membrana**

Las células enteroides se incubaron con el compuesto de prueba en IEMM durante 18-24 h a 37 °C, 95 % de humedad y 5 % de  $\text{CO}_2$ . Después de las incubaciones del compuesto, se empleó un análisis con colorante del potencial de membrana mediante el uso de un FLIPR Tetra para medir

directamente la potencia y la eficacia del compuesto de prueba en el transporte de cloruro mediado por CFTR después de la adición aguda de forskolina 10  $\mu$ M y del Compuesto **III** 300 nM. Brevemente, las células se lavaron 5 veces en el amortiguador del baño 1. Se añadió la solución de colorante al baño 1 y las células se incubaron durante 25 min a temperatura ambiente. Después de la incubación con colorante, las células se lavaron 3 veces en solución de colorante libre de cloruro. El transporte de cloruro se inició mediante la adición de la solución de estimulación de colorante libre de cloruro y la señal de fluorescencia se leyó durante 15 min. El transporte de cloruro mediado por CFTR para cada condición se determinó a partir del AUC de la respuesta de fluorescencia a la forskolina aguda y la estimulación de Compuesto **III** 300 nM. A continuación, el transporte de cloruro se expresó como un porcentaje del transporte de cloruro después del tratamiento con el control de triple combinación (% de actividad) de Compuesto **I** 3  $\mu$ M, Compuesto **II** 3  $\mu$ M, y Compuesto **III** agudo 300 nM.

A continuación se representan los datos en la **Tabla 66**:

Actividad máxima: +++ es >60 %; ++ es 30-60 %; + es <30 %. EC<sub>50</sub>: +++ es <1  $\mu$ M; ++ es 1-3  $\mu$ M; + es >3  $\mu$ M; y ND es “no determinado”.

**Tabla 66: Datos de análisis para el Compuesto I**

| Molécula           | Máx. Actividad | EC <sub>50</sub> |
|--------------------|----------------|------------------|
| Compuesto <b>I</b> | +++            | +++              |

**Ejemplo 39: El Compuesto I aumenta el transporte de cloruro solo y en combinación con el Compuesto II y/o el Compuesto III en HBE F508del/F508del y HBE F508del/MF**

Se realizaron estudios mediante el uso de una cámara para medir el transporte de cloruro mediado por CFTR de F508del en células HBE derivadas de 3 donantes homocigóticos F508del y 5 donantes F508del/MF (G542X, 3 donantes; E585X, 1 donante; 3905InsT, 1 donante). Como control positivo, se incluyeron en cada experimento concentraciones máximamente eficaz de N-(bencenosulfonil)-6-[3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etoxi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (ver documento WO 2018/064632) y N-[(6-amino-2-piridil)sulfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutoxi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carboxamida (ver documento WO 2016/057572) en combinación con el Compuesto **II**/Compuesto **III**.

En estas líneas celulares de CF, el transporte de cloruro mediado por CFTR fue bajo en ausencia de moduladores del CFTR, lo que es consistente con poco o nada de CFTR en la superficie celular. El tratamiento con el Compuesto **I** solo durante 16 a 24 h provocó un modesto aumento en el transporte de cloruro tanto en las células HBE F508del/F508del y HBE F508del/MF. La combinación del Compuesto **I** y el Compuesto **II** aumentó además el transporte de cloruro en comparación con el Compuesto **I** solo y fue similar al Compuesto **II**/Compuesto **III**. La adición del Compuesto **III** potenció fuertemente el transporte de cloruro en presencia del Compuesto **I** o en combinación con el Compuesto **I**/Compuesto **II**. Los análisis de sinergia mostraron que el efecto del Compuesto **I** fue altamente sinérgico con una concentración fija de Compuesto **III** o Compuesto **II**/Compuesto **III** y fue modestamente sinérgico con una combinación fija del Compuesto **II**. A lo máximo las concentraciones de Compuesto **I**, Compuesto **I**/Compuesto **II**/Compuesto **III** aumentaron el transporte de cloruro más que el Compuesto **I**/Compuesto **II** o Compuesto **I**/Compuesto **III**. Sin embargo, la eficacia del Compuesto **I**/Compuesto **III** y Compuesto **I**/Compuesto **II**/Compuesto **III** fue similar en sus respectivos valores de EC<sub>90</sub>. Los respectivos valores de EC<sub>90</sub> en condiciones que activan al máximo el CFTR para Compuesto **I**/Compuesto **III** y Compuesto **I**/Compuesto **II**/Compuesto **III** fueron 0.848  $\mu$ M y 0.152  $\mu$ M en HBE F508del/F508del y 1.15  $\mu$ M y 0.122  $\mu$ M en HBE F508del/MF.

Después de una administración por vía oral única del Compuesto **I** en machos, los valores medios de t<sub>máx</sub> fueron 9 h en ratas, 4 h en perros y 3 h en monos. La biodisponibilidad oral media (F) fue de baja a moderada en ratas (76.9 %), perros (49.7 %) y monos (12.9 %).

**Parámetros farmacocinéticos del Compuesto **I** después de una administración por vía oral única del Compuesto **I** en ratas, perros y monos machos**

|    | Especies     | Dosis              |                                       |                                   |                         |                         |          |
|----|--------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
|    |              | Nominal<br>(mg/kg) | AUC <sub>0-∞</sub><br>( $\mu$ g•h/ml) | C <sub>máx</sub><br>( $\mu$ g/ml) | t <sub>máx</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | F<br>(%) |
| 25 | <b>Rata</b>  | 3                  | 31.9 $\pm$ 11.1                       | 1.10 $\pm$ 0.337                  | 9.33 $\pm$ 2.31         | 22.6 $\pm$ 2.83         | 76.9     |
|    | <b>Perro</b> | 1                  | 38.5 $\pm$ 4.70                       | 2.44 $\pm$ 0.178                  | 4.00 $\pm$ 0.00         | 11.1 $\pm$ 1.09         | 49.7     |
| 30 | <b>Mono</b>  | 1                  | 0.795 $\pm$ 0.233                     | 0.102 $\pm$ 0.0132                | 3.33 $\pm$ 1.15         | 3.07 $\pm$ 1.16         | 12.9     |

**Parámetros farmacocinéticos del Compuesto I después de una administración por vía oral única del Compuesto I en ratas, perros y monos machos**

| 5 | Especies | Dosis   |                    |                  |                  |     |
|---|----------|---------|--------------------|------------------|------------------|-----|
|   |          | Nominal | AUC <sub>0-∞</sub> | C <sub>máx</sub> | t <sub>máx</sub> | F   |
|   |          | (mg/kg) | (µg•h/ml)          | (µg/ml)          | (h)              | (%) |

**Nota:** Los datos se presentan como media ± SD (n = 3).

10 A medida que aumentó la dosis, la exposición sistémica del Compuesto I aumentó de una manera más que proporcional a la dosis en ratas y perros. La exposición dosis normalizada fue mayor en ratas hembras que en ratas machos. En perros, las exposiciones sistémicas al Compuesto I fueron similares en ambos sexos. Después de la administración por vía oral repetida del Compuesto I durante 28 d en ratas y perros, se observó la acumulación de la exposición al Compuesto I. La exposición sistémica al Compuesto I el día 28 fue mayor que el día 1 (la relación Día 28/Día 1 del AUC<sub>0-24h</sub> varió de 1.63 a 2.70 en ratas machos, 5.01 a 8.26 en ratas hembras, 1.73 a 2.64 en perros y 1.82 a 2.23 en perras).

**Ejemplo 40: Estudio de seguridad y eficacia del Compuesto I**

20 Se realizó un análisis de seguridad de un estudio clínico continuo para 37 sujetos en las Cohortes A1 a A5, 33 sujetos en la Cohorte B y 17 sujetos en la Cohorte C, que se expusieron al menos a 1 dosis del fármaco del estudio (Compuesto I o placebo) como monoterapia y como parte de una combinación triple con el Compuesto II o el Compuesto III. El Compuesto I fue generalmente seguro y bien tolerado hasta una dosis de 60 mg una vez al día en monoterapia y 20 mg una vez al día en combinación triple con el Compuesto II y el Compuesto III.