

FORMAS SÓLIDAS DE 2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-FENIL)PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL]PIPERIDINA-1-CARBONIL]-4-METIL-4-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PENT-2-ENONITRIL

CAMPO

[0001] La presente divulgación se refiere a formas sólidas de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (identificado en la presente memoria como Compuesto (I) y también conocido como PRN 1008 o rilzabrutinib), que es un inhibidor potente de la Tirosina Quinasa de Bruton (“BTK”) útil en el tratamiento de cáncer y otras afecciones incluyendo enfermedades autoinmunes. La presente divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas.

ANTECEDENTES

[0002] La enzima BTK es un miembro de la familia de Tec de tirosina quinasas no de receptor. BTK se expresa en la mayoría de las células hematopoyéticas incluyendo células B, mastocitos, y macrófagos. BTK juega un papel en el desarrollo y activación de las células B. La actividad de se ha implicado en la patogénesis de varios trastornos y afecciones incluyendo cánceres hematológicos relacionados con células B (tales como linfoma no de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica de células B) y enfermedades autoinmunes (tales como trombocitopenia inmune (ITP), artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, pénfigo, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), nefritis por lupus, dermatitis atópica, anemia hemolítica autoinmune caliente, asma y otro distrés respiratorio agudo, y urticaria espontánea crónica).

[0003] Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de inhibidores de BTK pueden ser útiles en el tratamiento de determinados cánceres y enfermedades autoinmunes.

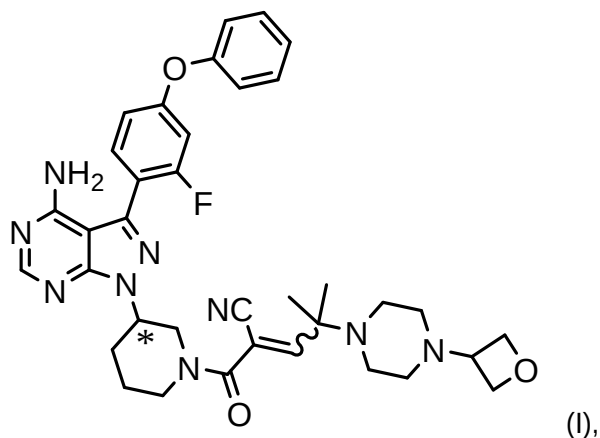
[0004] Cuando se tratan determinados cánceres y enfermedades autoinmunes con inhibidores de BTK, también es deseable que el tratamiento pueda administrarse en una forma que se absorba fácilmente por el cuerpo y también que sea estable sin refrigeración. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar el tratamiento debe ser lo más pura posible y su

estabilidad en almacenamiento a largo plazo debería estar garantizada en diversas condiciones ambientales. Estas propiedades son útiles para prevenir la aparición de productos de degradación no pretendidos en las composiciones farmacéuticas, productos de degradación que pueden ser potencialmente tóxicos o simplemente dar lugar a una reducción de la potencia de la composición.

[0005] Además, una preocupación frecuente para la fabricación a gran escala de compuestos farmacéuticos es que la sustancia activa tenga una morfología cristalina para asegurar parámetros de procesamiento y calidad farmacéutica consistentes. A este respecto, los cambios al estado sólido de una composición farmacéutica que mejoren su estabilidad física y química pueden proporcionar una ventaja significativa sobre formas menos estables del mismo fármaco.

[0006] Cuando un compuesto cristaliza de una solución o suspensión de sólidos, puede cristalizar con diferentes organizaciones espaciales de la red, una propiedad referida como “polimorfismo.” Cada una de las formas de cristal es un “polimorfo.” Aunque los polimorfos de una sustancia dada tienen la misma composición química, pueden diferenciarse unos de otros con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad, disociación, densidad verdadera, disolución, punto de fusión, forma del cristal, comportamiento en la compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en estado sólido. Así, diferentes polimorfos pueden presentar ventajas, o desventajas, significativas en la preparación de composiciones farmacéuticas.

[0007] El Compuesto (I) es un inhibidor de BTK que tiene la siguiente estructura:



[0008] donde *C es un centro estereoquímico. El Compuesto (I) está preferiblemente presente sustancialmente como el enantiómero (R), que también se conoce como PRN 1008 o alternativamente, como rilzabrutinib.

[0009] El Compuesto (I) se divulga y reivindica en la Pat. de EE. UU. No. 9.266.895 (Ejemplo 31 de la misma) (correspondiente a WO 2014/039899). Los procedimientos descritos en U.S. 9.266.895 proporcionan el Compuesto (I) como un sólido blanco amorfo después de la extracción con disolvente en donde los disolventes residuales están presentes en niveles superiores a los límites adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas.

[0010] Los procedimientos alternativos para producir el Compuesto (I) y formas sólidas del mismo se divulgan en WO 2015/127310 y Pub. de EE. UU. No. 2021/0198264. La publicación '264 divulga procesos para preparar el Compuesto (I) que producen formas amorfas del compuesto con niveles farmacéuticamente aceptables de disolventes residuales remanentes (p. ej., metanol, acetato de isopropilo, y heptano). En algunas realizaciones descritas en la publicación '264, en el producto final no permanecen niveles detectables de dichos disolventes residuales.

[0011] Determinadas formas cristalinas del Compuesto (I) se divulgan en US 2021/0221818 (correspondiente a WO2021/150723), incluyendo formas cristalinas indicadas allí como Forma A, Forma B y Forma C.

[0012] La producción de una composición farmacéutica para el tratamiento efectivo de una enfermedad también requiere, sin embargo, que el compuesto pueda producirse en una forma que sea estable sin refrigeración y que se formule fácilmente en una composición que pueda absorberse fácilmente por el cuerpo no solo a través de una absorción inmediata, sino con formulaciones de liberación modificada o extendida. La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar el tratamiento debería ser lo más pura posible y mantener su estabilidad durante un almacenamiento a largo plazo en diversas condiciones ambientales. Estas propiedades son útiles para prevenir la formación de productos de degradación en las composiciones farmacéuticas que pueden ser potencialmente tóxicos o simplemente dar lugar a una reducción de la potencia de la composición.

[0013] Si se usa una forma cristalina inestable, la morfología del cristal puede cambiar durante la fabricación y/o almacenamiento, dando lugar a problemas en el control de calidad e

irregularidades en la formulación. Dicho cambio puede afectar la reproducibilidad del proceso de fabricación y dar lugar así a formulaciones finales que no cumplen con los requerimientos de alta calidad y estrictos impuestos a las formulaciones de composiciones farmacéuticas.

[0014] Por consiguiente, permanece una necesidad de formas cristalinas del Compuesto (I) que tengan una estabilidad suficiente y capacidad de bioabsorción para que sean adecuadas para preparar formulaciones farmacéuticas y tratamientos efectivos incluyendo composiciones diseñadas para una liberación prolongada y modificada.

RESUMEN

[0015] La presente divulgación se refiere a nuevas formas sólidas del Compuesto (I) que ofrecen algo de solubilidad y estabilidad mejoradas sorprendentemente en comparación con el Compuesto (I), Forma B, divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), o en comparación con otras formas sólidas, salinas o cristalinas del Compuesto (I) divulgadas previamente.

[0016] En la presente memoria se divulgan formas sustancialmente cristalinas del Compuesto (I), elegidas de formas de sal de HCl, formas de sal de oxalato, y formas de sal de maleato.

[0017] En la presente memoria también se divulga una forma cocrystalina del Compuesto (I), opcionalmente, una forma sustancialmente cristalina del Compuesto (I) como un cocrystal que comprende Compuesto (I) sustancialmente cristalino y un cofórmico, en una realización donde el cofórmico es metil parabeno.

[0018] La presente divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una forma sólida del Compuesto (I) como se describe en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0019] La presente divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden formas sustancialmente cristalinas del Compuesto (I) divulgadas en la presente memoria formuladas con al menos un excipiente seleccionado de rellenos, modificadores de la liberación de fármacos, disgregantes, y lubricantes para proporcionar una formulación de dosificación sólida para administrar a un sujeto que necesita tratamiento que proporcione una solubilidad, estabilidad, y/o bioabsorción mejoradas en comparación con el Compuesto (I),

Forma B, divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723)..

[0020] La presente divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden formas sustancialmente cristalinas del Compuesto (I) como se describe en la presente memoria.

[0021] En la presente memoria también se divulgan métodos para tratar una enfermedad en un sujeto que está mediada por la actividad de BTK mediante la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende al menos una forma sustancialmente cristalina del Compuesto (I) como se describe en la presente memoria.

[0022] Los dibujos adjuntos, descritos brevemente a continuación, se incorporan en la presente memoria y constituyen una parte de esta memoria descriptiva. Los dibujos ilustran varias realizaciones de la presente divulgación y deben considerarse conjuntamente con la descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0023] La **Figura 1** muestra una superposición de patrones de XRPD de dos diferentes formas cristalinas birrefringentes del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0024] La **Figura 2** muestra un patrón de XRPD del Compuesto (I): hidrato de la sal cristalina de HCl obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0025] La **Figura 3** muestra termogramas de DSC/TGA del Compuesto (I): hidrato de la sal cristalina de HCl.

[0026] La **Figura 4** muestra un patrón de XRPD del Compuesto (I): sal cristalina de HCl Forma A, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0027] La **Figura 5** muestra un patrón de XRPD adicional del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, Forma A, con picos numerados, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0028] La **Figura 6** muestra un termograma de TGA del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, Forma A.

[0029] La **Figura 7** muestra termogramas de DSC/TGA del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, Forma A.

[0030] La **Figura 8** muestra un patrón de XRPD del Compuesto (I): hidrato de la sal cristalina birrefringente de oxalato, Forma A, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0031] La **Figura 9** muestra termogramas de DSC/TGA del Compuesto (I): hidrato de la sal cristalina birrefringente de oxalato, Forma A.

[0032] La **Figura 10** muestra un patrón de XRPD del Compuesto (I): sal cristalina birrefringente de maleato, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0033] La **Figura 11** muestra termogramas de DSC/TGA del Compuesto (I): sal cristalina birrefringente de maleato.

[0034] La **Figura 12** muestra un patrón de XRPD del Compuesto (I) sal cristalina de oxalato, Forma B, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0035] La **Figura 13** muestra termogramas de DSC/TGA del Compuesto (I) sal cristalina de oxalato, Forma B.

[0036] La **Figura 14** muestra una superposición de patrones de XRPD del Compuesto (I) hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A e hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma B, del Compuesto (I) obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$ radiation.

[0037] Las **Figuras 15A y 15B** muestran los termogramas de DSC de la sal cristalina de oxalato, Forma A (15A) y Forma B (15B) del Compuesto (I)

[0038] La **Figura 16** muestra un patrón de XRPD del hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, del Compuesto (I) obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0039] La **Figura 17** muestra un patrón de XRPD adicional del hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, del Compuesto (I), con picos numerados, obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0040] La **Figura 18** muestra un termograma de TGA del hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, del Compuesto (I).

[0041] La **Figura 19** muestra termogramas de DSC/TGA de la sal cristalina de oxalato, Forma A, del Compuesto (I).

[0042] La **Figura 20** muestra un patrón de XRPD del Compuesto (I): sal cristalina de maleato, Forma B (solvato de MeCN), obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0043] La **Figura 21** muestra termogramas de DSC/TGA del Compuesto (I): sal cristalina de maleato, Forma B (solvato de MeCN).

[0044] La **Figura 22** muestra una superposición de patrones de XRPD del Compuesto (I): sal cristalina de maleato, Forma A, ácido maleico, y Compuesto (I), Forma B divulgados en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), obtenida usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0045] La **Figura 23** muestra un termograma de TGA del Compuesto (I): sal cristalina de maleato, Forma A.

[0046] Las **Figuras 24A-C** muestran los datos de valoración de solubilidad comparativa para la sal cristalina de HCl del Compuesto (I) (Fig. 24A), Compuesto (I) cristalino, Forma B divulgados en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (Fig. 24B), y Compuesto (I), Forma B amorfa (Fig. 24C).

[0047] La **Figura 25** muestra datos en forma gráfica que demuestran la solubilidad del Compuesto (I), sal cristalina de oxalato, Forma A, con el tiempo en diferentes pH.

[0048] La **Figura 26** muestra datos en forma gráfica que demuestran la solubilidad del Compuesto (I), sal cristalina de maleato, con el tiempo en diferentes pH.

[0049] La **Figura 27** muestra un patrón de XRPD del cocrystal Compuesto (I): metil parabeno, obtenido usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.

[0050] La **Figura 28** muestra un termograma de DSC/TGA del cocrystal Compuesto (I): metil parabeno.

[0051] La **Figura 29** muestra patrones de XRPD del cocrystal Compuesto (I): metil parabeno, obtenido usando radiación de $\text{CuK}\alpha$, recogidos antes y después de la pulverización como se describe en el Ejemplo 11.

[0052] La **Figura 30** muestra patrones de XRPD del Compuesto (I), Forma B divulgados en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, obtenido

usando radiación de $\text{CuK}\alpha$, recogidos antes y después de la pulverización como se describe en el Ejemplo 11.

[0053] La **Figura 31** muestra patrones del cocrystal Compuesto (I): metil parabeno, obtenidos usando radiación de $\text{CuK}\alpha$, recogidos antes y después de la compresión como se describe en el Ejemplo 12.

[0054] La **Figura 32** muestra patrones de XRPD del cocrystal Compuesto (I): metil parabeno, obtenidos usando radiación de $\text{CuK}\alpha$, recogidos antes y después del almacenamiento como se describe en el Ejemplo 13.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0055] Ahora, se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones ilustradas en los siguientes Ejemplos y dibujos adjuntos. Aunque la divulgación proporciona realizaciones ejemplares, se entenderá que no se pretende que los ejemplos limiten la divulgación a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la divulgación abarque todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que pueda apreciar un experto en la técnica en el campo de las divulgaciones.

[0056] Cualquier encabezamiento de sección usado en la presente memoria es solo para propósitos organizativos y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes del contenido objeto deseado.

I. Definiciones

[0057] Tal y como se usa en la presente memoria, “un” o “una” entidad se refiere a uno o más de esa entidad, p. ej., “un compuesto” se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto a no ser que se afirme otra cosa. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más”, y “al menos uno” se usan indistintamente en la presente memoria.

[0058] “Aproximadamente” tal y como se usa en la presente memoria precediendo a uno o más valores numéricos específicos se pretende que indique que un rango de valores está englobado dentro del valor específico hasta que el grado en el que un experto en la técnica consideraría el rango equivalente al valor indicado, específico (p. ej., que tiene la misma función o resultado). Cuando “aproximadamente” precede a una lista de valores o rangos numéricos, el término modifica todos los valores o rangos proporcionados en la lista.

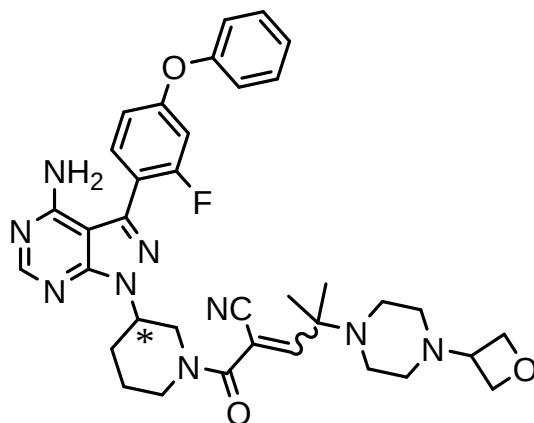
[0059] Por ejemplo, “aproximadamente” cuando se usa en la presente memoria con referencia a puntos de pico de un patrón de XRPD indica que el valor numérico del punto del pico puede ser $\pm 0,2$ del número específico indicado. Como apreciará un experto en la técnica, los picos de XRPD específicos no son precisos, sino que varían en cualquier dirección con las condiciones experimentales incluyendo el tamaño y la pureza de la muestra.

[0060] Como se usa en el presente document, “birrefringente” se refiere a un cristal que tiene dos índices de refracción. Birrefringencia también es conocido como doble refracción, y ocurre en formar cristalinas anisotrópicas.

[0061] “Cocrystal,” “cocrystal del Compuesto (I),” o “cocrystal del Compuesto (I)” tal y como se usa en la presente memoria significa que el Compuesto (I) está presente en forma cristalina y unido no covalentemente en una red de cristal en una relación estequiométrica con al menos un cofórmero.

[0062] “Cofórmero” significa el compuesto, o compuestos, distinto del Compuesto (I) en la red de cristal que comprende el cocrystal. Por ejemplo, con respecto a los cocristales del Compuesto (I) preparados en la presente memoria, el cofórmero es la molécula en el cocrystal distinta del Compuesto (I), por ejemplo, metil parabeno. El cocrystal también puede contener cantidades estequiométricas de agua en comparación con el Compuesto (I) y metil parabeno tal como con un monohidrato o a dihidrato.

[0063] El Compuesto (I) tal y como se usa en la presente memoria significa 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, que tiene la estructura:



[0064] El Compuesto (I) tal y como se usa en la presente memoria indica todos los estereoisómeros o enantiómeros del mismo, así como todas las mezclas de estereoisómeros y enantiómeros. En la presente memoria, el Compuesto (I) puede referirse como un “fármaco,” “agente activo,” “un agente terapéuticamente activo,” o un “API.”

[0065] La “Forma B” “Forma B del Compuesto (I),” o “Compuesto (I) Forma B” tal y como se usa en la presente memoria se refiere a una forma cristalina del Compuesto (I) descrita como Forma B en US 2021/0221818 (correspondiente a WO2021/150723), que, un experto en la técnica, apreciará que puede confirmarse con datos de caracterización y/o a través de procedimientos divulgados en la publicación referenciada. “Forma B” divulgados en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) es una forma cristalina que es distinta de, y recita una forma diferente de la Forma B de la sal de oxalato y/o la Forma B de la sal de maleato que se divulga en la presente memoria.

[0066] “Sustancialmente cristalina” o “forma sustancialmente cristalina” significa que la o las formas cristalinas del o de los compuestos (incluyendo mezclas de compuestos cristalinos) en una muestra están presentes en una cantidad de más del 50 % en peso en comparación con la o las formas amorfas de compuestos en una muestra, opcionalmente al menos un 60 % o más, o al menos un 70 % o más en peso que puede medirse fácilmente con herramientas disponibles para un experto en la técnica.

[0067] “Sustancialmente pura” o “cristalina sustancialmente pura” significa que una única forma cristalina del compuesto está presente en una muestra en una cantidad del 90 % o más en peso en comparación con todos los demás ingredientes en una muestra incluyendo todas las demás formas cristalinas o amorfas de compuestos y/o disolventes residuales o excipientes; opcionalmente, en una cantidad del 95 % o más, también, opcionalmente, en una cantidad del 99 % o más, en comparación con todos los demás ingredientes.

[0068] Tal y como se usa en la presente memoria, un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica. Por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable es generalmente seguro e incluye vehículos y excipientes que se consideran generalmente aceptables para uso farmacéutico en mamíferos.

[0069] Tal y como se usa en la presente memoria, los términos “temperatura ambiente” o “condiciones ambientales” se refieren a temperatura ambiente, aire abierto, y condiciones de humedad no controladas típicamente a una temperatura que varía de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C.

[0070] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “inhibir,” “inhibición,” o “inhibiendo” se refieren a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno dado, o a una disminución significativa de la actividad en la línea base de una actividad o proceso biológico.

[0071] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “tratar,” “tratando,” o “tratamiento,” cuando se usa en conexión con un trastorno o afección, incluye cualquier efecto, p. ej., disminuir, reducir, modular, mejorar, o eliminar, que da lugar a la mejoría del trastorno o afección. La mejoría de o la disminución de la gravedad de cualquier síntoma del trastorno o afección puede valorarse fácilmente según métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

[0072] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “forma sólida” se refiere a una forma física de un compuesto que no está predominantemente en estado líquido o gaseoso, incluyendo formas amorfas y cristalinas.

[0073] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “amorfo” se refiere a un material sólido que no tiene orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos superenfriados en los que las moléculas están organizadas de una manera aleatoria de manera que no hay una organización bien definida, p. ej., empaquetamiento molecular, y sin orden de largo alcance. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene señal o señales agudas características en su difractograma de rayos X de polvo (es decir, no es cristalino según se determina por XRPD). En lugar de esto, en su difractograma aparecen uno o más picos anchos (p. ej., halos). Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Véase, p. ej., US 2004/0006237 para una comparación de difractogramas de un material amorfo y un material cristalino.

[0074] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “DSC” se refiere al método analítico de calorimetría de barrido diferencial.

[0075] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “TGA” se refiere al método analítico de análisis termogravimétrico (también referido como termogravimétrico).

II. Realizaciones

[0076] La presente divulgación se refiere a nuevas formas sólidas del Compuesto (I) que ofrecen una solubilidad y/o estabilidad sorprendentemente mejorada en comparación con el Compuesto (I), Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, o en comparación con otras formas sólidas, salinas o cristalinas del Compuesto (I) divulgadas previamente.

[0077] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo elegida de una sal de HCl, sal de oxalato, o sal de maleato del mismo.

[0078] En algunas realizaciones, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de HCl. En algunas realizaciones, la sal cristalina birrefringente de HCl mencionada anteriormente se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que los de la Figura 1 en la presente memoria.

[0079] En algunas realizaciones, la forma sustancialmente cristalina de la divulgación es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de sal cristalina de HCl. En algunas realizaciones, el hidrato de sal cristalina de HCl mencionado anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 2 en la presente memoria; y/o un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 3 en la presente memoria.

[0080] En algunas realizaciones, la forma sustancialmente cristalina de la divulgación es 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de HCl, Forma A. En algunas realizaciones, la sal cristalina de HCl, Forma A, mencionada anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 4; y/o un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 5; y/o un perfil de DSC sustancialmente

el mismo que el de la Figura 6; y/o un perfil de TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 7. En algunas realizaciones, la sal cristalina de HCl, Forma A, mencionada anteriormente se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $9,7 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, y $29,3 \pm 0,3$.

[0081] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de oxalato, Forma A. En algunas realizaciones, la sal cristalina birrefringente de oxalato, Forma A, mencionada anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 8; y/o un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 9.

[0082] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina birrefringente de maleato. En algunas realizaciones, la sal cristalina birrefringente de maleato mencionada anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 10; y/o un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 11.

[0083] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A. En algunas realizaciones, el hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, mencionado anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 14; y/o un perfil de DSC sustancialmente el mismo que el de la Figura 15A. En algunas realizaciones, el hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, mencionado anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 16; y/o un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 17; y/o un perfil de TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 18; y/o un perfil de DCS/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 19. En algunas

realizaciones, el hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma A, mencionado anteriormente se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $4,8 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, y $22,6 \pm 0,2$.

[0084] En una realización, la presente divulgación comprende 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma B. En algunas realizaciones, el hidrato de la sal cristalina de oxalato, Forma B, mencionado anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 12; y/o un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 13; y/o un perfil de DSC sustancialmente el mismo que el de la Figura 15B.

[0085] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma B, solvato de MeCN. En algunas realizaciones, la sal cristalina de maleato, Forma B, solvato de MeCN, mencionada anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 20; y/o un perfil de DSC/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 21.

[0086] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo: sal cristalina de maleato, Forma A. En algunas realizaciones, la sal cristalina de maleato, Forma A, mencionada anteriormente se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 22; y/o un perfil de TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 23. En algunas realizaciones, la sal cristalina de maleato, Forma A, mencionada anteriormente se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $9,7 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, y $22,8 \pm 0,2$.

[0087] En una realización, la presente divulgación comprende una forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-

carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, que es un cocrystal con metil parabeno. En algunas realizaciones, el cocrystal de metil parabeno mencionado anteriormente de la divulgación se caracteriza por al menos uno de un patrón de XRPD sustancialmente el mismo que el de la Figura 27; y/o un perfil de DCS/TGA sustancialmente el mismo que el de la Figura 28. En algunas realizaciones, el cocrystal de metil parabeno mencionado anteriormente se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende cuatro o más picos, en términos de grados 2-theta, elegidos de los picos a aproximadamente $4,6 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ y $22,5 \pm 0,2$. En otras realizaciones, la forma sustancialmente cristalina de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo se elige de una sal de HCl, una sal de oxalato, una sal de maleato, o un cocrystal de metil parabeno, que es al menos un 50 % cristalino, tal como al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 % cristalino.

[0088] Las realizaciones adicionales divulgadas en la presente memoria implican composiciones farmacéuticas que comprende al menos una forma sustancialmente cristalina de cualquiera de las realizaciones alternativas en la presente memoria, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente, la composición farmacéutica se formula para liberación modificada o prolongada de una forma de sal de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, a un sujeto; opcionalmente, para el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que está mediada por la quinasa BTK.

Composiciones Farmacéuticas

[0089] Las formas cristalinas descritas en la presente memoria son útiles como ingredientes farmacéuticos activos (API), así como materiales para preparar composiciones farmacéuticas que incorporan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y son adecuadas para su administración a sujetos humanos. En algunas realizaciones, estas composiciones farmacéuticas serán un producto farmacéutico, tal como, p. ej., una forma de dosificación sólida oral, tal como comprimidos y/o cápsulas.

[0090] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I) seleccionada de

una sal de HCl, una sal de oxalato, una sal de maleato, o un cocrystal de metil parabeno. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I) como se describe en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Cada excipiente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con la composición objeto y sus componentes, no perjudicial para el paciente. A menos que cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable convencional sea incompatible con el Compuesto (I), tal como que produce cualquier efecto biológico no deseable o que interacciona de otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro u otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta divulgación.

[0091] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma cristalina del Compuesto (I) seleccionada de una sal de HCl, una sal de oxalato, una sal de maleato, o un cocrystal de metil parabeno, formulada con uno o más excipientes para su uso para proporcionar una administración de dosificación de liberación prolongada o liberación modificada a un sujeto.

[0092] Algunos ejemplos no limitativos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa, y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa, y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) 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; (10) glicoles, tales como propilen glicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilen glicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas con fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas. *Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, cuyos contenidos se incorporan por referencia en la presente memoria, también

divulgan ejemplos adicionales no limitativos de excipientes farmacéuticamente aceptables, así como técnicas conocidas para preparar y usar los mismos.

[0093] Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, o a través de un reservorio implantado. El término “parenteral,” tal y como se usa en la presente memoria, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra articular, intra sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional, y intracraneal o técnicas de infusión. En algunas realizaciones, las composiciones de la divulgación se administran por vía oral, intraperitoneal, o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3 butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados, estériles, como un disolvente o medio de suspensión.

[0094] Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante que es un alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tween, Spans, y otros agentes emulsionantes potenciadores de la biodisponibilidad que se usa comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los propósitos de formulación.

[0095] Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria también pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo,

pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina típicamente con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, saporíferos, o colorantes.

[0096] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas de sales cristalinas divulgadas en la presente memoria pueden usarse como inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y para tratar una enfermedad mediada por la BTK en un mamífero que lo necesita. Dichas enfermedades y métodos de tratamiento con los cristales divulgados en la presente memoria pueden seleccionarse de leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), retinopatía autoinmune, neuropatías axonales y neuronales, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía desmielinizantes, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), encefalomiелitis alérgica experimental, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), síndrome de Guillain-Barre, síndrome de Lambert-Eaton, enfermedad de Meniere crónica, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclono-mioclono, neuritis óptica, degeneración cerebelar paraneoplásica, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de la persona rígida, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, mielitis transversal, esclerosis múltiple, disautonomía, degeneración macular relacionada con la edad (húmeda y seca), trasplante de córnea, encefalitis, meningitis, vasculitis, o lupus eritematoso sistémico (SLE); artritis reumatoide, artritis psoriásica, dermatitis atópica, lupus, uveitis, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmune caliente, trombocitopenia inmune (ITP), granulomatosis de Wegener, enfermedad de Sjogren, ojo seco de Sjogren, enfermedad del ojo seco no de Sjogren, psoriasis, pénfigo, urticaria (tal como urticaria espontánea crónica), asma, enfermedades relacionadas con la regulación de IgG4, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfocítico pequeño (SLL), mieloma múltiple, linfoma de células B no de Hodgkin, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B de la zona marginal extranodal, linfoma de células B de la zona marginal nodal, linfoma de células del manto,

linfoma de células B grandes mediastinal (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt y granulomatosis linfomatoide.

EJEMPLOS

[0097] Tal y como se usan en los siguientes ejemplos o en otro lugar de la presente memoria, la siguiente Tabla de Abreviaturas puede ser útil.

Abreviaturas

AcOEt	acetato de etilo
Al	aluminio
CI	contraíón
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIEA	dietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMC	carbonato de dimetilo
DMF/DMA	dimetilformamida/dimetilacetamida
DSC	calorimetría diferencial de barrido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Eq. o equiv.	equivalente
EV	evaporación
FEV	evaporación rápida
FT	transformada de Fourier
¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
hr	hora(s)
IPE	éter isopropílico
iPrOAc	acetato de isopropilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MIBK	4-metil-2-pentanona
min	minuto(s)
mM	milimol
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
PLM	microscopía de luz polarizada

Pt	platino
RC	enfriamiento rápido
RT	temperatura ambiente (o temperatura ambiental)
T3P	anhidrido propilfosfónico
TA	Texas Analytics
TC	ciclado de temperatura
TG	termogravimetría
TGA	análisis termogravimétrico
vol.	volumen
Wt.	peso
XRPD	difracción de rayos x de polvo

Instrumentación

[0098] Se usó la siguiente instrumentación y procedimientos para recoger los datos mostrados en los Ejemplos en la presente memoria. Un experto en el campo puede apreciar que la instrumentación y procedimientos alternativos que están disponibles y son conocidos para el experto en la técnica pueden usarse opcionalmente para recoger los datos de caracterización tales como datos de RMN, PLM, XRPD, TGA, y DSC/TGA.

Instrumentación, Opción A

[0099] XRPD. Los datos de XRPD se recogieron con un difractómetro PANalytical X'Pert Pro usando radiación de Cu Ka con filtro de Ni (45 kV/40 mA) y un tamaño de paso de 0,02° 2 θ y un detector X'celerator™ RTMS (Múltiples Tiras en Tiempo Real). Configuración en el lado del haz incidente: ranura de divergencia fija (0,25°), ranuras Soller de 0,04 rad, ranura anti-dispersión (0,25°), y máscara de haz de 10 mm. Configuración en el lado del haz difractado: ranura de divergencia fija (0,25°) y ranuras Soller de 0,04 rad. Las muestras se montaron planas en obleas de Si de fondo cero.

[00100] DSC. Los datos se recogieron con un calorímetro de barrido diferencial de TA Instruments Q100 o Q2000 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo una purga de 40 mL/min de N₂. Los termogramas de DSC de las muestras se obtuvieron a 10 °C/min en bandejas de Al corrugado.

[00101] **TGA.** Los datos se recogieron con un analizador termogravimétrico de TA Instruments Q50 bajo una purga de 40 mL/min de N₂ en bandejas de Pt o Al. Los termogramas de TGA de las muestras se obtuvieron a 10 °C/min.

Instrumentación, Opción B

[00102] **XRPD.** Los datos de XRPD se recogieron alternativamente con un difractómetro Sistema de Difracción Detector de Área General (Bruker AXS C2 GADDS) usando radiación de Cu K α (40 kV, 40 mA), un paso XYZ automatizado, un microscopio de vídeo láser para el posicionamiento del automuestreador y un detector de área bidimensional Vântec-500. La óptica de rayos X consiste en un único espejo de múltiples capas Göbel acoplado con un colimador con perforación de 0,3 mm. La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X en la muestra, era aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia muestra– detector de 20 cm que proporciona un rango 2θ efectivo de 1,5° – 32,5°. Típicamente, la muestra se expone al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recogida y análisis de los datos fue Bruker GADDS para Win7/XP y *Diffraction Plus* EVA respectivamente. Las muestras operadas en condiciones ambientales se prepararon como especímenes en placa plana usando polvo según se recibe sin triturar. Las muestras se prepararon y analizaron en un portaobjetos de vidrio, presionando suavemente el polvo para obtener una superficie plana para el análisis.

[00103] **DSC.** Los datos se recogieron alternativamente en un DSC de TA Instruments Discovery equipado con un automuestreador de 50 posiciones. Típicamente, se calentaron 0,5 - 3 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio perforada, a 10 °C/min de 25 °C a alrededor de 230 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 ml/min sobre la muestra. El software de control del instrumento fue TRIOS y los datos se analizaron usando TRIOS o Universal Analysis.

[00104] **TGA.** Los datos de TGA se recogieron en un TGA de TA Instruments Discovery, equipado con un automuestreador de 25 posiciones. Típicamente, se cargaron 5-10 mg de cada muestra en una bandeja de DSC de aluminio tarada previamente y se calentó a 10 °C/min de temperatura ambiente a 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 25 ml/min sobre la muestra. El software de control del instrumento fue TRIOS y los datos se analizaron usando TRIOS o Universal Analysis.

[00105] **PLM.** Las muestras se analizaron en un microscopio de luz polarizada Leica LM/DM con una cámara de vídeo digital para la captura de las imágenes. Se puso una pequeña cantidad de cada muestra en un portaobjetos de vidrio, con o sin aceite de inmersión, y se cubrió con un cubreobjetos de vidrio. La muestra se observó con el aumento apropiado y luz parcialmente polarizada, acoplado a un filtro de λ de falso color. Las imágenes se capturaron usando software Studio Capture o Image ProPlus.

[00106] **RMN.** Los espectros de ^1H RMN se recogieron en un instrumento Bruker 400 MHz equipado con un automuestreador y controlado por una consola DRX400. Las muestras se prepararon típicamente en disolvente DMSO- d_6 . Los experimentos automatizados se adquirieron usando la configuración ICON-NMR en el software Topspin, usando experimentos cargados por Bruker estándar (1H). El análisis fuera de línea se realizó usando ACD Spectrus Processo.

Material de Partida – Síntesis ejemplar del Compuesto (I), Forma B

[00107] La Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) se usó como el material de partida en cada uno de los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 9 a continuación y como una muestra comparativa en los Ejemplos 10 a 14. La Forma B del Compuesto (I) puede prepararse según los procedimientos mostrados en los Ejemplos 2 a 4 de US 2021/0221818 (correspondiente a WO2021/150723), opcionalmente, según el Ejemplo 4 de la misma, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

[00108] Las siguientes preparaciones del del Compuesto (I), Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), se proporcionan para permitir que los expertos en la técnica preparen el compuesto inhibidor de BTK. No debe considerarse que la ruta sintética limita el alcance de la divulgación, sino que meramente es ilustrativa y representativa de la misma.

[00109] En una alternativa, se disolvieron 96 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-l-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-5 enonitrilo amorfo en 0,3 mL de acetato de etilo. La solución obtenida se sembró con NaCl y se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar toda la noche, se obtuvo una solución turbia y se sonicó durante 5 minutos. Después de dos días adicionales de agitación, se obtuvo una suspensión y se filtró (filtro de unidad centrífuga, PTFE, 0,22 μm) para

obtener la Forma B cristalina divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723)..

[00110] En otra alternativa, se combinaron 430 g de la Forma C de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (Compuesto (I)) con etanol (4,1 L) a aproximadamente 15 °C para formar una suspensión de sólidos. Se añadió entonces el cristal de siembra de la Forma B divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (a aproximadamente el 5 % en peso), y la suspensión de sólidos se agitó durante aproximadamente dos días. La suspensión de sólidos se filtró y se secó en vacío con calor para obtener aproximadamente 300 g de la Forma B cristalina del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (rendimiento del 74 %).

[00111] La Forma C también puede prepararse según los procedimientos mostrados en los Ejemplos 5 a 8 de US 2021/0221818 (correspondiente a WO2021/150723), por ejemplo, como se describe en Ejemplo 5 de la misma, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Se combinaron 100 mg de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo amorfo con acetonitrilo (0,5 mL). La solución se sembró con la Forma B cristalina del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) y se agitó a RT durante 48 hrs. A aproximadamente 48 hrs., se obtuvo una suspensión de sólidos espesa de flujo libre y se determinó que era la Forma C cristalina (rendimiento estimado > 50 %).

Ejemplo 1 – Valoración de Solubilidad y Disolvente

[00112] La solubilidad del cristal de la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) se valoró en una diversa variedad de disolventes para facilitar la selección de sistemas de disolventes y las correspondientes estrategias de dosificación para los posteriores experimentos de cribado del Ejemplo 2. La solubilidad se estimó visualmente en 12 disolventes comunes a RT. El cristal de la Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (~20 mg) se pesó en cada uno de 12 viales, seguido de la adición de 200 µL

de disolvente a RT y se observó durante 15 min. Si el sólido no se disolvía en 200µL a RT, se añadió una segunda alícuota de 800 µL de disolvente a RT y se comprobó la disolución visualmente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Solubilidad Visual del Cristal de la Forma B del Compuesto (I)

No.	Disolvente	Solubilidad a RT [mg/mL]
1	Acetona	>100
2	Diclorometano (DCM)	>100
3	Tetrahidrofurano (THF)	>100
4	Acetonitrilo (MeCN)	20-100
5	Acetato de etilo (EtOAc)	20-100
6	Carbonato de dimetilo (DMC)	20-100
7	Ciclohexanona	20-100
8	4-Metil-2-pentanona (MIBK)	20-100
9	Tolueno	<20
10	t-Butil Metil Éter (MTBE)	<20
11	Isopropil éter (IPE)	<20
12	Ciclohexano	<20

Ejemplo 2 - Compuesto (I): Sal Cristalina Birrefringente de HCl

2.1 Cribado de Cristales de HCl.

[00113] Se llevaron a cabo doce (12) experimentos usando el cristal de la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) con el foco en la sal de HCl. Los experimentos se diseñaron para generar datos de si, y bajo qué condiciones, la sal de cristalización de HCl puede obtenerse en diversos sistemas de disolventes y condiciones experimentales y la naturaleza del producto producido. Este experimento se llevó a cabo usando soluciones/gomas/suspensiones que se generaron a partir de los experimentos de solubilidad del Ejemplo 1 como material de partida. Un equivalente de HCl 4M en 1,4-dioxano se dosificó a las 12 muestras producidas durante dicha valoración (Ejemplo 1) en 12 disolventes apróticos (MeCN, acetona, DCM, MIBK, EtOAc, THF, IPE, tolueno, ciclohexano, DMC, MTBE, ciclohexanona), y se utilizó entonces un procedimiento de cristalización de cinco etapas. Los experimentos procedieron como sigue:

1. Se añadió un equivalente de HCl en 1,4-dioxano a las soluciones/gomas/suspensiones obtenidas de los 12 experimentos de solubilidad del Ejemplo 1;
2. Las soluciones/gomas/suspensiones se agitaron mientras la temperatura se cicló entre 25 °C y 5 °C durante dos días (cristalización TC1);
3. Los disolventes se evaporaron rápidamente bajo presión reducida mediante GeneVac y se volvieron a dispensar 200 µL de los disolventes (FEV);
4. Las soluciones/gomas/suspensiones se agitaron mientras la temperatura se cicló entre 25 °C y 5°C durante cinco días (cristalización TC2);
5. Las soluciones/gomas/geles se agitaron a 25 °C durante una hora, se enfriaron hasta 4 °C y se mantuvieron a 4 °C durante dos días (RC);
6. El disolvente se evaporó a RT en una cámara de purga de N₂ durante cinco días (EV).

[00114] Los análisis de PLM y XRPD se llevaron a cabo en cada una de las 12 muestras *in situ* en cada modo de cristalización (TC1, FEV, TC2, RC, y EV). Los resultados se reportan a continuación en la Tabla 2. Sobre la base de los resultados de PLM y XRPD, los cristales birrefringentes (es decir, “refracción doble”) se obtuvieron solo en dos casos: (1) después de TC2 (etapa 4) usando MeCN como disolvente, y (2) después de EV (etapa 5) usando DMC como disolvente. El resto de experimentos produjeron bien el cristal de la Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) o la forma amorfa del Compuesto (I). Se obtuvieron los patrones de XRPD de las dos muestras birrefringentes y se reportan en la Figura 1. Como se indica por los patrones de XRPD, las dos muestras tenían sustancialmente la misma forma. El análisis térmico también sugirió que comprendían una forma hidratada.

Tabla 2 - Resultados de los Experimentos de Cribado de Cristales con HCl

No. de Muestra	Disolvente	Modo de Cristalización	Resultado
1	MeCN	TCI, FEV, TC2	Cristal birrefringente
2	Acetona	TCI, FEV, TC2, RC, EV	amorfo
3	DCM	TCI, FEV, TC2, RC, EV	amorfo
4	MIBK	TCI	amorfo
5	EtOAc	TCI	amorfo
6	THF	TCI, FEV, TC2, RC, EV	amorfo
7	IPE	TCI	Forma B
8	Tolueno	TCI	amorfo
9	Ciclohexano	TCI	amorfo
10	DMC	TCI, FEV, TC2, RC, EV	Cristal birrefringente
11	MTBE	TC1	Forma B
12	Ciclohexanona	TCI, FEV, TC2, RC, EV	amorfo

2.2. Aumento de Escala y Caracterización del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, Forma A.

[00115] El producto de la sal cristalina de HCl birrefringente obtenido a partir del Ejemplo 2.1 se aumentó de escala hasta 100 mg y 1,4 g y se caracterizó adicionalmente. Para la escala de 100 mg, se mezclaron aproximadamente 100,6 mg del cristal del Compuesto (I), Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), en MeCN (1 mL) a RT para formar una suspensión de sólidos. A la suspensión de sólidos se añadió solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (1 eq). La solución resultante se sembró con el producto de la sal cristalina de HCl birrefringente (1 mg) obtenido a partir del Ejemplo 2.1; la siembra persistió. La suspensión de sólidos se agitó a RT durante 2 días. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 h para rendir 78 mg de la sal cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A.

2.3. Preparación y Caracterización del Compuesto (I): hidrato de sal cristalina de HCl.

[00116] Se mezclaron aproximadamente 1,6 g del Compuesto (I), Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), en MeCN (16 mL) a RT. A esta suspensión de sólidos se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (1 eq). La solución se sembró con la sal cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A, (70 mg); la siembra persistió. La suspensión de sólidos se agitó a RT durante 3 días. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire

durante 16 h para rendir 1,4 g de producto que comprendía la sal cristalina mono-HCl del Compuesto (I) como un hidrato (1,9 eq.) (rendimiento del 90 %).

El XRPD de la muestra se muestra en la Figura 2 confirmando el producto cristalino. Los resultados de los termogramas de DSC y TGA se muestran en la Figura 3; la DSC mostró una endotermia amplia entre 25-140 °C y una endotermia con inicio a 160,8 °C. El TGA mostró una pérdida de peso de agua del 4,6 % (1,9 eq.) entre 25-140 °C. La pureza por HPLC fue del 99,4 % del isómero E.

Ejemplo 3 – Preparación y Caracterización de la Sal Cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A

[00117] Se agitaron aproximadamente 10 g del Compuesto (I), base libre, Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), en acetonitrilo (aproximadamente 100 mL) dando lugar a una suspensión. Se añadió una solución saturada de HCl en isopropanol (aproximadamente 3 mL). Después de aproximadamente 3 min, se formó una suspensión. La suspensión de sólidos se agitó durante aproximadamente 3 días, después se filtró y se lavó con acetonitrilo. Los cristales resultantes se secaron en vacío a 30 °C para proporcionar 7,8 g de la sal cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A, como un sólido banco anhidro con una pureza del 99,7 % del isómero E del Compuesto (I) y una pureza del 99,8 % de los isómeros E y Z combinados.

3.1. XRPD para el Ejemplo 3 (Sal Cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A).

[00118] Los difractogramas de XRPD del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, Forma A, se obtuvieron con la instrumentación y procedimientos mostrados previamente en la Sección de Instrumentación (Opción A). Los patrones de XRPD mostrados en las Figuras 4 y 5 se obtuvieron en experimentos repetidos presentando la Figura 5 los números de los picos. Los picos identificados en la Figura 5 incluyen los enumerados en las Tablas 3A y 3B, a continuación; opcionalmente, los picos reportados en la Tabla 3B pueden considerarse como representativos.

Tabla 3A – Datos de XRPD para el Ejemplo 3 (Sal Cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
9,7465	1562,11	9,07496	17,54
10,4788	1105,89	8,44242	12,41
13,6342	873,57	6,49482	9,81
14,4184	1073,08	6,14329	12,05
14,8560	1454,21	5,96329	16,32
15,7268	891,13	5,63501	10,00
17,2514	1142,97	5,14030	12,83
17,5655	2512,19	5,04909	28,20
17,9223	820,16	4,94938	9,21
18,9759	3010,34	4,67689	33,79
19,5772	8908,41	4,53456	100,00
20,9373	890,00	4,24298	9,99
21,5990	6909,03	4,11446	77,56
22,3540	3830,81	3,97716	43,00
22,7954	1963,33	3,90114	22,04
25,3508	1192,24	3,51340	13,38
26,4252	939,75	3,37294	10,55
27,4237	505,54	3,25236	5,67
29,1370	936,56	3,06490	10,51
29,3288	1526,16	3,04529	17,13

Tabla 3B – Datos de XRPD para el Ejemplo 3 (Sal Cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
9,7465	1562,11	9,07496	17,54
14,8560	1454,21	5,96329	16,32
17,5655	2512,19	5,04909	28,20
18,9759	3010,34	4,67689	33,79
19,5772	8908,41	4,53456	100,00
21,5990	6909,03	4,11446	77,56
22,3540	3830,81	3,97716	43,00
22,7954	1963,33	3,90114	22,04
29,3288	1526,16	3,04529	17,13

3.2. Perfil de TGA para el Ejemplo 3 (Sal Cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A).

[00119] Los termogramas de TGA del Ejemplo 3 (sal cristalina de HCl del Compuesto (I), Forma A) se obtuvieron con la Instrumentación y procedimientos descritos anteriormente en la Sección de Instrumentación (Opción A). Los resultados se muestran en la Figura 6.

3.3. Termograma de DSC/TGA del Compuesto (I): sal cristalina de HCl, Forma A

[00120] La DSC se llevó a cabo en las muestras del Ejemplo 3 con la Instrumentación y procedimientos mostrados anteriormente en la Sección de Instrumentación (Opción A). Los resultados se muestran en la Figura 7; las temperaturas de las transiciones exotérmicas y endotérmicas registradas mediante análisis de DSC se muestran en la Figura 7 como valores de inicio.

Ejemplo 4 – Estudio de Contracción Inicial: Sales Cristalinas de Oxalato y Maleato

[00121] Se realizaron cuarenta y ocho (48) experimentos de cristalización con el Compuesto (I), Forma B cristalulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, utilizando ocho (8) contraiones y seis (6) disolventes. Los experimentos de los estudios de sales se llevaron a cabo usando el isómero E sustancialmente puro del Compuesto (I), Forma B cristalina. La Forma B del Compuesto (I) tiene dos sitios básicos ionizables con valores calculados de pK_a de 5,3 y 3,6. Se seleccionó un total de 8 contraiones que presentaban valores adecuados de pK_a y se dosificaron como sólidos anhidros (1 eq.) para estudiar la formación de sales. La Tabla 4 resume los contraiones y los equivalentes usados.

Tabla 4 – Contraiones Usados en los Experimentos de Estudio de 48 Sales

No.	Contraión	Eq	Método de Dosificación	pK_a^6
1	Ácido pamoico	1	Sólido Anhidro	2,5, 3,1
2	Ácido cítrico	1	Sólido Anhidro	3,1, 4,8, 6,4
3	Ácido (+)-L-tartárico	1	Sólido Anhidro	3,0, 4,4
4	Ácido L-glutámico	1	Sólido Anhidro	2,2, 4,3, 9,7(B)
5	Ácido malónico	1	Sólido Anhidro	2,8, 5,7
6	Ácido fumárico	1	Sólido Anhidro	3,0,4,4
7	Ácido oxálico	1	Sólido Anhidro	1,3, 4,3
8	Ácido maleico	1	Sólido Anhidro	1,9, 6,2

[00122] Se seleccionaron seis disolventes apróticos (MeCN, tolueno, MIBK, EtOAc, DMC, acetona) para los experimentos de estudio de sales considerando la solubilidad del Compuesto (I), Forma B de cristal divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (Ejemplo 1, Tabla 1), la polaridad, y la diversidad química. Se usó el procedimiento de cinco etapas mostrado a continuación, y las muestras se examinaron para determinar la birrefringencia por PLM *in situ* en cada etapa. Si una muestra era birrefringente, los cristales se aislaron, analizaron y agruparon por patrones de XRPD. Todos los patrones de XRPD se compararon con patrones de XRPD para el Compuesto (I), Forma B de cristal divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) y los contraiones apropiados para la identificación:

1. Se añadió un eq. del contraión como sólido anhidro en un vial de HPLC de 2-mL que contenía la Forma B de cristal (~20 mg);

2. Se dispensaron 200-300 μL de disolvente (seleccionado de MeCN, tolueno, MIBK, EtOAc, DMC, y acetona), en los viales de HPLC de 2-mL conteniendo cada uno una mezcla de la Forma B y contraión según la etapa 1;
3. Las soluciones/suspensiones/gomas se agitaron mientras la temperatura se cicló entre 25 °C y 5 °C durante quince días (TC);
4. Las soluciones/gomas obtenidas en la etapa 3 se agitaron a 25 °C durante una hora, se enfriaron hasta 4 °C y se mantuvieron a 4 °C durante tres días (RC); y
5. El disolvente se evaporó a RT en una cámara de purga de N_2 durante hasta 10 días (EV).

[00123] La Tabla 5 muestra el resultado de este estudio de sales. De los 48 experimentos, solo dos produjeron una nueva forma cristalina del Compuesto (I), concretamente, los viales que contenían contraiones de ácido maleico y ácido oxálico con acetonitrilo como disolvente. Los análisis térmicos revelaron que los aciertos eran formas hidratadas. Se observaron otros productos birrefringentes y se aislaron en 31 experimentos; sin embargo, se confirmaron mediante XRPD como el cristal del Compuesto (I), Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), un contraión cristalino, o una mezcla del Compuesto (I), Forma B, y el contraión (designado en la Tabla 4 “mezcla”).

[00124] Los experimentos remanentes rindieron productos amorfos como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5 – Resultados de 48 Experimentos de Sales

Contraión	Disolvente					
	MeCN	Tolueno	MIBK	EtOAc	DMMC	Acetona
Ácido pamoico	contraión	mezcla	Mezcla	contraión	Contraión	contraión
Ácido cítrico	contraión	mezcla	Mezcla	contraión	Contraión	amorfo
Ácido {+)-L-tartárico	contraión	Forma B	Mezcla	contraión	Contraión	amorfo
Ácido L-glutámico	mezcla	mezcla	Mezcla	mezcla	Mezcla	mezcla
Ácido malónico	amorfo	amorfo	Amorfo	amorfo	amorfo	amorfo
Ácido fumárico	contraión	mezcla	Mezcla	contraión	Contraión	amorfo

Ácido oxálico	crystal birrefringente	Forma B	Amorfo	Forma B	amorfo	amorfo
Ácido maleico	crystal birrefringente	mezcla	Contraión	amorfo	amorfo	amorfo

4.1 Sal de oxalato birrefringente, Forma A

[00125] Compuesto (I): el cristal birrefringente de la sal de oxalato generado en acetonitrilo era un hidrato (2,7 % en peso de agua). El patrón de XRPD se muestra en la Figura 8, y los termogramas de DSC y TGA se muestran en la Figura 9. El termograma de DSC mostró una endotermy ancha entre 25-90 °C y una endotermy con inicio a 156,2 °C. La pureza por HPLC fue del 99,8 % del isómero E.

4.2 Sal de maleato birrefringente

[00126] Compuesto (I): el cristal birrefringente de la sal de maleato generado en acetonitrilo era un sólido poco cristalino como se refleja por el patrón de XRPD mostrado en la Figura 10. Los termogramas de DSC y TGA de la sal maleato se muestran en la Figura 11. El termograma de DSC mostró una endotermy ancha entre 25-100 °C y una endotermy con inicio a 120,9 °C. La pureza por HPLC fue del 99,8 % del isómero E.

Ejemplo 5 – Sal Cristalina de Oxalato del Compuesto (I), Formas A y B

5.1 Hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A

[00127] El aumento de escala y la caracterización de la sal oxalato del Ejemplo 4.1 generó dos formas de producto de sal cristalino, designadas en la presente memoria hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A, e hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B.

[00128] Se realizó un aumento de escala a 100 mg agitando el Compuesto (I), Forma B divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (100,4 mg) y ácido oxálico sólido (1 eq.) en MeCN (1 mL) a RT. La suspensión de sólidos se sembró con el producto de sal de oxalato del Ejemplo 4.1 (1 mg); la siembra persistió. La mezcla se agitó a RT durante 2 días. Un XRPD de una muestra alícuota mostró una nueva sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B, que se convirtió en la Forma A, después de secar a 30 °C durante 7 h. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 4 h para proporcionar el hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A. El rendimiento fue del 70 % (80 mg).

5.2 Hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B

[00129] Se realizó una preparación y caracterización adicional. Se agitaron la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (1,57 g) y ácido oxálico sólido (1 eq.) en MeCN (16 mL) a RT, la suspensión de sólidos se sembró con la sal de oxalato del Ejemplo 4.1 (70 mg); la siembra persistió. La mezcla se agitó a RT durante 3 días. Un XRPD de una muestra alícuota mostró el hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 16 h para todavía rendir la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B (1,52 g; rendimiento del 85 %), que también era un hidrato (4,8 % en peso de agua) y se caracteriza por el patrón de XRPD mostrado en la Figura 12. Los termogramas de DSC y TGA para el hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B, se muestran en la Figura 13. Una superposición de los patrones de XRPD para el hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Formas A y B, se muestra en la Figura 14. Las DSC del hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Formas A y B, se muestran en las Figuras 15A y 15B, respectivamente.

[00130] El termograma de DSC para el hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma B, mostró una endotermia ancha entre 25-110 °C y una endotermia con inicio a 158,2 °C. La pureza por HPLC fue del 99,5 % del isómero E. Los datos de cromatografía iónica indicaron una sal de mono-oxalato (CI 11,78 % en peso teórico frente a CI 11,42 % en peso experimental). Los intentos para preparar la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A, a partir de la sal cristalina de oxalato, Forma B (preparada como se describe en el Ejemplo 5.2), mediante secado del producto con aumento de escala, en vacío (10-in Hg) a 30 °C con una purga de N₂ durante 24 h rindieron un sólido poco cristalino que era una mezcla del Ejemplo 4.1 (sal de oxalato birrefringente, Forma A), Ejemplo 5.2 (hidrato de la sal de oxalato cristalina, Forma B), y producto amorfo.

Ejemplo 6 –Hidrato de la Sal Cristalina de Oxalato del Compuesto (I), Forma A

[00131] Aproximadamente 1 g del Compuesto (I), Forma B base libre divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), se añadieron a acetonitrilo (aproximadamente 10 mL) para formar una solución. Se añadió ácido oxálico (aproximadamente 135 mg), y la solución se agitó durante aproximadamente 3 días. Los cristales

resultantes se filtraron y se lavaron con acetonitrilo (aproximadamente 15 mL) y se secaron en vacío a RT para proporcionar 627 mg de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A, como un hidrato con una pureza del 99,7 % del isómero E (rendimiento del 55 %).

6.1 XRPD del Hidrato de la Sal Cristalina de Oxalato del Compuesto (I), Forma A.

[00132] Los difractogramas de XRPD del hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A, se obtuvieron con la instrumentación y procedimientos descritos anteriormente en la Sección de Instrumentación (Opción A). Los resultados de XPRD se obtuvieron como se muestra en la Figura 16 y Figura 17. Los picos identificados en las Figuras 16 y 17 incluyen los enumerados en las Tablas 6A y 6B, a continuación; opcionalmente, los picos reportados en la Tabla 6B pueden considerarse como representativos.

Tabla 6A – Datos de XRPD para el Ejemplo 6 (Hidrato de la Sal de Oxalato del Compuesto (I), Forma A)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
4,8032	2.143,56	18,39795	41,38
9,3276	3.189,81	9,48161	61,58
9,5140	2.217,79	9,29628	42,81
11,0266	2.235,53	8,02417	43,16
13,9852	2.631,09	6,33259	50,79
14,1670	2.587,30	6,25175	49,95
15,5804	670,61	5,68764	12,95
17,0073	3.235,25	5,21352	62,45
17,9527	2.320,57	4,94105	44,80
18,6866	5.180,16	4,74862	100,00
19,5534	4.662,80	4,54004	90,01
22,1479	2.187,14	4,01371	42,22
22,6234	3.805,00	3,93041	73,45

23,2344	1.543,15	3,82842	29,79
26,4468	2.065,79	3,37024	39,88
28,2146	1.207,67	3,16296	23,31
29,9486	1.024,30	2,98367	19,77
30,6226	417,23	2,91952	8,05
31,7225	1.132,99	2,82076	21,87

Tabla 6B – Datos de XRPD Opcionales para el Ejemplo 6 (Hidrato de la Sal de Oxalato del Compuesto (I))

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
4,8032	2.143,56	18,39795	41,38
9,3276	3.189,81	9,48161	61,58
13,9852	2.631,09	6,33259	50,79
14,1670	2.587,30	6,25175	49,95
17,0073	3.235,25	5,21352	62,45
18,6866	5.180,16	4,74862	100,00
19,5534	4.662,80	4,54004	90,01
22,6234	3.805,00	3,93041	73,45

6.2. TGA y DSC/TGA.

[00133] Se obtuvieron datos adicionales para el hidrato de la sal cristalina de oxalato del Compuesto (I), Forma A, usando la instrumentación y procedimientos descritos anteriormente en la Sección de Instrumentación (Opción A). Los resultados obtenidos se reportan en la Figura 18 (TGA) y Figura 19 (DSC/TGA).

Ejemplo 7 - Sal Cristalina de Maleato del Compuesto (I), Forma B Solvato de MeCN

[00134] Se agitaron la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (102,7 mg) y el contraión ácido maleico (17,9 mg, 1 eq.) en MeCN (1 mL) a RT. La solución resultante se sembró con el hidrato de la sal de maleato del Ejemplo 4.2 (1 mg); la siembra persistió. La suspensión de sólidos se agitó a RT durante 2 días. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 4 h lo que generó una nueva forma cristalina— sal cristalina de maleato del Compuesto (I), Forma B·solvato de MeCN, que se confirmó por análisis de XRPD (100 mg; rendimiento del 80 %).

[00135] Se realizó una preparación y caracterización adicional de la sal de maleato como sigue. Se agitaron la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (1,3 g) y ácido maleico sólido (1 eq.) en MeCN (13 mL) a RT. La suspensión de sólidos resultante se sembró con el solvato de MeCN de la sal de maleato cristalina del Compuesto (I), Forma B preparado como se describe en el presente documento; la siembra persistió. La mezcla se agitó a RT durante 3 días. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 4 h para rendir el solvato de MeCN de la sal cristalina de maleato, Forma B (1,44 g, rendimiento del 94 %). El patrón de XRPD para el cristal del solvato de MeCN de la sal de maleato del Compuesto (I), Forma B, se muestra en la Figura 20. La sal cristalina de maleato del Compuesto (I), Forma B, es un solvato de MeCN. Los termogramas de DSC y TGA para esta Forma se muestran en la Figura 21. La DSC mostró una endotermia con inicio a 132,2 °C. La pureza por HPLC fue del 99,5 % del isómero E. La RMN de protón indicó que era la sal mono-maleato que contenía MeCN (0,7 eq).

Ejemplo 8 - Sal Cristalina de Maleato del Compuesto (I), Forma A

[00136] La Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (1,50 mmoles) se agitó en 10,0 mL (10 vol.) de acetonitrilo a 20 °C. Se añadió ácido maleico (1,50 mmoles, 1,00 eq.) a la suspensión en una única adición. La mezcla resultante se agitó durante 72 h a 20 °C. A continuación, se realizó una filtración en vacío para eliminar el licor madre. La torta húmeda resultante se lavó entonces con acetonitrilo (3x5 mL, 5 vol.). Se recogió un material sólido y se secó *in vacuo* a 25 °C durante 24 h. La sal de ácido maleico del Compuesto (I) se obtuvo como un sólido blanco (1,17 mmoles, rendimiento del 78 %). Este material se identificó como sal cristalina de maleato, Forma A.

8.1 XRPD del Ejemplo 8 (Sal Cristalina de Maleato del Compuesto (I), Forma A).

Los difractogramas de XRPD del Ejemplo 8 se recogieron con la instrumentación y procedimientos mostrados en la Sección de Instrumentación (Opción B). El patrón de XRPD para la sal de maleato cristalina, Forma A del Ejemplo 8 obtenido se muestra en la Figura 22, como una superposición con los patrones de XRPD de ácido maleico y Compuesto (I), Forma B divulgados en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723). .

Tabla 7 – Datos de XRPD para el Ejemplo 8 (Sal de Maleato del Compuesto (I), Forma A)

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
9,7465	1.562,11	9,07496	17,54
14,856	1.454,21	5,96329	16,32
17,5655	2.512,19	5,04909	28,2
18,9759	3.010,34	4,67689	33,79
19,5772	8.908,41	4,53456	100
21,599	6.909,03	4,11446	77,56
22,354	3.830,81	3,97716	43
22,7954	1.963,33	3,90114	22,04

8.2. TGA. Se obtuvieron datos adicionales para la de sal cristalina de maleato del Compuesto (I), Forma A usando los procedimientos descritos anteriormente en la Sección de Instrumentación. Los resultados obtenidos se reportan en la Figura 23 (TGA).

Ejemplo 9 – Análisis de Solubilidad Comparativa para las Sales Cristalinas de HCl, Oxalato y Maleato del Compuesto (I)

[00137] Los Ejemplos anteriores muestran procedimientos para obtener nuevas formas de sal cristalina del Compuesto (I), que tienen solubilidades mejoradas en comparación con la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723). amorfa y previamente reportada. La mayor solubilidad de las sales cristalinas inventivas descritas en la presente memoria puede ser útil para el desarrollo de formulaciones de liberación sostenida o liberación modificada y/o formulaciones que ofrecen una bioabsorción mejorada. Este Ejemplo reporta datos ilustrativos respecto a la solubilidad comparativa de los cristales. Los cromatogramas de HPLC usados en este Ejemplo se analizaron a 225 nm.

9.1. Calibración.

[00138] Para obtener datos de solubilidad comparativa, se generó en primer lugar una curva de calibración usando una solución madre de la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (20,0 mg) en metanol (10 mL), preparada en un matraz volumétrico. Usando la solución madre, se generaron diluciones en serie para el propósito de cuantificación por HPLC según la siguiente Tabla 8.

Tabla 8 – Dilución en Serie para la Curva de Calibración

Solución madre (µL)	10	25	50	100	250	500	1.000
MeOH (µL)	990	975	950	900	750	500	0
Forma B del Compuesto (I) (mg/mL)	0,020	0,050	0,100	0,200	0,500	1,000	2,000

[00139] La pureza (% de área) de la Forma B divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) se usó para corregir el área en HPLC dividiendo el área medida por el promedio de pureza (% de área) de las soluciones de 1 y 2 mg/mL. Usando regresión lineal, se derivó una ecuación de mejor ajuste lineal que expresaba la concentración de la Forma B del Compuesto (I) en mg/mL como una función del área registrada en HPLC.

9.2. Solubilidad Comparativa en agua purificada Milli-Q.

[00140] A continuación, se usó el siguiente proceso de cinco etapas para comparar la solubilidad en agua purificada mediante un sistema de ósmosis inversa Milli-Q de la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, la forma amorfa del Compuesto (I), y las sales de HCl, oxalato y maleato de los Ejemplos 3, 6 y 8. En primer lugar, se puso una cantidad de la muestra de ensayo en un vial de 7,4 mL (2 dracma) equipado con una barra de agitación. Para cada una de la Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, Compuesto (I) amorfo y la sal cristalina de HCl, se usaron 30 mg de muestra de ensayo en esta primera etapa; para la sal de oxalato, se usaron 60 mg de muestra de ensayo; y para la sal de maleato, se usaron aproximadamente 100 mg. o más de muestra de ensayo. En la segunda etapa, se añadió agua Milli-Q al vial con agitación seguido de la medición del pH de la suspensión/solución resultante. Para cada una de la Forma B , Compuesto (I) amorfo divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), y la sal cristalina de HCl, se añadió un volumen suficiente de agua Milli-Q para disolver la muestra de ensayo; por ejemplo, para la sal de HCl, se añadieron 3 mL de agua Milli-Q, y para la sal de oxalato, se añadieron 2 mL de agua Milli-Q en esta segunda etapa y para el maleato, se añadió un volumen mayor de agua Milli-Q. Después de 1 h de agitación, se tomó una cantidad suficiente de las muestras como para permitir una filtración y caracterización adicional (por ejemplo, se tomaron 500 µL de muestras para la Forma B divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, amorfo, y la sal cristalina de HCl, y se obtuvieron 150 µL para el oxalato). En cada caso, la muestra se filtró a través de un filtro de 0,2 µm. La solución resultante se diluyó apropiadamente para que se encontrara en el rango de concentración calibrada en HPLC. El muestreo se repitió de una manera idéntica después de 3 h y 24 h. Después de tomar la última muestra, el pH se registró de nuevo. La muestra disuelta se determinó convirtiendo el área registrada en HPLC en concentración en mg/mL usando la ecuación de calibración establecida.

9.3. Solubilidad Comparativa en Tampones Acuosaos.

[00141] Los procedimientos descritos en el Ejemplo 9.2 se ajustaron para determinar la solubilidad comparativa de las muestras de ensayo en tampones acuosaos de pH 4,5 y 6,8. Como en la Sección 9.2, en la primera etapa, se puso una muestra de ensayo (30 mg de la Forma B, divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), amorfo, o sal de HCl; 20 mg de la sal de oxalato), en un vial de 7,4 mL (2 dracma) equipado con una barra de agitación. A continuación, la segunda etapa de este procedimiento modificado implicó añadir un tampón (5 mL) al vial con agitación seguido de la medición del pH de la suspensión resultante. En el caso en el que el pH se desplazara más de 0,1 unidad del pH diana, se usaron alícuotas de 10 µL de NaOH 1M (ac.) para reajustar el pH al valor original. Después de 1 h de agitación, se tomó la muestra (1.000 µL de la Forma B divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723),, amorfo, o la sal de HCl; 150 µL para la sal de oxalato). Como anteriormente en 9.2, las muestras se filtraron a través de un filtro de 0,2 µm, y la solución resultante se diluyó apropiadamente para que se encontrara en el rango de concentración calibrada en HPLC. El muestreo se repitió de una manera idéntica después de 3 h y 24 h y después de tomar la última muestra, el pH se registró de nuevo. La muestra disuelta se determinó convirtiendo el área registrada en HPLC en concentración en mg/mL usando la ecuación de calibración establecida.

9.4 Datos de Solubilidad.

[00142] Aplicando los procedimientos del Ejemplo 9.1-9.3, se obtuvieron datos de solubilidad como se muestra en las Tablas 9-11. Las Figuras 24A-C ilustran los datos en forma gráfica demostrando la solubilidad significativamente aumentada de la forma de sal cristalina de HCl del Compuesto (I) en comparación con las formas sólidas amorfa y Forma B del del Compuesto (I) divulgadas en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723). Las Figuras 25 y 26 ilustran los datos en forma gráfica demostrando la solubilidad de las formas de sal cristalina de oxalato y maleato del Compuesto (I), respectivamente, a lo largo del tiempo a pH variable.

Tablas 9-11: Datos de Solubilidad para las formas de sal cristalina de los Ejemplos 3, 6, y 8 en Comparación con la Forma B cristalina del Compuesto (I) y la forma amorfa del Compuesto (I) en Sistemas de Disolventes

Tabla 9 (En agua)

MEDIO	MUESTRA	Solubilidad (mg/mL)			pH	
		1 h	3 h	24 h	0 h	24 h
AGUA	Sal de HCl	0,9	3,8	5,8	N/A	4,0
	Sal de oxalato	11,0	10,9	12,8	N/A	2,9
	Maleato	>105	>104	>106	N/A	3,5
	Compuesto (I) amorfo	0,9	0,01	0,01	N/A	8,3
	Compuesto (I) Forma B	0,9	0,01	0,01	N/A	7,8

Tabla 10 (En Acetato 50 mM)

MEDIO	MUESTRA	Solubilidad (mg/mL)			pH	
		1 h	3 h	24 h	0 h	24 h
Acetato 50 mM	Sal de HCl	1,6	3,4	4,0	4,5	4,4
	Sal de oxalato	4,5	3,0	2,4	4,5	4,27
	Maleato	>25	>25	>24	4,5	4,0
	Compuesto (I) amorfo	2,4	0,8	0,8	4,5	4,5
	Compuesto (I) Forma B	1,7	0,3	0,4	4,5	4,5

Tabla 11 (En Acetato 100 mM)

MEDIO	MUESTRA	Solubilidad (mg/mL)			pH	
		1 h	3 h	24 h	0 h	24 h
Acetato 100 mM	Sal de oxalato	2,6	2,7	2,3	4,5	4,5
	Maleato	>16	>16	>16	4,5	4,5

Ejemplo 10 – Cocrystal con Metil Parabeno del Compuesto (I)

[00143] La Forma B del Compuesto (I) divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) (aproximadamente 1 g) se pesó en un matraz de fondo redondo de 100 mL, y se añadió metil parabeno (1,0 eq., 228,52 mg) para formar una mezcla. La muestra y el cofórmero (metil parabeno) se disolvieron entonces en 10 vol. de acetona (10 mL) ayudado con agitación. Se formó una solución clara a la que se añadieron 30

volúmenes de n-heptano (30 mL), proporcionando una suspensión ligera. La suspensión empezó a disolverse, y se añadieron 20 vol (20 mL) más de n-heptano. La muestra permaneció como una solución turbia con una bicapa marrón en el fondo del matraz. Esto se dejó con agitación toda la noche. Durante la noche, se formó un sólido blanco que se filtró y se secó al aire antes de analizarlo por XRPD. Se confirmó que la muestra era el cocrystal con metil parabeno del Compuesto (I). Se dejó que el material se secara en un horno en vacío a 25 °C durante 4 h para proporcionar un rendimiento del 80,7 % con una pureza del 97,5 % por HPLC. El termograma de DSC mostró un inicio a 133,5 °C con calor de entalpia a 42 J/g; el termograma de TGA mostró una pérdida de peso del 2,6 % entre 25 °C y 250 °C.

[00144] Después de un análisis adicional, se encontró que el cocrystal con metil parabeno era higroscópico, absorbiendo un 2,3 % p/p de agua entre un 0 y 90 % de HR. El material también conservó el mismo patrón de XRPD después del análisis por GVS, condiciones de almacenamiento estático, estudios de trituración y compresión, y después del análisis de cinética de solubilidad. Globalmente, las propiedades en estado sólido de la forma cocrystalina con metil parabeno del Compuesto (I) son sorprendentemente positivas en comparación con la forma cristalina Forma B del Compuesto (I) divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), como se muestra por estudios de trituración comparativa, estudios de compresión, y análisis de almacenamiento estático mostrados en los Ejemplos 11, 12 y 13 en la presente memoria. El cocrystal también se prepara fácilmente a partir de la adición de anti-disolvente y genera un buen rendimiento.

10.1. XRPD.

[00145] Los difractogramas de XRPD se adquirieron con la instrumentación y procedimientos descritos en la Sección de Instrumentación (Opción B). El patrón de XRPD para el cocrystal de metil parabeno se muestra en la Figura 27. Los picos identificados en la Figura 27 incluyen los enumerados en las Tablas 12A y 12B, a continuación; opcionalmente, los picos reportados en la Tabla 12B pueden considerarse como representativos.

Tabla 12A – Picos de XRPD para el Ejemplo 10 (Cocrystal con Metil Parabeno)

% de Intensidad	Ángulo	Valor d
96	2-Theta °	Angstrom
93,2	4,6	19,068
19,9	9,3	9,488

% de Intensidad	Ángulo	Valor d
18,7	13,1	6,751
30,1	14,4	6,131
20,0	15,4	5,735
40,8	16,6	5,346
32,8	17,7	5,010
55,4	18,3	4,837
100,0	19,3	4,584
33,1	20,2	4,401
25,7	21,0	4,229
33,5	21,6	4,114
49,8	22,5	3,941
24,3	25,5	3,486
20,3	26,0	3,418
19,7	26,9	3,314
20,7	27,4	3,249
18,3	28,0	3,187
16,1	29,2	3,053
39,4	10,8	8,183
27,4	11,2	7,922
15,4	14,0	6,314
20,3	16,2	5,482
16,6	16,9	5,232
25,7	17,3	5,134
32,0	22,2	3,997
20,0	23,3	3,811
26,0	23,7	3,754
22,9	23,9	3,714
14,3	25,3	3,517

Tabla 12B: Picos de XRPD para el Ejemplo 10 (Cocrystal con Metil Parabeno)

Intensidad %	Ángulo (° 2θ)	Valor d Angstrom
93.2	4.6	19.068
39.4	10.8	8.183
40.8	16.6	5.346
55.4	18.3	4.837
100	19.3	4.584
33.1	20.2	4.401
33.5	21.6	4.114
49.8	22.5	3.941

10.2. DSC/TGA.

[00146] Se obtuvieron datos adicionales para la forma cocrystalina con metil parabeno del Compuesto (I) usando los procedimientos descritos anteriormente en la Sección de Instrumentación (Opción B). Los resultados obtenidos se reportan en la Figura 28 (termogramas de DSC/TGA).

Ejemplo 11 – Estudio de Trituración Comparativa para el Compuesto (I) Forma B y Cocrystal Compuesto (I): Metil Parabeno

[00147] Para el estudio, se pesaron 40 mg de la forma cristalina Forma B del Compuesto (I) divulgado en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723), y 40 mg del cocrystal con metil parabeno del Ejemplo 10, en contenedores de acero separados, y se añadió una bola de acero de igual tamaño a cada uno de los contenedores. Las muestras se trituraron cada una a 30 Hz durante 30 min, después se volvieron a analizar por XRPD. El análisis por XRPD demostró que el cocrystal con metil parabeno retenía su patrón de estructura cocrystalina observándose solo una reducción limitada en la cristalinidad global, lo que puede observarse en la Figura 29, que muestra los patrones de XRPD para el metil parabeno antes y después de la trituración. En comparación, la muestra que comprendía la forma cristalina Forma B del Compuesto (I) divulgada en el documento US 2021/0221818 (correspondiente al documento WO2021/150723) se volvió amorfa después de la trituración, lo que puede observarse en la Figura 30 (que muestra los patrones de XRPD para la Forma B del Compuesto (I) antes y después de la trituración).

Ejemplo 12 – Estudio de Compresión con el Cocrystal de Metil Parabeno del Ejemplo 10

[00148] La forma cocrystalina con metil parabeno del Compuesto (I) después de secado en un horno en vacío se comprimió en un disco con una cavidad de 6 mm bajo 100 kg de presión durante 2 min. La superficie del disco se analizó por XRPD lo que produjo los resultados mostrados en la Figura 31. Como puede observarse, después del secado y compresión, el cocrystal de metil parabeno retuvo su patrón de estructura cocrystalina observándose solo una reducción limitada en la cristalinidad global.

Ejemplo 13 – Análisis de Almacenamiento Estático para el Cocrystal Compuesto (I): Metil Parabeno

[00149] Las muestras de la forma cocrystalina con metil parabeno del Compuesto (I) (Ejemplo 10), después del secado en un horno en vacío se almacenaron durante una semana a 25 °C y 40 °C. Después del almacenamiento, se llevó a cabo un análisis por XPRD que produjo los resultados de la Figura 32, demostrando que la forma cocrystalina con metil parabeno del Compuesto (I) retenía su estructura cristalina después del almacenamiento y temperatura elevada.

Ejemplo 14 - Solubilidad del Cocrystal de Metil Parabeno

[00150] La solubilidad del cocrystal de metil parabeno del Ejemplo 10 también se examinó usando una solución tampón a pH 4,5 y 6,8 a intervalos de tiempo de 1 h, 3 h y 24 h. La muestra se suspendió en 1,5 mL de medio para una concentración anticipada máxima de aprox. 30 mg/mL de la forma libre del compuesto. Las suspensiones resultantes se agitaron entonces a 25 °C/ 750 rpm durante 24 h. Después de 1 h, 3 h y 24 h de equilibrado, se alicuotaron 0,5 mL de muestra, se anotó la apariencia, y se midió el pH de la solución saturada. Las muestras se centrifugaron entonces a 13.400 rpm durante 2 min. El sobrenadante se usó para análisis por HPLC. Las muestras suspendidas en tampón de pH 4,5 se diluyeron 1:1 (muestras de 1 y 3 h) y 1:8 (muestras de 24 h) con tampón de pH 4,5. Las muestras suspendidas en tampón de pH 6,8 se analizaron sin diluir. La cuantificación se hizo por HPLC con referencia a una solución estándar de aproximadamente 0,15 mg/mL. Se inyectaron diferentes volúmenes de las soluciones de muestra estándar diluida y sin diluir. La solubilidad se calculó usando las áreas de los picos determinada por integración del pico encontrado en el mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección de estándar.

[00151] El cocrystal de metil parabeno mostró una solubilidad incrementada a lo largo del tiempo a pH 4,5, empezando a 0,65 mg/mL en el punto de tiempo de 1 hr e incrementando hasta 3,9 mg/ mL en el punto de tiempo de 24 h. La solubilidad global a pH 6,8 permaneció la misma a 0,04 mg/mL en los tres puntos de tiempo. Los datos obtenidos de esta valoración de solubilidad se muestran a continuación en las Tablas 13, 14, y 15. El análisis por XRPD no reflejó ningún cambio en el patrón después del análisis de solubilidad (p. ej., respecto a los picos mostrados en las Tablas 12A y/o 12B).

Tabla 13: Resultados a 1 hora de la solubilidad del cocrystal de metil parabeno

Medio	Apariencia	pH	Solubilidad (mg/mL)	Solubilidad Promedio (mg/mL)
Tampón de pH 4,5	Suspensión, Sólido residual	4,6	0,65	0,65
	Suspensión, Sólido residual	4,6	0,64	
Tampón de pH 6,8	Suspensión, Sólido residual	6,8	0,04	0,04
	Suspensión, Sólido residual	6,8	0,04	

Tabla 14: Resultados a 3 horas de la solubilidad del cocrystal de metil parabeno

Media	Apariencia	pH	Solubilidad (mg/mL)	Solubilidad Promedio (mg/mL)
Tampón de pH 4,5	Suspensión, Sólido residual, sólido en el lado del vial	4,7	0,98	0,97
	Suspensión, Sólido residual, sólido en el lado del vial	4,6	0,97	
Tampón de pH 6,8	Suspensión, Sólido residual	6,8	0,04	0,04
	Suspensión, Sólido residual	6,8	0,04	

Tabla 15: Resultados a 24 horas de la solubilidad del cocrystal de metil parabeno

Media	Apariencia	pH	Solubilidad (mg/mL)	Solubilidad Promedio (mg/mL)
Tampón de pH 4,5	Suspensión lechosa, sólido residual	4,7	4,0	3,9
	Suspensión lechosa, sólido residual	4,7	3,7	
Tampón de pH 6,8	Suspensión, Sólido residual	6,8	0,04	0,04
	Suspensión, Sólido residual	6,9	0,04	

[00152] La solubilidad aumentada de las formas cristalinas del Compuesto (I) como se muestra en los Ejemplos 9 y 14 permiten su uso en la formulación de formas de dosificación de liberación modificada y/o liberación prolongada del Compuesto (I).

EQUIVALENTES

[00153] La memoria descriptiva escrita anterior se considera suficiente para permitir a un experto en la técnica llevar a la práctica las realizaciones. La descripción y Ejemplos anteriores detallan determinadas realizaciones y describen el mejor modo contemplado por los inventores. Se apreciará, sin embargo, que independientemente del grado de detalle en el que pueda aparecer lo anterior en el texto, las realizaciones pueden llevarse a la práctica de muchas maneras y deben considerarse según las reivindicaciones adjuntas y cualesquiera equivalentes de las mismas.