

MODULADORES DE LA ALFA-1 ANTITRIPSINA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/405.080, presentada el 9 de septiembre de 2022, y la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/489.543, presentada el 10 de marzo de 2023, cuyas descripciones se incorporan como referencia en la presente descripción en su totalidad.

La descripción proporciona compuestos que son capaces de modular la actividad de la alfa-1 antitripsina (AAT) y métodos para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) mediante la administración de uno o más de tales compuestos.

La AATD es un trastorno genético que se caracteriza por bajos niveles circulantes de AAT. Si bien existen tratamientos para la AATD, actualmente no hay cura. La AAT se produce principalmente en las células hepáticas y se secreta a la sangre, pero también se produce en otros tipos de células, que incluyen las células epiteliales pulmonares y determinados glóbulos blancos. La AAT inhibe varias serina proteasas secretadas por células inflamatorias (más en particular la elastasa de neutrófilos (NE), la proteinasa 3 y la catepsina G) y, por lo tanto, protege órganos tales como el pulmón del daño inducido por proteasas, especialmente durante períodos de inflamación.

La mutación más comúnmente asociada con la AATD implica una sustitución de lisina por ácido glutámico (E342K) en el gen SERPINA1 que codifica la proteína AAT. Esta mutación, conocida como la mutación Z o el alelo Z, conduce al plegamiento incorrecto de la proteína traducida, que por lo tanto no se secreta en el torrente sanguíneo y se puede polimerizar dentro de la célula que la produce. En consecuencia, los niveles de AAT circulantes en individuos homocigotos para el alelo Z (*PiZZ*) se reducen notablemente; solo aproximadamente el 15 % de la proteína mutante Z-AAT se pliega correctamente y se secreta por parte de la célula. Una consecuencia adicional de la mutación Z es que la Z-AAT secretada tiene una actividad reducida en comparación con la proteína de tipo salvaje, con 40 % a 80 % de la actividad antiproteasa

normal (American Thoracic Society/European Respiratory Society, Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900; and Ogushi et al. J Clin Invest. 1987;80(5):1366-74).

La acumulación de proteína Z-AAT polimerizada dentro de los hepatocitos da como resultado una citotoxicidad de ganancia de función que puede dar como resultado una cirrosis o cáncer de hígado más adelante en la vida y enfermedad hepática neonatal en el 12 % de los pacientes.

Esta acumulación puede remitir espontáneamente pero puede ser fatal en un pequeño número de niños. La deficiencia de AAT circulante da como resultado una actividad de proteasa sin regular que degrada el tejido pulmonar con el tiempo, lo que da como resultado enfisema, una forma de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Este efecto es grave en individuos

con *PiZZ* y típicamente se manifiesta en la mediana edad, lo que da como resultado una disminución en la calidad de vida y una esperanza de vida más corta (media de 68 años de edad) (Tanash y otros, Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2016;11:1663-9). El efecto es más pronunciado en individuos con *PiZZ* que fuman, lo que da como resultado una esperanza de vida aún más corta (58 años). (Piitulainen y Tanash, COPD 2015;12(1):36-41). Los individuos con *PiZZ* representan la mayoría de los que padecen una enfermedad pulmonar con AATD clínicamente relevante. En consecuencia, existe la necesidad de tratamientos adicionales y efectivos para la AATD.

Una forma más leve de AATD se asocia con el genotipo SZ en el que el alelo Z se combina con un alelo S. El alelo S se asocia con niveles algo reducidos de AAT circulante, pero no provoca citotoxicidad en las células hepáticas. El resultado es una enfermedad pulmonar clínicamente significativa, pero no una enfermedad hepática. (Fregonese y Stolk, Orphanet J Rare Dis. 2008; 33:16). Al igual que con el genotipo ZZ, la deficiencia de AAT circulante en sujetos con el genotipo SZ da como resultado una actividad de proteasa sin regular que degrada el tejido pulmonar con el tiempo y puede dar como resultado enfisema, particularmente en fumadores.

El estándar de atención actual para los individuos con deficiencia de AAT que tienen o muestran signos de desarrollo de enfermedad hepática o pulmonar significativa es la terapia de aumento

o la terapia de reemplazo de proteína. La terapia de aumento implica la administración de un concentrado de proteína AAT humana purificada a partir de una mezcla de plasma de donantes para aumentar la AAT faltante. Si bien se ha demostrado que las infusiones de proteína plasmática mejoran la supervivencia o ralentizan la velocidad de progresión del enfisema, la

5 terapia de aumento a menudo no es suficiente en condiciones difíciles, tales como durante una infección pulmonar activa. De manera similar, si bien la terapia de reemplazo de proteína es prometedora en el retraso de la progresión de la enfermedad, el aumento no restablece la regulación fisiológica normal de la AAT en los pacientes y la eficacia ha sido difícil de

10 demostrar. Además, la terapia de aumento requiere visitas semanales para el tratamiento y la terapia de aumento no puede abordar la enfermedad hepática, que se impulsa por la ganancia de función tóxica del alelo Z. Por lo tanto, existe una necesidad constante de tratamientos novedosos y más efectivos para la AATD.

Una consideración clave para la selección de compuestos adecuados para el desarrollo clínico es la proyección de la dosis humana. Dos parámetros clave que se tienen en cuenta en la

15 proyección de la dosis humana son la depuración no unida de un compuesto y la exposición eficaz del plasma (también denominada en la presente descripción potencia). Juntos, estos parámetros son conocidos por un experto en la técnica como mediciones de la calidad del compuesto (como se define en la presente descripción) e idoneidad para avanzar en el desarrollo clínico. Por lo tanto, al evaluar los compuestos moduladores de AAT, es necesario

20 considerar tanto los parámetros de potencia como los de depuración no unida. La relación entre estos dos parámetros puede ser muy difícil de predecir.

Los compuestos de la invención exhiben una mejora imprevista en la potencia del compuesto y la depuración no unida con relación a la técnica anterior más cercana, WO 2020/247160. Los compuestos de la invención se caracterizan tanto por una alta potencia como por una baja

25 depuración no unida. Por lo tanto, los compuestos de la invención exhiben puntuaciones de calidad del compuesto mejoradas con relación a la técnica anterior. Los compuestos con altas

dosis humanas proyectadas (por ejemplo, un compuesto con una alta depuración no unida) pueden limitar la capacidad de alcanzar exposiciones eficaces en ensayos clínicos. Por el contrario, un compuesto de mayor calidad puede resultar en un mayor potencial para probar el intervalo completo de la exposición eficaz prevista de un compuesto. La exploración de exposiciones eficaces más altas puede conducir a un mayor beneficio clínico para un compuesto.

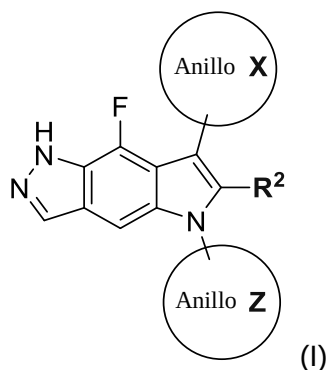
Una consideración separada pero relacionada para la selección de compuestos modificadores de AAT implica los múltiplos de exposición, que son una evaluación de la exposición relativa del compuesto en estudios de toxicología en relación con la exposición eficaz plasmática prevista.

Los múltiplos de mayor exposición en estudios de toxicología preclínicos pueden proporcionar la oportunidad de explorar exposiciones más altas en el desarrollo clínico. Cuanto mayor sea el múltiplo de exposición, más adecuado puede ser el compuesto para el desarrollo clínico. Sin embargo, las exposiciones que dan lugar a un resultado toxicológico adverso son impredecibles.

La publicación de la técnica previa, WO 2020/247160, deja una relación entre la potencia del compuesto y la depuración no unida, así como también múltiplos de exposición, para los compuestos del andamiaje descrito que resulta difícil predecir. La experimentación con compuestos de WO 2020/247160 no muestra una relación de actividad estructural (SAR) identificable que pueda usarse para predecir qué compuestos podrían poseer la relación de exposición eficaz/depuración no unida adecuada para hacer que sean mejores candidatos para el desarrollo clínico. WO 2020/247160 tampoco sugiere ningún medio para mejorar los múltiplos de exposición en los compuestos descritos. De hecho, la SAR de WO 2020/247160 no admitió la exploración de análogos 8F de los compuestos de WO 2020/247160 por ningún motivo.

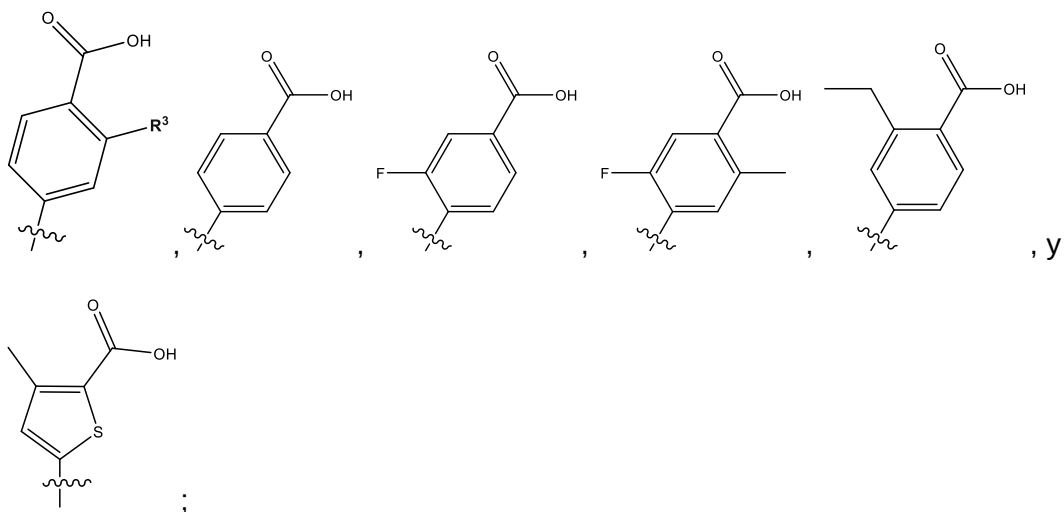
Un aspecto de la invención proporciona compuestos que exhiben inesperadamente una calidad del compuesto significativamente superior en comparación con los compuestos descritos en WO 2020/247160. Los compuestos de la invención también exhiben múltiplos de exposición

mejorados inesperadamente debido a la sustitución del flúor por hidrógeno en C8 de la estructura del anillo central. Por lo tanto, un aspecto de la descripción proporciona compuestos de la fórmula I:



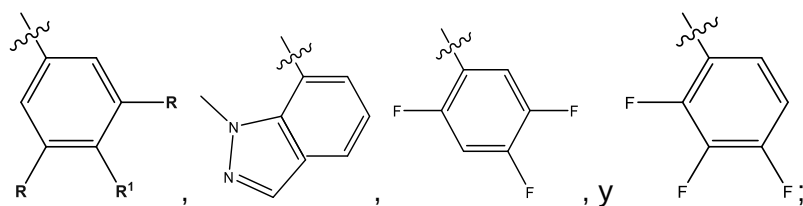
- 5 así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD, en donde:

El **Anillo X** se selecciona de:



10

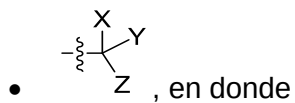
El **Anillo Z** se selecciona de:



Cada **R** se selecciona independientemente de: F, H, Cl, -CH₃, -OCH₃, y -OCD₃;

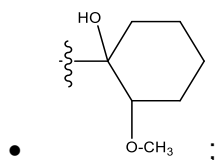
R¹ es H o F;

R² se selecciona de:

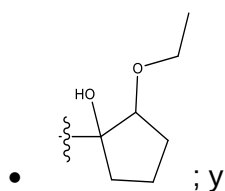
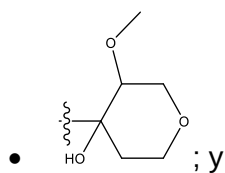
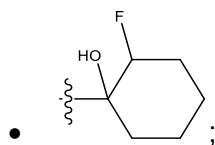
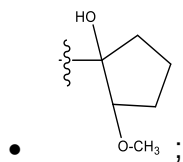


5

- uno de X, Y y Z es -OH;
- uno de X, Y y Z se elige de -CH₂CH₃ y ciclopropilo;
- y uno de X, Y, y Z se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃,
-CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo;

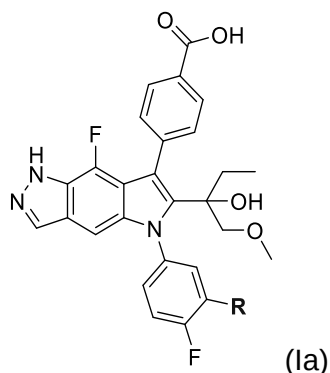


10



15 **R**³ se elige entre H y -CH₃.

Otro aspecto de la descripción proporciona compuestos de la fórmula Ia:

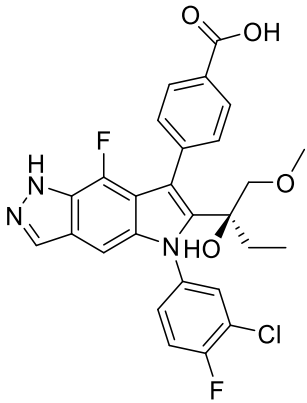
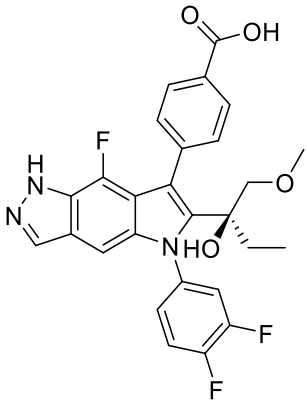


así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y
5 tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y
derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD, en donde:

R se selecciona de F, H, Cl, CH₃ y OCH₃.

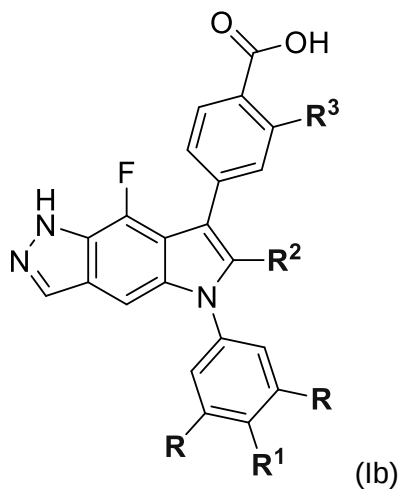
Los compuestos de la fórmula Ia tienen una proyección de dosis humana prevista inesperada y
significativamente menor (medida por la puntuación de calidad del compuesto) en comparación
10 con los compuestos de la técnica anterior que comparten este mismo andamiaje. En una
modalidad, los compuestos de la fórmula Ia se seleccionan de:

Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3

Compuesto 4	Compuesto 5
	

y también tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD.

- 5 Otro aspecto de la descripción proporciona compuestos de la fórmula Ib:



así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD, en donde:

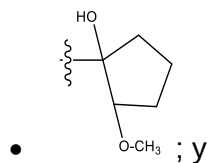
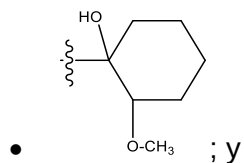
- 10 cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, -CH₃, -OCH₃ y -OCD₃;

R¹ es H o F;

R² se selecciona de

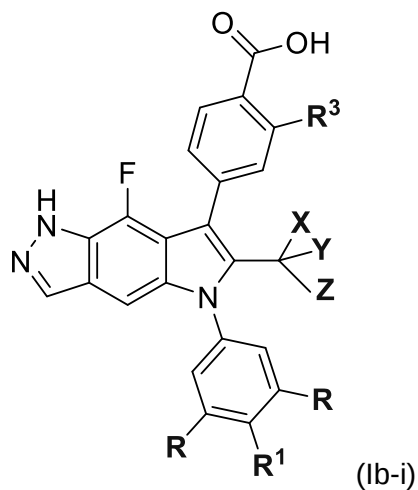
-  , en donde
 - uno de X, Y y Z es -OH;
 - uno de X, Y y Z se elige de -CH₂CH₃ y ciclopropilo;
 - y uno de X, Y, y Z se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo;

5



R³ se elige entre H y -CH₃.

10 La fórmula Ib abarca compuestos de la fórmula Ib-i:



así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD, en donde:

cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, -OCH₃ y -OCD₃;

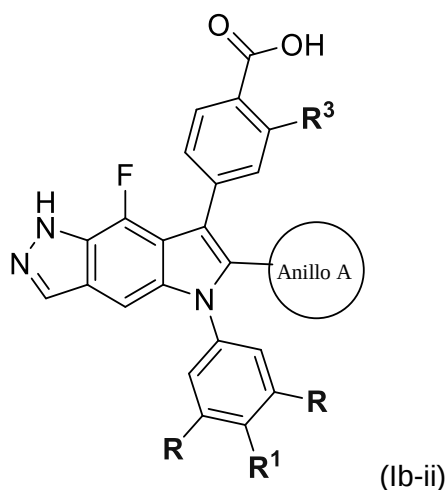
R¹ es H o F;

X, **Y** y **Z** se definen de la siguiente manera:

- uno de **X**, **Y** y **Z** es -OH;
- uno de **X**, **Y** y **Z** se elige de -CH₂CH₃ y ciclopropilo;
- y uno de **X**, **Y** y **Z** se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo; y

R³ se elige entre H y CH₃.

La fórmula Ib también abarca compuestos de la fórmula Ib-ii:

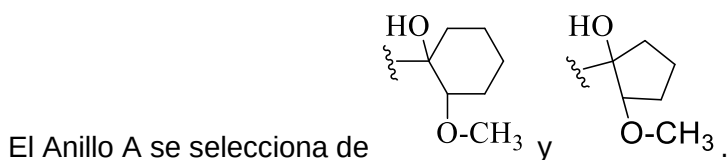


así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD, en donde:

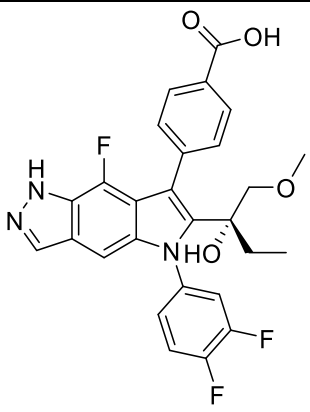
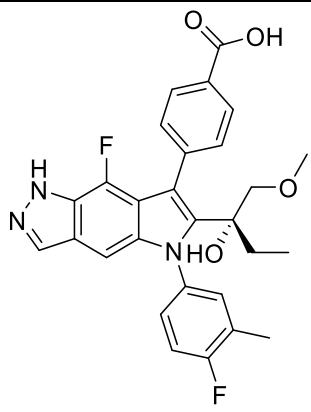
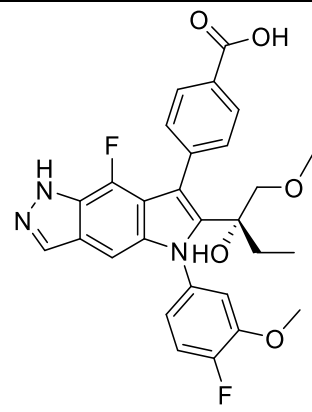
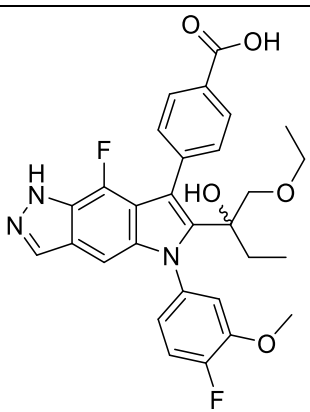
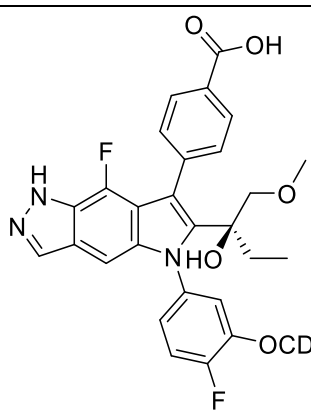
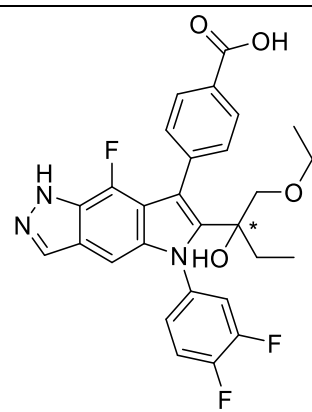
cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, -OCH₃ y -OCD₃;

R¹ es H o F; y

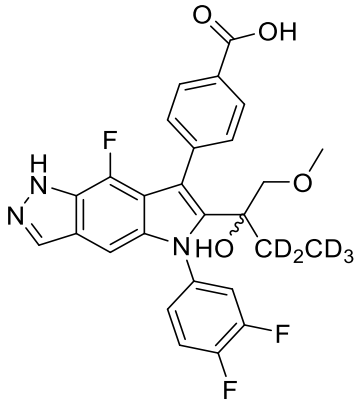
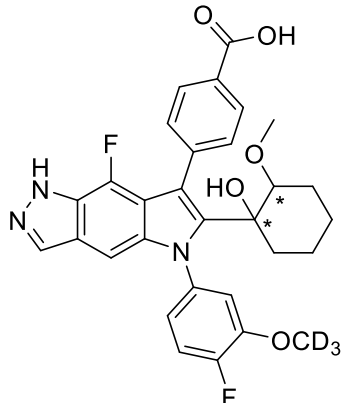
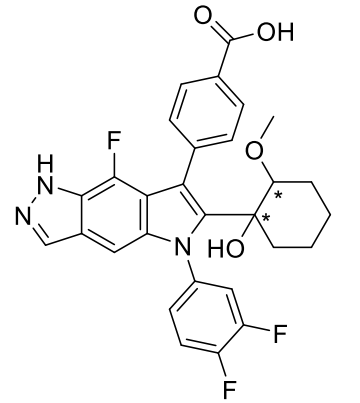
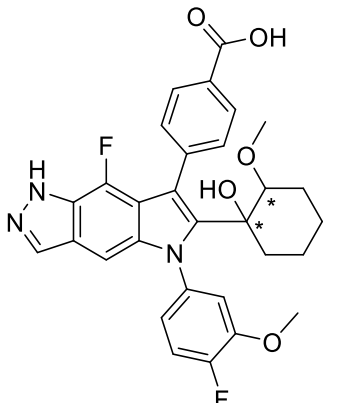
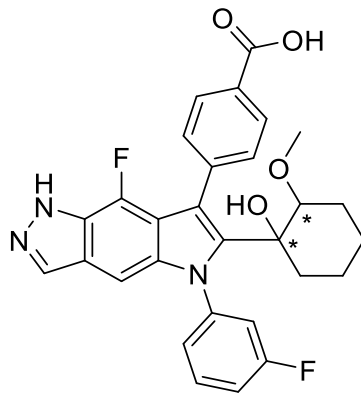
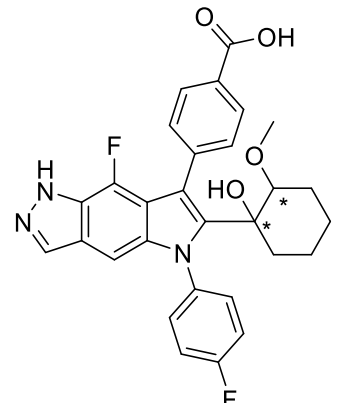
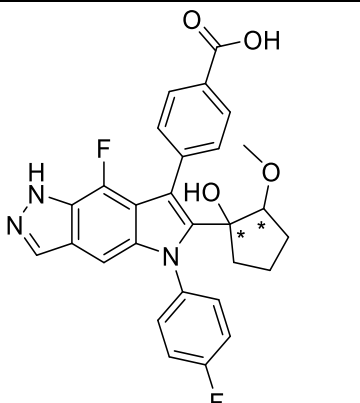
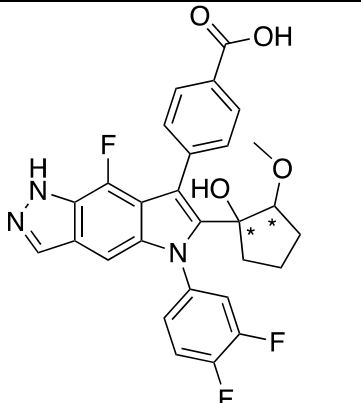
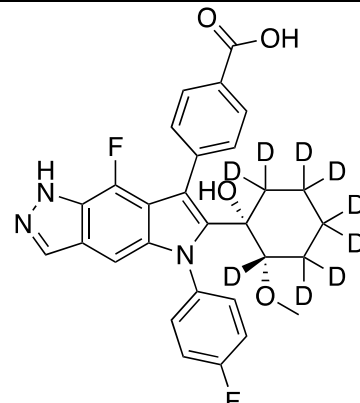
R³ se elige de H y -CH₃; y

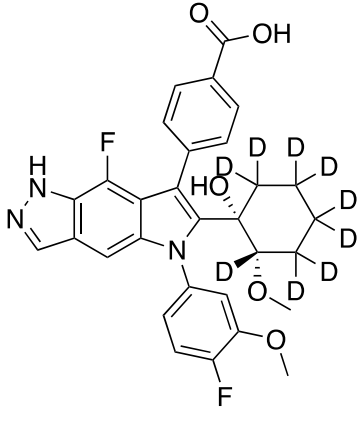
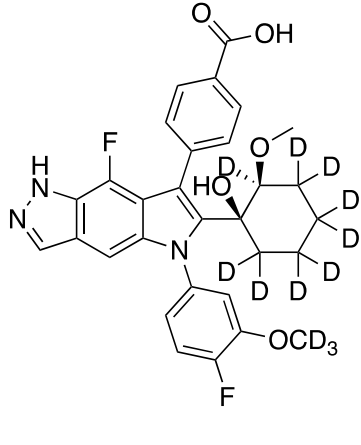
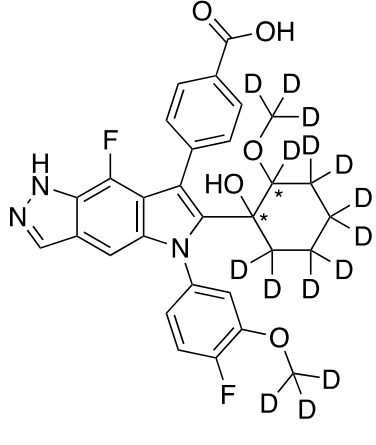
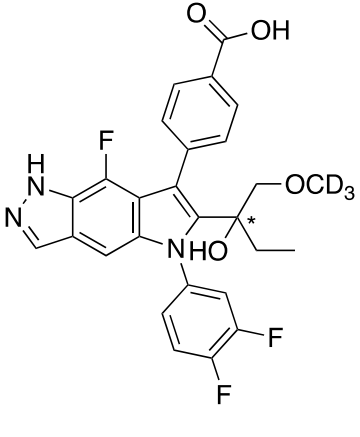
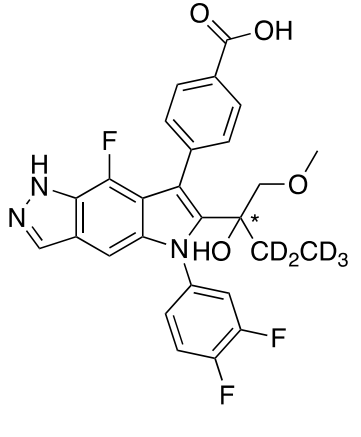
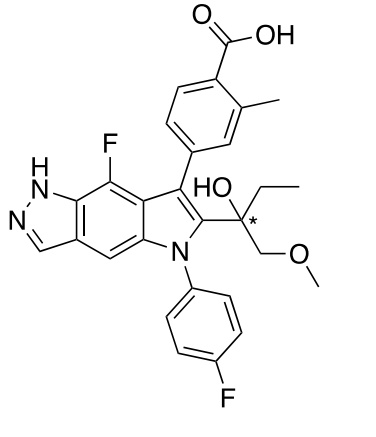
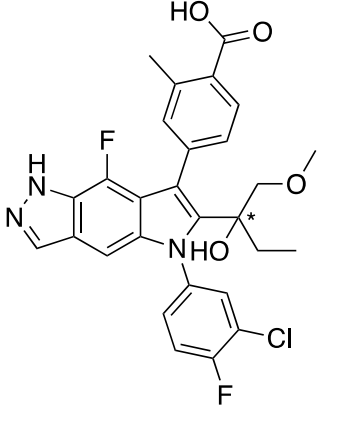
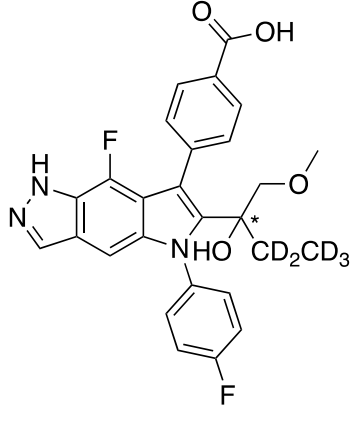
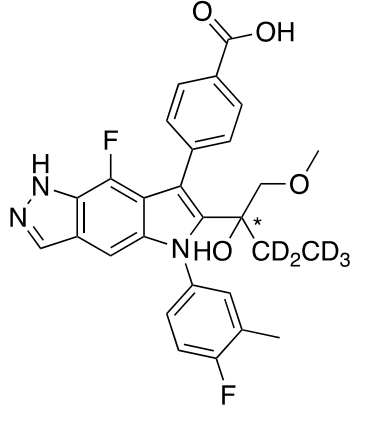


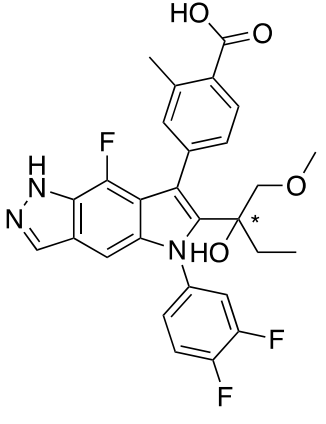
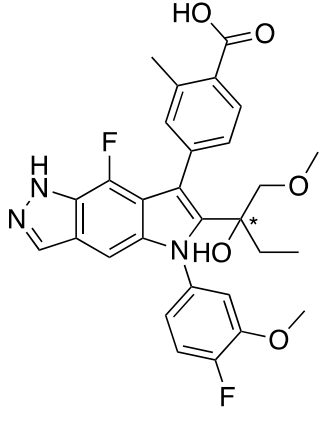
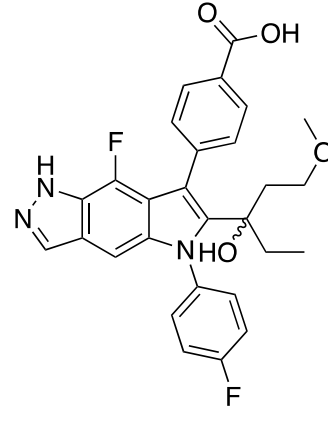
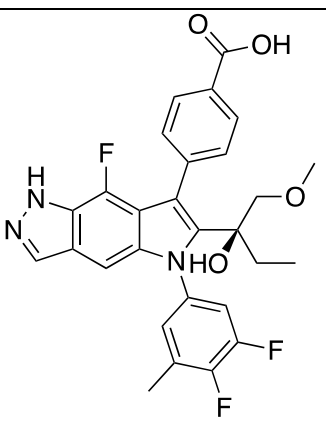
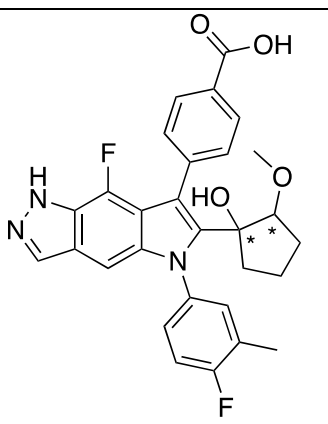
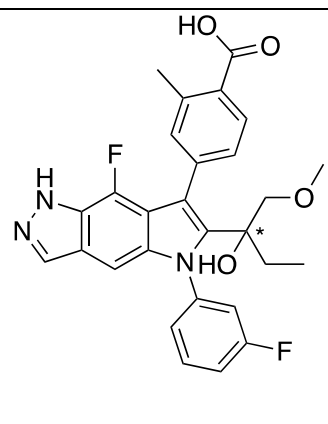
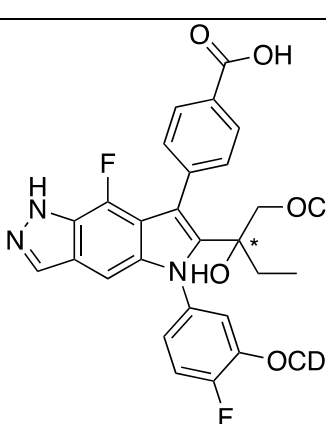
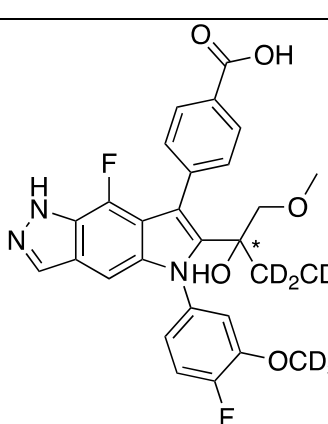
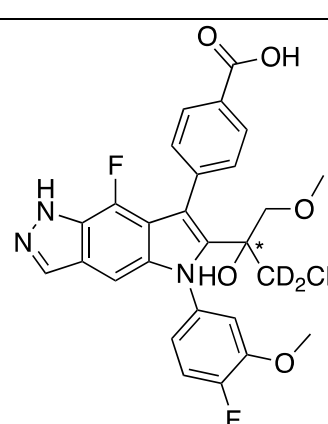
Los compuestos de la fórmula Ib, que incluyen compuestos de las fórmulas Ib-i e Ib-ii, tienen una dosis eficaz prevista inesperada y significativamente menor en humanos (calidad del compuesto) que los compuestos de la técnica previa que comparten este mismo andamiaje. En una modalidad, los compuestos de la fórmula Ib se seleccionan de los compuestos 6 a 57:

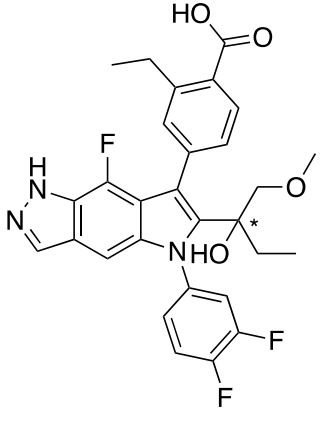
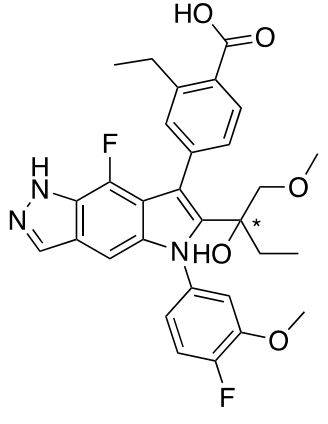
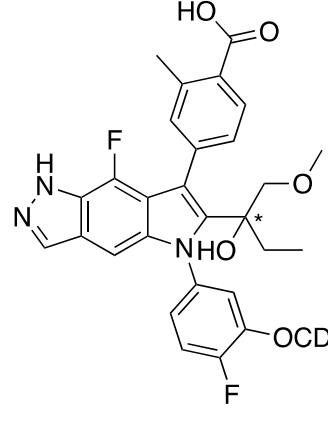
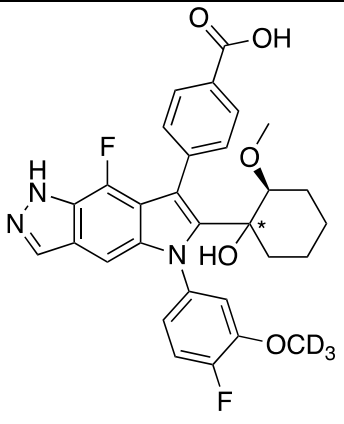
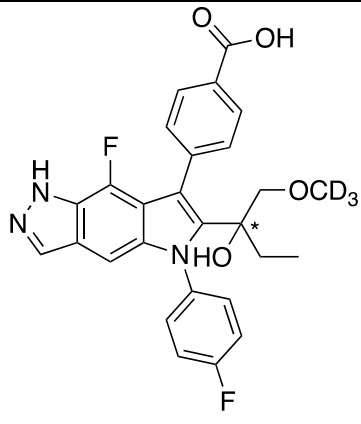
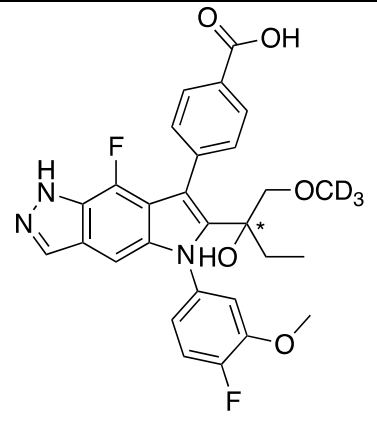
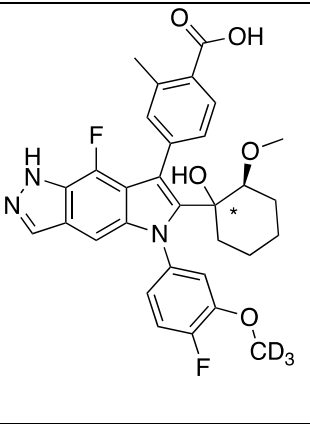
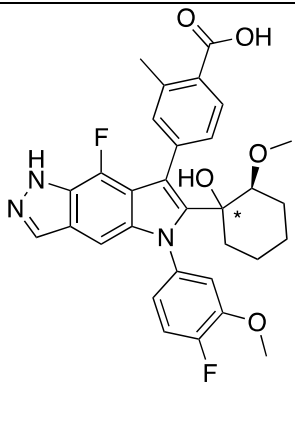
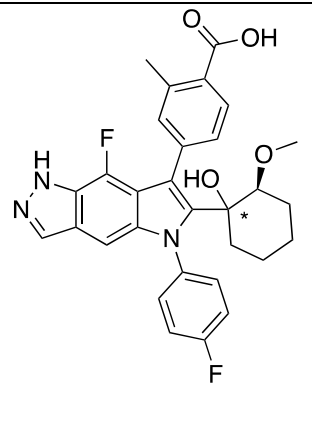
Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
		
Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11
		

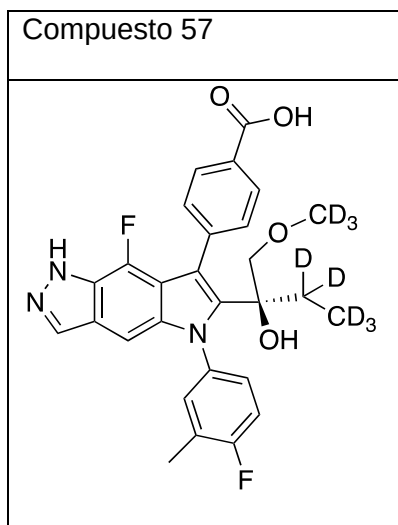
Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14
Compuesto 15	Compuesto 16	Compuesto 17
Compuesto 18	Compuesto 19	Compuesto 20

Compuesto 21	Compuesto 22	Compuesto 23
		
Compuesto 24	Compuesto 25	Compuesto 26
		
Compuesto 27	Compuesto 28	Compuesto 29
		

Compuesto 30	Compuesto 31	Compuesto 32
		
Compuesto 33	Compuesto 34	Compuesto 35
		
Compuesto 36	Compuesto 37	Compuesto 38
		

Compuesto 39	Compuesto 40	Compuesto 41
		
Compuesto 42	Compuesto 43	Compuesto 44
		
Compuesto 45	Compuesto 46	Compuesto 47
		

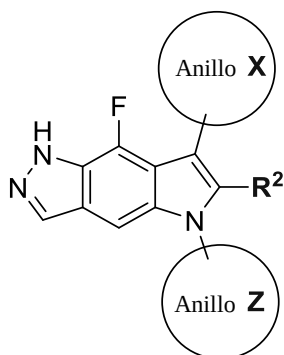
Compuesto 48	Compuesto 49	Compuesto 50
		
Compuesto 51	Compuesto 52	Compuesto 53
		
Compuesto 54	Compuesto 55	Compuesto 56
		



y también tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD. La fórmula Ib-i

5 abarca los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57 y tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados. La fórmula Ib-ii abarca los compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56 y tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales

10 farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados. Otro aspecto de la descripción proporciona compuestos de la fórmula Ic:

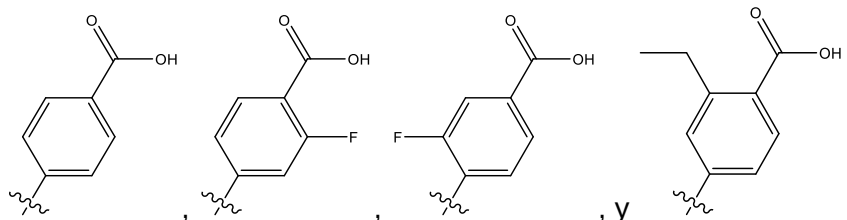


Fórmula Ic

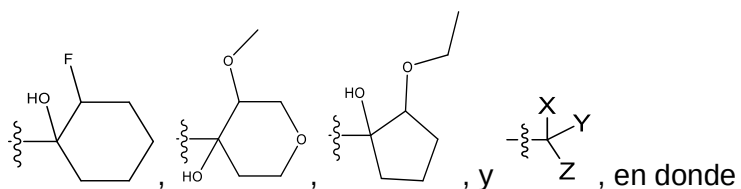
así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y

tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD, en donde:

El **Anillo X** se selecciona de:

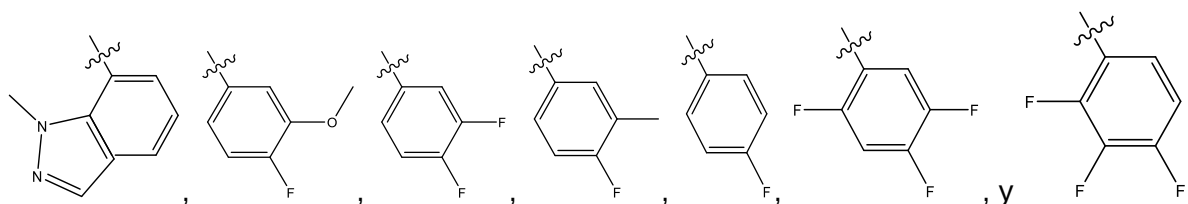


5 **R²** se selecciona de;



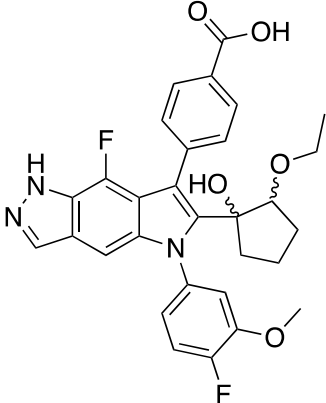
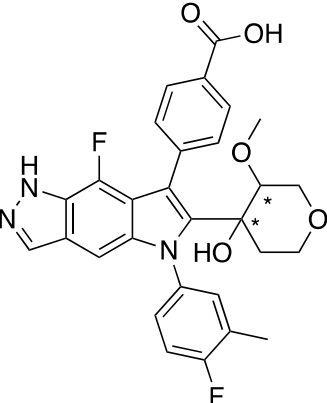
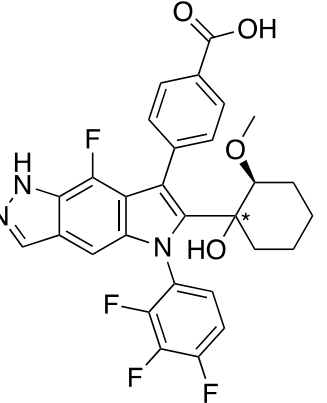
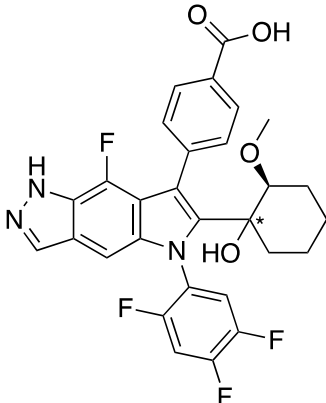
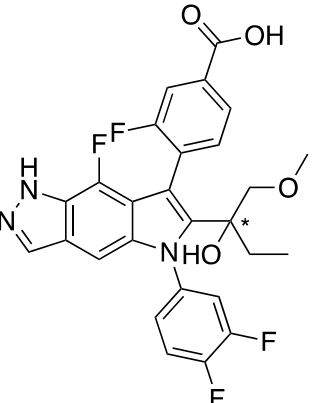
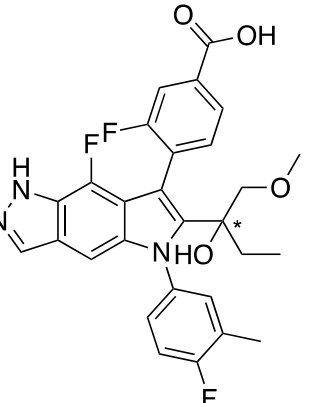
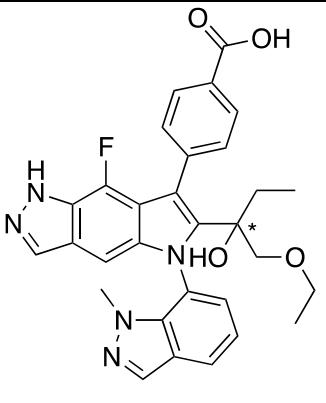
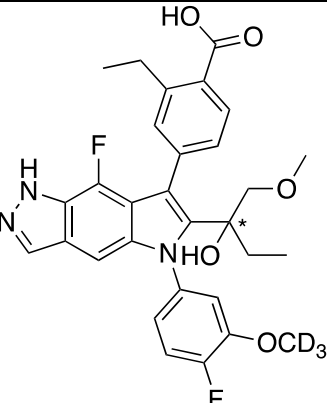
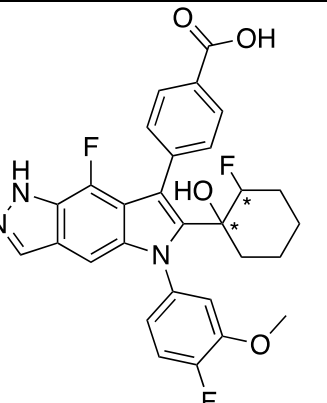
- uno de X, Y y Z es -OH;
- uno de X, Y y Z es -CH₂CH₃;
- y uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, y -CH₂OCH₂CH₃; y

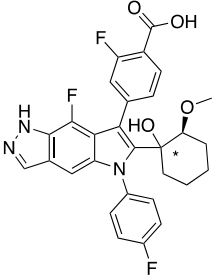
10 El **Anillo Z** se selecciona de



Los compuestos de la fórmula Ic tienen una dosis eficaz prevista inesperada y significativamente menor en humanos (calidad del compuesto) que los compuestos de la técnica previa que comparten este mismo andamiaje. En una modalidad, los compuestos de la

15 fórmula Ic se seleccionan de compuestos 58 a 67:

Compuesto 58	Compuesto 59	Compuesto 60
		
Compuesto 61	Compuesto 62	Compuesto 63
		
Compuesto 64	Compuesto 65	Compuesto 66
		

Compuesto 67	
	

y también tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados que pueden emplearse en el tratamiento de la AATD.

- 5 Los compuestos de la fórmula I, que incluyen compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii e Ic, son moduladores de la actividad de AAT. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados
- 10 tienen una EC_{50} de 0,10 μM o menos cuando se prueban en un análisis de la función de AAT, tal como, por ejemplo, la línea celular NL20-SI del ensayo MSD descrita en el ejemplo 6. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos
- 15 compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen una EC_{50} de 0,06 μM o menos cuando se prueban en un análisis de la función de AAT. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados
- 20 tienen una EC_{50} de 0,04 μM o menos cuando se prueban en un análisis de la función de AAT.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen una EC_{50} de 0,02 μ M o menos cuando se prueban en un análisis de la función de AAT.

En algunas modalidades, los compuestos de las fórmulas I y II, que incluyen compuestos de las fórmulas IIa y IIb, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen un valor de depuración de hepatocitos

no unida de 27 μ l/min/millón de células o menos cuando se prueban en un ensayo de depuración de hepatocitos humanos, tal como, por ejemplo, el ensayo de depuración de hepatocitos descrito en el ejemplo 6 a continuación. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y

compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen una depuración de hepatocitos no unida de 16 μ l/mil/millón de células o menos cuando se prueban en un ensayo de depuración de hepatocitos humanos. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen una depuración de hepatocitos no unida de 12 μ l/mil/millón de células o menos cuando se prueban en un ensayo de depuración de hepatocitos humanos.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de

aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen una puntuación de calidad del compuesto (potencia en un ensayo funcional de AAT multiplicado por depuración no unida) menor de 0,40. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados tienen una puntuación de calidad del compuesto menor de 0,30.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos tautómeros y compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados se proporcionan para su uso en el tratamiento de la AATD.

En un aspecto de la descripción, los compuestos de la fórmula Ia se seleccionan de los compuestos 1 a 5, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para su uso en el tratamiento de la AATD. Los compuestos de la fórmula Ib se

seleccionan de los compuestos 6 a 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para su uso en el tratamiento de la AATD. Los compuestos de la fórmula Ib-i se seleccionan de los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para su uso en el tratamiento de la AATD. Los compuestos de la fórmula Ib-ii se seleccionan de los compuestos 22 a 32, 43, 51, y 54 a 56, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para su uso en el tratamiento de la AATD. Los compuestos de la fórmula Ic se seleccionan de los

compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para su uso en el tratamiento de la AATD.

En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que

5 comprenden al menos un compuesto seleccionado de compuestos de la Fórmula Ia, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos
10 compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones, además, pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador.

En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que

comprenden al menos un compuesto seleccionado de compuestos de la fórmula Ib, tautómeros
15 de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los compuestos 6 a 57 (por ejemplo, compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57 y compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56), tautómeros de aquellos compuestos, derivados
20 deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones, además, pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador.

En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto seleccionado de compuestos de la fórmula Ib-i,

25 tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas

modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la

5 descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto seleccionado de compuestos de la fórmula Ib-ii, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56,

10 tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones, además, pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador.

En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que

15 comprenden al menos un compuesto seleccionado de compuestos de la fórmula Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos
20 compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Estas composiciones, además, pueden incluir al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar la AATD que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los

25 compuestos de la fórmula Ia, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos uno de tal compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar la AATD que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ib, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos uno de tal compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 6 a 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar la AATD que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ib-i, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos uno de tal compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar la AATD que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ib-ii, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos uno de tal compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 y 56, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para tratar la AATD que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos uno de tal compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ia, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto

seleccionado de los compuestos 1 a 5, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada. En algunas modalidades, el sujeto
5 que necesita tratamiento porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación SZ.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ib, tautómeros de
10 aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 6 a 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de
15 cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación SZ.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un
20 agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ib-i, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto
25 seleccionado de los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación SZ.

- 5 En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ib-ii, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones
- 10 separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada. En algunas modalidades, el
- 15 sujeto que necesita tratamiento porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación SZ.

- En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula Ic, tautómeros de
- 20 aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de
- 25 cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada. En algunas modalidades, el sujeto

que necesita tratamiento porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento porta la mutación SZ.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmulas I (que incluye de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic), tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas, en donde el agente activo adicional es la proteína alfa-1-antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos. En algunas

modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada, en donde el agente activo adicional es la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos.

En algunas modalidades, los métodos de tratamiento incluyen la administración de al menos un agente activo adicional al sujeto que lo necesita, ya sea en la misma composición farmacéutica que el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmulas I (que incluye de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic), tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, o como composiciones separadas, en donde el agente activo adicional es AAT recombinante. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57;

compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores con al menos un agente activo adicional ya sea en la misma composición farmacéutica o en una composición separada, en donde el agente activo adicional es AAT recombinante.

También se proporcionan métodos para modular la AAT, que comprende administrar a un

5 sujeto que lo necesita, al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula I (que incluye las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic), y tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las anteriores o una composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas

10 modalidades, los métodos para modular la AAT comprenden administrar al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o una composición farmacéutica

15 que comprende el al menos un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un compuesto de la fórmula I (que incluye las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic y tautómeros de estos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para su uso

20 en la terapia. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para su uso en la terapia.

25 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I (que incluye las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic y tautómeros de estos compuestos,

derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores) para su uso en la terapia. En algunas modalidades, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para su uso en la terapia.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La **Figura 1** muestra un difractograma de XRPD de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5.
- La **Figura 2** muestra un termograma TGA de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5.
- La **Figura 3** muestra un termograma DSC de la forma A de monohidrato en forma libre del
- 15 compuesto 5.
- La **Figura 4** muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5.
- La **Figura 5** muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5.
- 20 La **Figura 6** muestra un difractograma de XRPD de la forma A en forma libre del compuesto 5.
- La **Figura 7** muestra un termograma TGA de la forma A en forma libre del compuesto 5.
- La **Figura 8** muestra un termograma DSC de la forma A en forma libre del compuesto 5.
- La **Figura 9** muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A en forma libre del compuesto 5.
- 25 La **Figura 10** muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A en forma libre del compuesto 5.

La Figura 11 muestra un difractograma de XRPD de la forma B en forma libre del compuesto 5.

La Figura 12 muestra un termograma TGA de la forma B en forma libre del compuesto 5.

La Figura 13 muestra un termograma DSC de la forma B en forma libre del compuesto 5.

La Figura 14 muestra un difractograma de XRPD de la forma A de solvato NPA en forma libre
5 del compuesto 5.

La Figura 15 muestra un termograma TGA de la forma A de solvato NPA en forma libre del
compuesto 5.

La Figura 16 muestra un termograma DSC de la forma A de solvato NPA en forma libre del
compuesto 5.

10 **La Figura 17** muestra un difractograma de XRPD de la forma A de solvato EtOH en forma libre
del compuesto 5.

La Figura 18 muestra un termograma TGA de la forma A de solvato EtOH en forma libre del
compuesto 5.

La Figura 19 muestra un termograma DSC de la forma A de solvato EtOH en forma libre del
15 compuesto 5.

La Figura 20 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de solvato EtOH
en forma libre del compuesto 5.

La Figura 21 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de solvato EtOH
en forma libre del compuesto 5.

20 **La Figura 22** muestra un difractograma de XRPD de la forma A de solvato hidrato MeOH en
forma libre del compuesto 5.

La Figura 23 muestra un termograma TGA de la forma A de solvato hidrato MeOH en forma
libre del compuesto 5.

La Figura 24 muestra un termograma DSC de la forma A de solvato hidrato MeOH en forma
25 libre del compuesto 5.

La Figura 25 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de solvato

hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5.

La Figura 26 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5.

La Figura 27 muestra un difractograma de XRPD de la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5.

La Figura 28 muestra un termograma TGA de la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5.

La Figura 29 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5.

10 **La Figura 30** muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5.

La Figura 31 muestra un difractograma de XRPD de la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

15 **La Figura 32** muestra un termograma TGA de la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

La Figura 33 muestra un termograma DSC de la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

La Figura 34 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

20 **La Figura 35** muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

La Figura 36 muestra un difractograma de XRPD de la forma A en forma libre del compuesto 3.

La Figura 37 muestra un termograma TGA de la forma A en forma libre del compuesto 3.

La Figura 38 muestra un termograma DSC de la forma A en forma libre del compuesto 3.

25 **La Figura 39** muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A en forma libre del compuesto 3.

La Figura 40 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A en forma libre del compuesto 3.

La Figura 41 muestra un difractograma de XRPD de la forma B en forma libre del compuesto 3.

La Figura 42 muestra un termograma TGA de la forma B en forma libre del compuesto 3.

5 **La Figura 43** muestra un termograma DSC de la forma B en forma libre del compuesto 3.

La Figura 44 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma B en forma libre del compuesto 3.

La Figura 45 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma B en forma libre del compuesto 3.

10 **La Figura 46** muestra un difractograma de XRPD de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3.

La Figura 47 muestra un termograma TGA de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3.

15 **La Figura 48** muestra un termograma DSC de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3.

La Figura 49 muestra un difractograma de XRPD de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3.

La Figura 50 muestra un termograma TGA de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3.

20 **La Figura 51** muestra un termograma DSC de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3.

La Figura 52 muestra un difractograma de XRPD de la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3.

25 **La Figura 53** muestra un termograma TGA de la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3.

La Figura 54 muestra un termograma DSC de la forma C de hidrato en forma libre del

compuesto 3.

La Figura 55 muestra un difractograma de XRPD de la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

La Figura 56 muestra un termograma TGA de la forma A de solvato MTBE en forma libre del
5 compuesto 3.

La Figura 57 muestra un termograma DSC de la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

La Figura 58 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

10 **La Figura 59** muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

La Figura 60 muestra un difractograma de XRPD de la forma A en forma libre del compuesto 4.

La Figura 61 muestra un termograma TGA de la forma A en forma libre del compuesto 4.

La Figura 62 muestra un termograma DSC de la forma A en forma libre del compuesto 4.

15 **La Figura 63** muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A en forma libre del compuesto 4.

La Figura 64 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A en forma libre del compuesto 4.

La Figura 65 muestra un difractograma de XRPD de la forma B en forma libre del compuesto 4.

20 **La Figura 66** muestra un termograma TGA de la forma B en forma libre del compuesto 4.

La Figura 67 muestra un termograma DSC de la forma B en forma libre del compuesto 4.

La Figura 68 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma B en forma libre del compuesto 4.

La Figura 69 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma B en forma libre del
25 compuesto 4.

La Figura 70 muestra un difractograma de XRPD de la forma C en forma libre del compuesto 4.

La Figura 71 muestra un termograma TGA de la forma C en forma libre del compuesto 4.

La Figura 72 muestra un termograma DSC de la forma C en forma libre del compuesto 4.

La Figura 73 muestra un difractograma de XRPD de la forma D en forma libre del compuesto 4.

La Figura 74 muestra un termograma TGA de la forma D en forma libre del compuesto 4.

5 **La Figura 75** muestra un termograma DSC de la forma D en forma libre del compuesto 4.

La Figura 76 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma D en forma libre del compuesto 4.

La Figura 77 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma D en forma libre del compuesto 4.

10 **La Figura 78** muestra un difractograma de XRPD de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4.

La Figura 79 muestra un termograma TGA de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4.

La Figura 80 muestra un termograma DSC de la forma A de hidrato en forma libre del

15 compuesto 4.

La Figura 81 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4.

La Figura 82 muestra un espectro de RMN ^{19}F en estado sólido de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4.

20 **La Figura 83** muestra un difractograma de XRPD de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4.

La Figura 84 muestra un termograma TGA de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4.

La Figura 85 muestra un termograma DSC de la forma B de hidrato en forma libre del

25 compuesto 4.

La Figura 86 muestra un difractograma de XRPD de la forma C de hidrato en forma libre del

compuesto 4.

La Figura 87 muestra un termograma DSC de la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4.

5 I. Definiciones

El término "AAT" como se usa en la presente descripción significa alfa-1 antitripsina o una mutación de esta, lo que incluye, pero no se limita a, las mutaciones del gen AAT tales como mutaciones Z. Como se usa en la presente, "Z-AAT" significa mutantes de AAT que tienen la mutación Z.

10 Como se usa en la presente, "mutaciones" puede referirse a mutaciones en el gen *SERPINA1* (el gen que codifica la AAT) o el efecto de las alteraciones en la secuencia del gen sobre la proteína AAT. Una "mutación génica *SERPINA1*" se refiere a una mutación en el gen *SERPINA1* y una "mutación de la proteína AAT" se refiere a una mutación que da como resultado una alteración en la secuencia de aminoácidos de la proteína AAT. Un defecto o
15 mutación genética, o un cambio en los nucleótidos de un gen en general, dan como resultado una mutación en la proteína AAT traducida a partir de ese gen.

Como se usa en la presente, un paciente que es "homocigoto" para una mutación genética particular tiene la misma mutación en cada alelo.

Como se usa en la presente, un paciente que tiene el genotipo *PiZZ* es un paciente que es
20 homocigoto para la mutación Z en la proteína AAT.

El término "AATD", como se usa en la presente, significa deficiencia de alfa-1 antitripsina, que es un trastorno genético caracterizado por bajos niveles circulantes de AAT.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta descripción, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a menos que se indique de
25 otra forma como una colección de estereoisómeros (por ejemplo, una colección de racematos, una colección de estereoisómeros cis/trans, o una colección de estereoisómeros (*E*) y (*Z*)),

excepto que puede existir variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas.

Por lo tanto, será claro para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las

5 posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta descripción dependerá de varios factores, lo que incluye la pureza isotópica de los reactivos usados para fabricar el compuesto y la eficiencia de la incorporación de isótopos en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total
10 será inferior al 49,9 % del compuesto. En otras modalidades, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será inferior al 47,5 %, inferior al 40 %, inferior al 32,5 %, inferior al 25 %, inferior al 17,5 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 3 %, inferior al 1 % o inferior al 0,5 % del compuesto.

Los compuestos de la descripción pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

15 sustituyentes. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otra forma, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición
20 sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente elegido de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta descripción son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

25 El término "isotopólogo" se refiere a una especie en la que la estructura química difiere de un compuesto específico de esta descripción solo en la composición isotópica de este.

Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta descripción.

A menos que se indique de otra forma, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir todas las formas isoméricas de la estructura, por ejemplo, mezclas racémicas, isómeros cis/trans, isómeros geométricos (o conformacionales), tales como isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*) e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por lo tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

El término "tautómero", como se usa en la presente, se refiere a uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio y se intercambian fácilmente por migración de un átomo o grupo dentro de la molécula.

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

Se apreciará que determinados compuestos de esta invención pueden existir como estereoisómeros o enantiómeros separados y/o mezclas de estos estereoisómeros o

enantiómeros. Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un enlace de "cuña" ($\blacktriangleright$) o "cabeza de flecha" ($\blacktriangleright$) a un átomo estereogénico indica un centro quiral de estereoquímica absoluta conocida (es decir, un estereoisómero). Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un enlace "ondulado" ($\sim$) a un átomo estereogénico indica que el compuesto se aisló como una mezcla de isómeros (por ejemplo, una mezcla de syn y/o antiisómeros o una mezcla racémica).

Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un enlace “ondulado” () a un carbono con doble enlace indica una mezcla de isómeros *E/Z*. Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un  enlace (“directo”) a un átomo estereogénico indica dónde hay una mezcla (por ejemplo, un racemato o

5 enriquecimiento). Como se usa en la presente, dos  enlaces (“directos”) a un carbono con doble enlace indica que el doble enlace posee la estereoquímica *E/Z* como se dibuja. Cuando se desconoce la estereoquímica relativa de un estereocentro dado, no se proporciona un designador estereoquímico. En algunos casos, se conoce la configuración absoluta de algunos estereocentros, mientras que solo se conoce la configuración relativa de los otros

10 estereocentros. En estos casos, los designadores estereoquímicos asociados con los estereocentros de la configuración absoluta conocida se marcan con un asterisco (*), por ejemplo, (*R**)- y (*S**)-, mientras que los designadores estereoquímicos asociados con los estereocentros de la configuración absoluta desconocida no están tan marcados. Los designadores estereoquímicos no marcados asociados con los estereocentros de configuración

15 absoluta desconocida reflejan la estereoquímica relativa de esos estereocentros con respecto a otros estereocentros de configuración absoluta desconocida, pero no reflejan necesariamente la estereoquímica relativa con respecto a los estereocentros de configuración absoluta conocida.

Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un  (una línea “ondulada” perpendicular a un enlace “directo” al grupo “A”) indica que el grupo “A” es un

20 sustituyente cuyo punto de unión está al final del enlace que termina en la línea “ondulada”.

Como se usa en la presente descripción, el prefijo “*rac*-”, cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a una mezcla racémica del compuesto.

Como se usa en la presente descripción, el prefijo “*rel*-”, cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a un único enantiómero de configuración absoluta desconocida. En

25 un compuesto que contiene el prefijo “*rel*-”, los designadores (*R*)- y (*S*)- en el nombre químico

A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también incluyen todas las formas isoméricas de la estructura, por ejemplo, geométrica (o conformacional), tal como isómeros de doble enlace (*Z*) y (*E*), e isómeros conformacionales (*Z*) y (*E*). Por tanto, las mezclas geométricas y conformacionales de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

Como se usa en la presente descripción, un “derivado deuterado” se refiere a un compuesto con la misma estructura química que el compuesto de referencia, pero con uno o más átomos de hidrógeno remplazados por un átomo de deuterio, representado como “H²” o “D”. Por

ejemplo, un grupo metilo deuterado puede representarse como -CD₃, , o . Se

reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado en dependencia del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. La concentración de isótopos de hidrógeno estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los derivados deuterados descritos en la presente descripción. Por lo tanto, a menos que se indique de cualquier otra manera, cuando se hace una referencia a un “derivado deuterado” de un compuesto de la descripción, al menos un hidrógeno se reemplaza con deuterio muy por encima de su abundancia isotópica natural (que es típicamente aproximadamente 0,015 %). En algunas modalidades, los derivados deuterados de las descripción tienen un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada deuterio designado), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio o al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio).

Como se usa en la presente descripción, el término “factor de enriquecimiento isotópico” significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo indicado.

El término “alquilo”, como se usa en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo de cadena recta (es decir, lineal o no ramificada) o ramificada, sustituida o no

5 sustituida que está completamente saturada o puede contener una o más unidades de saturación, sin ser completamente aromática. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alquilo contienen 1-12 átomos de carbono del alquilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras
10 modalidades, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono del alquilo, en otras modalidades los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono del alquilo, y en aún otras modalidades los grupos alquilo contienen 1-3 átomos de carbono del alquilo y 1-2 átomos de carbono del alquilo.

El término “heteroalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a grupos alifáticos
15 en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente con uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos y ramificados o no ramificados.

El término “alquenilo”, como se usa en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo de cadena recta (es decir, lineal o no ramificada), ramificada, sustituida o no
20 sustituida que contiene uno o más enlaces dobles de carbono a carbono.

Los términos “cicloalquilo”, “alquilo cíclico”, “carbociclilo” y “carbociclo” se refieren a un hidrocarburo C_{3-9} monocíclico fusionado, espirocíclico, o con puente o un hidrocarburo C_{8-14} bicíclico o tricíclico fusionado, espirocíclico o con puente, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es totalmente aromático, en
25 donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-9 miembros.

Típicamente, un cicloalquilo está completamente saturado, mientras que un carbociclilo puede

contener una o más unidades de insaturación, pero no es aromático. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo o carbociclo contiene 3 a 12 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo o carbociclo contiene 3 a 8 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo o carbociclo contiene 3 a 6 átomos de carbono.

- 5 El término “heterociclo”, “heterociclilo” o “heterocíclico”, como se usa en la presente descripción, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos fusionados, espirocíclicos o con puente no aromáticos en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo. En algunas modalidades, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo” o “heterocíclico” tiene 3 a 14 miembros del anillo en los que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado
- 10 independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y silicio y cada anillo en el sistema contiene 3 a 9 miembros del anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo contiene 3 a 12 átomos miembros del anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo contiene 3 a 8 átomos miembros del anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo contiene 3 a 6 átomos miembros del anillo.
- 15 El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (lo que incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).
- 20 El término “alcoxi” como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en donde un carbono del grupo alquilo se reemplaza con un átomo de oxígeno (“alcoxi”), respectivamente, siempre y cuando el átomo de oxígeno se una entre dos átomos de carbono. Un “alcoxi cíclico” se refiere a un hidrocarburo monocíclico, fusionado, espirocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, tricíclico o tricíclico con puente que contiene al
- 25 menos un grupo alcoxi, pero no es aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi

cíclicos incluyen tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, y oxepanilo.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan un alquilo o alcoxi, según sea el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" o significa F, Cl, Br, o

- 5 I. En algunas modalidades, el halógeno se selecciona de F, Cl, y Br. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2-$ o perhaloalquilo, tales como $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Como se usa en la presente descripción, " $=\text{O}$ " se refiere a un grupo oxo.

Como se usa en la presente, un grupo "ciano" o "nitrilo" se refiere a $-\text{C}\equiv\text{N}$.

Como se usa en la presente, un grupo "hidroxi" se refiere a $-\text{OH}$.

- 10 Como se usa en la presente, "grupos aromáticos" o "anillos aromáticos" se refieren a grupos químicos que contienen sistemas de anillos planos, conjugados con orbitales de electrones pi deslocalizados compuestos por electrones de orbitales p $[4n+2]$, en donde n es un número entero que varía de 0 a 6. Los ejemplos de grupos aromáticos no limitantes incluyen grupos arilo y heteroarilo.

- 15 El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. En algunas modalidades, un arilo contiene 6 o 10 átomos de carbono. Un ejemplo no limitante de un grupo arilo es un anillo fenilo.

- 20 El término "heteroarilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 10 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 6 o 10 átomos de anillo.

- 25 Los ejemplos de grupos protectores útiles para los grupos que contienen nitrógeno, tales como grupos amina, incluyen, por ejemplo, carbamato de t-butilo (Boc), bencilo (Bn), tetrahidropiraniilo

(THP), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc) carbamato de bencilo (Cbz), acetamida, trifluoroacetamida, trifenilmetilamina, bencilidenamina y p-toluenosulfonamida. Los métodos para añadir (un proceso generalmente denominado "proteger") y eliminar (proceso generalmente denominado "desproteger") tales grupos protectores de amina se conocen bien en la técnica y están disponibles, por ejemplo, en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, que se incorpora a la presente como referencia en su totalidad y en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999).

Los ejemplos de solventes adecuados que pueden usarse en esta descripción incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol (MeOH), etanol (EtOH), diclorometano o "cloruro de metileno" (CH_2Cl_2), tolueno, acetonitrilo (MeCN), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), heptanos, acetato de isopropilo (IPAc), acetato de *terc*-butilo (*t*-BuOAc), alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (2-Me THF), metiletilcetona (MEK), *terc*-butanol, éter dietílico (Et_2O), metil-*terc*-butil éter (MTBE), 1,4-dioxano y *N*-metilpirrolidona (NMP).

Los ejemplos de bases adecuadas que pueden usarse en esta descripción incluyen, pero sin limitarse a, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), *terc*-butóxido de potasio (KOtBu), carbonato de potasio (K_2CO_3), *N*-metilmorfolina (NMM), trietilamina (Et_3N ; TEA), diisopropil-etil amina (*i*-Pr₂EtN; DIPEA), piridina, hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de litio (LiOH) y metóxido de sodio (NaOMe; NaOCH₃).

La descripción incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Una sal de un compuesto de la descripción se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a un

componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta

alérgica y similares indebidos y están en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las

5 descritas en S. M. Berge y otros, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como también ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido

10 ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como también ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por

15 lo tanto, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato,

20 metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En algunas modalidades, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico y las

25 formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta descripción también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos, no limitantes adecuados, de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de besilato y glucosamina.

Como se usa en la presente, la expresión “forma sólida farmacéuticamente aceptable” se refiere a una forma sólida del compuesto de referencia de esta descripción, en donde la forma sólida (por ejemplo, forma libre cristalina, sal cristalina, solvato de sal cristalina, hidrato de sal cristalina y forma amorfa) del compuesto de referencia de esta descripción no es tóxica y es adecuada para su uso en composiciones farmacéuticas.

Como se usa en la presente, el término “amorfo” se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente vidrios o líquidos sobreenfriados en los que las moléculas están dispuestas de manera aleatoria de modo que no hay una disposición bien definida, por ejemplo, empaquetamiento molecular, y ningún intervalo de largo alcance. Los sólidos amorfos son generalmente muy isotrópicos, es decir, exhiben propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. En su lugar, típicamente exhiben una temperatura de transición vítrea que marca una transición del estado amorfo vítreo al estado amorfo líquido superenfriado al calentar. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene pico(s) cristalino(s) característico(s) definido(s) en su patrón de difracción de energía de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según se determina mediante XRPD). En cambio, uno o varios picos amplios

(por ejemplo, halos) aparecen en su patrón de XRPD. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Ver, el documento US 2004/0006237 para una comparación de XRPD de un material amorfo y material cristalino. En algunas modalidades, un material sólido puede comprender un compuesto amorfo y el material puede, por ejemplo, caracterizarse por la falta de pico(s) cristalino(s) característico(s) afilado(s) en su espectro XRPD (es decir, el material no es cristalino, pero es amorfo, según se determina mediante XRPD). Por el contrario, se observan uno o varios picos amplios (por ejemplo, halos) pueden aparecer en el patrón de XRPD del material. Ver US 2004/0006237 para una comparación representativa de XRPD de un material amorfo y material cristalino. Un material sólido, que comprende un compuesto amorfo, puede caracterizarse, por ejemplo, por un intervalo de temperatura más amplio para la fusión del material sólido, en comparación con el intervalo para la fusión de un sólido cristalino puro. También pueden usarse otras técnicas, tales como, por ejemplo, RMN en estado sólido, para caracterizar las formas cristalinas o amorfas.

Como se usa en la presente, las expresiones “forma de cristal”, “forma cristalina” y “Forma” se refieren indistintamente a una estructura de cristal (o polimorfo) que tiene una disposición del empaquetamiento molecular particular en la red de cristal. Las formas cristalinas pueden identificarse y distinguirse entre sí por una o más técnicas de caracterización que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X de cristal único y resonancia magnética nuclear de estado sólido (por ejemplo, ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N , y ^{31}P SSNMR). Por consiguiente, como se usa en la presente, los términos "Forma A cristalina en forma libre del compuesto 5" y "Forma A cristalina de solvato NPA en forma libre del compuesto 5" hace referencia a formas cristalinas únicas que pueden identificarse y distinguirse entre sí mediante una o más técnicas de caracterización, que incluyen, por ejemplo, XRPD, difracción de rayos X monocristal y ^{13}C SSNMR. En algunas modalidades, las nuevas formas cristalinas se caracterizan mediante un difractograma de rayos X de polvo que tiene una o más señales en uno o más valores especificados de grados dos zeta ($^{\circ}2\theta$).

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

Como se usa en la presente, la expresión “forma pura” se refiere a una versión en forma libre sin solvatar y no hidratada de un compuesto en el estado sólido.

Como se usa en la presente, el término “solvato” se refiere a una forma de cristal que comprende una o más moléculas de un compuesto de la presente descripción e, incorporadas en la red cristalina, una o más moléculas de un solvente o solventes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Cuando el solvente es agua, el solvato se denomina un “hidrato”. Un “solvato hidrato” se refiere a una forma sólida que se ha determinado científicamente que contiene tanto disolvente como agua, pero que aún no se puede confirmar si el disolvente y el agua están dentro de una red cristalina o muchos.

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

Como se usa en la presente, el término “sustancialmente amorfo” se refiere a un material sólido que tiene poco o ningún orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos del 15 % de cristalinidad (por ejemplo,

menos del 10 % de cristalinidad, menos del 5 % de cristalinidad o menos del 2 % de cristalinidad). También se observa que la expresión “sustancialmente amorfo” incluye el descriptor “amorfo”, que se refiere a materiales que no tienen cristalinidad (0 %).

Como se usa en la presente, la expresión "sustancialmente cristalino" se refiere a un material

5 sólido que tiene pocas o ninguna molécula amorfa. Por ejemplo, los materiales sustancialmente cristalinos tienen menos del 15 % de moléculas amorfas (por ejemplo, menos del 10 % de moléculas amorfas, menos del 5 % de moléculas amorfas o menos del 2 % de moléculas amorfas). También se observa que la expresión “sustancialmente cristalino” incluye el descriptor “cristalino”, que se refiere a materiales que son de forma 100 % cristalina.

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

15 cuando representa una cantidad en peso igual o superior al 99 % de la suma de todas la(s) forma(s) sólida(s) en una muestra.

Como se usa en la presente, el término “condiciones ambientales” significa temperatura ambiente, condición de aire libre y condición de humedad no controlada. Como se usa en la

20 presente descripción, los términos “temperatura ambiente” o “temperatura ambiental” significa 15 °C a 30 °C.

Como se usa en la presente, las expresiones “difractograma de rayos X de polvo”, “patrón de difracción de rayos X de polvo”, “patrón de XRPD”, “espectro de XRPD” se refieren indistintamente a un patrón obtenido experimentalmente que grafica las posiciones de la señal

25 (en la abscisa) frente a las intensidades de la señal (en la ordenada).

Una “señal” o “pico”, como se usa en la presente, se refiere a un punto en el patrón de XRPD donde la intensidad según se mide en los recuentos está en un máximo local. Un pico de XRPD se identifica por su valor angular medido en grados 2θ ($^{\circ} 2\theta$), representado en la abscisa de un difractograma de rayos X en polvo, que puede expresarse, por ejemplo, como “una señal a ...

5 grados dos-zeta”, “una señal a [un] valor(es) dos-zeta de ...” y/o “una señal al menos ... valor(es) dos-zeta seleccionados de ...”.

La repetibilidad de los valores angulares medidos está en el intervalo de $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$, es decir, el valor angular puede estar en el valor angular mencionado $+ 0,2$ grados dos zeta, el valor angular $- 0,2$ grados dos zeta o cualquier valor entre aquellos dos puntos finales (valor angular $+0,2$ grados dos zeta y valor angular $-0,2$ grados dos zeta).

Un experto en la técnica reconocería que una o más señales (o picos) en un patrón de XRPD pueden superponerse y pueden, por ejemplo, no ser evidentes a simple vista. De hecho, un experto en la técnica reconocería que algunos métodos reconocidos en la técnica son capaces y adecuados para determinar si existe una señal en un patrón, tal como el refinamiento de

15 Rietveld.

Los términos “intensidades de señal” e “intensidades del pico” se refieren indistintamente a intensidades de señal relativas dentro de un difractograma de rayos X de polvo dado. Los factores que pueden afectar las intensidades de señal relativa o del pico incluyen el grosor de la muestra y la orientación preferida (por ejemplo, las partículas cristalinas no están distribuidas al

20 azar).

Como se usa en la presente, un difractograma de rayos X de polvo es “sustancialmente similar al de una Figura [una particular]” cuando al menos 90 %, tal como al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de las señales en los dos difractogramas se solapan. Al determinar la “similitud sustancial”, un experto en la técnica comprenderá que puede existir variación en las

25 intensidades y/o posiciones de la señal en los difractogramas de XRPD incluso para la misma forma cristalina. Por tanto, los expertos en la técnica comprenderán que los valores máximos de

la señal en los difractogramas de XRPD (en grados dos zeta) generalmente significan que el valor se identifica como $\pm 0,2$ grados dos zeta del valor informado, una variación reconocida en la técnica.

Como se usa en la presente, el término “TGA” se refiere al análisis termogravimétrico y

5 “TGA/DSC” se refiere al análisis termogravimétrico y a la calorimetría diferencial de barrido.

Como se usa en la presente, el término “DSC” se refiere al método analítico de calorimetría diferencial de barrido.

Como se usa en la presente descripción, el término “solvente” se refiere a cualquier líquido en el que el producto es al menos parcialmente soluble (solubilidad del producto >1 g/L).

10 Como se usa en la presente descripción, el término “temperatura de transición vítrea” o “T_g” se refiere a la temperatura por encima de la cual un sólido amorfo “vítrea” duro y frágil se vuelve viscoso o gomoso.

Como se usa en la presente, las expresiones “temperatura de fusión”, “punto de fusión” y “T_m” hacen referencia a la temperatura en la cual el estado sólido y líquido están en equilibrio.

15 Como se usa en la presente descripción, el término “calidad del compuesto” se refiere a la potencia de un compuesto multiplicado (x) por la depuración no unida del compuesto medido usando los ensayos descritos en el ejemplo 6.

Los términos “depuración no unida” se refieren a la depuración intrínseca no unida (CL_{int} no unida) en hepatocitos, la depuración intrínseca que tendría un fármaco en ausencia de unión a
20 proteínas. CL_{int} no unida = CL_{int, hep}/fu_{hep}, donde CL_{int, hep} es la depuración intrínseca en hepatocitos y fu_{hep} es la fracción no unida en hepatocitos.

“Exposición múltiple” como se usa en la presente descripción, se refiere a una evaluación de la exposición relativa a compuestos en estudios toxicológicos. El cálculo de un múltiplo de exposición se logra comparando la exposición (AUC) alcanzada en una especie de toxicología
25 con relación a la exposición eficaz objetivo en estado estacionario (AUC_{ss}). El múltiplo de exposición más grande proporciona la oportunidad de explorar dosis más altas con relación a la

concentración eficaz en el desarrollo clínico. Sin embargo, la exposición que da lugar a un resultado toxicológico adverso es impredecible.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente y se refieren a un animal, lo que incluye un ser humano.

- 5 Los términos “dosis efectiva”, “cantidad efectiva”, “dosis terapéuticamente efectiva”, y “cantidad terapéuticamente efectiva” se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a esa cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado para el cual se administra (por ejemplo, mejora en la AATD o un síntoma de AATD, disminución de la gravedad de la AATD o un síntoma de AATD, y/o reducción de la tasa de aparición o incidencia de la AATD). La
- 10 cantidad exacta de una dosis efectiva dependerá del propósito del tratamiento y podrá determinarse por un experto en la técnica mediante el uso de técnicas conocidas (ver, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding). Como se usa en la presente descripción, el término “tratamiento y sus cognados (por ejemplo, “tratar”, “que trata”) se refiere a mejorar la AATD o sus síntomas en un sujeto, retrasar la
- 15 aparición de la AATD o sus síntomas en un sujeto, o disminuir la gravedad de la AATD o sus síntomas en un sujeto. “Tratamiento” y sus relacionados como se usa en la presente, incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: mejora de la función del hígado y/o del bazo, disminución de la ictericia, mejora de la función pulmonar, disminución de las enfermedades pulmonares y/o exacerbaciones pulmonares (por ejemplo, enfisema), disminución de la enfermedad de la piel
- 20 (por ejemplo, paniculitis necrosante), aumento del crecimiento en los niños, mejora del apetito y reducción de la fatiga. Las mejoras o la disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con los métodos y las técnicas conocidas en la técnica o desarrollados subsecuentemente.

- Los términos “aproximadamente” y “alrededor de”, cuando se usan en relación con
- 25 temperaturas, picos, señales dosis, cantidades, o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, incluyen el valor de una temperatura, pico, señal,

dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificado o un intervalo de la dosis, cantidad, o porcentaje en peso que se reconoce por un experto en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la temperatura, pico, señal, dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificado. Típicamente, el término “aproximadamente” se refiere a una
5 variación de hasta 10 %, hasta 5 % o hasta 2 % de un valor indicado.

Los compuestos de la Fórmula I, que incluye compuestos de la Fórmula Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede administrarse una vez al día, dos veces al día o tres veces al día para el tratamiento de la
10 AATD. En algunas modalidades, el uno o más compuestos se seleccionan de los compuestos 1 a 67 (por ejemplo, compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, al
15 menos un compuesto elegido de compuestos de la fórmula I, que incluyen compuestos de la fórmula Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii e Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administran una vez al día. En algunas modalidades, un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 67 (por ejemplo, compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50,
20 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67), tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto seleccionado de compuestos de la fórmula I, que incluyen compuestos de la fórmula Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii e Ic, tautómeros de aquellos compuestos,
25 derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administran dos veces al día. En algunas

modalidades, un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 67 (por ejemplo, compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67), tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

5 anteriores se administra dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de la fórmula I, que incluyen compuestos de la fórmula Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii e Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administran tres veces al día. En algunas modalidades, un compuesto seleccionado de los

10 compuestos 1 a 67 (por ejemplo, compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67), tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra tres veces al día.

Uno o más de los compuestos cualquiera de la fórmula I, que incluye compuestos de la fórmula
15 Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii e Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores pueden administrarse en combinación con la terapia de aumento de AAT o terapia de reemplazo de AAT para el tratamiento de AATD. En algunas modalidades, el uno cualquiera o más compuestos se seleccionan de los compuestos 1 a 67 (por ejemplo, compuestos 1 a 5;
20 compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57; compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67), tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Como se usa en la presente, “terapia de aumento de AAT” se refiere al uso de la proteína alfa-1
25 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos para incrementar

(aumentar) los niveles de alfa-1 antitripsina circulantes en la sangre. “Terapia de reemplazo de AAT” se refiere a la administración de AAT recombinante.

En algunas modalidades, 5 mg a 1000 mg, 10 mg a 1500 mg, 100 mg a 1800 mg, 100 mg a 500 mg, 200 mg a 600 mg, 200 mg a 800 mg, 400 mg a 2000 mg, 400 mg a 2500 mg o 400 mg a

600 mg de un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de la fórmula Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii e Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos o

tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, 5 mg a 1000 mg,

10 mg a 1500 mg, 100 mg a 1800 mg, 100 mg a 500 mg, 200 mg a 600 mg, 200 mg a 800 mg,

400 mg a 2000 mg o 400 mg a 600 mg de un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 67 (por ejemplo, compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57;

compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67), se administran una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

Un experto en la técnica reconocería que, cuando se describe una cantidad de un compuesto,

la cantidad relevante de una forma de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es una cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Se observa que las cantidades descritas de los compuestos, tautómeros, derivados deuterados y sales

farmacéuticamente aceptables se basan en la forma de base libre del compuesto de referencia.

Por ejemplo, “10 mg de al menos un compuesto elegido entre los compuestos de las fórmulas

Ia, Ib o Ic y sales farmacéuticamente aceptables de estos” incluye 10 mg de un compuesto de las fórmulas Ia, Ib o Ic y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable de los

compuestos de las fórmulas Ia, Ib o Ic equivalente a 10 mg de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib o Ic.

Debe entenderse que las referencias en la presente descripción a métodos de tratamiento (p.

ej., métodos para tratar AATD) que usan uno o más compuestos (p. ej., compuestos de la

fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, así como tautómeros de

aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos) también deben interpretarse como referencias a:

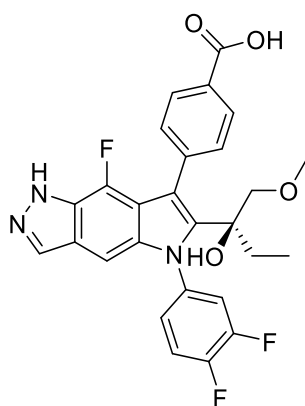
- uno o más compuestos (p. ej., compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos) para su uso en métodos de tratamiento, p. ej., AATD; y/o

- el uso de uno o más compuestos (p. ej., compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, así como tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos) en la fabricación de un medicamento para tratar, p. ej., AATD.

II. Formas sólidas de compuestos con valores de calidad de compuestos mejorados

Las modalidades ilustrativas no limitantes de la descripción incluyen:

1. Forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 5).

2. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

3. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

5 4. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por señales XRPD a $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10 5. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15 6. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

20 7. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y
25 $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

8. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

9. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

11. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por (a) señales XRPD a $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,8 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

12. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 3,3 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 160 °C.

13. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 141 °C, y 163 °C.

5 14. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un CPMAS ¹³C que tiene una o más señales seleccionadas de $140,9 \pm 0,2$ ppm, $131,0 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $124,8 \pm 0,2$ ppm, $59,6 \pm 0,2$ ppm, y $7,6 \pm 0,2$ ppm.

10 15. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un CPMAS ¹³C que tiene dos o más señales seleccionadas de $140,9 \pm 0,2$ ppm, $131,0 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $124,8 \pm 0,2$ ppm, $59,6 \pm 0,2$ ppm, y $7,6 \pm 0,2$ ppm.

15 16. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un CPMAS ¹³C que tiene tres o más señales seleccionadas de $140,9 \pm 0,2$ ppm, $131,0 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $124,8 \pm 0,2$ ppm, $59,6 \pm 0,2$ ppm, y $7,6 \pm 0,2$ ppm.

20 17. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un CPMAS ¹³C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $140,9 \pm 0,2$ ppm, $131,0 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $124,8 \pm 0,2$ ppm, $59,6 \pm 0,2$ ppm, y $7,6 \pm 0,2$ ppm.

18. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un CPMAS ¹³C que tiene cinco o más señales seleccionadas de $140,9 \pm 0,2$ ppm, $131,0 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $124,8 \pm 0,2$ ppm, $59,6 \pm 0,2$ ppm, y $7,6 \pm 0,2$ ppm.

25 19. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un CPMAS ¹³C que tiene

señales a $140,9 \pm 0,2$ ppm, $131,0 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $124,8 \pm 0,2$ ppm, $59,6 \pm 0,2$ ppm, y $7,6 \pm 0,2$ ppm.

20. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o más señales seleccionadas de $-134,4 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $-143,5 \pm 0,2$ ppm, y -
5 $146,8 \pm 0,2$ ppm.

21. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o más señales seleccionadas de $-134,4 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $-143,5 \pm 0,2$ ppm, y -
10 $146,8 \pm 0,2$ ppm.

22. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o más señales seleccionadas de $-134,4 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $-143,5 \pm 0,2$ ppm, y -
15 $146,8 \pm 0,2$ ppm.

23. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-134,4 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $-143,5 \pm 0,2$ ppm, y $-146,8 \pm 0,2$ ppm.

24. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por un sistema de cristal
20 monoclinico, un grupo espacial $P2_1$, y una célula unitaria que tiene dimensiones que se miden a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K_α ($\lambda=1,54178$ Å) y un detector CMOS de:

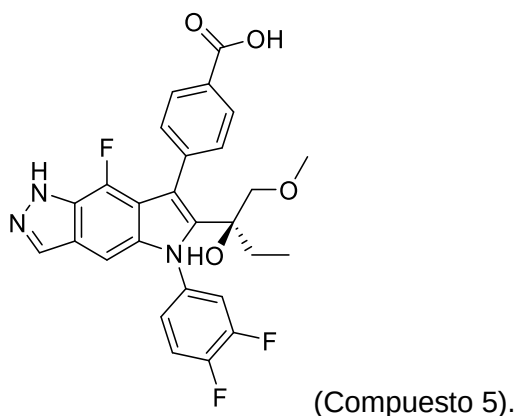
a	$9,7 \pm 0,1$ Å	α	90°
b	$12,7 \pm 0,1$ Å	β	$92,4^\circ \pm 0,1^\circ$
c	$20,1 \pm 0,1$ Å	γ	90° .

25. La forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 1, caracteriza por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial $P2_1$, y una célula unitaria que tiene dimensiones que se miden a 293 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K_α ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$) de:

a	$9,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$	α	90°
b	$12,7 \pm 0,1 \text{ \AA}$	β	$93,0^\circ \pm 0,1^\circ$
c	$20,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$	γ	90° .

5

26. Forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



27. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por una señal XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10

28. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por señales XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

29. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por señales XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15

30. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) una señal XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

31. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) una señal XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

32. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) una señal XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

33. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) una señal XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

34. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) una señal XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

35. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) señales XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

36. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por (a) señales XRPD a $3,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $7,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

37. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un análisis termogravimétrico que muestra aproximadamente 0,2 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 180 °C.

38. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 193 °C.

39. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $77,7 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,5 \pm 0,2$ ppm, $130,1 \pm 0,2$ ppm, $132,0 \pm 0,2$ ppm, y $138,4 \pm 0,2$ ppm.

40. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $77,7 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,5 \pm 0,2$ ppm, $130,1 \pm 0,2$ ppm, $132,0 \pm 0,2$ ppm, y $138,4 \pm 0,2$ ppm.

41. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $77,7 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,5 \pm 0,2$ ppm, $130,1 \pm 0,2$ ppm, $132,0 \pm 0,2$ ppm, y $138,4 \pm 0,2$ ppm.
- 5 42. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $77,7 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,5 \pm 0,2$ ppm, $130,1 \pm 0,2$ ppm, $132,0 \pm 0,2$ ppm, y $138,4 \pm 0,2$ ppm.
- 10 43. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cinco o más señales seleccionadas de $77,7 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,5 \pm 0,2$ ppm, $130,1 \pm 0,2$ ppm, $132,0 \pm 0,2$ ppm, y $138,4 \pm 0,2$ ppm.
- 15 44. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $77,7 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,5 \pm 0,2$ ppm, $130,1 \pm 0,2$ ppm, $132,0 \pm 0,2$ ppm, y $138,4 \pm 0,2$ ppm.
- 20 45. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o más señales seleccionadas de $-134,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,4 \pm 0,2$ ppm, $-137,4 \pm 0,2$ ppm, $-138,6 \pm 0,2$ ppm, $-140,1 \pm 0,2$ ppm, y $-141,6 \pm 0,2$ ppm.
- 25 46. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o más señales seleccionadas de $-134,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,4 \pm 0,2$ ppm, $-137,4 \pm 0,2$ ppm, $-138,6 \pm 0,2$ ppm, $-140,1 \pm 0,2$ ppm, y $-141,6 \pm 0,2$ ppm.
47. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o más señales

seleccionadas de $-134,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,4 \pm 0,2$ ppm, $-137,4 \pm 0,2$ ppm, $-138,6 \pm 0,2$ ppm, $-140,1 \pm 0,2$ ppm, y $-141,6 \pm 0,2$ ppm.

48. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene cuatro o más señales

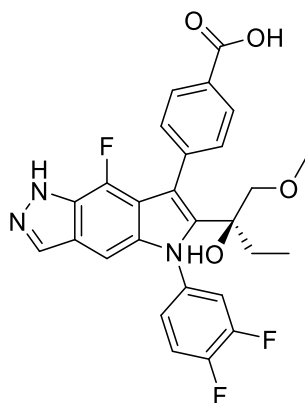
5 seleccionadas de $-134,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,4 \pm 0,2$ ppm, $-137,4 \pm 0,2$ ppm, $-138,6 \pm 0,2$ ppm, $-140,1 \pm 0,2$ ppm, y $-141,6 \pm 0,2$ ppm.

49. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-134,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,4 \pm 0,2$ ppm, $-137,4 \pm 0,2$ ppm, $-138,6 \pm 0,2$ ppm, $-140,1 \pm 0,2$ ppm, y $-141,6 \pm 0,2$ ppm.

10 50. La forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 26, caracterizada por un sistema de cristal triclinico, un grupo espacial *P*1, y una célula unitaria que tiene dimensiones que se miden a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K_{α} ($\lambda=1,54178$ Å) y un detector CMOS de:

a	$12,9 \pm 0,1$ Å	α	$93,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$
b	$15,6 \pm 0,1$ Å	β	$99,7^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$
c	$26,6 \pm 0,1$ Å	γ	$108,8^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$.

15 51. Forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 5).

52. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

5 53. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10 54. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por tres o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15 54. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por señales XRPD a $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

20 55. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

25 56. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos

zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

57. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

58. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

59. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

60. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

61. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) tres o más señales XRPD seleccionadas de $9,8$

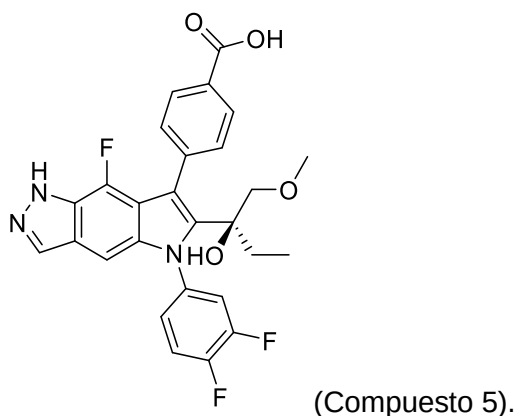
$\pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

62. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por (a) señales XRPD a $9,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales a $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

63. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 1,0 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C.

64. La forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 51, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 240 °C.

65. Forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



66. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por una o más señales XRPD

seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

67. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por dos o más señales XRPD

5 seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

68. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por señales XRPD a $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10 69. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15 70. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

20 71. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2$

25

$\pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

72. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

73. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cinco o más señales XRPD seleccionadas de $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

74. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

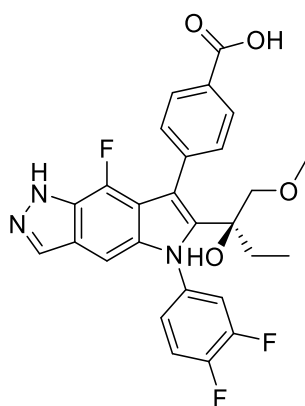
75. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

76. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por (a) señales XRPD a $7,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

77. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 8,7 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 160 °C.

78. La forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 65, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 133 °C, 166 °C, y 219 °C.

79. Forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 5).

80. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

81. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

5 82. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por señales XRPD a $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

83. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10

84. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15

85. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

20

25

86. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

87. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

88. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

89. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por (a) señales XRPD a $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

90. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 7,0 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 180 °C.

91. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 163 °C.
- 5 92. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.
- 10 93. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.
- 15 94. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.
- 20 95. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.
- 25 96. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cinco

o más señales seleccionadas de $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.

5 97. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene seis o más señales seleccionadas de $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.

10 98. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $59,0 \pm 0,2$ ppm, $76,2 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,6 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $127,6 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,2 \pm 0,2$ ppm.

15 99. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o más señales seleccionadas de $-130,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,7 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

20 100. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o más señales seleccionadas de $-130,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,7 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

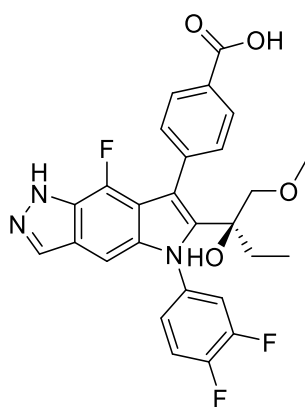
101. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o más señales seleccionadas de $-130,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,7 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

102. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-130,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,7 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

103. La forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 79, caracterizada por un sistema de cristal triclinico, un grupo espacial $P1$, y una célula unitaria que tiene dimensiones que se miden a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K_{α} ($\lambda=1,54178$ Å) y un detector CMOS de:

a	$10,5 \pm 0,1$ Å	α	$98,3^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$
b	$11,1 \pm 0,1$ Å	β	$92,4^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$
c	$11,4 \pm 0,1$ Å	γ	$104,2^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$

104. Forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 5).

105. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

106. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

5 107. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por señales XRPD a $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

10 108. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15 109. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

20 110. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

25

111. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

112. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

113. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

114. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por (a) señales XRPD a $7,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

115. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un análisis

termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 5,0 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150 °C.

116. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 31 °C y 174 °C, y un pico exotérmico a aproximadamente 246 °C.

117. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

118. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

119. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

120. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

121. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS
 ^{13}C que tiene cinco o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm,
 $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm,
5 $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

122. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS
 ^{13}C que tiene seis o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4$
 $\pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm$
10 $0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

123. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS
 ^{13}C que tiene siete o más señales seleccionadas de $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4$
 $\pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$ ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm$
15 $0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$ ppm.

124. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un CPMAS
 ^{13}C que tiene señales a $48,3 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm, $117,4 \pm 0,2$ ppm, $123,5 \pm 0,2$
ppm, $126,5 \pm 0,2$ ppm, $127,5 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $132,1 \pm 0,2$ ppm, y $140,1 \pm 0,2$
20 ppm.

125. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalina de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un MAS ^{19}F
que tiene una o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-129,9 \pm 0,2$ ppm, $-131,5$
 $\pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

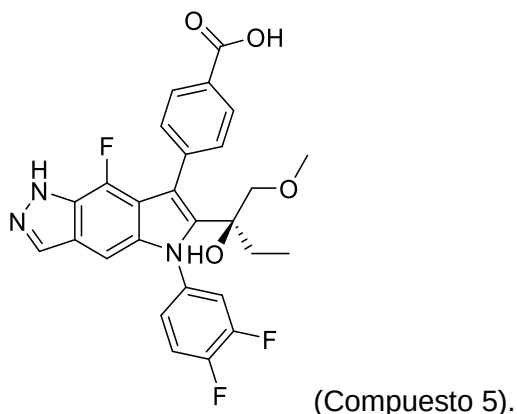
126. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un MAS ^{19}F

que tiene dos o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-129,9 \pm 0,2$ ppm, $-131,5 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

127. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-129,9 \pm 0,2$ ppm, $-131,5 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

128. La forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 104, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-129,9 \pm 0,2$ ppm, $-131,5 \pm 0,2$ ppm, $-135,6 \pm 0,2$ ppm, y $-139,0 \pm 0,2$ ppm.

129. Forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino:



130. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

131. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por dos o más señales XRPD

seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

132. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por señales XRPD a $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

133. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

134. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

135. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) tres o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

136. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$

grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

137. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

138. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) dos o más señales XRPD seleccionadas de $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

139. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por (a) señales XRPD a $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $8,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

140. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 8,7 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 180 °C.

141. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CP MAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

142. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

5 143. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

10 144. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

15 145. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cinco o más señales seleccionadas de $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

20 146. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene seis o más señales seleccionadas de $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

147. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $6,5 \pm 0,2$ ppm, $77,1 \pm 0,2$ ppm, $78,4 \pm 0,2$ ppm, $117,7 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $129,9 \pm 0,2$ ppm, y $131,2 \pm 0,2$ ppm.

25 148. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o

más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-131,8 \pm 0,2$ ppm, $-133,8 \pm 0,2$ ppm, -
 $136,8 \pm 0,2$ ppm, $139,7 \pm 0,2$ ppm, $-141,5 \pm 0,2$ ppm, $-142,6 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

149. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente
cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o
5 más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-131,8 \pm 0,2$ ppm, $-133,8 \pm 0,2$ ppm, -
 $136,8 \pm 0,2$ ppm, $139,7 \pm 0,2$ ppm, $-141,5 \pm 0,2$ ppm, $-142,6 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

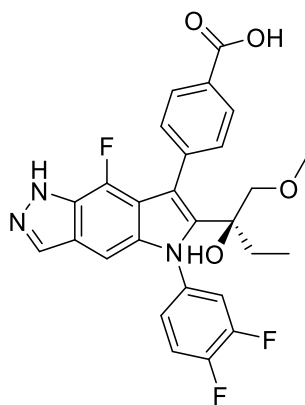
150. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente
cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o
más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-131,8 \pm 0,2$ ppm, $-133,8 \pm 0,2$ ppm, -
10 $136,8 \pm 0,2$ ppm, $139,7 \pm 0,2$ ppm, $-141,5 \pm 0,2$ ppm, $-142,6 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

151. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente
cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene cuatro
o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-131,8 \pm 0,2$ ppm, $-133,8 \pm 0,2$ ppm, -
 $136,8 \pm 0,2$ ppm, $139,7 \pm 0,2$ ppm, $-141,5 \pm 0,2$ ppm, $-142,6 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

152. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente
cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene cinco o
más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-131,8 \pm 0,2$ ppm, $-133,8 \pm 0,2$ ppm, -
15 $136,8 \pm 0,2$ ppm, $139,7 \pm 0,2$ ppm, $-141,5 \pm 0,2$ ppm, $-142,6 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

153. La forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente
cristalino de acuerdo con la modalidad 129, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene
20 señales a $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-131,8 \pm 0,2$ ppm, $-133,8 \pm 0,2$ ppm, $-136,8 \pm 0,2$ ppm, $139,7 \pm$
 $0,2$ ppm, $-141,5 \pm 0,2$ ppm, $-142,6 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

154. Forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5
sustancialmente cristalino:



(Compuesto 5).

155. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

156. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

157. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por señales XRPD a $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

158. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

159. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

160. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

161. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

162. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

163. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) dos o

más señales XRPD seleccionadas de $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.

- 5 164. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por (a) señales XRPD a $17,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $23,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta.
- 10 165. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,00 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.
- 15 166. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,0 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.
- 20 167. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,0 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.
- 25 168. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS

^{13}C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,0 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.

169. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS

^{13}C que tiene cinco o más señales seleccionadas de $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,0 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.

170. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

10 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS

^{13}C que tiene seis o más señales seleccionadas de $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,0 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.

171. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

15 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un CPMAS

^{13}C que tiene señales a $142,7 \pm 0,2$ ppm, $139,0 \pm 0,2$ ppm, $132,3 \pm 0,2$ ppm, $130,4 \pm 0,2$ ppm, $128,6 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, $124,3 \pm 0,2$ ppm, $118,0 \pm 0,2$ ppm, y $6,6 \pm 0,2$ ppm.

172. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

20 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F

que tiene una o más señales seleccionadas de $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

173. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

25 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F

que tiene dos o más señales seleccionadas de $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3$

$\pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

174. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o más señales seleccionadas de $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

175. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

176. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene cinco o más señales seleccionadas de $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

177. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene seis o más señales seleccionadas de $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

178. La forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 154, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-129,6 \pm 0,2$ ppm, $-132,2 \pm 0,2$ ppm, $-135,3 \pm 0,2$ ppm, $-136,9 \pm 0,2$ ppm, $\pm 0,2$ ppm, $-139,2 \pm 0,2$ ppm, $-141,0 \pm 0,2$ ppm, $-142,2 \pm 0,2$ ppm, y $-143,7 \pm 0,2$ ppm.

179. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 5 sustancialmente cristalino de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 178, y un portador farmacéuticamente aceptable.

180. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 5 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 178, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 179.

181. Uso de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 5 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 178, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 179 en la fabricación de un medicamento para tratar la AATD.

182. La forma sustancialmente cristalina del compuesto 5 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 178, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 179 para usar en el tratamiento de la AATD.

183. Un método para preparar la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** agitar una mezcla de la forma A en forma libre del compuesto 5 e l-propanol mientras se calienta para obtener una solución transparente, **(b)** añadir agua lentamente mientras se agita hasta que se forma una suspensión; **(c)** enfriar la suspensión en agitación continua **(d)** lavar los sólidos filtrados con mezcla de l-propanol y agua y secar en un horno de vacío con purga de nitrógeno a 50 °C; y **(e)** recoger la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino mediante filtración por centrífuga.

184. Un método para preparar la forma A en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** disolver la forma A del solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 en 4:1 DCM:MeOH y evaporación hasta la sequedad;

(b) disolver el residuo de la etapa (a) en DCM y llevar reflujo para proporcionar una suspensión uniforme; (c) dejar que se enfríe lentamente a temperatura ambiente, y filtrar y lavar con DCM; y (d) recoger sólidos y secar bajo succión y en rotovap, seguido de secado al vacío en horno a 75-90 °C para proporcionar la forma A libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino.

185. Un método para preparar la forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de (a) agregar la forma A en forma libre del compuesto 5 y octanol a un vial con una barra agitadora; (b) agitar a 80 °C durante 3 días mientras se protege de la exposición a la luz, y (c) recolectar la forma B en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino mediante filtración por centrifuga.

186. Un método para preparar la forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino, que comprende las etapas de (a) agregar la forma A en forma libre del compuesto 5 e l-propanol a un vial con una barra agitadora; (b) agitar durante 7 días a 20 °C mientras se protege de la exposición a la luz; y (c) recolectar la forma A de solvato NPA en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino mediante filtración por centrifuga.

187. Un método para preparar forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino, que comprende las etapas de (a) diluir el compuesto 5 sin procesar en EtOAc y tratar con carbón activado; (b) llevar a reflujo y después enfriar a temperatura ambiente antes de filtrar y lavar con EtOAc para proporcionar una espuma amarilla; (c) tratar la espuma amarilla con EtOH y calentar hasta reflujo en un baño de calentamiento; (d) llevar a reflujo para proporcionar una suspensión uniforme y permitir que se enfríe a temperatura ambiente y (e) filtrar la suspensión para recoger sólidos, lavar con EtOH, y secar en succión y rotovap para producir una forma A de solvato EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino.

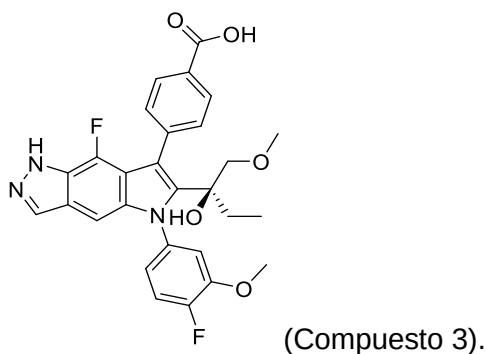
188. Un método para preparar la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino, que comprende las etapas de **(a)** agregar EtOH al compuesto 5 seguido de sonicación en baño de agua; **(b)** agitar a temperatura ambiente y sólidos aislantes; **(c)** agregar sólidos y 9:1 (v/v) MeOH:agua seguido de sonicación; y **(d)** agitar a temperatura ambiente durante 5 días y aislar la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino.

189. Un método para preparar la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino, que comprende las etapas de **(a)** agregar compuesto 5 amorfo a 9:1 (v/v) MeOH:agua seguido de sonicación; y **(b)** agitar a temperatura ambiente durante 5 días y aislar la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino.

190. Un método para preparar la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino, que comprende las etapas de **(a)** combinar el compuesto 5 con agua acidificada a pH 3 con HCl 2N y extraer con EtOAc; **(b)** realizar filtrado de secado, y evaporar el extracto al vacío para proporcionar un aceite naranja-rojo; **(c)** disolver el aceite en DCM para formar una solución roja transparente; y **(d)** dar vueltas a la solución para cristalizar el producto; (e) filtrar la suspensión y lavar la torta resultante con DCM para proporcionar la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino.

191. Un método para preparar la forma A de solvato heptano EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino, que comprende las etapas de **(a)** calentar el compuesto 5 sin procesar en EtOAc a 55 °C hasta que se disuelva; **(b)** enfriar la suspensión a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche; y **(c)** filtrar los sólidos para proporcionar la forma A de solvato heptano EtOH en forma libre del compuesto 5 sustancialmente cristalino.

192. Forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino:



193. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

194. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

195. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por tres o más señales XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

196. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por señales XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

197. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por señales XRPD a $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

198. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por (a) señales XRPD a $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD

seleccionadas en $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

199. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por (a) señales XRPD a $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas en $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

200. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por (a) señales XRPD a $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas en $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

201. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por (a) señales XRPD a $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas en $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $20,2 \pm 0,2$ grados dos zeta.

202. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $170,6 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, y $116,8 \pm 0,2$ ppm.

203. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene (a) señales a $170,6 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, y $116,8 \pm 0,2$ ppm; y (b) una o más señales seleccionadas de $141,1 \pm 0,2$ ppm, $133,5 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $124,9 \pm 0,2$ ppm, $80,0 \pm 0,2$ ppm, y $54,6 \pm 0,2$ ppm.

204. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene (a) señales a $170,6 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, y $116,8 \pm 0,2$ ppm; y (b) dos o más señales seleccionadas de $141,1 \pm 0,2$ ppm, $133,5 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $124,9 \pm 0,2$ ppm, $80,0 \pm 0,2$ ppm, y $54,6 \pm 0,2$ ppm.

205. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene (a) señales a $170,6 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, y $116,8 \pm 0,2$ ppm; y (b) tres o más señales seleccionadas de $141,1 \pm 0,2$ ppm, $133,5 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $124,9 \pm 0,2$ ppm, $80,0 \pm 0,2$ ppm, y $54,6 \pm 0,2$ ppm.

206. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene (a) señales a $170,6 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, y $116,8 \pm 0,2$ ppm; y (b) cuatro o más señales seleccionadas de $141,1 \pm 0,2$ ppm, $133,5 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $124,9 \pm 0,2$ ppm, $80,0 \pm 0,2$ ppm, y $54,6 \pm 0,2$ ppm.

207. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $170,6 \pm 0,2$ ppm, $141,1 \pm 0,2$ ppm, $133,5 \pm 0,2$ ppm, $128,1 \pm 0,2$ ppm, $126,7 \pm 0,2$ ppm, $124,9 \pm 0,2$ ppm, $116,8 \pm 0,2$ ppm, $80,0 \pm 0,2$ ppm, y $54,6 \pm 0,2$ ppm.

208. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o más señales seleccionadas de $-132,8 \pm 0,2$ ppm, $-134,8 \pm 0,2$ ppm, y $-138,3 \pm 0,2$ ppm.

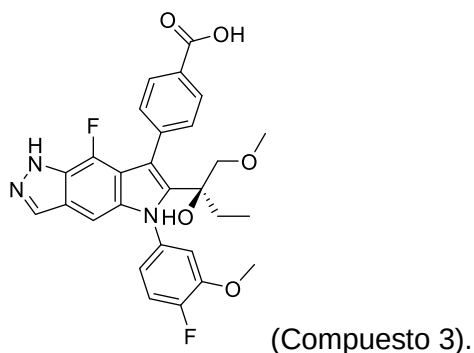
209. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o más señales seleccionadas de $-132,8 \pm 0,2$ ppm, $-134,8 \pm 0,2$ ppm, y $-138,3 \pm 0,2$ ppm.

210. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-132,8 \pm 0,2$ ppm, $-134,8 \pm 0,2$ ppm, y $-138,3 \pm 0,2$ ppm.

211. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 0,4 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 230 °C.

212. La forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 192, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 244 °C.

213. Forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino:



214. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

215. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

216. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por señales XRPD a $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

217. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por señales XRPD a $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

218. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por (a) señales XRPD a $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

219. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por (a) señales XRPD a $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

220. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por (a) señales XRPD a $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

221. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por (a) señales XRPD a $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

222. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por señales XRPD a $8,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $21,8 \pm 0,2$ grados dos zeta.

223. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $143,4 \pm 0,2$ ppm, $142,5 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $76,9 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

224. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $143,4 \pm 0,2$ ppm, $142,5 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $76,9 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

225. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $143,4 \pm 0,2$ ppm, $142,5 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $76,9 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

226. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $143,4 \pm 0,2$ ppm, $142,5 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $76,9 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

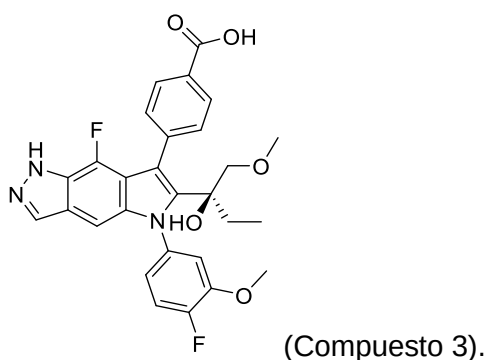
227. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cinco o más señales seleccionadas de $143,4 \pm 0,2$ ppm, $142,5 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $76,9 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

228. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $143,4 \pm 0,2$ ppm, $142,5 \pm 0,2$ ppm, $115,2 \pm 0,2$ ppm, $76,9 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $7,2 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.
- 5 229. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-132,3 \pm 0,2$ ppm, $-137,6 \pm 0,2$ ppm, $-142,0 \pm 0,2$ ppm, $-145,1 \pm 0,2$ ppm, y $-146,9 \pm 0,2$ ppm.
- 10 230. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-132,3 \pm 0,2$ ppm, $-137,6 \pm 0,2$ ppm, $-142,0 \pm 0,2$ ppm, $-145,1 \pm 0,2$ ppm, y $-146,9 \pm 0,2$ ppm.
- 15 231. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene tres o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-132,3 \pm 0,2$ ppm, $-137,6 \pm 0,2$ ppm, $-142,0 \pm 0,2$ ppm, $-145,1 \pm 0,2$ ppm, y $-146,9 \pm 0,2$ ppm.
- 20 232. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-132,3 \pm 0,2$ ppm, $-137,6 \pm 0,2$ ppm, $-142,0 \pm 0,2$ ppm, $-145,1 \pm 0,2$ ppm, y $-146,9 \pm 0,2$ ppm.
- 25 233. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-129,4 \pm 0,2$ ppm, $-132,3 \pm 0,2$ ppm, $-137,6 \pm 0,2$ ppm, $-142,0 \pm 0,2$ ppm, $-145,1 \pm 0,2$ ppm, y $-146,9 \pm 0,2$ ppm.
234. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra

aproximadamente 0,6 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 260 °C.

235. La forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 213, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 231 y 255 °C.

236. Forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino:



237. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por una señal XRPD a $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y una o más señales XRPD seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

238. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por una señal XRPD a $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y dos o más señales XRPD seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

239. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por una señal XRPD a $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y tres o más señales XRPD seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm$

0,2 grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

240. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por una señal XRPD a $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

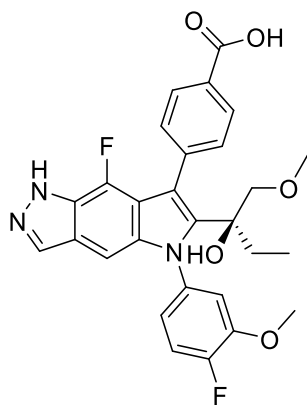
241. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por una señal XRPD a $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y cinco o más señales XRPD seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

242. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por señales XRPD a $10,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

243. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 1,6 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 170 °C.

244. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 236, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 155 °C y 242 °C, y un pico exotérmico a aproximadamente 172 °C.

245. Forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 3).

246. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $26,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

247. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $26,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

248. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por tres o más señales XRPD seleccionadas de $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $26,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

249. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por señales XRPD a $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $26,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,4 \pm 0,2$ grados dos zeta.

250. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $26,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,4 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de

11,5 ± 0,2 grados dos zeta, 15,3 ± 0,2 grados dos zeta, 15,8 ± 0,2 grados dos zeta, 17,6 ± 0,2 grados dos zeta, y 17,9 ± 0,2 grados dos zeta.

251. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por (a) una o más señales XRPD

5 seleccionadas de 19,0 ± 0,2 grados dos zeta, 21,1 ± 0,2 grados dos zeta, 26,4 ± 0,2 grados dos zeta, y 27,4 ± 0,2 grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de 11,5 ± 0,2 grados dos zeta, 15,3 ± 0,2 grados dos zeta, 15,8 ± 0,2 grados dos zeta, 17,6 ± 0,2 grados dos zeta, y 17,9 ± 0,2 grados dos zeta.

252. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por (a) una o más señales XRPD

10 seleccionadas de 19,0 ± 0,2 grados dos zeta, 21,1 ± 0,2 grados dos zeta, 26,4 ± 0,2 grados dos zeta, y 27,4 ± 0,2 grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de 11,5 ± 0,2 grados dos zeta, 15,3 ± 0,2 grados dos zeta, 15,8 ± 0,2 grados dos zeta, 17,6 ± 0,2 grados dos zeta, y 17,9 ± 0,2 grados dos zeta.

253. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por (a) una o más señales XRPD

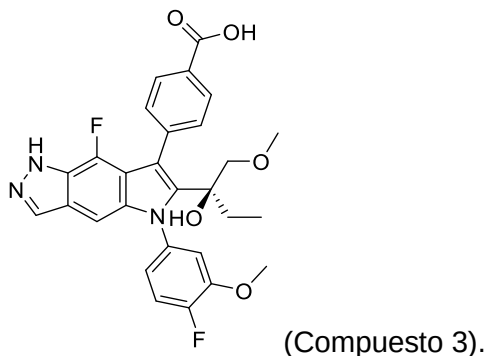
15 seleccionadas de 19,0 ± 0,2 grados dos zeta, 21,1 ± 0,2 grados dos zeta, 26,4 ± 0,2 grados dos zeta, y 27,4 ± 0,2 grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de 11,5 ± 0,2 grados dos zeta, 15,3 ± 0,2 grados dos zeta, 15,8 ± 0,2 grados dos zeta, 17,6 ± 0,2 grados dos zeta, y 17,9 ± 0,2 grados dos zeta.

254. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 4,8 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C.

25 255. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 245, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría

de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 79 °C y 244 °C, y un pico exotérmico a aproximadamente 184 °C.

256. Forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino:



257. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por señales XRPD seleccionadas de $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

258. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por señales XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

259. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por (a) una señal XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas en $11,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

260. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por (a) una señal XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas en $11,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

261. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por (a) una señal XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas en $11,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

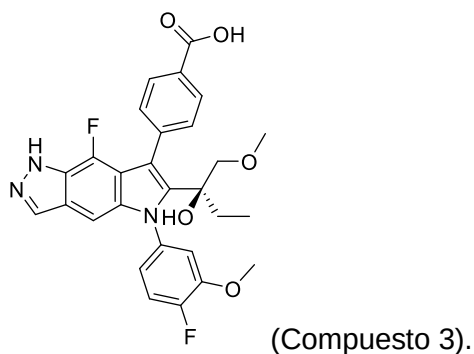
262. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por (a) una señal XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas en $11,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

263. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por (a) una señal XRPD a $5,7 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $11,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

264. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 4,2 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 180 °C.

265. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 256, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 241 °C.

266. Forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino:



267. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

268. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

269. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por señales XRPD a $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

270. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) una o más señales XRPD seleccionadas de $9,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

271. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$

grados dos zeta; y (b) dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

272. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) tres o más señales XRPD seleccionadas de $9,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

273. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $9,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

274. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por (a) una o más señales XRPD seleccionadas de $15,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $22,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y (b) señales XRPD a $9,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

275. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CP MAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

276. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CP MAS ^{13}C que tiene dos

o más señales seleccionadas de $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

277. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres
5 o más señales seleccionadas de $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

278. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene
10 cuatro o más señales seleccionadas de $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

279. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene
cinco o más señales seleccionadas de $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

280. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene seis
15 o más señales seleccionadas de $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

281. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene
20 señales a $131,0 \pm 0,2$ ppm, $129,1 \pm 0,2$ ppm, $125,2 \pm 0,2$ ppm, $124,5 \pm 0,2$ ppm, $76,6 \pm 0,2$ ppm, $55,1 \pm 0,2$ ppm, $48,1 \pm 0,2$ ppm, $25,9 \pm 0,2$ ppm.

282. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o
25 más señales seleccionadas de $-131,4 \pm 0,2$ ppm, $-135,0 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

283. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene dos o más señales seleccionadas de $-131,4 \pm 0,2$ ppm, $-135,0 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

284. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-131,4 \pm 0,2$ ppm, $-135,0 \pm 0,2$ ppm, y $-146,5 \pm 0,2$ ppm.

285. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 14,7 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 175 °C.

286. La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 266, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 159 °C y 251 °C, y un pico exotérmico a aproximadamente 201 °C.

287. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 3 sustancialmente cristalino de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 192 a 286, y un portador farmacéuticamente aceptable.

288. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 192 a 286, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 287.

289. Uso de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 192 a 286, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 287 en la fabricación de un medicamento para tratar la AATD.

290. La forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 192 a 286, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 287 para usar en el tratamiento de la AATD.

5 291. Un método para preparar la forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** concentrar la mezcla de reacción al vacío, **(b)** combinar el compuesto 3 con agua acidificada a pH 3 con HCl 2N, refrigeración a 0 °C, y extraer con EtOAc, **(c)** secar, filtrar, y evaporar el extracto al vacío para proporcionar una espuma, **(d)** tratar la espuma con acetonitrilo, reflujo, agua, reflujo
10 adicional, y después llevar a temperatura ambiente **(e)** filtrar la suspensión resultante de la etapa (d) y lavar el sólido recogido con acetonitrilo:agua (1:1), y **(f)** secar para proporcionar la forma A en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino.

292. Un método para preparar la forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** agitar el compuesto 3 amorfo
15 en solución de clorobenceno o tolueno durante aproximadamente 2 semanas a temperatura ambiente, **(b)** aislar el sólido para proporcionar la forma B en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino.

293. Un método para preparar la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** disolver la forma A en forma
20 libre del compuesto 3 en 1,2-dimetoxietano, **(b)** mientras se agita, agregar lentamente la solución resultante a un vial que contiene agua, **(c)** agitar la solución resultante hasta que aparezca el precipitado, y **(d)** aislar el precipitado para proporcionar la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino .

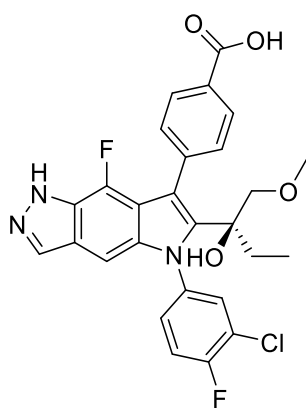
294. Un método para preparar la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** disolver la forma A en forma
25 libre del compuesto 3 en acetona, **(b)** mientras se agita, agregar lentamente la solución

resultante a un vial que contiene agua, **(c)** agitar la solución resultante hasta que aparezca el precipitado, y **(d)** aislar el precipitado para proporcionar la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino .

295. Un método para preparar la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** disolver la forma A en forma libre del compuesto 3 en THF, **(b)** mientras se agita, agregar lentamente éter metil terc-butílico (MTBE) a la solución resultante hasta que aparezca el precipitado, y **(c)** aislar el precipitado para proporcionar la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino.

296. Un método para preparar la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** triturar el compuesto 3 sin procesar con MTBE, **(b)** disolver sólidos aislados en THF a 50 °C para el tratamiento de resina, **(c)** concentrar el filtrado de THF, **(d)** volver a cristalizar del MTBE y **(e)** aislar el sólido para proporcionar la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 sustancialmente cristalino.

297. Forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 4).

298. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por una señal XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta o a $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

299. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por señales XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta y $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

300. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por **(a)** señales XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta y $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

301. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta o a $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

302. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por señales XRPD a $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

303. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** dos o más señales XRPD seleccionadas de $10,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

304. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** tres o más señales XRPD seleccionadas de $10,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

305. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $10,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

306. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o a $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cinco o más señales XRPD seleccionadas de $10,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

307. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por señales XRPD a $10,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $26,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

308. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y $124,4 \pm 0,2$ ppm.

309. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y $124,4 \pm 0,2$ ppm.

310. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y $124,4 \pm 0,2$ ppm.

311. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y $124,4 \pm 0,2$ ppm.

312. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $124,4 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene una o más señales seleccionadas de $141,5 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $130,5 \pm 0,2$ ppm, $127,3 \pm 0,2$ ppm, y $117,6 \pm 0,2$ ppm.

313. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $124,4 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene dos o más señales seleccionadas de $141,5 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $130,5 \pm 0,2$ ppm, $127,3 \pm 0,2$ ppm, y $117,4 \pm 0,2$ ppm.

314. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $124,4 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene tres o más señales seleccionadas de $141,5 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $130,5 \pm 0,2$ ppm, $127,3 \pm 0,2$ ppm, y $117,4 \pm 0,2$ ppm.

315. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $124,4 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene cuatro o más señales seleccionadas de $141,5 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $130,5 \pm 0,2$ ppm, $127,3 \pm 0,2$ ppm, y $117,4 \pm 0,2$ ppm.

316. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $171,0 \pm 0,2$ ppm, $131,3 \pm 0,2$ ppm, $126,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $124,4 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** señales a $141,5 \pm 0,2$

ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $130,5 \pm 0,2$ ppm, $127,3 \pm 0,2$ ppm, y $117,4 \pm 0,2$ ppm.

317. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una señal a $-100,1 \pm 0,2$ ppm y/o una señal a $116,5 \pm 0,2$ ppm.

318a. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-100,1 \pm 0,2$ ppm, $-105,0 \pm 0,2$ ppm, $-114,7 \pm 0,2$ ppm, $116,5 \pm 0,2$ ppm.

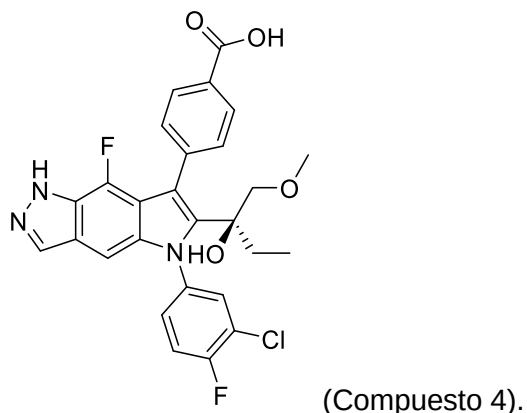
318b. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 0,6 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C.

318c. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 253 °C.

318d. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 297, caracterizada por un sistema de cristal monoclinico, un grupo espacial $P2_1$, y una célula unitaria que tiene dimensiones que se miden a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K_α ($\lambda=1,54178$ Å) y un detector CMOS de:

a	$15,3 \pm 0,1$ Å	α	90°
b	$9,2 \pm 0,1$ Å	β	$97,2^\circ \pm 0,1^\circ$
c	$17,1 \pm 0,1$ Å	γ	90° .

319. Forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



320. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

321. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

322. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por tres o más señales XRPD seleccionadas de $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

323. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por señales XRPD a $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

324. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD seleccionadas de $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$

grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

325. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por **(a)** dos o más señales XRPD seleccionadas de $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

326. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por **(a)** tres o más señales XRPD seleccionadas de $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

327. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por **(a)** señales XRPD a $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

328. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por **(a)** señales XRPD a $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** dos o más señales XRPD seleccionadas de $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

329. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por **(a)** señales XRPD a $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** tres o

más señales XRPD seleccionadas de $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

330. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por señales XRPD a $3,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $8,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; $10,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

331. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y $123,6 \pm 0,2$ ppm.

332. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y $123,6 \pm 0,2$ ppm.

333. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y $123,6 \pm 0,2$ ppm.

334. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y $123,6 \pm 0,2$ ppm.

335a. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y/o $123,6 \pm 0,2$ ppm.; y **(b)** que tiene una o más señales seleccionadas de $143,3 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $130,7 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $117,6 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

335b. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $134,0 \pm 0,2$

ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y/o $123,6 \pm 0,2$ ppm.; y **(b)** que tiene dos o más señales seleccionadas de $143,3 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $130,7 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $117,6 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

335c. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y/o $123,6 \pm 0,2$ ppm.; y **(b)** que tiene tres o más señales seleccionadas de $143,3 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $130,7 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $117,6 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

336. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $134,0 \pm 0,2$ ppm, $128,9 \pm 0,2$ ppm, $125,9 \pm 0,2$ ppm, y/o $123,6 \pm 0,2$ ppm.; y **(b)** que tiene señales a $143,3 \pm 0,2$ ppm, $138,7 \pm 0,2$ ppm, $130,7 \pm 0,2$ ppm, $129,5 \pm 0,2$ ppm, $117,6 \pm 0,2$ ppm, y $6,7 \pm 0,2$ ppm.

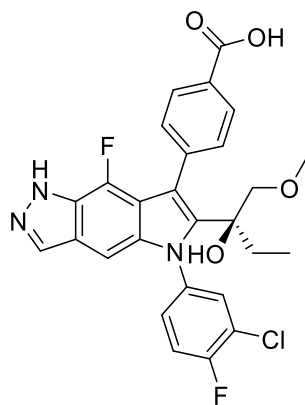
337. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-109,4 \pm 0,2$ ppm, $-110,5 \pm 0,2$ ppm, y/o $-113,6 \pm 0,2$ ppm.

338a. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-105,0 \pm 0,2$ ppm, $-109,4 \pm 0,2$ ppm, $-110,5 \pm 0,2$ ppm, y $-113,6 \pm 0,2$ ppm.

338b. La forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso mínima desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C .

338c. La forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 319, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 246°C .

339. Forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



340. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas en $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

341. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** dos o más señales XRPD seleccionadas en $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

342. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** tres o más señales XRPD seleccionadas en $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

343. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cuatro o más señales XRPD seleccionadas en $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$

grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

345. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cinco o más señales XRPD seleccionadas en $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

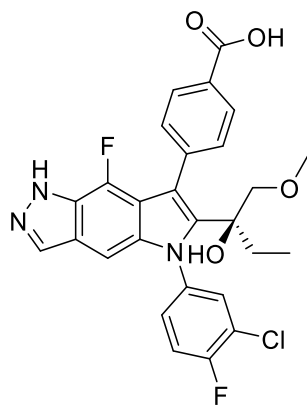
346. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** seis o más señales XRPD seleccionadas en $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

347a. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por señales XRPD a $5,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $9,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,9 \pm 0,2$ grados dos zeta; $17,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $25,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

347b. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente una pérdida de peso insignificante desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

347c. La forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 339, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente $252\text{ }^{\circ}\text{C}$.

348. Forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 4).

349. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por una o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

350. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

350. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por señales XRPD a $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

351. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

352. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** dos o

más señales XRPD seleccionadas de $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

353. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** tres o más señales XRPD seleccionadas de $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

354. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

355. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

356. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por **(a)** dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta.

357. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por señales XRPD seleccionadas de $9,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $17,1 \pm 0,2$ grados dos

zeta; $19,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,9 \pm 0,2$ grados dos zeta, $24,9 \pm 0,2$ grados dos zeta y $27,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

358. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales
5 seleccionadas de $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y $125,0 \pm 0,2$ ppm.

359. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y $125,0 \pm 0,2$ ppm.

360. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo
10 con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más señales seleccionadas de $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y $125,0 \pm 0,2$ ppm.

361. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y $125,0 \pm 0,2$ ppm.

15 362. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $125,0 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene una o más señales seleccionadas de $141,9 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

20 363. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $125,0 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene dos o más señales seleccionadas de $141,9 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

25 364. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $170,0 \pm 0,2$

ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $125,0 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene tres o más señales seleccionadas de $141,9 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

364. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene señales a $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $125,0 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene señales a $141,9 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

365. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene dos o más señales seleccionadas de $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $125,0 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene señales a $141,9 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

366. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C **(a)** que tiene tres o más señales seleccionadas de $170,0 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, y/o $125,0 \pm 0,2$ ppm; y **(b)** que tiene señales a $141,9 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

367. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a $170,0 \pm 0,2$ ppm, $141,9 \pm 0,2$ ppm, $140,6 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $129,8 \pm 0,2$ ppm, $127,4 \pm 0,2$ ppm, $125,0 \pm 0,2$ ppm, $116,0 \pm 0,2$ ppm, y $7,3 \pm 0,2$ ppm.

368. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una señal a $-108,6 \pm 0,2$ ppm o $-115,9 \pm 0,2$ ppm.

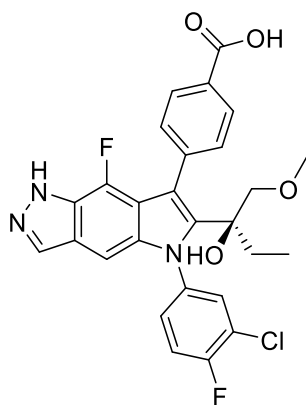
369. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-108,6 \pm 0,2$ ppm y $-115,9 \pm 0,2$ ppm.

370a. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-105,0 \pm 0,2$ ppm, $-115,0 \pm 0,2$ ppm, -y $-115,9 \pm 0,2$ ppm.

370b. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente una pérdida de peso insignificante desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C .

370c. La forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 348, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 268°C .

371. Forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 4).

372. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta o a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

373. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta.

374. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

375. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** dos o más señales XRPD seleccionadas de $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

376. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** tres o más señales XRPD seleccionadas de $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

377. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$

grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

378. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cinco o más señales XRPD seleccionadas de $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

379. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta y/o una señal a $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

380. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por señales XRPD a $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $12,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $20,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $22,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $23,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $23,6 \pm 0,2$ grados dos zeta.

381. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene una o más señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

382. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene dos o más señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$

ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

383. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene tres o más
5 señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

384. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cuatro o más
10 señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

385. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene cinco o más
15 señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

386. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene seis o más
20 señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

387. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene siete o más
25 señales seleccionadas de $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$

ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

388. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un CPMAS ^{13}C que tiene señales a

5 $142,4 \pm 0,2$ ppm, $136,2 \pm 0,2$ ppm, $134,1 \pm 0,2$ ppm, $133,2 \pm 0,2$ ppm, $131,8 \pm 0,2$ ppm, $128,8 \pm 0,2$ ppm, $127,7 \pm 0,2$ ppm, $124,2 \pm 0,2$ ppm, $117,9 \pm 0,2$ ppm, y $7,9 \pm 0,2$ ppm.

389. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene una o más señales seleccionadas de $-104,7 \pm 0,2$ ppm, $-105,5 \pm 0,2$ ppm, $-114,4 \pm 0,2$ ppm, y $-115,2 \pm$

10 $0,2$ ppm.

390a. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un MAS ^{19}F que tiene señales a $-104,7 \pm 0,2$ ppm, $-105,5 \pm 0,2$ ppm, $-114,4 \pm 0,2$ ppm, y $-115,2 \pm 0,2$ ppm.

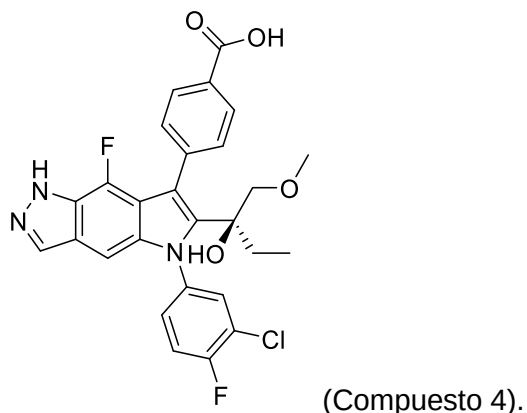
390b. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 3,3 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C.

15

390c. La forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 371, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 103, 178 y 257 °C y un pico exotérmico a aproximadamente 126 y 204 °C.

20

391. Forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



392. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por una señal XRPD a $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta.

393. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

394. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** dos o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

395. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** tres o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

396. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cuatro o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

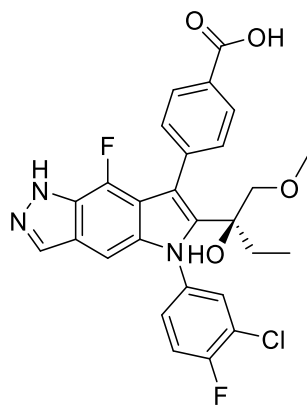
397. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por **(a)** una señal XRPD a $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** cinco o más señales XRPD seleccionadas de $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

398a. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por señales XRPD a $9,4 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $13,2 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,3 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,8 \pm 0,2$ grados dos zeta, $16,7 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $19,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

398b. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por un análisis termogravimétrico (TGA) que muestra aproximadamente 5,2 % de pérdida de peso desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 °C.

398c. La forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 391, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 96, 179 y 244 °C y un pico exotérmico a aproximadamente 198 °C.

399. Forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino:



(Compuesto 4).

400. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por una o más señales XRPD

5 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

401. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por dos o más señales XRPD

10 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

402. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por tres o más señales XRPD

seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

15 403. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por cuatro o más señales XRPD

seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

404. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por señales XRPD a $3,0 \pm 0,2$ grados dos

20

zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

405. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD

5 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** una o más señales XRPD seleccionadas de $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

406. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por **(a)** una o más señales XRPD

10 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

407. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por **(a)** dos o más señales XRPD

15 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

408. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por **(a)** tres o más señales XRPD

20 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

409. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por **(a)** cuatro o más señales XRPD

25 seleccionadas de $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados

dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta; y **(b)** señales XRPD a $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

410. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por señales XRPD a $3,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, $6,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $10,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $11,6 \pm 0,2$ grados dos zeta, $15,5 \pm 0,2$ grados dos zeta, $18,1 \pm 0,2$ grados dos zeta, $21,0 \pm 0,2$ grados dos zeta, y $28,1 \pm 0,2$ grados dos zeta.

411. La forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con la modalidad 399, caracterizada por un análisis diferencial de calorimetría de escaneo (DSC) que muestra picos endotérmicos a aproximadamente 234 y 249 °C.

412. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 4 sustancialmente cristalino de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 297 a 411, y un portador farmacéuticamente aceptable.

413. Un método para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 4 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 297 a 411, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 412.

414. Uso de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 297 a 411, o la composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 412 en la fabricación de un medicamento para tratar la AATD.

415. La forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 297 a 411, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 412 para usar en el tratamiento de la AATD.

416. Un método para preparar la forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** añadir 1:2 EtOH:agua (v/v) al compuesto amorfo 4, **(b)** agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, **(c)** centrifugar para recoger los sólidos como semillas, **(d)** volver a añadir 1:2 EtOH:agua (v/v) al compuesto amorfo 4, **(e)** añadir semillas de la etapa (c) y agitar durante aproximadamente 2 días, y **(f)** centrifugar, recopilar, y secar sólidos para proporcionar la forma A en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

417. Un método para preparar la forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** agregar agua al compuesto 4 bruto y acidificar con HCl a aproximadamente pH 4, **(b)** agitar durante aproximadamente 20 minutos, **(c)** lavar la fase orgánica secuencialmente con agua, salmuera, y secar sobre MgSO₄, **(d)** filtrar y concentrarse a presión reducida para proporcionar el compuesto 4 como un aceite, **(e)** tratar el residuo con cloruro de metileno y concentrarse a presión reducida para proporcionar una espuma crocante de color tostado, y **(f)** tratar la espuma con cloruro de metileno, calentar a reflujo durante 4 horas y agitar a temperatura ambiente durante una hora, **(f)** filtrar la suspensión resultante y lavar los sólidos recogidos con DCM, **(g)** secar a 80 °C en horno de vacío para eliminar el DCM y proporcionar la forma B en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

418. Un método para preparar la forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** suspender una muestra de la forma B en forma libre del compuesto 4 en MBTE, **(b)** agitar durante 3 días a 50 °C, **(c)** aislar los sólidos y calentar a 200 °C hasta que se elimine todo el MBTE para proporcionar la forma C en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

419. Un método para preparar la forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** suspender una muestra del compuesto 4 amorfo en acetato de n-propilo **(b)** agitar a 5 °C durante 4 días, **(c)** aislar y

secar sólidos a 150 °C, hasta que se elimine todo acetato de n-propilo para proporcionar la forma D en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

420. Un método para preparar la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** agregar agua a una muestra del compuesto amorfo 4 en un recipiente, **(b)** sellar el recipiente y agitar a 800 rpm durante aproximadamente dos semanas, **(c)** aislar los sólidos como semillas, **(d)** mezclar agua y forma B en forma libre del compuesto 4, **(e)** baño sonificado durante 3 minutos seguido de añadir semillas de la etapa (c) y agitar a 30 °C durante toda la noche, **(f)** añadir agua y agitar a 30 °C durante cuatro días, **(g)** aislar los sólidos para proporcionar la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

420. Un método para preparar la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** suspender la forma B en forma libre del compuesto 4 en acetona/agua, **(b)** agitar a temperatura ambiente durante cuatro días, **(c)** aislar sólidos para proporcionar la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

421. Un método para preparar la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino que comprende las etapas de **(a)** suspender la forma B en forma libre del compuesto 4 en clorobenceno o metil ciclohexano, **(b)** agitar a temperatura ambiente durante 8 días, **(c)** aislar sólidos para proporcionar la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 sustancialmente cristalino.

III. Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ia, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula Ia elegido de

los compuestos 1 a 5. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ia, cualquiera de los compuestos 1 a 5, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se administra a un paciente que lo necesita.

- 5 Algunas modalidades proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ib, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula Ib elegido de los compuestos 6 a 59. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende
- 10 un compuesto de la fórmula Ib, cualquiera de los compuestos 6 a 57, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se administra a un paciente que lo necesita.

- Algunas modalidades proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ib-i, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o
- 15 tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula Ib-i elegido de los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ib-i, cualquiera de los compuestos 6 a 21, 33 a 42, 44 a 50, 52, 53 y 57, un tautómero de este, un derivado deuterado
- 20 del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se administra a un paciente que lo necesita.

- Algunas modalidades proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ib-ii, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas
- 25 modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula Ib-ii elegido de los compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56. En algunas modalidades, la composición

farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ib-ii, cualquiera de los compuestos 22 a 32, 43, 51 y 54 a 56, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se administra a un paciente que lo necesita.

- 5 Algunas modalidades proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula Ic, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula Ic elegido de los compuestos 58 a 67. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende
- 10 un compuesto de la fórmula Ic, cualquiera de los compuestos 58 a 67, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se administra a un paciente que lo necesita.

Una composición farmacéutica puede comprender al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable se

15 elige de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos un farmacéuticamente aceptable se elige de rellenos, desintegrantes, surfactantes, aglutinantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables.

También se apreciará que una composición farmacéutica de esta descripción puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente

20 descripción pueden incluir además al menos un agente activo adicional. Alternativamente, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores puede administrarse como una composición separada

25 simultáneamente con, antes de, o posterior a una composición que comprende al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que

comprende al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5, compuestos 6 a 21, compuestos 22 a 27 y compuestos 28-67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores pueden administrarse como una composición separada

- 5 simultáneamente con, antes de o después de una composición que comprende al menos un agente activo adicional.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

- 10 anteriores, se combina con al menos un agente activo adicional para el uso simultáneo, separado o posterior en el tratamiento de la AATD. En algunas modalidades, cuando el uso es simultáneo, el compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y el al
- 15 menos un agente activo adicional están en composiciones farmacéuticas diferentes. En algunas modalidades, cuando el uso es simultáneo, el compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y el al menos un agente activo adicional están juntos en la misma composición
- 20 farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

- 25 En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos

compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se proporciona para su uso en un método de tratamiento de la AATD, en donde el método comprende coadministrar el compuesto y un agente activo adicional. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran en la misma

5 composición farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran simultáneamente. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran secuencialmente. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21;
10 compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, una combinación de un compuesto de la fórmula I, que incluye
15 compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y un agente activo adicional se proporciona para su uso en un método de tratamiento de la AATD. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el
20 compuesto y el agente activo adicional se coadministran en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran simultáneamente. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran secuencialmente. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-
25 42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67,

tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, se proporciona un agente activo adicional para su uso en un método de tratamiento de la AATD, en donde el método comprende coadministrar el agente activo

5 adicional y un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran simultáneamente. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran secuencialmente. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 15 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos

20 compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se proporciona para su uso en un método de tratamiento de la AATD, en donde el compuesto se prepara para su administración en combinación con un agente activo adicional.

En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la

administración en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto y

25 el agente activo adicional se preparan para la administración en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan

para la administración simultánea. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración secuencial. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67,

5 tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, una combinación de un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de

10 cualquiera de los anteriores, y un agente activo adicional se proporciona para su uso en un método de tratamiento de la AATD. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente

15 activo adicional se preparan para la administración simultánea. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración secuencial. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de

20 aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, se proporciona un agente activo adicional para su uso en un método de tratamiento de la AATD, en donde el agente activo adicional se prepara para su

administración en combinación con un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de

25 las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración simultánea. En algunas modalidades, el agente activo adicional se preparan para la administración secuencial. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el agente activo adicional se selecciona el grupo que consiste en proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos y AAT recombinante. En algunas modalidades, el agente activo adicional es la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos. En algunas modalidades, el agente activo adicional es la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) del plasma sanguíneo de donantes humanos sanos.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden comprender además opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable pueden elegirse de adyuvantes y vehículos. Al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente descripción, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según se adapte a la forma de dosificación particular conveniente. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*,

eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York describen diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional es incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como por ejemplo, mediante la

5 producción de algún efecto biológico indeseable o mediante la interacción de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéutica se contempla que su uso esté dentro de alcance de esta descripción. Los ejemplos no limitantes de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas

10 séricas (tales como seroalbúmina humana), sustancias amortiguadoras (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio y sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de

15 polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de patata), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa etílica y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (tales como un aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo,

20 aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (tales como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes amortiguadores (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes no tóxicos compatibles (tales como

25 laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes liberadores,

agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes).

En otro aspecto de la descripción, los compuestos y las composiciones farmacéuticas, descritas en la presente descripción, se usan para tratar la AATD. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento con los compuestos y las composiciones de la descripción porta la mutación ZZ. En algunas modalidades, el sujeto que necesita tratamiento con los compuestos y las composiciones de la descripción porta la mutación SZ.

En algunas modalidades, los métodos de la descripción comprenden administrar a un paciente que lo necesita un compuesto elegido de cualquiera de los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; y compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita tiene una mutación Z en el gen de alfa-1 antitripsina. En algunas modalidades, dicho paciente que lo necesita es homocigoto para la mutación Z en el gen alfa-1 antitripsina.

Otro aspecto de la descripción proporciona métodos para modular la actividad de la alfa-1-antitripsina que comprenden la etapa de poner en contacto dicha alfa-1-antitripsina con al menos un compuesto de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, los métodos para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina comprenden la etapa de poner en contacto dicha alfa-1-antitripsina con al menos un compuesto seleccionado

de los compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21; compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

- 5 En algunas modalidades, los métodos para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina tienen lugar *in vivo*. En algunas modalidades, los métodos para modular la actividad de la alfa-1 antitripsina tienen lugar *ex vivo* y dicha alfa-1-antitripsina es de una muestra biológica obtenida de un sujeto humano. En algunas modalidades, los métodos para modular la AAT tienen lugar *in vitro* y dicha alfa-1-antitripsina es de una muestra biológica obtenida de un sujeto humano. En
- 10 algunas modalidades, la muestra biológica es una muestra de sangre. En algunas modalidades, la muestra biológica es una muestra tomada de una biopsia de hígado.

IV. Preparación de los compuestos

- Todas las fórmulas de compuestos genéricos, subgenéricos y específicos descritas en la
- 15 presente descripción se consideran parte de la descripción.

- Los compuestos de la descripción pueden prepararse de acuerdo con las prácticas químicas estándar o como se describe en la presente descripción. A lo largo de los siguientes esquemas sintéticos y en las descripciones para preparar los compuestos de la fórmula I, que incluye compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ib-i, Ib-ii, y Ic, compuestos 1 a 5; compuestos 6 a 21;
- 20 compuestos 22 a 27; compuestos 33-42, 44-50, 52, 53 y 57; compuestos 28-32, 43, 51 y 54 a 56; y compuestos 58 a 67, tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se usan las siguientes abreviaturas:

A. Abreviaturas

- 25 A menos que se indique lo contrario, o cuando el contexto indique lo contrario, se entenderá que las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados:

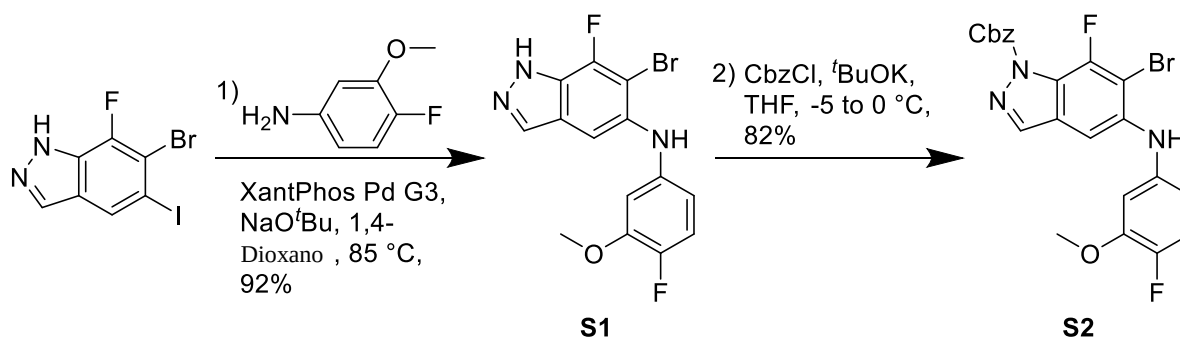
RMN	Resonancia magnética nuclear
ESI-MS	Espectrometría de masas por electropulverización
LC/MS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
SFC	Cromatografía de líquidos supercrítica
ESI	Ionización por electronebulización
cm	Centímetros
g	Gramos
mg	Miligramos
L	Litro(s)
ml	Mililitros
μ l	Microlitros
mmol	Milimoles
h	Horas
min	Minutos
mm	Milímetros
μ m	Micrómetros
nm	Nanómetro
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
N	Normal (concentración)
M	Molar (concentración)
mM	Milimolar (concentración)
μ M	Micromolar (concentración)
ppm	Partes por millón

% p/p	Concentración de peso-peso
<i>rac</i> -BINAP	(±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
<i>t</i> buOK	<i>Terc</i> -butóxido de potasio
Cbz-Cl	Cloroformiato de bencilo
Cy2NMe	<i>N,N</i> -diciclohexilmetilamina
DCM	Diclorometano
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPA	Diisopropilamino
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
LDA	Diisopropilamida de litio
LED	Diodo emisor de luz
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrilo
(Me ₂ SiH) ₂ O	1,1,3,3-tetrametildisiloxano
2-MeTHF	2-Metiltetrahidrofurano
MP-TMT	2,4,6-trimercaptotriazina unida a poliestireno macroporoso
MTBE	Éter <i>terc</i> -butil metílico
NaO ^{<i>t</i>} Bu	<i>Terc</i> -butóxido de sodio
N ₂ H ₄ .H ₂ O	Hidrazina monohidrato

NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
PTSA	Ácido <i>para</i> -toluenesulfónico
RT	Temperatura ambiente
rt	Tiempo de retención
THF	Tetrahidrofurano
TMSCl	Trimetilclorosilano

B. Material de partida

6-Bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-indazol-5-amina (**S1**) y 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo (**S2**)



5 Etapa 1:

4-Fluoro-3-metoxianilina (18 g, 126,25 mmol) se agregó a una suspensión agitada y desgasificada de 6-bromo-7-fluoro-5-yodo-1*H*-indazol (33 g, 90,989 mmol), NaO^tBu (26,5 g, 267,47 mmol) y XantPhos Pd G3 (4,5 g, 4,513 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (300 ml) en temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La síntesis de 6-bromo-7-fluoro-5-yodo-1*H*-indazol se describe en la publicación de patente internacional WO 2021203010 (compuesto 55). La mezcla se agitó a 85°C durante 1,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 vol), una solución acuosa de KHCO_3 (20 % p/p, 10 vol) y 2-MeTHF (10 vol). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró *al vacío*. El residuo crudo se recogió en DCM (10 vol) y la suspensión se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La

suspensión se filtró y los sólidos se secaron a presión reducida a 40 °C durante 1 h para proporcionar 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-indazol-5-amina (**S1**, 30,094 g, 92 %) como un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 13,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 11,5, 8,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,41 (dt, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ -119,43 (s, 1F), -145,92 (s, 1F) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 352,998, encontrado 354,0 (*M*+1)⁺.

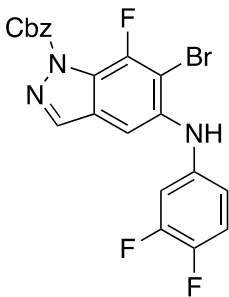
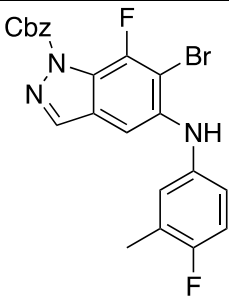
Etapas 2:

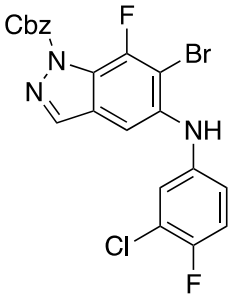
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 5 l y equipado con un agitador magnético, una sonda de temperatura J-Kem y una entrada/salida de nitrógeno, se añadió ^tBuOK (40 g, 356,5 mmol) a una solución agitada de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-indazol-5-amina (115 g, 324,7 mmol) en THF (1,2 l) enfriado a -5 °C a tal velocidad para mantener la temperatura por debajo de 0 °C. Se añadió Cbz-Cl (50 ml, 350,2 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición a la mezcla de reacción a tal velocidad para mantener la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se particionó entre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (600 ml), agua (200 ml) y acetato de etilo (1,4 l) y se agitó durante 20 min. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se trituró a partir de MTBE (1 l) mediante la agitación de la suspensión durante 12 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se enjuagó con MTBE (500 ml), se secó con succión de aire durante 1 h a temperatura ambiente y se secó adicionalmente en un horno de vacío a 80 °C durante 2 h para dar 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo (**S2**, 130 g, 82 %) como un sólido tostado, que contenía pequeñas cantidades de MTBE y acetato de etilo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 7,13 (dd, *J* = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 6,97

(dd, $J = 7,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,68 (ddd, $J = 8,7, 3,7, 2,6$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,79 (s, 3H) ppm. ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -103,16, -143,49 ppm.

Los siguientes materiales de partida se fabricaron usando el método descrito en el material de inicio 1, excepto que, en la etapa 1, se usaron diferentes anilinas como el compañero de

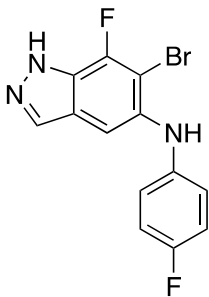
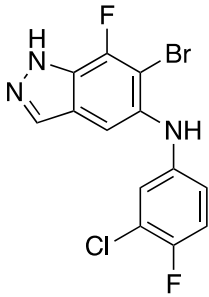
- 5 acoplamiento de Buchwald en lugar de 4-fluoro-3-metoxianilina. En el caso de **S3** y **S5**, la reacción se llevó a cabo a 90 °C. En el caso de **S4**, la etapa 1 se llevó a cabo a 75 °C y la etapa 2 se llevó a cabo en 2-MeTHF como el solvente:

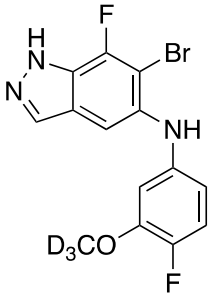
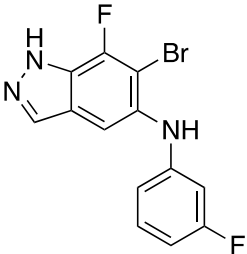
Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S3		6-bromo-5-((3,4-difluorofenil)amino)-7-fluoro-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo		^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (ddd, $J = 11,5, 6,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,56 (s, 2H) ppm.
S4		6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo	ESI-MS m/z calc. 471,039, encontrado 469,8 (M-1) $^-$.	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,29

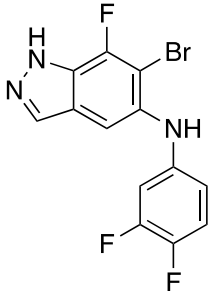
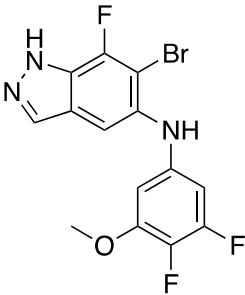
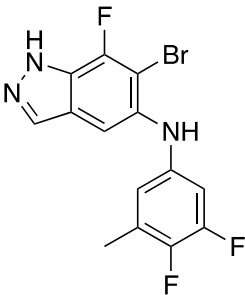
Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
		1-carboxilato de bencilo		(d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (ddd, J = 8,7, 4,5, 2,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,21 (d, J = 2,0 Hz, 3H) ppm.
S5		6-bromo-5-((3-cloro-4-fluorofenil)amino)-7-fluoro-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 7,31 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H) ppm.

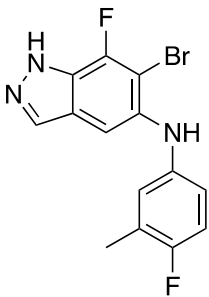
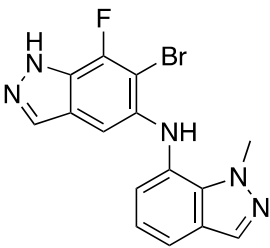
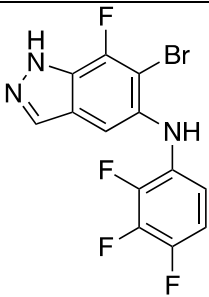
Los siguientes materiales de partida se fabricaron usando el método descrito en el material de inicio 1, excepto que, en la etapa 1, se usaron diferentes anilinas como el compañero de acoplamiento de Buchwald en lugar de 4-fluoro-3-metoxianilina. Se omitió la etapa 2. En el caso de **S6**, la etapa 1 se llevó a cabo a 100 °C en presencia de *rac*-BINAP-Pd-G3 como el

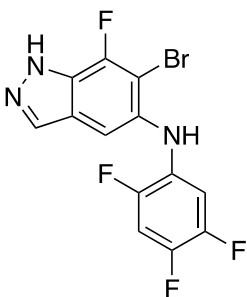
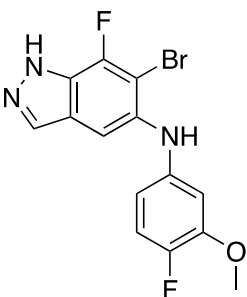
catalizador en lugar de XantPhos Pd G3. En el caso de **S7**, **S14**, **S15** y **S16**, la etapa 1 se llevó a cabo a 90 °C. En el caso de **S8**, la etapa 1 se llevó a cabo a 80 °C en presencia de ^tBuBrettPhos Pd G3 como el catalizador en lugar de XantPhos Pd G3. En el caso de **S21**, la etapa 1 se llevó a cabo a 75 °C. En el caso de **S35** y **S36**, la etapa 1 se llevó a cabo a 100 °C:

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S6		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 322,987, encontrado 323,9 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,96 - 6,81 (m, 2H) ppm.
S7		6-Bromo- <i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-7-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-amina		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,75 (s, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 6,76 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H) ppm.

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S8		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(4-fluoro-3-(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 356,016, encontrado 357,0 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,39 - 6,32 (m, 1H) ppm.
S13		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(3-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 322,987, encontrado 324,0 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 10,30 (br d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H, solapado con CHCl ₃), 6,89 - 6,76 (m, 2H), 6,68 (br d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H) ppm.

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S14		6-Bromo- <i>N</i> -(3,4-difluorofenil)-7-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 340,978, encontrado 341,8 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,75 (s, 1H), 8,24 - 8,04 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22 (dt, J = 10,7, 9,1 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J = 13,2, 7,0, 2,7 Hz, 1H), 6,67 - 6,52 (m, 1H) ppm.
S15		6-Bromo- <i>N</i> -(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-7-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 370,988, encontrado 372,0 (M+1) ⁺ .	
S16		6-Bromo- <i>N</i> -(3,4-difluoro-5-metilfenil)-7-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 354,993, encontrado 356,0 (M+1) ⁺ .	

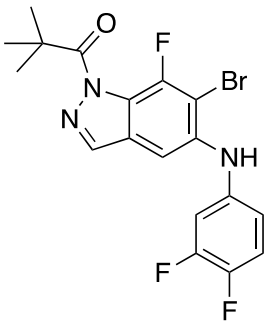
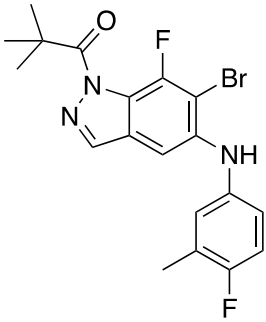
Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S21		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(4-fluoro-3-metilfenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 337,003, encontrado 339,0 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,63 (s, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 3,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 6,70 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 5,5, 3,3 Hz, 1H), 2,16 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 3H) ppm.
S24		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 359,018, encontrado 360,0 (M+1) ⁺ .	
S35		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(2,3,4-trifluorofenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 358,968, encontrado	

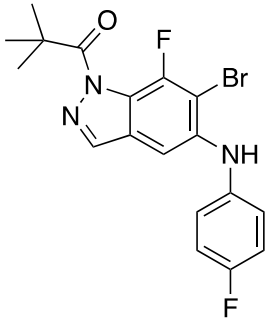
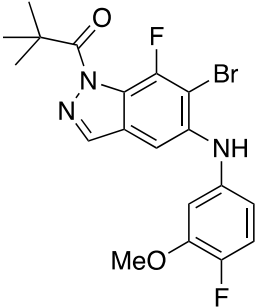
Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			o 360,1 (M+1) ⁺ .	
S36		6-Bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(2,4,5-trifluorofenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 358,968, encontrad o 360,1 (M+1) ⁺ .	
S99		6-bromo-7-fluoro- <i>N</i> -(4-fluoro-3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-amina	353,94	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,65 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (dt, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Los siguientes materiales de partida se fabricaron usando el método descrito en el material de inicio 1, excepto que, en la etapa 1, se usaron diferentes anilinas como el compañero de acoplamiento de Buchwald en lugar de 4-fluoro-3-metoxianilina. En la etapa 2, se usó cloruro de pivaloilo en lugar de CbzCl y la reacción se llevó a cabo a 0 °C. En el caso de **S25**, **S27**, **S29** y

S37, la etapa 1 se llevó a cabo a 90 °C. En el caso de **S26**, la etapa 1 se llevó a cabo a 75 °C.

En el caso de **S28**, la etapa 1 se llevó a cabo a 100 °C:

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S25		1-(6-Bromo-5-((3,4-difluorofenil)amino)-7-fluoro-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 425,035, encontrado 425,9 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 1,57 (s, 9H) ppm; amina NH no observada debido al intercambio metanol- <i>d</i> ₄ .
S26		1-(6-Bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 421,060, encontrado 422,1 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 1,56 (s, 9H) ppm.

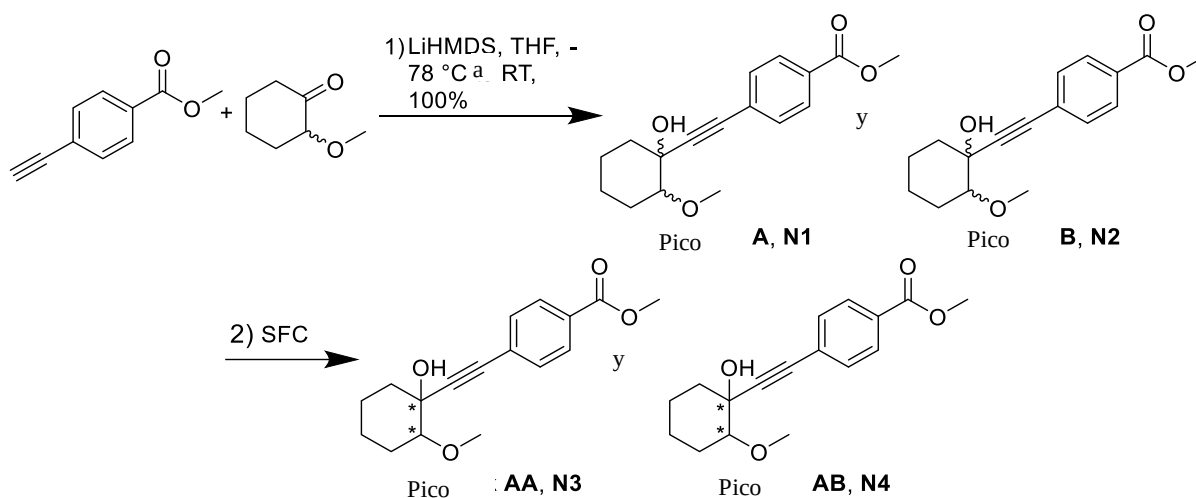
Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S28		1-(6-Bromo-7-fluoro-5-((4-fluorofenil)amino)-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 407,045, encontrado 408,2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 4H), 1,51 - 1,46 (m, 9H) ppm.
S37		1-(6-Bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1H-indazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 437,055, encontrado 438,1 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,40 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 11,4, 8,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,69 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 3,7, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,49 (s, 9H) ppm.

C. Intermedios

Intermedio 1

(*rac*)-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etil)benzoato de metilo (**Pico A, N1**), (*rac*)-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etil)benzoato de metilo (**Pico B, N2**), (*rel*)-4-((1-hidroxi-2-

metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo (**Pico AA, N3**) y (*rel*)-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo (**Pico AB, N4**)



Etapa 1:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió LiHMDS (15 ml, 1 M de solución en THF, 15,0 mmol) gota a gota a una solución de 4-etnilbenzoato de metilo (2 g, 12,24 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. (*rac*)-2-metoxiciclohexano-1-ona (1,9 ml, 15,12 mmol) se añadió gota a gota a la solución mediante jeringa. Después de la adición completa, el baño frío se retiró y la solución
- 10 se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml de solución 1:1) y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (80 g de SiO₂, 0 a 50 % de EtOAc en heptano) dio los diastereoisómeros *syn* y *anti* de 4-((1-hidroxi-2-
- 15 metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo:

Pico A: (*rac*)-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo (**N1**, 4,2 g, 90 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 3H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H) ppm.

Pico B: (*rac*)-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo (**N2**, 482 mg, 12 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,03 - 7,86 (m, 2H), 7,67 - 7,42 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 3,11 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H) ppm.

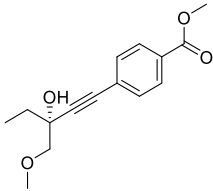
5 **Etapla 2:**

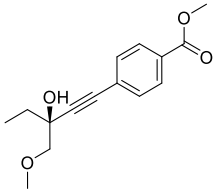
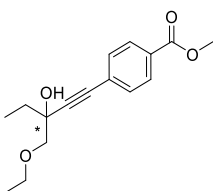
Los enantiómeros de (*rac*)-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo (**Pico A**) (**N1**, 3,33 g, 8,777 mmol) se separaron mediante SFC quiral usando una columna Chiralpak IC, 5 µm de tamaño de partícula, 15 cm x 30 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 40 % de metanol (complementado con 5mM de amoniaco), 60 % de CO₂; 100 ml/min de velocidad de flujo):

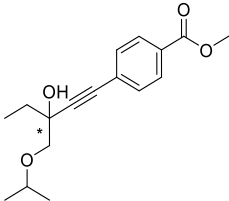
Pico AA (rt = 1,70 min): *rel*-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo (**N3**, 1,211 g, 47 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,09 - 7,89 (m, 2H), 7,62 - 7,39 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 1H) ppm.

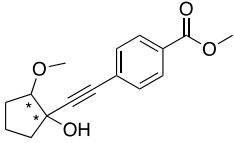
Pico AB (rt = 2,61 min): *rel*-4-((1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil) benzoato de metilo (**N4**, 1,122 g, 43 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H) ppm.

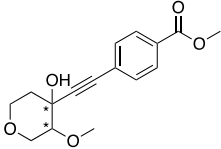
Los siguientes reactivos se fabricaron usando los métodos descritos en el intermedio 1 excepto que, en la etapa 1, se usaron diferentes cetonas como materiales de partida en lugar de (*rac*)-2-metoxiciclohexano-1-ona:

	Estructura	Nombre	Condiciones de SFC	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
N5	Pico A 	(R)-4-(3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo	Columna IG de Chiralpak, 5 µm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 10 % de metanol (complementado con 5mM de amoniaco), 90 % de CO₂; 80 ml/min de velocidad de flujo); rt = 1,84 min.		¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,75 - 1,58 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

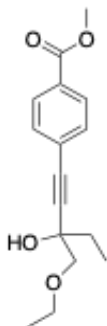
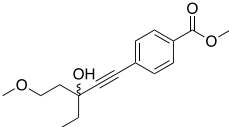
	Estructura	Nombre	Condiciones de SFC	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
N6	Pico B 	(S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo	Columna IG de Chiralpak, 5 µm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 10 % de metanol (complementado con 5mM de amoniac), 90 % de CO ₂ ; 80 ml/min de velocidad de flujo); rt = 2,12 min.		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,79 - 1,59 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.
N8	Pico B 	(rel)- (S)-4-(3-(etoximetil)-3-hidroxipent-1-in-1-il)benzoato de etilo	Columna Chiralpak AS-H, 5 µm de tamaño de partícula, 10 cm x 4,6 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 276,136, encontrado 277,2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,04 - 7,91 (m, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 - 3,57 (m,

	Estructura	Nombre	Condiciones de SFC	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
		il)benzoato de metilo	metanol, 80 % de CO ₂ ; 5 ml/min de velocidad de flujo); rt = 0,81 min.		2H), 3,55 (s, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm; alcohol OH no observado.
N11	Pico A 	(rel)- (R)-4-(3-hidroxi-3-(isopropoxi metil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo	Columna AD-H de Chiralpak, 5 µm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 10 % de isopropanol (complementado con 5mM de amoniaco), 90 % de CO ₂ ; 75 ml/min de velocidad de	ESI-MS m/z calc. 290,152, encontrado 291,1 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 - 7,86 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 1,79 - 1,56 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

	Estructura	Nombre	Condiciones de SFC	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			flujo); rt = 0,47 min.		
N13	Pico AB 	(rel)- 4-((1-hidroxi-2-metoxiciclopentil)etinil) benzoato de metilo	Columna AD-H de Chiralpak, 5 µm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de metanol (complementado con 5mM de amoniac), 70 % de CO₂; 80 ml/min de velocidad de flujo); rt = 1,99 min.	ESI-MS m/z calc. 274,121, encontrado 275,2 (M+1)⁺.	¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 8,07 - 7,88 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 2H) ppm.

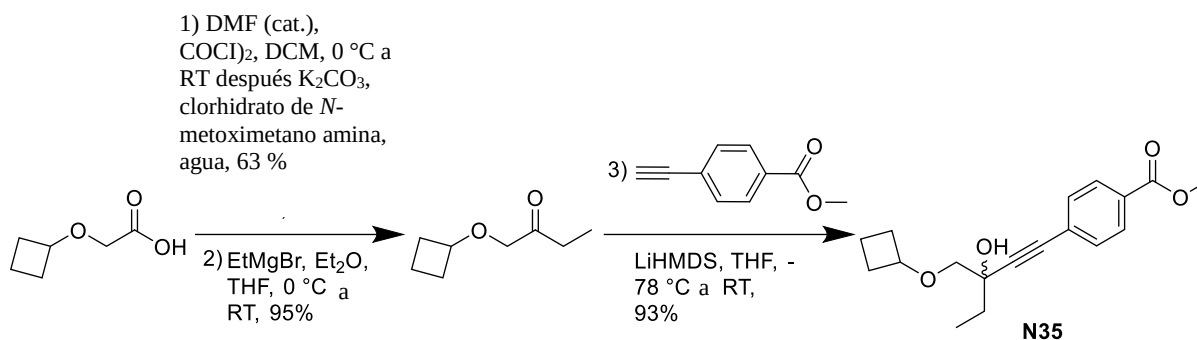
	Estructura	Nombre	Condiciones de SFC	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
N80	Pico AB 	(rel)-4-((4-hidroxi-3-metoxitetra hidro-2H-piran-4-il)etnil)benzoato de metilo	Columna IG de Chiralpak, 5 µm de tamaño de partícula, 25 cm x 21,1 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de metanol (complementado con 5mM de amoniac), 70 % de CO ₂ ; 80 ml/min de velocidad de flujo); rt = 2,13 min.		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 1H) ppm.

Los siguientes reactivos se fabricaron usando los métodos descritos en el intermedio 1 excepto que, en la etapa 1, se usaron diferentes cetonas como materiales de partida en lugar de (*rac*)-2-metoxiciclohexano-1-ona. Se omitió la etapa 2:

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
N22		(Rac)-4-[3-(etoximetil)-3-hidroxi-pent-1-inil]benzoato de metilo	No informado debido a la falta de ionización	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,98 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,51 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).
N81		(<i>rac</i>)-4-(3-etil-3-hidroxi-5-metoxipent-1-in-1-il)benzoato de metilo	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 276,136, encontrado 259,2 (<i>M</i> -17) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,04 (td, <i>J</i> = 10,1, 3,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,70 (m, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H) ppm.

Intermedio 2

(rac)-4-(3-(ciclobutoximetil)-3-hidroxi-pent-1-in-1-il)benzoato de metilo (N35)



Etapas 1:

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (1,746 g, 1,2 ml, 13,756 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de ácido 2-ciclobutoxiacético (1,5 g, 11,526 mmol) en DCM (35 ml) y DMF (84,016 mg, 0,089 ml, 1,149 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de cloruro ácido resultante se añadió a una solución enfriada en hielo de clorhidrato de *N*-metoximetanamina (1,23 g, 12,610 mmol) y K₂CO₃ (4,77 g, 34,514
- 10 mmol) en H₂O (14 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La fase orgánica se separó. El residuo se particionó entre agua (30 ml) y EtOAc (2 x 100 ml) y se separó la fase orgánica. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (24 g de SiO₂, 0 a 25 % EtOAc en heptano) dio
- 15 2-ciclobutoxi-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,5 g, 63 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 173,105, encontrado 174,2 (M+1)⁺.

Etapas 2:

- Se añadió solución de EtMgBr (1,82 ml, solución 0,456 M en 2-MeTHF, 0,830 mmol) gota a gota durante 10 minutos a una solución de 2-ciclobutoxi-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (160 mg, 0,670
- 20 mmol) en Et₂O (3 ml) a 0 °C. Se añadió THF (1,5 ml) para disolver un sólido blanco formado durante la adición. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, la reacción se calentó

hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar 1-ciclobutoxibutan-2-ona (100 mg, 95 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,99-3,92 (m, 3H), 2,50 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm.

Etapas 3:

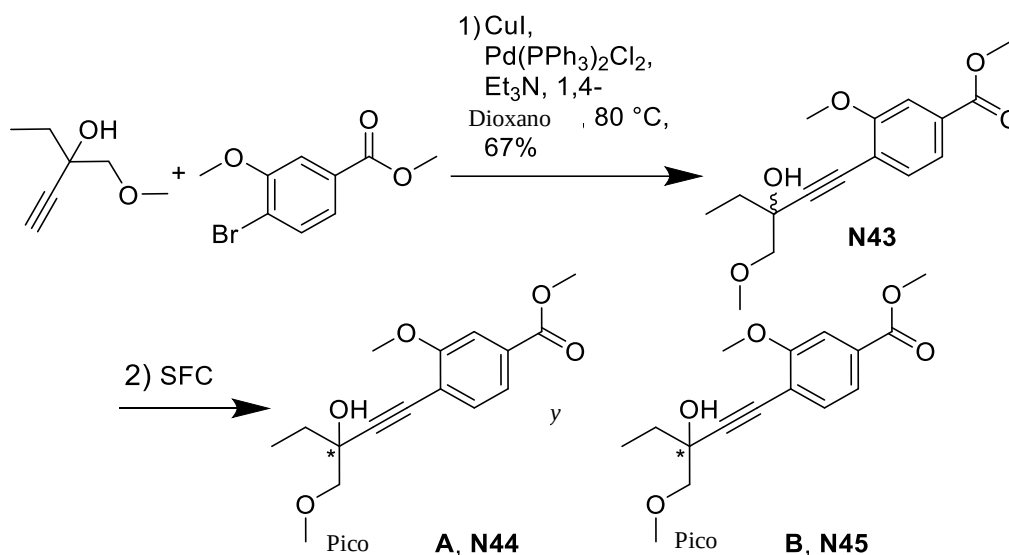
Se añadió LiHMDS (6,74 ml, 1 M de solución en THF, 6,740 mmol) gota a gota durante 10 min a una solución agitada de 4-etinilbenzoato de metilo (900 mg, 5,6191 mmol) en THF (8 ml) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió una solución de 1-ciclobutoxibutan-2-ona (719 mg, 5,056 mmol) en THF (14 ml) durante 10 min y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar (*rac*)-4-(3-(ciclobutoximetil)-3-hidroxipent-1-in-1-il)benzoato de metilo (**N35**, 2,5 g, 93 %) como un aceite marrón. ESI-MS m/z calc. 302,152, encontrado 285,2 ($\text{M}-17$) $^+$.

El siguiente reactivo se fabricó usando los métodos descritos en el intermedio 2 excepto que, en la etapa 1, se usó ácido 2-etoxiacético como material de inicio en lugar de ácido 2-ciclobutoxiacético. En la etapa 2, se usó bromuro de ciclopropilmagnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio y la reacción se llevó a cabo en THF como el único solvente:

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (turnos en ppm)
N36		(<i>rac</i>)-4-(3-ciclopropil-4-etoxi-3-hidroxibut-1-en-1-il)benzoato de metilo	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 288,136, encontrado 271,2 (M-17) ⁺ .	

Intermedio 3

(*rac*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**N43**), (*rel*)-(*R*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**Pico A, N44**) y (*rel*)-(*S*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**Pico B, N45**)



Etapas 1:

Se añadieron CuI (44 mg, 0,231 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (69 mg, 0,098 mmol) a una solución agitada y desgasificada de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (513 mg, 2,093 mmol) y 3-(metoximetil)pent-1-in-3-ol (402 mg, 3,136 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5,5 ml) y Et₃N (5,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. Los licores madre se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (40

g de SiO₂, 0 a 100 % de EtOAc en heptano) proporcionó (*rac*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**N43**, 409 mg, 67 %) como un aceite amarillo pálido viscoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 - 7,41 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 6H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,79 - 1,49 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 292,131, hallado 293,1 (M+1)⁺.

Etapas 2:

Los enantiómeros de (*rac*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**N43**, 340 mg, 1,159 mmol) se separaron mediante SFC quiral usando una columna Chiralpak IG, 5 µm de tamaño de partícula, 15 cm x 30 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de metanol (complementado con 5mM de amoníaco), 80 % de CO₂; 100 ml/min de velocidad de flujo):

Pico A (rt = 0,76 min): (*rel*)-(*R*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**N44**, 145 mg, 43 %) como un aceite viscoso transparente amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 - 7,43 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,87 (m, 6H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 292,131, encontrado 293,0 (M+1)⁺.

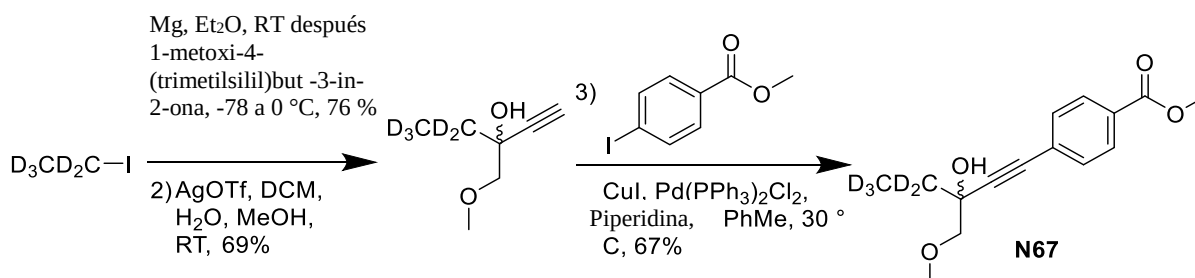
Pico B (rt = 0,85 min): (*rel*)-(*S*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo (**N45**, 175 mg, 51 %) como un aceite viscoso amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 - 7,44 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 6H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 3H), 1,79 - 1,49 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 292,131, hallado 293,1 (M+1)⁺.

El siguiente reactivo se fabricó usando los métodos descritos en el intermedio 3 excepto que, en la etapa 1, se usó un alquino diferente como material de partida en lugar de 3-(metoximetil)pent-1-in-3-ol y la reacción se llevó a cabo en DMF como el solvente. Se omitió la etapa 2.

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (turnos en ppm)
N55		(rac)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)-2-metilbenzoato de metilo	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 276,166, encontrado 277,1 (M+1) ⁺ .	

Intermedio 4

(rac)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il-4,4,5,5,5-*d*₅)benzoato de metilo (N67)



Etapas 1:

- 5 Una solución de $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{I}$ (29,5 g, 183 mmol) en Et_2O seco (10 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de giros de magnesio (5,35 g, 220 mmol) y un pequeño cristal de I_2 en Et_2O seco (380 ml) mantenido a un reflujo estable. La mezcla gris resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de Grignard preparada se añadió gota a gota durante 5,5 h a una solución de metoxi-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona (25,0 g, 147 mmol) en Et_2O seco (700 ml) a
- 10 -78 °C en una atmósfera de N_2 y la mezcla de amarillo lechoso resultante se agitó a 0 °C durante toda la noche. La mezcla se inactivó a -78 °C mediante la adición de una solución de NH_4Cl saturada (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con Et_2O (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 300 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 25 % Et_2O en hexanos) proporcionó (rac)-3-(metoximetil)-1-(trimetilsilil)pent-1-in-4,4,5,5,5-*d*₅-3-
- 15

ol (22,9 g, 76 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,61 (br d, 1H), 0,17 (s, 9H) ppm.

Etapas 2:

Se añadió triflato de plata (4,30 g, 16,7 mmol) a una solución agitada de (*rac*)-3-(metoximetil)-1-(trimetilsilil)pent-1-in-4,4,5,5,5-*d*₅-3-ol (22,9 g, 112 mmol) en una mezcla de DCM (595 ml), MeOH (340 ml) y agua desionizada (85 ml) y la mezcla de reacción se agitó en N₂ a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de una solución saturada de NH₄Cl (290 ml). La capa orgánica se separó y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en Et₂O (200 ml) y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con Et₂O (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 40 % de Et₂O en hexanos) proporcionó (*rac*)-3-(metoximetil)pent-1-in-4,4,5,5,5-*d*₅-3-ol (10,3 g, 69 %) como un aceite de color amarillo brillante. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,72 (br d, 1H), 2,44 (s, 1H) ppm.

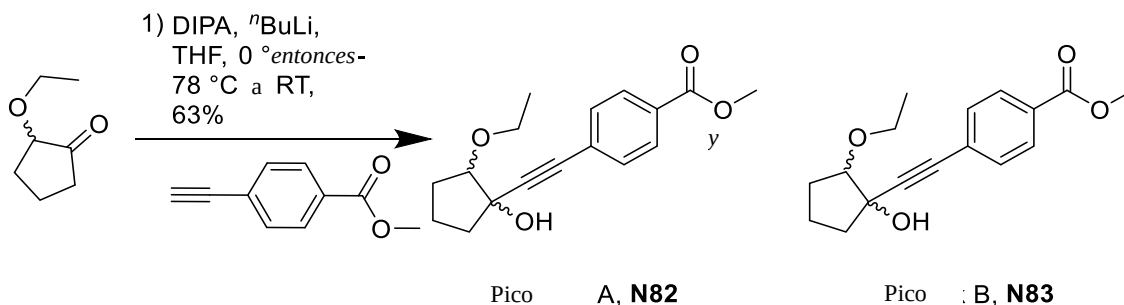
Etapas 3:

Se añadió piperidina (12,5 ml, 126,5 mmol) a una mezcla agitada de 4-yodobenzoato de metilo (26,1 g, 99,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,19 g, 3,12 mmol), CuI (1,36 g, 7,13 mmol) en tolueno (80 ml) y la mezcla se enjuagó con N₂ durante 15 min a temperatura ambiente. Una solución desgasificada con nitrógeno de (*rac*)-3-(metoximetil)pent-1-in-4,4,5,5,5-*d*₅-3-ol (13,0 g, 97,4 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió gota a gota a la mezcla anterior durante 15 min. El matraz se selló con una tapa de rosca de teflón y se colocó dentro de un baño de aceite ajustado a 30 °C. La mezcla amarilla/marrón resultante se agitó durante 22 h. La suspensión marrón oscuro se filtró a través de una almohadilla de Celite, enjuagándose con acetato de etilo. Los filtrados se concentraron *al vacío* para dar un residuo rojo (74,9 g). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 a 25 % de EtOAc en hexanos) proporcionó (*rac*)-4-(3-hidroxi-

3-(metoximetil)pent-1-in-1-il-4,4,5,5,5- d_5)benzoato de metilo (**N67**, 17,5 g, 67 %) como un sólido rosa. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,82 (br s, 1H) ppm.

Intermedio 5

5 (rac)-4-((2-etoxi-1-hidroxiciclopentil)etnil)benzoato (Pico A, **N82**) de metilo y (rac)-4-((2-etoxi-1-hidroxiciclopentil)etnil)benzoato de metilo (Pico B, **N83**)



Etapas 1:

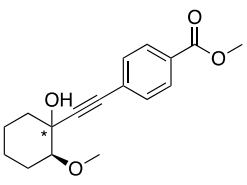
$n\text{BuLi}$ (4,2 ml, 1,6 M solución en hexanos, 6,720 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de DIPA (1,1 ml, 7,848 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la reacción se enfrió en un baño de hielo/acetona. Se añadió gota a gota una solución de 4-etnilbenzoato de metilo (840 mg, 5,244 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de (rac)-2-etoxiciclopentan-1-ona (860 mg, 6,710 mmol) en THF (10 ml), se eliminó el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO_2 , 0 a 50 % EtOAc en heptano) proporcionó:

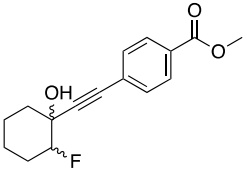
20 **Pico A:** (rac)-4-((2-etoxi-1-hidroxiciclopentil)etnil)benzoato de metilo (**N82**, 630 mg, 42 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,52 - 7,43 (m, 2H),

3,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (dq, $J = 9,5, 7,0$ Hz, 1H), 3,71 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,93 - 1,60 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm.

Pico B: (*rac*)-4-((2-etoxi-1-hidroxiciclopentil)etinil)benzoato de metilo (**N83**, 310 mg, 21 %) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,68 (dq, $J = 9,4, 6,9$ Hz, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; alcohol OH no observado.

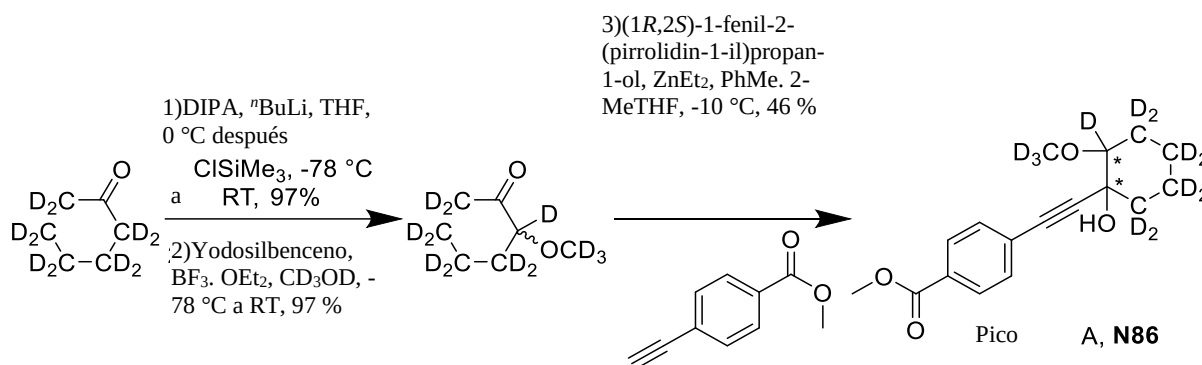
Los siguientes reactivos se fabricaron usando los métodos descritos en el intermedio 5 excepto que, en la etapa 1, se usaron diferentes cetonas como material de partida en lugar de (*rac*)-2-etoxiciclopentán-1-ona:

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
N84	Pico A 	(<i>rel</i>)-4-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etinil)benzoato de metilo	ESI-MS m/z calc. 288,136, encontrado 271,9 (M-17) ⁺ .	^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 2,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 3H), 1,70 - 1,45 (m, 4H) ppm.
N85	Pico A	(<i>rac</i>)-4-((2-fluoro-1-hidroxiciclohexil)	ESI-MS m/z calc. 276,116, encontrado	^1H RMN (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,68 (ddd, $J =$

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
		etinil)benzoato de metilo	277,3 (M-17) ⁺ .	48,7, 7,1, 4,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,98 - 1,65 (m, 6H), 1,54 - 1,35 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.

Intermedio 6

(*rel*)-4-((1-hidroxi-2-(metoxi-*d*₃)ciclohexil-2,3,3,4,4,5,5,6,6-*d*₉)etinil)benzoato de metilo (**N86**)



Etapas 1:

- 5 En una atmósfera de nitrógeno, se agregó BuLi (41 ml, 2,5 M de solución en hexanos, 102,5 mmol) gota a gota a una solución agitada de DIPA (15,6 ml, 111,3 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se agregó ciclohexan-1-ona-*d*₁₀ (10 g, 92,42 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. TMSCl (18 ml, 141,8 mmol) se agregó y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y en temperatura ambiente durante 1 h.
- 10 La reacción se inactivó mediante adición de una solución saturada de NaHCO₃. Se separó la capa acuosa y se extrajo con pentano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron *al vacío* para proporcionar ((ciclohex-1-en-1-il-

d_9)oxi)trimetilsilano (16,96 g, 97 %) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 0,17 (s, 9H) ppm.

Etapas 2:

5 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7 ml, 56,72 mmol) se agregó a una solución agitada de yodosilbenceno (6,7 g, 30,45 mmol) en metanol- d_4 (22,5 ml) en nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C . Se agregó ((ciclohex-1-en-1-il- d_9)oxi)trimetilsilano (5 g, 27,87 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante adición de una solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se separó y se extrajo con Et_2O (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se
10 secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar *rac*-2-(metoxi- d_3)ciclohexan-1-ona-2,3,3,4,4,5,5,6,6- d_9 (16,11 g, 97 %) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

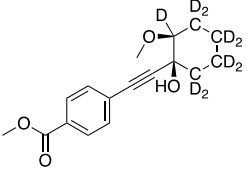
Etapas 3:

En nitrógeno, ZnEt_2 (13 ml, 1 M de solución en hexanos, 13,0 mmol) y una solución de 4-
15 etinilbenzoato de metilo (1 g, 6,243 mmol) en una mezcla de tolueno (5 ml) y 2-MeTHF (5 ml) se agregaron exitosamente gota a gota a una solución agitada de (1*R*,2*S*)-1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (270 mg, 1,315 mmol) en 2-MeTHF (4 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La solución se enfrió a -10°C . *rac*-2-(Metoxi- d_3)ciclohexan-1-ona-2,3,3,4,4,5,5,6,6- d_9 (5,3 g, 7,596 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó a -10°C
20 durante 18 h. La reacción se inactivó mediante adición de una solución saturada de NH_4Cl . La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y pasaron a través de un tapón de gel de sílice. La torta filtrada se lavó con EtOAc y los licores madre se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (330 g SiO_2 , 0 a 60 % EtOAc en heptano) proporcionó (*rel*)-
25 4-((1-hidroxi-2-(metoxi- d_3)ciclohexil-2,3,3,4,4,5,5,6,6- d_9)etinil)benzoato de metilo (Pico A, **N86**, 860 mg, 46 %) como un diastereómero único. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,07 – 7,89

(m, 2H), 7,57 – 7,37 (m, 2H), 3,92 (s, 3H) ppm; no se observó alcohol OH. El otro diastereómero, el pico B, se observó pero no se recolectó.

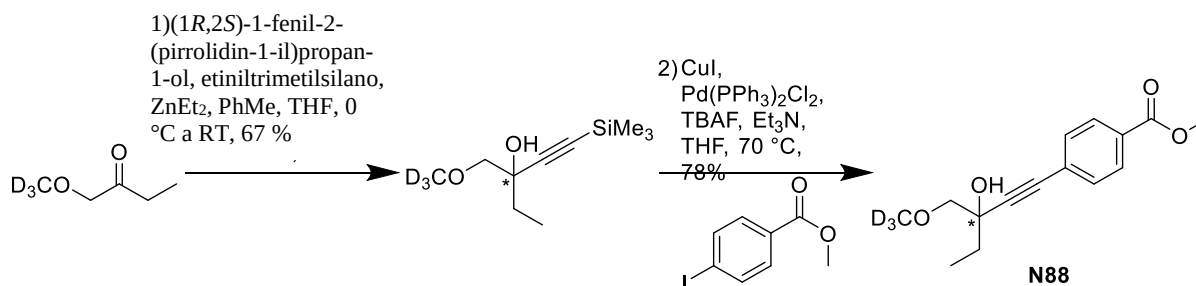
El siguiente reactivo se fabricó usando los métodos descritos en el intermedio 6 excepto que las etapas 1 y 2 se omitieron. En las etapas 3, se usó (*rac*)-2-metoxiciclohexan-1-ona-

- 5 2,3,3,4,4,5,5,6,6-*d*₉ como el material de partida en lugar de 2-(metoxi-*d*₃)ciclohexan-1-ona-2,3,3,4,4,5,5,6,6-*d*₉:

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (turnos en ppm)
N87		4-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-hidroxi-2-metoxiciclohexil-2,3,3,4,4,5,5,6,6- <i>d</i> ₉)etinil)benzoato de metilo	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 276,166, encontrado 277,1 (<i>M</i> +1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,12 - 2,76 (m, 1H) ppm.

Intermedio 7

(*rel*)-(*S*)-4-(3-hidroxi-3-((metoxi-*d*₃)metil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo (**N88**)



10 **Etapas 1:**

ZnEt₂ (15,5 ml, 1 M de solución en hexanos, 15,5 mmol) se agregó lentamente durante 12 min a una solución agitada de (1*R*,2*S*)-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propan-1-ol (315 mg, 1,504 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) a 0 °C y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 22 min. Una solución de etiniltrimetilsilano (2,015 g, 2,9 ml, 20,105 mmol) en tolueno (2,5 ml) se agregó a

través de una cánula y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. 1-(Metoxi-*d*₃)butan-2-ona (108,8 g, 1,05 % p/p de solución en Et₂O, 10,864 mmol) se agregó después y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 20,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada acuosa de NH₄Cl (100 ml). La
5 capa acuosa se separó y se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50 g SiO₂, 0 a 15 % de EtOAc en heptano) proporcionó *rel*-(*S*)-3-((metoxi-*d*₃)metil)-1-(trimetilsilil)pent-1-in-3-ol (1,565 g, 67 %) como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,51 - 3,45
10 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,18 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 203,142, encontrado 186,2 (M-17)⁺.

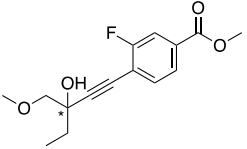
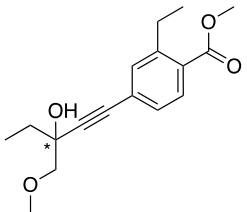
Etapa 2:

CuI (59,1 mg, 0,304 mmol) y Et₃N (3,612 g, 5 ml, 35,516 mmol) se agregaron exitosamente a una mezcla agitada de 4-yodobenzoato de metilo (1,654 g, 6,121 mmol) y *rel*-(*S*)-3-((metoxi-
15 *d*₃)metil)-1-(trimetilsilil)pent-1-in-3-ol (1,56 g, 7,287 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla de reacción se enjuagó con gas de nitrógeno en temperatura ambiente durante 10 min. Se agregaron PdCl₂(PPh₃)₂ (220,1 mg, 0,307 mmol) y TBAF (7 ml, 1 M de solución en THF, 7,0 mmol) y la reacción se enjuagó con gas de nitrógeno durante 10 min adicionales. El matraz se selló y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la
20 mezcla se agitó durante 66,5 h. La mezcla se particionó entre EtOAc (20 ml) y una solución acusa semi-saturada de NH₄Cl (20 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (50 g SiO₂, 0 a 20 % de EtOAc en heptano) proporcionó (*rel*)-(*S*)-4-(3-hidroxi-3-
25 ((metoxi-*d*₃)metil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo (**N88**, 1,268 g, 78 %) como un aceite de color naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 5,52 (s, 1H),

3,86 (s, 3H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 1,78 - 1,57 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 265,139, encontrado 248,1 (M-17)⁺.

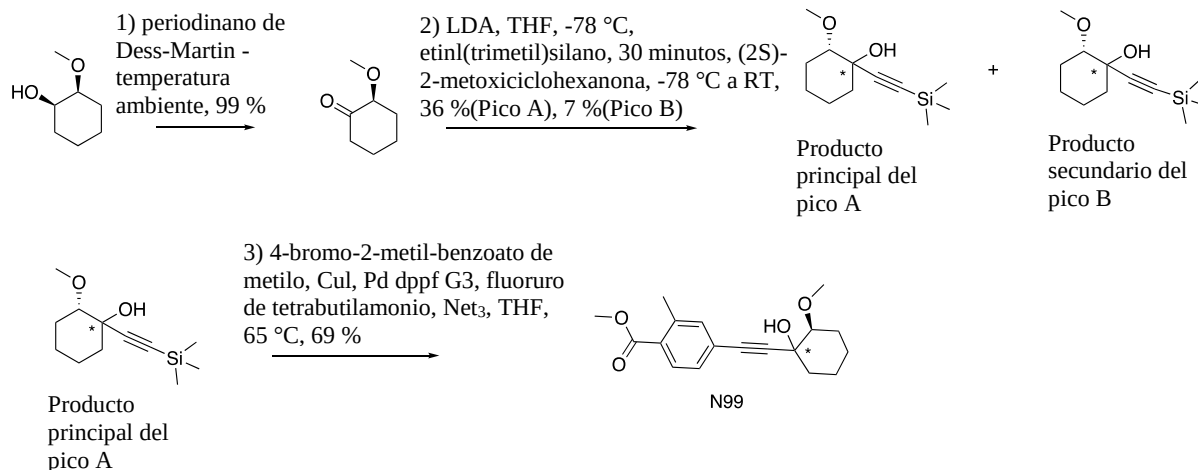
Los siguientes reactivos se fabricaron usando los métodos descritos en el intermedio 7 excepto que, se usaron diferentes materiales de partida de cetona en lugar de 1-(metoxi- d_3)butan-2-ona en la etapa 1 y/o se usaron diferentes haluros en lugar de 4-yodobenzoato de metilo en la etapa 2:

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
N89		(rel)-(S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-ino-1-il-4,4,5,5,5- d_5)benzoato de metilo	ESI-MS m/z calc. 267,152, encontrado 250,1 (M-17) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,35 (s, 3H) ppm.
N90		(rel)-(S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-ino-1-il-2-metilbenzoato de metilo	ESI-MS m/z calc. 276,136, encontrado 259,2 (M-17) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,41 (ABq, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 1 H), 1,66 - 1,56 (m, 1

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
				H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) ppm.
N91		(rel)- (S)-3-fluoro-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo	ESI-MS m/z calc. 280,111, encontrado 298,3 (M-17) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 - 7,31 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,61 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (ABq, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,82 - 1,59 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 8$ Hz, 3H) ppm.
N92		(rel)-(S)-2-etil-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo	ESI-MS m/z calc. 290,1518, encontrado 273,3 (M-17) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42 (ABq, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,87 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H) 1,71 - 1,54 (m, 2 H), 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm.

Intermedio 8

4-(((2S)-1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)-2-metilbenzoato de metilo (N99)



5 Etapa 1:

A una solución de (1R,2S)-2-metoxiciclohexanol (10,2 g, 70,515 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente se añadió periodinano de Dess-Martin (49,9 g, 105,88 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado (350 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (350 ml) lentamente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío para producir (1-(rel), 2S)-2-metoxiciclohexanona (11,4 g, 99 %) como un aceite de color amarillo claro, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 3H).

Etapa 2:

A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética y en atmósfera inerte se añadió LDA (6,93 ml de 1 M, 6,9300 mmol). La solución se enfrió a -78 °C y se diluyó con THF (25 ml). Se agregó etnil(trimetil)silano (553,02 mg, 0,78 ml,

5,6305 mmol) gota a gota mientras se agitó en N₂. Después, la reacción se dejó agitar a -78 °C durante otros 30 min. Después de esto, se agregó (2S)-2-metoxiciclohexanona (1,11 g, 6,4953 mmol) gota a gota mediante jeringa. Después de terminar, el baño frío se retiró, y la solución se agitó durante 2 horas antes de la inactivación con 20 ml de solución saturada 1:1 de

5 NH₄Cl/H₂O. La mezcla se dejó agitar durante 30 minutos antes de extraerse con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal (0-10 % de EtOAc - EtOAc/Heptanos) proporcionó (1-(rel), 2S)-2-metoxi-1-(2-trimetilsililetinil)ciclohexanol.

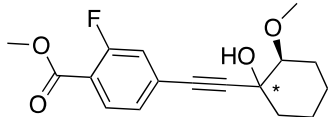
10 (Pico A) (486 mg, 36 %) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 7,0, 4,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 4H), 0,25 - 0,12 (m, 9H). y (1-(rel), 2S)-2-metoxi-1-(2-trimetilsililetinil)ciclohexanol (Pico B) (210 mg, 7 %) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,44 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 3,00 (dd, J = 11,2, 3,9 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,36 (m, 4H), 0,19 (s, 9H).

15 **Etapas 3:**

Una suspensión de (2S)-2-metoxi-1-(2-trimetilsililetinil)ciclohexanol (1 g, 4,417 mmol), 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo (1,1 g, 4,802 mmol), CuI (50 mg, 0,2625 mmol), Pd dppf G3 (400 mg, 0,4328 mmol), TBAF (4,5 ml de 1 M, 4,500 mmol) y trietilamina (3,8 ml, 27,26 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 65°C durante 15 horas en N₂. Una vez terminada, la reacción se enfrió

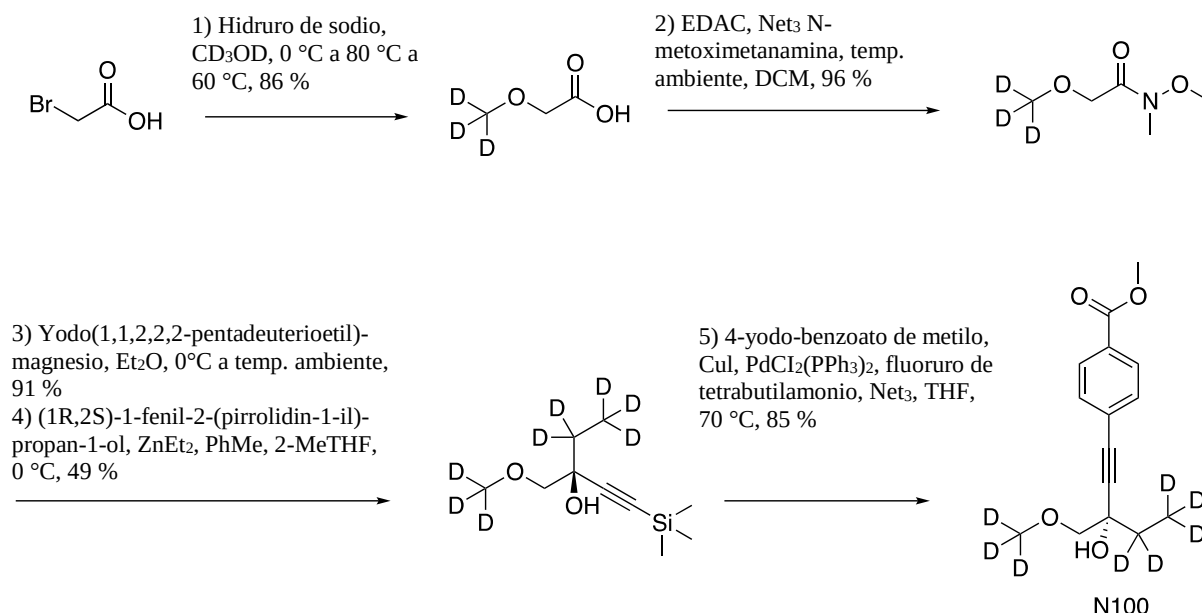
20 hasta rt, se pasó a través de un tapón de gel de sílice con EtOAc y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna (80 g de sílice, 0-50 % de EtOAc/heptano) para producir 4-[2-[(2S)-1-(rel)-hidroxi-2-metoxi-ciclohexil]etinil]-2-metil-benzoato de metilo (916 mg, 69 %) como aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,42 (dd, J= 7,4, 3,7 Hz, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 3H), 1,43 - 1,27 (m, 1H).

Los siguientes reactivos se fabricaron usando los métodos descritos para el Intermedio 8 excepto que se usó un diferente material de partida de haluro en lugar de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo en la etapa 3:

	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (turnos en ppm)
N101		2-fluoro-4-(((1-(rel), 2S)-1-hidroxi-2-metoxiciclohexil)etnil)benzoato de metilo		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H).

Intermedio 9

(S)-4-(3-hidroxi-3-((metoxi-d₃)metil)pent-1-in-1-il-4,4,5,5,5-d₅)benzoato de metilo (**N100**)



Etapas 1:

A una solución agitada de hidruro de sodio (6,91 g, 60 %p/p, 172,77 mmol) en THF (55 ml) a 0 °C en N₂ se agregó trideuterio(deuteriooxi)metano (26,973 g, 34,1 ml, 747,87 mmol). Después de agitar durante 0,5 h a 0 °C. Se agregó ácido 2-bromoacético (8 g, 57,575 mmol) y la solución resultante se agitó durante 5 min a 0 °C seguido de reflujo a 80 °C durante 4 h. La reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se lavó con hexano (30 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 2-3 y se extrajo con DCM (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío hasta 80 % del volumen total, el solvente restante se redujo mediante flujo de N₂ y produjo ácido 2-(trideuteriometoxi)acético (5,43 g, 86 %) como un aceite de color amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (s, 1H), 3,92 (s, 2H).

Etapas 2: N-metoxi-N-metil-2-(trideuteriometoxi)acetamida

El ácido 2-(trideuteriometoxi)acético (65,18 g, 32,906 mmol) se disolvió en DCM (70 ml) y se enfrió hasta 0 °C seguido de adición de trietilamina (4,9368 g, 6,8 ml, 48,787 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (sal de ácido clorhídrico, 9,5 g, 49,556 mmol), N-metoximetanamina (sal de ácido clorhídrico, 3,21 g, 32,908 mmol) y DMAP (41 mg, 0,3356

mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con 1M de HCl acuoso (25 ml), 1M de NaOH acuoso (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para producir N-metoxi-N-metil-2-

(trideuteriometoxi)acetamida (4,63 g, 96 %) como un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,22 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Etapas 3: 3,3,4,4,4-pentadeuterio-1-(trideuteriometoxi)butan-2-ona

A una solución de N-metoxi-N-metil-2-(trideuteriometoxi)acetamida (7 g, 44,211 mmol) en dietil éter (200 ml) a 0 °C se agregó yodo(1,1,2,2,2-pentadeuterioetil)magnesio (50 ml de 1,6149 M, 80,745 mmol) gota a gota durante 25 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a

temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con 3M de HCl acuoso (22 ml):salmuera (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una mezcla de 3M de HCl acuoso (15 ml) y salmuera (15 ml) y finalmente con salmuera (20 ml). Todas las capas acuosas se combinaron y extrajeron con éter dietílico (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄ anhidro para producir 3,3,4,4,4-pentadeuterio-1-(trideuteriometoxi)butan-2-ona (338 g, 92 %) como una solución en dietil éter. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,01 (s, 2H). El producto se almacenó sobre tamices moleculares y se usó como este en la siguiente etapa.

Etapas 4: (3S)-4,4,5,5,5-pentadeuterio-3-(trideuteriometoximetil)-1-trimetilsilil-pent-1-in-3-ol

En un matraz de fondo redondo, se disolvió (1R,2S)-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propan-1-ol (1,08 g, 5,2607 mmol) en THF (30 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Una solución de dietilzinc en hexano (52,3 ml de 1 M, 52,300 mmol) se agregó lentamente durante 10 minutos, y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Una solución de etinil(trimetil)silano (6,4094 g, 9,04 ml, 65,257 mmol) en tolueno (10 ml) se agregó, y la reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se agregó finalmente una solución de 3,3,4,4,4-pentadeuterio-1-

(trideuteriometoxi)butan-2-ona (218 g, 26,117 mmol). La reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante el periodo de 18 hs. La mezcla de reacción se inactivó con una

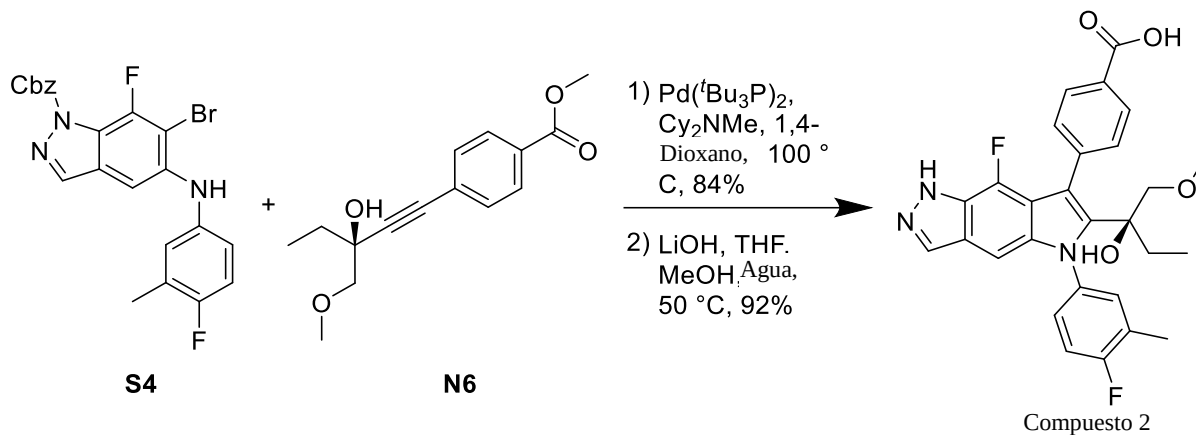
mezcla 1:1 v/v de solución acuosa de NH₄Cl saturada y agua (total de 80 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en heptanos) produjo (3S)-4,4,5,5,5-pentadeuterio-3-(trideuteriometoximetil)-1-trimetilsilil-pent-1-in-3-ol (3,102 g, 49 %) como un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,51 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 0,18 (s, 9H), no se observó H intercambiable.

Etapas 5: 4-[(3S)-4,4,5,5,5-pentadeuterio-3-hidroxi-3-(trideuteriometoximetil)pent-1-inil]benzoato de metilo (N100)

A un tubo sellado, se agregó 4-yodobenzoato de metilo (3,7 g, 14,120 mmol), (3S)-4,4,5,5,5-pentadeuterio-3-(trideuteriometoximetil)-1-trimetilsilil-pent-1-in-3-ol (3,102 g, 12,801 mmol), CuI (176,8 mg, 0,9283 mmol), trietilamina (7,7682 g, 10,7 ml, 76,768 mmol) y THF (40 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadieron a la mezcla PdCl₂(PPh₃)₂ (539,2 mg, 0,7682 mmol) y solución de TBAF en THF (14 ml de 1 M, 14.000 mmol) y se purgó con nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla se calentó a 70 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se particionó entre EtOAc (100 ml) y cloruro de amonio acuoso semisaturado (100 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (0-30 % de EtOAc/Heptanos) produjo 4-[(3S)-4,4,5,5,5-pentadeuterio-3-hidroxi-3-(trideuteriometoximetil)pent-1-inil]benzoato de metilo (3 g, 85 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 270,1707, encontrado 253,2 (M-17)+; Tiempo de retención: 2,55 minutos.

Ejemplo 1

Ácido (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoico (**compuesto 2**)



5 Etapa 1:

En un reactor recubierto de 20 l, se agregó *N,N*-diciclohexilmetilamina (416,09 g, 2,130 mol) a una solución de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo (**S4**, 330,02 g, 691,8 mmol) y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo (Pico B, **N6**, 190,4 g, 725,9 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 L) y la mezcla de reacción se

10 enjuagó con nitrógeno durante 30 min. Se agregó Pd(*t*Bu₃P)₂ (17,9 g, 35,03 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno durante 5 min adicionales. La reacción se calentó a 100 °C durante 90 min, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de 2 M de HCl (2,5 l) y se extrajo con EtOAc (2,5 l). La fase orgánica se lavó con 2 M de HCl (1,5 l) y una solución de salmuera saturada (1,5 l). La fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc

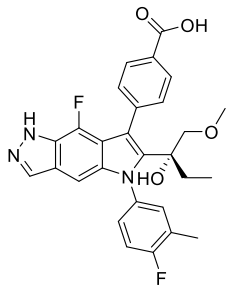
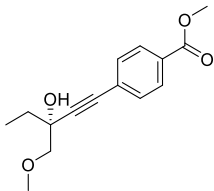
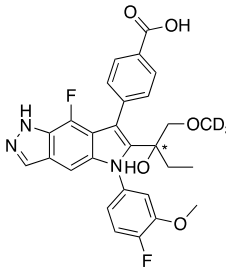
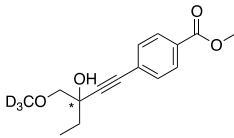
15 (2,5 l). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (3 x 3 kg SiO₂ después 1 x 750 g SiO₂, 0 a 40 % de EtOAc en heptano) proporcionó (S)-8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-carboxilato de bencilo (381 g, 84 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,16 - 7,92 (m, 2H), 7,58 (ddd, *J* = 10,0, 7,3, 1,9 Hz, 2H), 7,51 - 7,23 (m, 8H), 6,90 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,92

20

(s, 3H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,59 - 1,36 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 653,234, encontrado 654,0 (M+1)⁺; 652,0 (M-1)⁻.

Etapas 2:

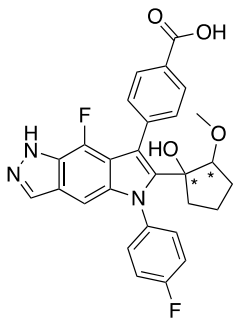
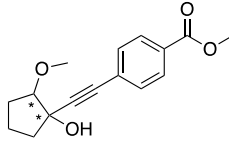
- Se agregó una solución de LiOH monohidrato (193 g, 4,599 mol) en agua (1,6 L) a una solución
- 5 de (S)-8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-7-(4-(metoxycarbonil)fenil)pirrolo[2,3-f]indazol-1(5H)-carboxilato de bencilo (380 g, 581,3 mmol) en THF (3,5 L) y MeOH (1,6 L) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron *al vacío*. La suspensión acuosa se diluyó con EtOAc (1,2 l) y se acidificó a pH 4 mediante la adición de ácido cítrico (600 ml, 2 M de
- 10 solución acuosa, 1,200 mol). La mezcla se agitó vigorosamente a 20 °C. Un sólido blanco se precipitó de la solución. El sólido se filtró y se secó sobre el filtro durante algunas horas. El sólido se suspendió en DCM (4 L), se calentó en reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó al vacío durante toda la noche para proporcionar ácido (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-
- 15 il)benzoico (**Compuesto 2**, 271,38 g, 92 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 8,9, 2,4 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43-7,26 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,33 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 505,181, encontrado 506,2 (M+1)⁺.
- 20 Los compuestos siguientes se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usó un material de partida y reactivos diferentes en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo a 110 °C:

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
7		 N5	S26	506,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,94 (s, 1H), 12,90 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,58 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,46 - 7,23 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 2H), 0,72 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H) ppm.
53		 N88	S37	525,3	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,07 (td, <i>J</i> = 6,2, 3,2 Hz, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H),

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					7,62 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,33 - 7,14 (m, 2H), 7,04 (dddd, <i>J</i> = 28,6, 8,5, 3,9, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H), 3,40 (dd, <i>J</i> = 14,2, 9,6 Hz, 1H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 1,73 - 1,55 (m, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

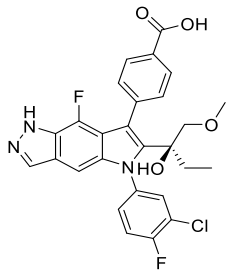
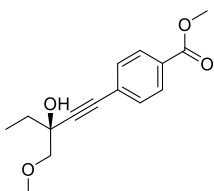
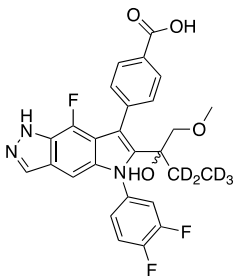
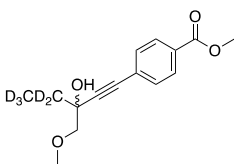
El siguiente compuesto se fabricó usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que se usó un material de partida y reactivo diferente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(3-hidroxi-3-

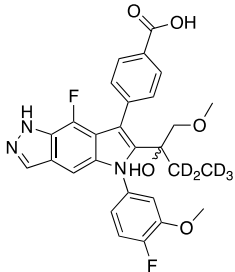
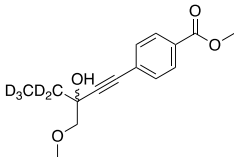
- 5 (metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo y la reacción se llevó a cabo a 110 °C. La etapa 2 se llevó a cabo a 65 °C:

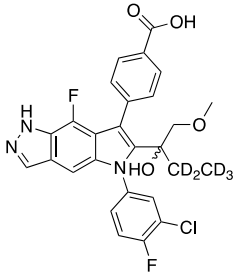
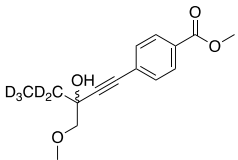
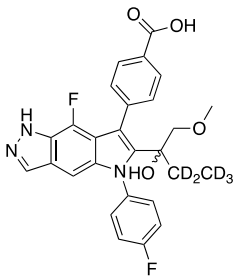
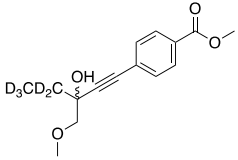
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
27		Pico AB  N13	S6	504,5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,98 (s, 2H), 8,14 – 7,90 (m, 3H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,46 – 7,29 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,63 (dd, J = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H), 1,45 – 1,21 (m, 2H) ppm.

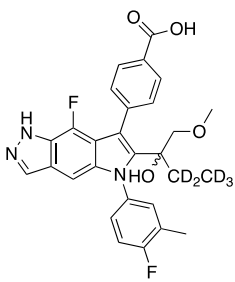
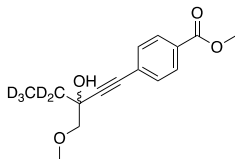
El siguiente compuesto se fabricó usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y/o reactivos diferentes en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(3-hidroxi-3-

(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo. La etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente:

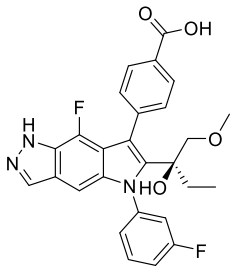
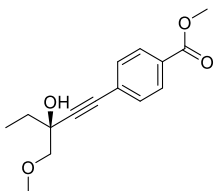
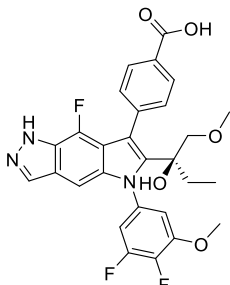
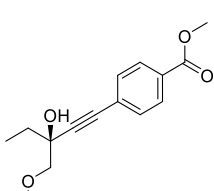
Compuesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
4		 N6	S5	526,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (s, 2H), 8,09 - 7,94 (m, 3H), 7,71 (ddd, J = 38,4, 6,7, 2,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,55 - 7,39 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 24,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 3,13 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 0,80 - 0,64 (m, 3H) ppm.
21		 N67	S3	515,1	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,09 (ddd, J = 8,5, 5,4, 1,8 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H),

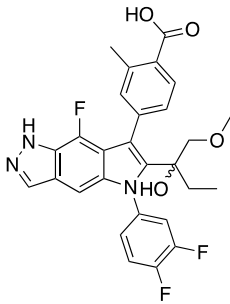
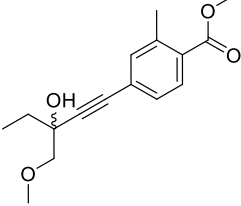
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,23 (m, 3H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
20		 N67	S2	527,0	1H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 7,10 - 6,98 (m, 1H), 6,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.

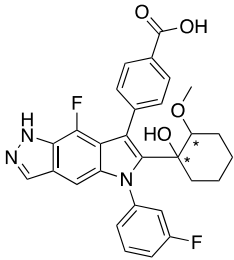
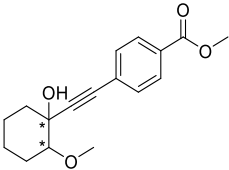
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
12		 N67	S5	531,0	1H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,13 - 8,04 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 3H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 6,78 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
18		 N67	S6	497,0	1H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 - 8,03 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (tt, J = 8,8, 1,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m,

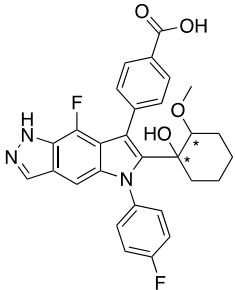
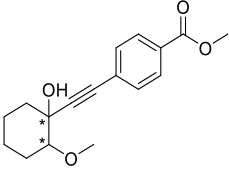
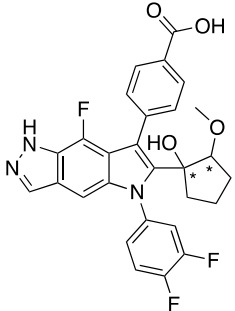
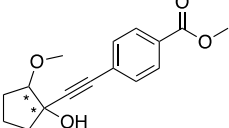
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					4H) ppm; H intercambiable no observado.
19		 N67	S4	511,0	1H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,20 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 4H), 2,37 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

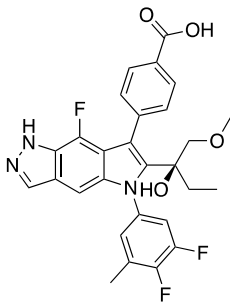
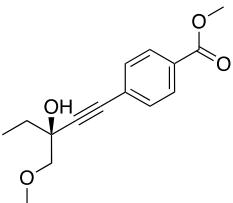
Los compuestos siguientes se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y/o reactivos diferentes en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo a 110 °C. La etapa 2 se llevó a cabo a 60 °C:

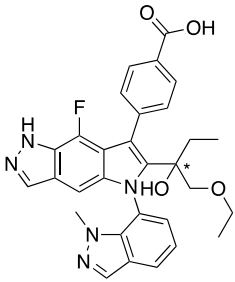
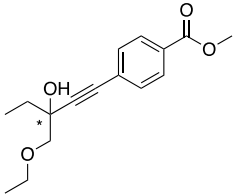
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
15		 N6	S13	492,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 - 12,80 (m, 2H), 8,11 - 7,89 (m, 3H), 7,69 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,20 (m, 3H), 6,72 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> = 23,6 Hz, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 1,53 - 1,32 (m, 2H), 0,72 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H) ppm.
16		 N6	S15	540,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,05 (s, 2H), 8,11 - 7,94 (m, 2H), 7,84 - 7,47 (m, 4H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i>

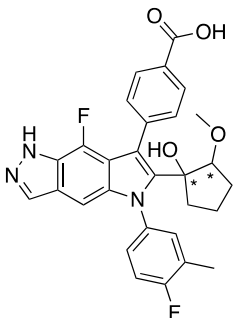
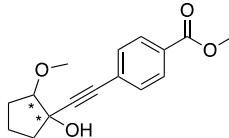
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					= 1,3 Hz, 1H), 4,89 - 4,76 (m, 1H), 3,32 - 3,07 (m, 8H), 1,51 - 1,36 (m, 2H), 0,72 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.
17		 N55	S25	524,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,96 – 7,82 (m, 1H), 7,72 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,21 (m, 3H), 6,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,63 (m, 1H), 3,31 – 3,06 (m, 5H), 2,64 – 2,56 (m, 3H), 1,56 – 1,35 (m, 2H),

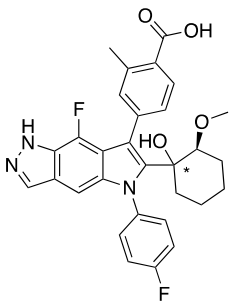
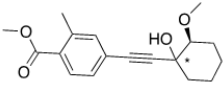
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.
25		Pico AB  N4	S13	518,4	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,16 - 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 6,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,11 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 2H), 1,62 - 1,20 (m, 5H), 0,97 - 0,76 (m, 1H). ppm; no se observó indazol NH, y ácido OH, y alcohol OH.

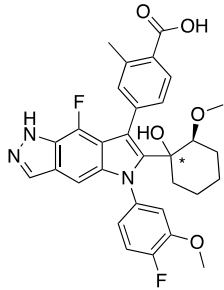
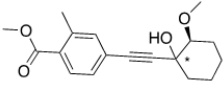
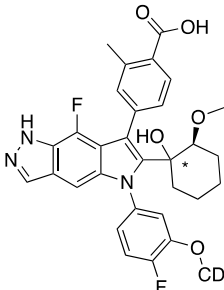
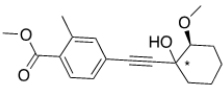
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
26		Pico AB  N4	S6	518,5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,96 (s, 2H), 8,13 - 7,91 (m, 3H), 7,75 - 7,53 (m, 3H), 7,47 - 7,28 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,00 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,50 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,42 - 1,12 (m, 3H), 0,91 - 0,66 (m, 1H) ppm.
28		Pico AB  S14	S14	522,6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,00 (s, 2H), 8,21 - 7,91 (m, 3H), 7,90 - 7,12 (m,

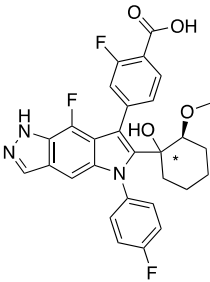
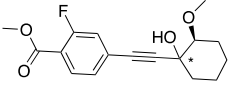
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
		N13			5H), 6,83 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,73 - 4,49 (m, 1H), 3,60 (dd, <i>J</i> = 8,9, 6,9 Hz, 1H), 2,67 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,27 (m, 2H) ppm.
42		 N6	S16	524,5	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,15 - 8,03 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,35 - 7,08 (m, 3H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,41 -

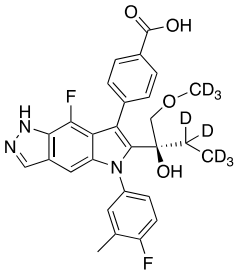
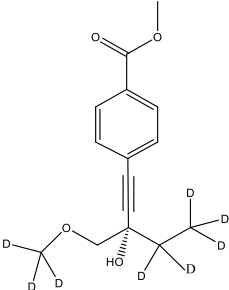
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					3,34 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,41 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
64		Pico B  N8	S24	542,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,04 (s, 2H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 7,97 (m, 3H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,62 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 3,50 - 2,99 (m, 7H), 1,74 - 1,30 (m, 2H),

Comp uesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					1,15 - 0,97 (m, 3H), 0,85 - 0,64 (m, 3H) ppm.
43		Pico AB  N13	S21	518,5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s, 2H), 8,10 - 7,93 (m, 3H), 7,70 - 7,44 (m, 3H), 7,38 - 7,18 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 1H), 3,72 - 3,56 (m, 1H), 2,68 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,34 - 2,28 (m, 3H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,45

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					- 1,18 (m, 2H) ppm.
56		 N99	S6	532,17	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,17 – 12,52 (m, 2H), 8,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,61 (m, 2H), 7,54 – 7,29 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,26 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,38 – 1,18 (m, 3H), 0,79 (s, 1H).

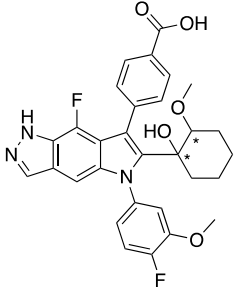
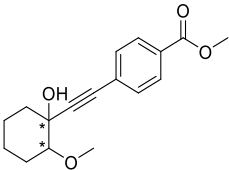
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
55		 N99	S99	562,19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,41 – 12,73 (m, 2H), 8,08 – 8,00 (m, 1H), 8,01 – 7,85 (m, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 4H), 7,16 – 6,89 (m, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 1H), 4,52 – 3,74 (m, 4H), 3,25 – 3,10 (m, 1H), 3,02 – 2,79 (m, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 3H), 2,16 – 1,96 (m, 1H), 1,84 – 1,63 (m, 2H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,02 – 0,45 (m, 1H).
54		 N99	S8	565,18	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,18 – 12,51 (m, 2H), 8,10 – 7,99 (m, 1H), 7,99 – 7,84 (m, 1H),

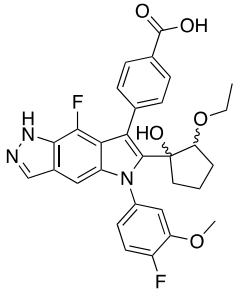
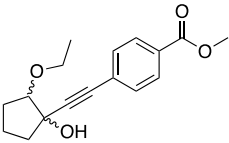
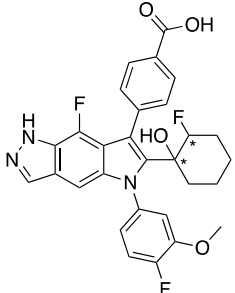
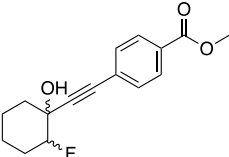
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					7,52 – 6,86 (m, 5H), 6,75 – 6,66 (m, 1H), 4,61 – 3,80 (m, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 3,04 – 2,80 (m, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 3H), 2,14 – 1,97 (m, 1H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,28 (d, J = 17,1 Hz, 3H), 0,93 – 0,63 (m, 1H).
67		 N101	S8	536,45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,70 – 12,83 (m, 2H), 8,13 – 8,03 (m, 1H), 7,97 – 7,60 (m, 2H), 7,58 – 7,25 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,20 – 2,86 (m, 4H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,60

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					(m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 1H), 1,43 – 1,15 (m, 3H), 1,00 – 0,64 (m, 1H).
57		 N100	S21	514,50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,08 - 7,90 (m, 3H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,19 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo respectivamente. La etapa 2 se llevó a cabo a 60 °C. En el caso del compuesto **66**, se introdujo una etapa SFC final para separar los enantiómeros (columna Chiralpak IG, 5 µm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel

Corporation (fase móvil: 30 % de metanol (complementado con 0,1 % de amoníaco), 70 % de CO₂; 15 ml/min de velocidad de flujo); rt = 2,05 min):

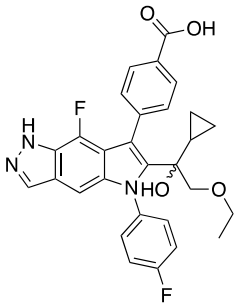
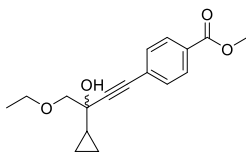
Comp uesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS m/z [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
24		Pico AB  N4	S1	548,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (m, 2H), 8,12 – 7,88 (m, 3H), 7,75 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 6,84 (m, 2H), 6,80 – 6,68 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 3H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,82 – 1,62 (m, 2H), 1,53 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,44 – 1,12 (m, 3H), 0,99 – 0,68 (m, 1H) ppm.

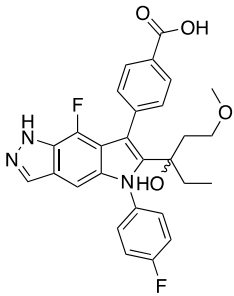
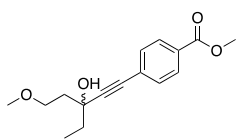
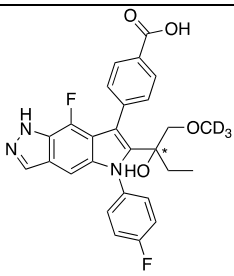
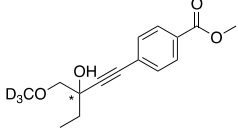
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
58		Pico A  N83	S1	548,6	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,98 (s, 2H), 8,10 - 7,98 (m, 3H), 7,71 - 6,89 (m, 5H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 4,44 - 4,12 (m, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 3H), 3,72 (q, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,25 (m, 6H), 0,97 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H) ppm.
66	Pico AB 	Pico A  N85	S37	536,3	

El compuesto siguiente se fabricó usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes respectivamente en la etapa 1 en lugar de

6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, y la reacción se llevó a cabo a 110 °C.

La etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente:

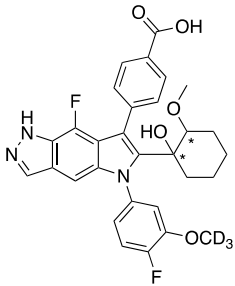
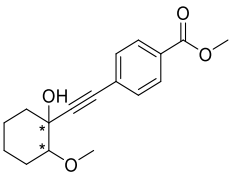
Comp uesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
14		 N36	S6	518,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,00 – 12,86 (m, 2H), 8,05 – 8,02 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,38 – 3,21 (m, 4H, solapado con agua), 1,09 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,29 (m, 2H), 0,06 (m, 1H), -0,17 - -0,24 (m, 1H) ppm.

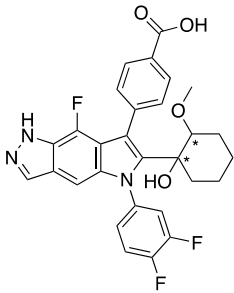
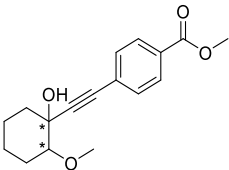
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
41		 N81	S6	506,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,96 (br s, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, 1H, solapado con agua), 3,13 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 0,78 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H) ppm.
52		 N88	S28	495,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H),

Comp uesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					7,62 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (tt, <i>J</i> = 8,7, 1,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes respectivamente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y

5 (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo. La etapa 2 se llevó a cabo a 65 °C:

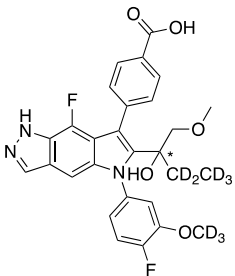
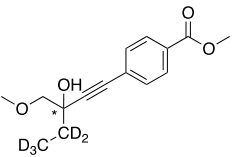
Comp uesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
22		Pico AB  N4	S8	551,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,98 (s, 2H), 8,11 - 7,94 (m, 3H), 7,76 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 6,88 (m, 3H), 6,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 - 3,74 (m, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,17 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,61 (m, 2H), 1,60 - 1,43 (m, 1H), 1,43 - 1,17 (m, 3H), 0,99 - 0,67 (m, 1H) ppm.

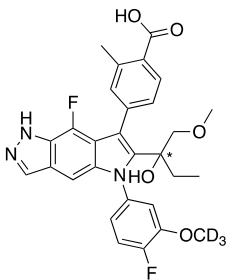
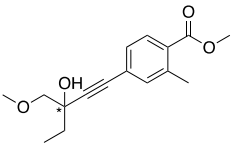
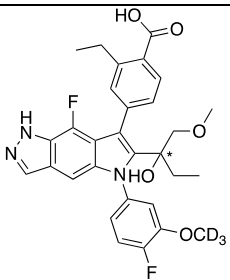
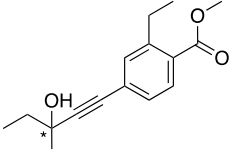
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
23		Pico AB  N4	S14	536,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,01 (s, 2H), 8,11 – 7,97 (m, 3H), 7,80 – 7,54 (m, 4H), 7,47 – 7,20 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,01 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,68 (s, 2H), 1,52 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,40 – 1,17 (m, 3H), 0,98 – 0,67 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.

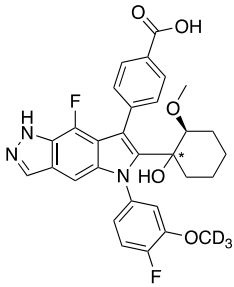
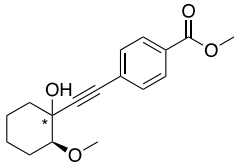
Los compuestos siguientes se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y/o reactivos diferentes respectivamente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y

(S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo a 110 °C. La etapa 2 se llevó a cabo usando 1,4-dioxano en lugar de THF:

Compuesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
34			S14	515,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, , 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,19 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
45			S8	528,3	¹ H RMN (400 MHz, H Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,33 - 7,13 (m,

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					2H), 7,04 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 2H), 0,86 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
46		 N89	S8		¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,34 - 7,14 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.

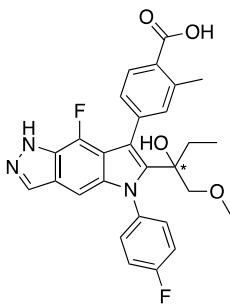
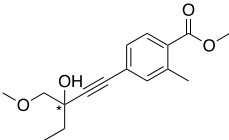
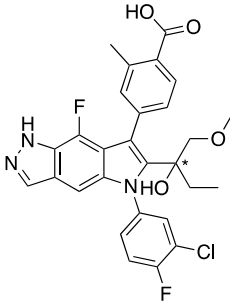
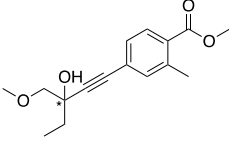
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
50		 N90	S8	539,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,03 - 12,72 (m, 2H), 8,10 - 7,99 (m, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 1H), 7,46 - 7,15 (m, 4H), 7,12 - 6,92 (m, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 4,69 - 4,49 (m, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 3H), 2,62 - 2,57 (m, 3H), 1,58 - 1,37 (m, 2H), 0,80 - 0,65 (m, 3H) ppm.
65		 N92	S8	553,5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,02 - 12,75 (m, 2H), 8,09 - 8,00

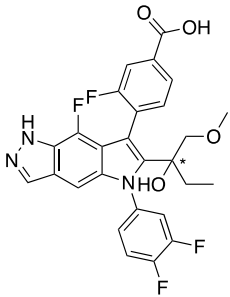
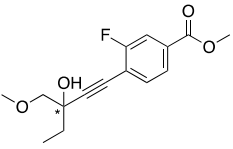
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					(m, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 6,92 (m, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 4,68 - 4,47 (m, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 1,58 - 1,39 (m, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 3H), 0,81 - 0,63 (m, 3H) ppm.
51		Pico A  N84	S8	551,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,16 - 12,81 (m, 2H), 8,09 - 7,93 (m, 3H), 7,70 - 7,54 (m, 2H), 7,49

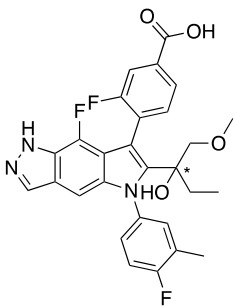
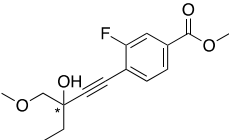
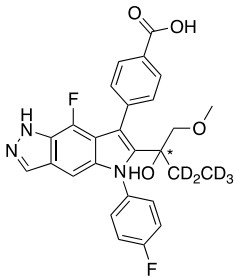
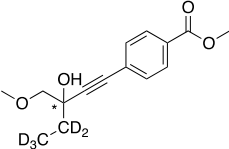
Comp uesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					- 7,28 (m, 2H), 7,19 - 6,86 (m, 1H), 6,81- 6,63 (m, 1H), 4,49 - 3,73 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,14 - 1,95 (m, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,42 (m, 1H), 1,43 - 1,03 (m, 3H), 0,94 - 0,68 (m, 1H) ppm.

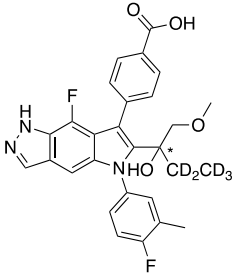
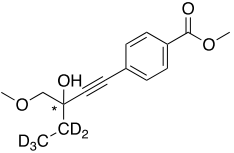
Los compuestos siguientes se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 1 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes respectivamente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metilfenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo y

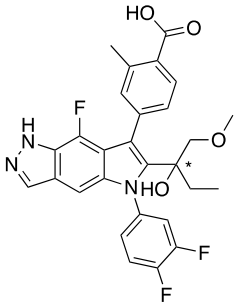
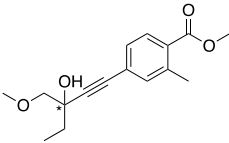
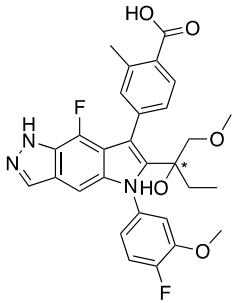
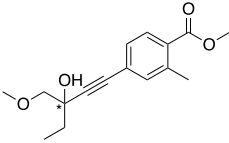
5 (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo a 110 °C. La etapa 2 se llevó a cabo en ausencia de THF:

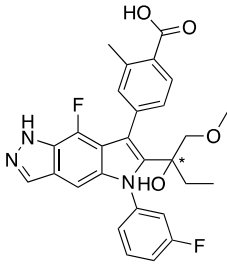
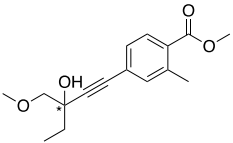
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
35		 N90	S6	506,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,11 (m, 3H), 2,59 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 0,72 (m, 3H) ppm.
36		 N90	S7	540,3	¹ H RMN (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,67 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 4H), 2,68 - 2,64 (m,

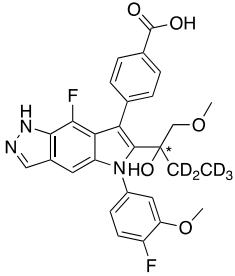
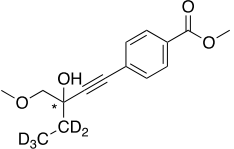
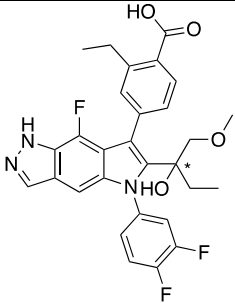
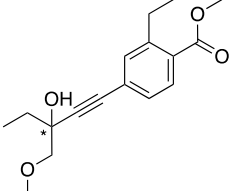
Comp uesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					3H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 0,84 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
62		 N91	S14	528,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,01 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 4H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 0,91 - 0,77 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

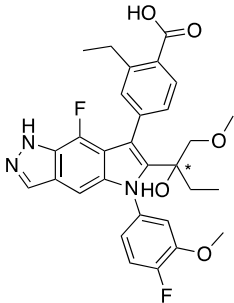
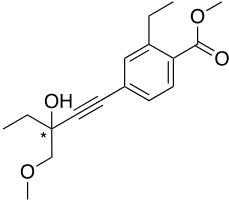
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
63		 N91	S21	524,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,98 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,22 (m, 3H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 4H), 2,37 (m, 3H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 0,85 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
37		 N89	S6	497,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,73

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					(s, 1H), 3,35 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,18 - 3,13 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
38		 N89	S21	511,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 3,16 - 3,13 (m, 1H), 2,37 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
39		 N90	S14	524,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,99 (m, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 4H), 2,70 - 2,63 (m, 3H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 0,84 (m, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
40		 N90	S1	536,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,96 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,44 - 7,17 (m, 4H), 7,09 - 6,96 (m, 1H), 6,78 - 6,73 (m, 1H), 4,66 -

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					4,50 (m, 1H), 3,84 (m, 3H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 3H), 2,60 (m, 3H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 0,78 - 0,68 (m, 3H) ppm.
44		 N90	S13	506,3	¹ H RMN (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,98 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,70 - 2,62 (m, 3H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 0,90 - 0,80 (m, 3H) ppm; H

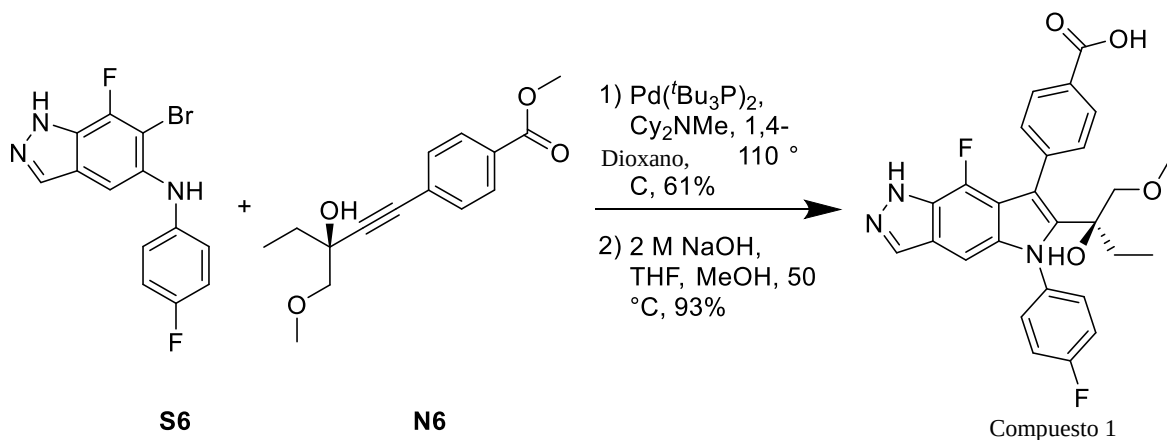
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					intercambiable no observado.
47		 N89	S1	527,4	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 - 8,03 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,34 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (dddd, <i>J</i> = 21,1, 8,5, 4,0, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,41 (t, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
48		 N92	S14	538,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,00 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,85

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					(dd, <i>J</i> = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,12 (m, 1H), 6,78 - 4,63 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,12 (m, 3H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 1,54 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,14 (m, 3H), 0,76 - 0,68 (m, 3H) ppm.
49		 N92	S1	550,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 6,94 (m, 1H), 6,79 -

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					6,72 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,84 (m, 3H), 3,30 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,21 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,57 - 1,39 (m, 2H), 1,25 - 1,16 (m, 3H), 0,78 - 0,66 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 2

Ácido (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolol[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoico (**compuesto 1**)



Etapa 1:

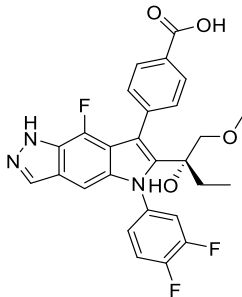
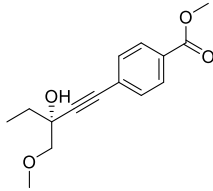
Se añadió *N,N*-diciclohexilmetilamina (800 µl, 3,735 mmol) a una mezcla agitada de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina (**S6**, 505 mg, 1,480 mmol) y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo (Pico B, **N6**, 463 mg, 1,765 mmol) en 1,4-dioxano (9,5 ml) y la mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(*t*Bu₃P)₂ (78 mg, 0,1526 mmol) en una porción y la reacción se calentó hasta 110 °C durante 80 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). La solución se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron a través del cartucho de separación de fases. Los filtrados se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, 0 a 40 % de EtOAc en heptano) proporcionó (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrollo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo (453 mg, 61 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,99 – 12,94 (m, 1H), 8,07 – 7,97 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,29 – 3,14 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -113,76, -143,65 ppm. ESI-MS *m/z* calc. 505,181, encontrado 506,11 (M+1)⁺.

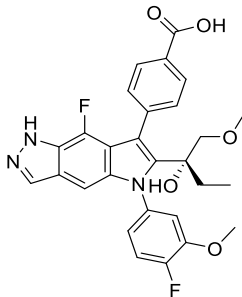
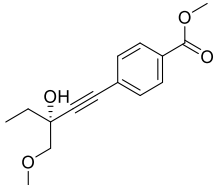
Etapa 2:

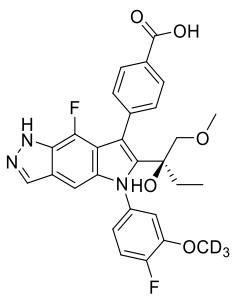
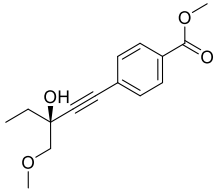
Se añadió 2 M de NaOH acuoso (154 ml, 308,0 mmol) a una solución agitada de (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrollo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo (15,71 g, 31,08 mmol) en una mezcla de THF (312 ml) y MeOH (156 ml) y la reacción se calentó hasta 50 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron al vacío. La solución acuosa resultante se diluyó con agua (312 ml) y se extrajo con DCM (2 x 300 ml). La capa acuosa se recogió y acidificó hasta pH 3,05 (medidor de pH) mediante la adición de 2 M de HCl. Se filtró un sólido blanco esponjoso, se lavó con agua (3 x 300 ml) y se secó en un horno de vacío a 50-60 °C durante toda la noche para proporcionar

ácido (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**compuesto 1**, 14,165 g, 93 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (m, 2H), 8,04 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,63 – 7,49 (m, 3H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,55 – 1,36 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 0,72 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -113,86, -143,68 ppm. ESI-MS *m/z* calc. 491,166, hallado 492,1 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 2 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes respectivamente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo:

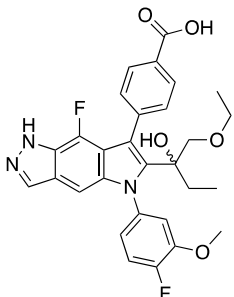
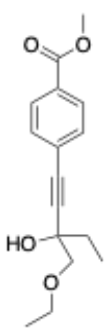
Compuesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
6		 N5	S25	510,0	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,99 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,43 -

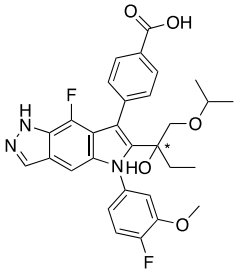
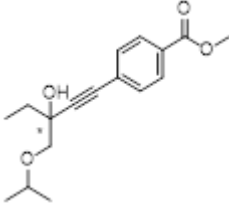
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					3,35 (m, 2H), 3,18 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 0,84 (m, 3H) ppm; NH indazol y ácido OH y alcohol no se observaron.
8		 N5	S1	522,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,94 (s, 2H), 8,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 2H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 7,24 – 6,87 (m, 2H), 6,74 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 54,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,23 – 3,15 (m,

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					1H), 3,11 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 1,57 – 1,39 (m, 2H), 0,81 – 0,62 (m, 3H) ppm.
10		 N6	S8	525,1	1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (brs, 1H), 12,92 (brs, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,76 (m 1H), 4,54 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,12 (m, 3H), 1,48 (m, 2H), 0,73 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 2 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes respectivamente en la etapa 1 en

lugar de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo. En la Etapa 2, la reacción se llevó a cabo en presencia de 1M de NaOH:

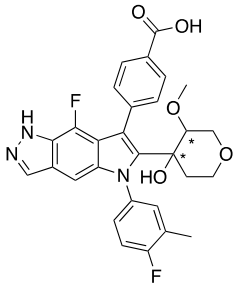
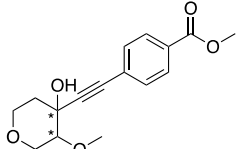
Comp uesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
9		 N22	S1	536,3	1H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,18 – 6,99 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 3,89 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 3H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,14 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (m, 3H). ppm; no se observó indazol NH, y

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					ácido OH, y alcohol OH.
13		Pico A  N11	S1	550,1	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,12 – 8,07 (m, 2H), 8,01 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,35 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,29 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 1,14 – 1,04 (m, 6H), 0,87 (m, 3H) ppm; no se observó indazol

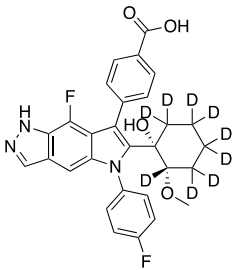
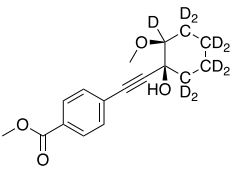
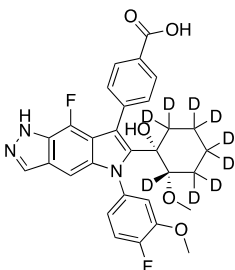
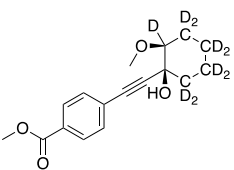
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					NH, y ácido OH, y alcohol OH.
11		Pico B N8	S14	524,0	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,08 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 3.– Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (m, 3H) ppm; no se observó indazol NH, y ácido OH, y alcohol OH.

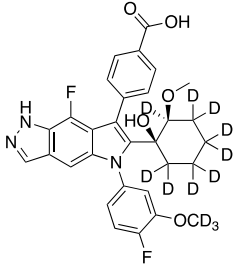
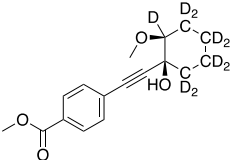
El siguiente compuesto se fabricó usando los métodos descritos en el ejemplo 2 excepto que se usó un material de partida y reactivo diferente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de

metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo en DMA en lugar de 1,4-dioxano. La etapa 2 se llevó a cabo a 60 °C:

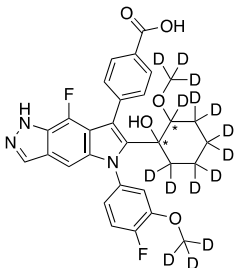
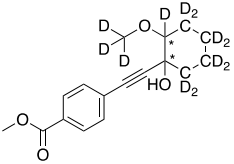
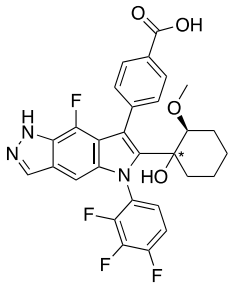
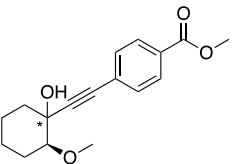
Compuesto núm.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
59		Pico AB  N80	S21	534,5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (s, 2H), 8,13 - 7,89 (m, 3H), 7,77 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,12 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,97 - 3,66 (m, 2H), 3,59 - 3,10 (m, 6H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,16 - 1,67 (m, 2H) ppm.

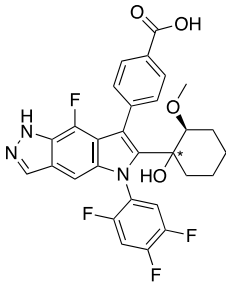
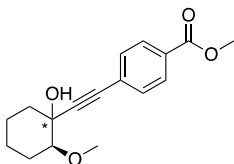
Los siguientes compuestos se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 2 excepto que se usaron materiales de partida y reactivos diferentes en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina y (*S*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo en DMA en lugar de 1,4-dioxano. La etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente:

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
29		Pico A  N87	S6	527,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s, 2H), 8,08 - 7,95 (m, 3H), 7,75 - 7,53 (m, 3H), 7,39 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,92 (s, 3H) ppm.
30		Pico A  N87	S1	557,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,95 (s, 2H), 8,08 - 7,97 (m, 3H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 6,87 (m, 2H), 6,76 - 6,71 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 3H) ppm.

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
31		Pico A  N87	S8	560,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,96 (s, 2H), 8,06 - 7,98 (m, 3H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 6,85 (m, 2H), 6,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,38 - 3,73 (m, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se fabricaron usando los métodos descritos en el ejemplo 2 excepto que, se usaron materiales de partida y reactivos diferentes en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina y (*S*)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente. En la etapa 2, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente:

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
32		Pico A  N86	S8	563,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s, 2H), 8,07 - 7,87 (m, 3H), 7,51 - 7,27 (m, 4H), 7,17 - 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,30 - 3,72 (m, 1H) ppm.
60		Pico A  N84	S35	554,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 2H), 8,14 - 7,96 (m, 3H), 7,69 - 7,42 (m, 4H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 68,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,93 (d, <i>J</i> = 33,3 Hz, 3H), 2,11 - 1,81 (m, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 1H), 1,37 - 1,15 (m,

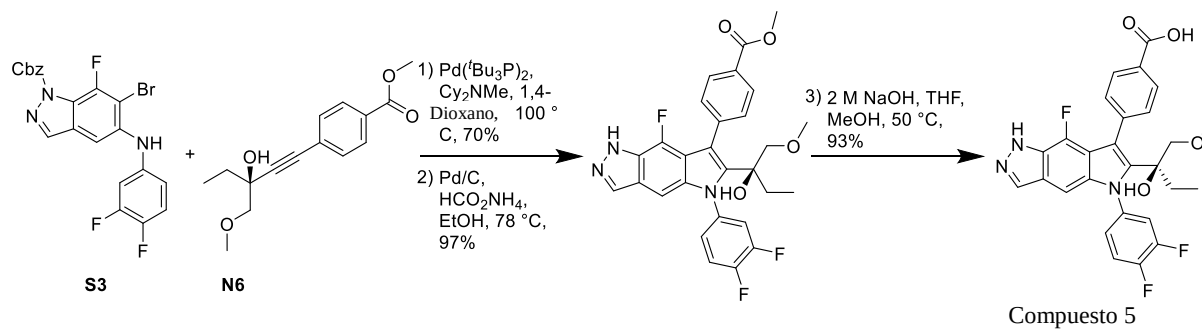
Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
					3H), 0,96-0,66 (m, 1H) ppm.
61		Pico A  N84	S36	554,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,06 (s, 2H), 8,10 - 7,97 (m, 3H), 7,95 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,53 (m, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,70 - 4,07 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,15 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,46 - 1,20 (m, 3H), 0,96 - 0,72 (m, 1H) ppm.

El siguiente compuesto se fabricó usando los métodos descritos en el ejemplo 2 excepto que se usó un material de partida y reactivo diferente en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-7-fluoro-N-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-amina y (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo, respectivamente, y la reacción se llevó a cabo usando ^tBuNMe₂ como la base en lugar de *N,N*-diciclohexilmetilamina. La etapa 2 se llevó a cabo a temperatura ambiente:

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
33			S25	513,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,02 (s, 2H), 8,15 - 7,94 (m, 3H), 7,75 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,16 (m, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,89 - 4,60 (m, 1H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 0,72 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 3

Ácido (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoico (**compuesto 5**)



Etapas 1:

Pd(^tBu₃P)₂ (10 g, 19,57 mmol) se agregó a una solución purgada con nitrógeno de 6-bromo-5-((3,4-difluorofenil)amino)-7-fluoro-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo (**S3**, 137 g, 287,7 mmol), (S)-4-(3-hidroxi-3-(metoximetil)pent-1-in-1-il)benzoato de metilo (Pico B, **N6**, 77,3 g, 294,7 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (160 ml, 747,0 mmol) en 1,4-dioxano (1,4 L) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante toda la noche y se particionó entre EtOAc (1,4 L) y 1 M de una solución de HCl acuoso (1 l). La capa orgánica se separó, se lavó con 1 M de solución de HCl acuoso (1 L) y con una mezcla de agua y una solución de salmuera saturada (2:1, 1,5 l), secada (MgSO₄) filtrada y concentrada *al vacío*. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (3 Kg SiO₂, 0 a 60 % de EtOAc en heptano) proporcionó (S)-5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-carboxilato de bencilo (132 g, 70 %) como un aceite amarillo vidrioso. ESI-MS *m/z* calc. 657,209, encontrado 658,3 (M+1)⁺.

Etapas 2:

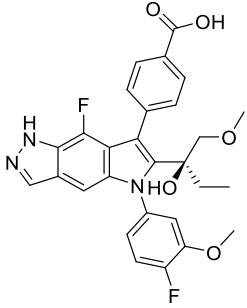
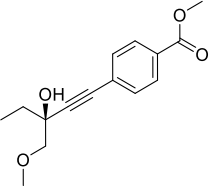
Pd/C (27 g, 5 % p/p, 12,69 mmol) y formiato de amonio (135 g, 2,141 mol) se agregaron exitosamente a una solución agitada de (S)-5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-7-(4-(metoxicarbonil)fenil)pirrolo[2,3-*f*]indazol-1(5*H*)-carboxilato de bencilo (140 g, 212,9 mmol) en EtOH (1,6 L) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla se enfrió lentamente mientras se dejó en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (1L) y se calentó a ~ 85 °C. La mezcla se filtró en caliente a través de una almohadilla de Celite, lavándose con EtOAc caliente (3 x 500 ml). La reacción se concentró *al vacío* hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. La mezcla se enfrió y se filtró para proporcionar un primer cultivo de (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo. Los licores madre se concentraron *al vacío* para dar un sólido dorado (75 g). El sólido se recrystalizó de EtOAc (~ 150 ml, 2 vol) y heptano (3 vol) para proporcionar un segundo cultivo de (S)-4-(5-

(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo. Los cultivos se combinaron para proporcionar (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo (114g, 97 %) como un sólido beige. ESI-MS m/z calc. 523,172, encontrado 524,2 (M+1)⁺.

5 Etapa 3:

Se agregó 2 M de NaOH (70 ml de, 140,0 mmol) a una solución agitada de (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo (7,4 g, 14,14 mmol) en una mezcla de MeOH (70 ml) y THF (140 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 min. Alternativamente, LiOH puede usarse en la etapa final de hidrólisis. La mezcla se concentró *al vacío*. Se añadió agua y el pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de 1 M de HCl. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó durante toda la noche para proporcionar ácido (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (**Compuesto 5**, 6,705 g, 93 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (m, 2H), 8,11 - 7,93 (m, 3H), 7,73 - 7,43 (m, 4H), 7,48 - 7,13 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 23,5 Hz, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 509,156, encontrado 510,1 (M+1)⁺.

El siguiente compuesto se fabricó usando los métodos descritos anteriormente en el ejemplo 3 excepto que, se usó 6-bromo-7-fluoro-5-((4-fluoro-3-metoxifenil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo como el material de partida en la etapa 1 en lugar de 6-bromo-5-((3,4-difluorofenil)amino)-7-fluoro-1*H*-indazol-1-carboxilato de bencilo. La etapa 2 se lleva a cabo a 50 °C en MeOH como el solvente en lugar de EtOH. Las condiciones usadas para la etapa de saponificación 3 fueron las descritas en la etapa 2 del ejemplo 1 y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente:

Compuesto número.	Compuesto	Reactivo	Material de partida	LC/MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN (turnos en ppm)
3		 N6	S2	522,1	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 (m, 2H), 8,04 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 6,94 (m, 1H), 6,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 33,2 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 0,79 - 0,68 (m, 3H).ppm.

Los compuestos se analizaron mediante LC/MS de acuerdo con uno de los siguientes métodos, como se muestra en la Tabla 1.

Método LC/MS	Descripción del método
A	Waters™ CSH C18 1,7 mm 2,1 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de TFA), 45 °C, 1,0 ml/min de velocidad de flujo durante 4 min
B	Waters™ BEH C8 1,7 mm 2,1 x 50 mm, 60 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de TFA), 45 °C, 1,0 ml/min de velocidad de flujo durante 4,0 min
C	Kinetex® EVO C18 2,6 mm 2,1 x 50 mm, 2 a 98 % MeCN en H ₂ O (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, 1,0 ml/min de velocidad de flujo durante 1,5 min
D	Waters™ XBridge C18 5,0 mm 4,6 x 50 mm, 10 a 90 % de MeCN en H ₂ O (10 mM de acetato de amonio), 1,2 ml/min de velocidad de flujo durante 5 min
E	XBridge C18 5 mm 4,6 x 75 mm, gradiente inicial 5 a 95 % de MeCN (NH ₄ HCO ₃), 6 min de ejecución con 1 min de equilibrio de gradiente 0 a 3 min a 95 % de MeCN y mantener durante 3 min, 1,5 ml/min de velocidad de flujo
F	Kinetex® Polar C18 2,6 mm 3,0 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de ácido fórmico), 1,2 ml/min de velocidad de flujo durante 6 min
G	Kinetex® Polar C18 2,6 mm 3,0 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de ácido fórmico), 1,2 ml/min de velocidad de flujo durante 3 min
H	Kinetex® Polar C18 2,6 mm 3,0 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de ácido fórmico), 1,2 ml/min de velocidad de flujo durante 10 min
I	Waters™ CSH C18 1,7 mm 2,1 x 50 mm, 2 a 98 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de TFA, pH 2), 45 °C, 0,6 ml/min de velocidad de flujo durante 5,0 min
J	Waters™ BEH C8 1,7 mm 2,1 x 50 mm, 2 a 98 % de MeCN en H ₂ O (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, 0,6 ml/min de velocidad de flujo durante 5,0 min

Método LC/MS	Descripción del método
K	Waters™ CSH C18 1,7 mm 2,1 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de TFA), 60 °C, 1,25 ml/min de velocidad de flujo durante 2,25 min
L	Acquity C18 1,7 mm 50 x 2,1 mm, 5 a 95 % de MeCN:H ₂ O (0,1 % de ácido fórmico), 0,5 ml/min de velocidad de flujo durante 12 min
M	Poroshell 120 EC C18 2,7 mm 50 x 3,0 mm, 15 a 100 % de MeCN:H ₂ O (0,1 % de ácido fórmico), 0,5 ml/min de velocidad de flujo durante 12 min
N	Waters™ BEH C18 1,7 m 2,1 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (5mM de acetato de amonio), 0,6 ml/min de velocidad de flujo durante 4 min
O	Acquity BEH C8 1,7 mm 2,1 x 50 mm, 60 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0,1 % de TFA), 0,6 ml/min de velocidad de flujo durante 0,6 min

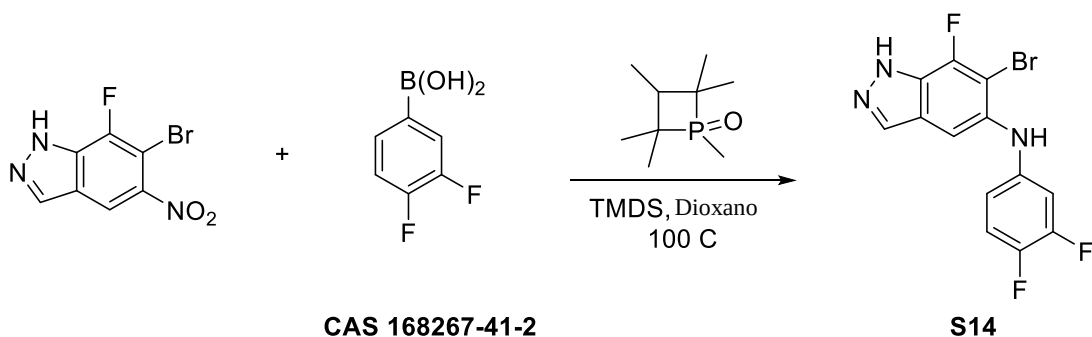
Ejemplo 4

Síntesis alternativa del compuesto 3 y el compuesto 5

- A. Síntesis de ácido (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-met-oxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (compuesto 5)

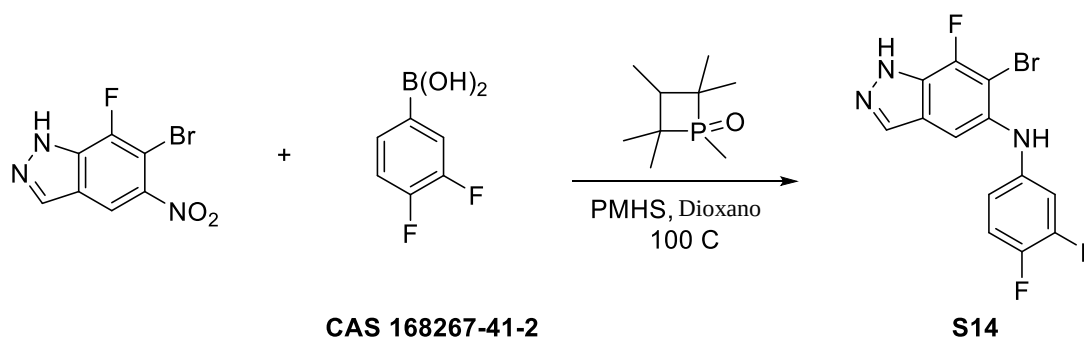
Etapas 1 – Acoplamiento reductor

Procedimiento A



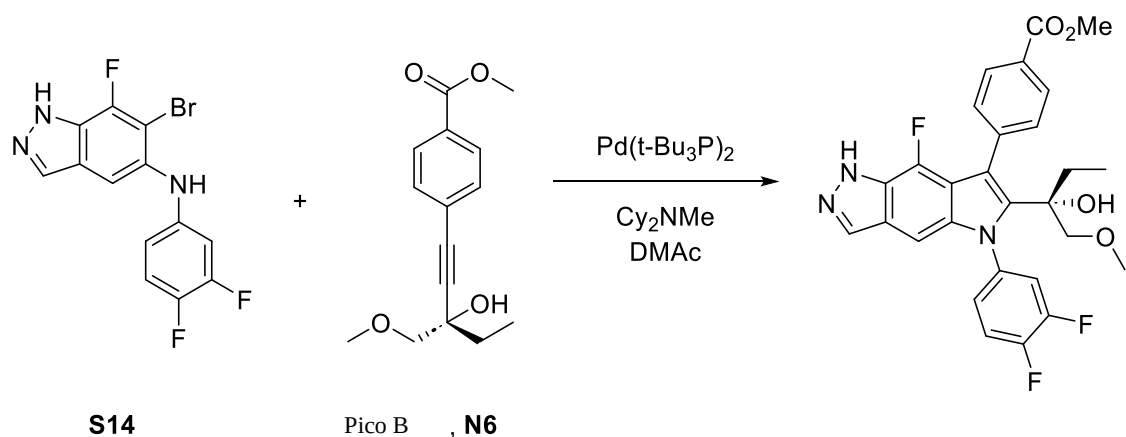
A una solución calentada de ácido 3,4-difluorofenilborónico (2 equiv), 1,2,2,3,4,4-hexametilfosfetano-1-óxido (0,3 equiv) y 6-bromo-7-fluoro-5-nitro-1(*H*)-indazol (0,1 equiv) en dioxano se agregaron en forma concomitante, una solución de 6-bromo-7-fluoro-5-nitro-1(*H*)-indazol de nitroindazol (0,9 equiv) en dioxano así como TMDS puro (6 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C hasta que la reacción se consideró completa. La reacción se inactivó con NaOH acuoso. Se añadió 2-MeTHF y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso. La fase orgánica se concentró, y el residuo se absorbió en tolueno. El producto **S14** se aisló mediante cristalización, filtración y secado.

Procedimiento B



A una solución calentada de 6-bromo-7-fluoro-5-nitro-1(*H*)-indazol (1 equiv), ácido 3,4-difluorofenilborónico (2 equiv), 1,2,2,3,4,4-hexametilfosfetano-1-óxido (0,3 equiv) se agregó PMHS puro (6 equiv). La mezcla se agitó a 100 °C hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso y las fases se separaron. El dioxano se destila y se añade 2-MeTHF. La mezcla se agitó con sorbitol acuoso y después se separó la fase acuosa. El solvente se destiló y el producto **S14** se aisló mediante cristalización de tolueno y acetonitrilo, filtración y secado.

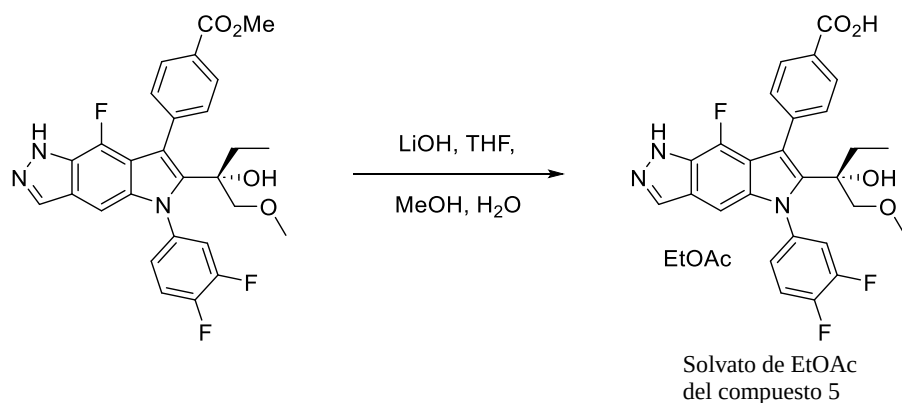
Etapa 2 – Anulación de Larock



Procedimiento A: *N,N*-Diciclohexilmetilamina (2,5 equiv) se agregó a una mezcla calentada de **S14** (1 equiv), Pico B **N6** (1,25 equiv) y $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (0,03 equiv) en DMAc. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C hasta completarse. La mezcla se enfrió y se diluyó con 2-MeTHF, y después se lavó con HCl acuoso. La mezcla se concentró y el residuo se absorbió en metanol. Se agregó agua y el producto (*S*)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo se aisló mediante cristalización, filtración y secado.

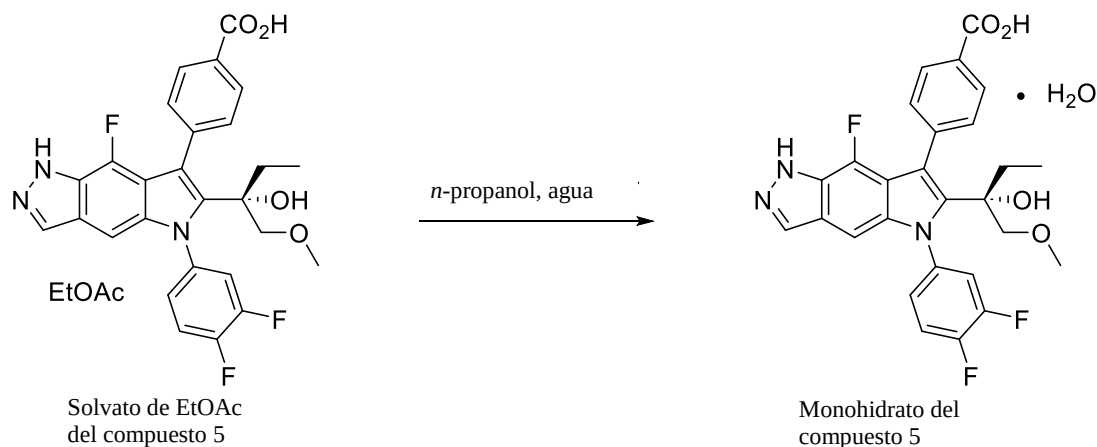
Procedimiento B: El procedimiento puede llevarse a cabo con una mezcla de catalizador que consiste en AmPhos y $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ en lugar de $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$.

Etapa 3 – Hidrólisis del éster



A una solución de (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoato de metilo (1 equiv) en THF y MeOH se agregó LiOH acuoso (4 equiv). La mezcla se agitó a 20 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el producto se extrajo en MTBE. Después de la separación de capas, la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso seguido de NaCl acuoso. La fase orgánica se concentró y después se redisolvió en EtOAc. Después de calentar y añadir heptano, el **compuesto 5** del producto se aisló como la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre mediante cristalización, filtración y secado.

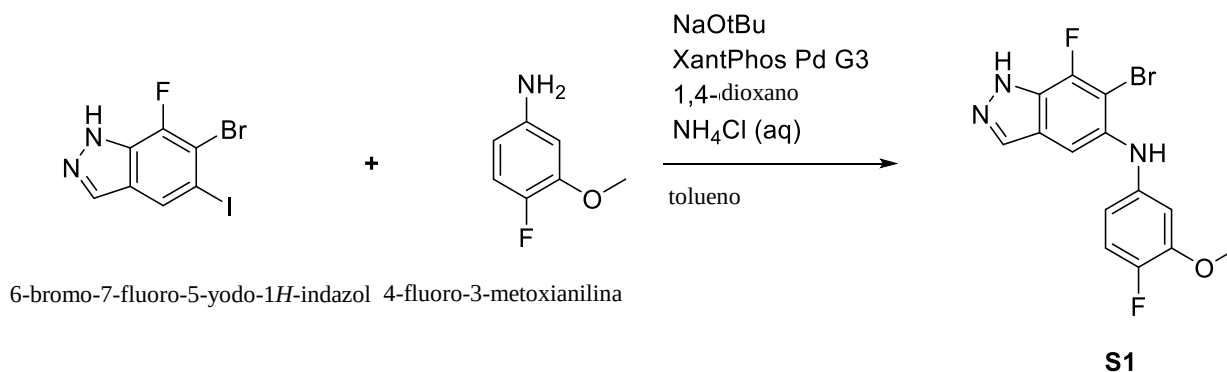
Etapa 4 – Conversión de la forma a monohidrato



Una solución de la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del **compuesto 5** en *n*-propanol se calentó hasta 55 °C y después se diluyó con agua. La mezcla se sembró a 47 °C con la forma A monohidrato del **Compuesto 5** y después se diluyó con más agua. La mezcla se enfrió hasta 18 °C y después la forma A de monohidrato del **compuesto 5** del producto se aisló mediante filtración y secado.

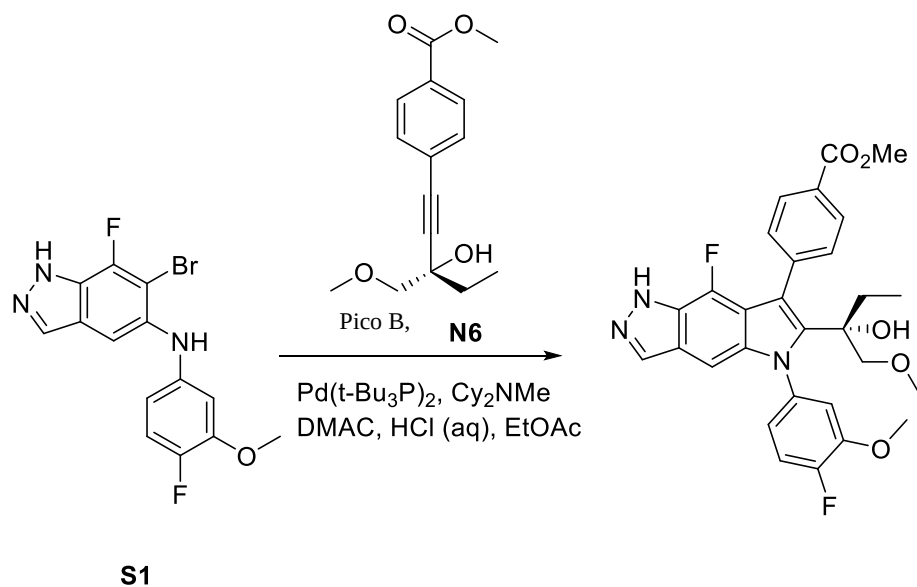
B. Síntesis de ácido (S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (compuesto 3)

Etapa 1 – Acoplamiento de Buchwald



6-bromo-7-fluoro-5-yodo-1*H*-indazol y 4-fluoro-3-metoxianilina se suspendieron en 1,4-dioxano desgasificado. Se añadieron XantPhos-Pd-G3 y *terc*-butóxido de sodio y la mezcla se calentó hasta que se consideró completa. Una vez completada, la reacción se enfrió y se inactivó con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El producto **S1** se aisló mediante trituración con tolueno, filtración y secado.

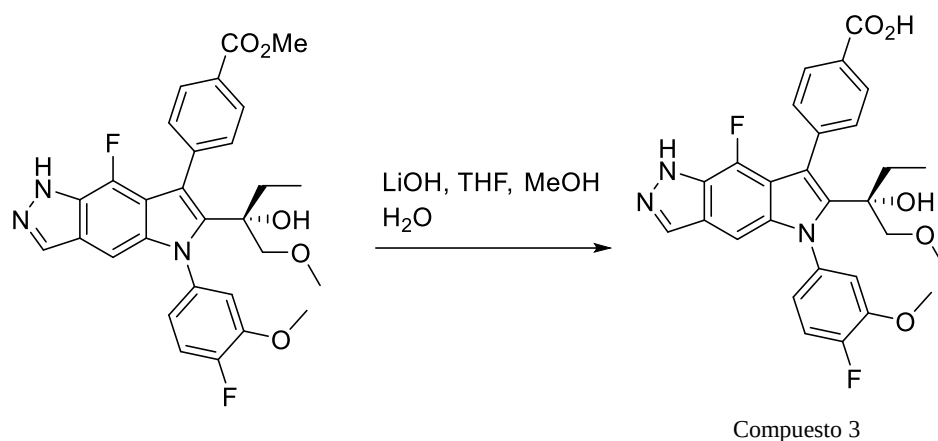
Etapa 2 – Anulación de Larock



- 10 Se añadió *N,N*-diciclohexilmetilamina (2,5 equiv) a una mezcla calentada de **S1**, Pico B, **N6** y Pd(t-Bu₃P)₂ en DMAc. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C hasta completarse. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó con HCl acuoso. La capa orgánica

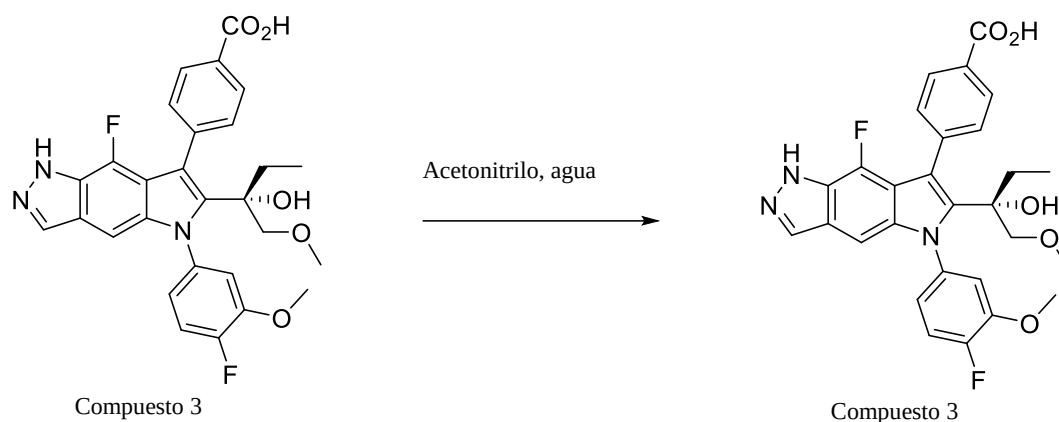
puede tratarse con una resina depuradora de paladio tal como Silia-MetS-tiol o Silia-MetS-DMT para eliminar el catalizador de paladio residual. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se absorbió en metanol. Se agregó agua y el producto ((S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-il)-1H-indazol-7-il)benzoato de metilo se aisló mediante filtración y secado.

Etapa 3 – Hidrólisis del éster



A una solución de ((S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-il)-1H-indazol-7-il)benzoato de metilo (1 equiv) en THF y MeOH se agregó LiOH acuoso (4 equiv). La mezcla se agitó a 20 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró y el producto se extrajo en tetrahidrofurano de 2-metilo. Después de la separación de capas, la fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso seguido de agua. La fase orgánica se trató con resinas SiliaMetS-tiol y SiliaMetS-DMT y se filtró. El filtrado se concentró hasta obtener una espuma y se cristalizó a partir de acetonitrilo y agua. Los sólidos se aislaron mediante filtración y secado para proporcionar el compuesto 3.

Etapa 4 – Retiro



El compuesto 3 se disolvió en acetonitrilo en reflujo. Se cargó agua y la mezcla se volvió a llevar al reflujo. La mezcla se enfrió lentamente durante 12 horas. El compuesto 3 se aisló mediante
5 filtración, un lavado con acetonitrilo:agua 1:1 y secado.

Ejemplo 5

Ensayos para detectar y medir las propiedades moduladoras de la AAT de los compuestos

A. Ensayo de función de AAT (Ensayo MSD Línea Celular NL20-SI)

La alfa-1 antitripsina (AAT) es un SERPIN (inhibidor de la serina proteasa) que inactiva las enzimas al unirse a ellas covalentemente. Este ensayo midió la cantidad de AAT
funcionalmente activa en una muestra en presencia de los compuestos 1-210 descritos
mediante la determinación de la capacidad de la AAT para formar un complejo irreversible con
15 la elastasa de neutrófilos humanos (hNE). En la práctica, la muestra (sobrenadante celular, muestra de sangre u otra) se incubó con un exceso de hNE para permitir que se formara el complejo AAT-Elastasa con toda la AAT funcional en la muestra. A continuación, este complejo se capturó en una microplaca recubierta con un anticuerpo anti-AAT. El complejo capturado en la placa se detectó con un anticuerpo anti-elastasa marcado y se cuantificó mediante el uso de
20 un conjunto de estándares de AAT que abarcan el intervalo de concentración presente en la

muestra. Se usaron un lector de placas Meso Scale Discovery (MSD), el etiquetado con etiquetas Sulfo y microplacas para proporcionar una alta sensibilidad y un amplio intervalo dinámico.

MATERIALES:

Reactivos/Placas	Concentración
Anti-alfa-1 antitripsina humana de cabra	1 ml @ 1 mg/ml
Anticuerpo Policlonal	
Usar a 5 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS)	
Elastasa de neutrófilos humanos	100 µg liofilizado
Solución madre a 3,4 µM (0,1 mg + 1 ml de PBS)	
Se trabaja a 1 µg/ml (34 nm) en amortiguador de Ensayo MSD (albúmina de suero bovino al 1 % (BSA))	
Anticuerpo Monoclonal anti-Elastasa de Neutrófilos humana de ratón	900 µg/ml
Etiquetado con sulfo @ 12:1 mediante el uso de éster de N-hidroxisuccinimida (NHS) Sulfo-tag MSD Gold; usar a 0,45 µg/ml en el tampón del ensayo MSD (BSA al 1 %)	
M-AAT (Alfa-1 antitripsina)	5 mg liofilizado
Bloqueador A de MSD (BSA)	250 ml
Solución al 5 % en PBS para bloquear	
Solución al 1 % en PBS para amortiguador del ensayo	
Amortiguador T de Lectura MSD (4X) con surfactante	1 l o 250 ml
Placas de alta unión MSD 384	

Polipropileno para dilución en placa de 384 pocillos

Placa de 384 pocillos de pocillos negros tratados para
cultivo de tejido

INSTRUMENTO(S):

Meso Sector S600

Bravo

Dispensador de lavado

Combi Multidrop

PROTOCOLO DE ENSAYO

Día 1 Cultivo Celular

- 5
1. Cosechar las células epiteliales bronquiales humanas NL20 que expresan Z-AAT humano en OptiMEM™ que contiene Pen/Estrep (P/S).
 2. Sembrar a 16.000 células/pocillo en 30 µl (placa de 384 pocillos).
 3. Centrifugar las placas brevemente hasta la velocidad (1200 rpm) y colocarlas en una incubadora a 37 °C durante toda la noche.

10 **Día 2: Adición de compuestos y recubrimiento de las placas con anticuerpo de
captura**

Adición de compuestos:

- 15
1. Dispensar 40 µl de OptiMEM™ (P/S) con doxiciclina (solución madre 1:1000 = 0,1 µM final) en cada pocillo de la placa de compuesto usando un Combi Multidrop en la campana.
 2. Retirar la placa con células de la incubadora, voltear/secar y llevarla inmediatamente a Bravo para transferir los compuestos.
 3. Regresar las placas a la incubadora durante toda la noche.

Recubrir placas MSD

1. Diluir el anticuerpo de captura (anti-AAT policlonal de cabra) a 5 µg/ml (1:200) en PBS (sin BSA).
2. Dispensar 25 µl de anticuerpo de captura diluido en todos los pocillos de la placa MSD de 384 pocillos de alta unión mediante el uso del Multidrop equipado con un casete estándar.
3. Incubar durante toda la noche a 4 °C.

Preparar soluciones del bloqueador A (BSA)

1. Preparar una solución del bloqueador A (BSA) de MSD al 5 % de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
2. Diluir posteriormente el bloqueador A de MSD al 5 % en PBS al 1 % (bloqueador A) según sea necesario.

Día 3: Ejecutar el ensayo MSD

Placas de bloqueo

1. Lavar la placa 1x con 50 µl de amortiguador de lavado (PBS + Tween 20 al 0,5 %) y añadir 35 µl de amortiguador de Bloqueo A al 5 % para bloquear la unión no específica en el dispensador de lavado.
2. Rotar las placas en el agitador durante 1 hora a 600 rpm.

Preparar estándares de M-AAT

1. Diluir la solución madre de M-AAT a 1,6 µg/ml en bloqueador A de BSA al 1 % (solución madre en -70 °C); después preparar 12 x 1:2 diluciones en serie en bloqueador A al 1 %.
2. La concentración final de partida superior en la placa MSD es de 320 ng/ml. Estas diluciones corresponden a una concentración final de 320, 160, 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 ng/ml.

Dilución de las placas

1. Añadir 80 µl de amortiguador de ensayo al 1 % a todos los pocillos excepto a las columnas 1/24 (estándares) con Multidrop Combi.
2. Añadir los estándares diluidos a las columnas 1 y 24.
3. Centrifugar las placas de dilución a 1200 rpm brevemente.

Placa con células

1. Aspirar las columnas que tendrán los estándares de las placas con células en la campana usando un aspirador de 16 pines.

Preparar la elastasa de neutrófilos humana (hNE)

1. Preparar 1 µg/ml de la elastasa de neutrófilos humanos mediante su dilución en el bloqueador A al 1 %.
 - a. Vial pequeño de 100 µg: añadir 1 ml de PBS (100 µg/ml).
 - i. A continuación, puede diluirse 1:100 en amortiguador de ensayo al 1 % para obtener una concentración final de 1 µg/ml.

MSD: añadir hNE (20 µl/pocillo)

1. Después de que la placa de MSD se ha bloqueado durante al menos 1 hora, lavar la placa 1x con 50 µl. Lavar el amortiguador (PBS + 0,5 % de Tween 20) y después añadir 20 µl de hNE a cada pocillo.

Bravo - Placa con Células - Placa de dilución - Placa MSD

Mediante el uso de Bravo, aspirar 10 µl de la placa con células, y transferir a la placa de dilución (dilución de 9 veces)

1. Mezclar 25 µl 3x, después aspirar 5 µl, transferir a la placa MSD (dilución de 5 veces).
2. Mezclar 10 µl 3x. La dilución total es de 45 veces.
3. Agitar las placas a 600 rpm durante 1,5 horas

Añadir el anticuerpo anti-hNE para la detección funcional

1. Lavar la placa 1X con amortiguador de lavado.
2. Añadir 25 µl del monoclonal de ratón anti-elastasa diluido a 0,45 µg/ml (1:2000) en el Bloqueador A al 1 % en todos los pocillos de las placas MSD de actividad funcional usando el lavador/dispensador.

5 Nota: La dilución requerida para una señal suficiente debe determinarse para cada nuevo lote del anticuerpo marcado.

3. Incubar a temperatura ambiente mientras se agita a 600 rpm durante 1 hora.

Lavado final y lectura en el lector de imágenes MSD

1. Lavar la placa 1x, y añadir 25 µl del amortiguador de lavado a la placa.
- 10 2. Preparar amortiguador de lectura 2 x.
3. Retirar el amortiguador de lavado de la placa MSD.
4. Transferir 35 µl del amortiguador de lectura 2x a la placa MSD usando Bravo y llevar al MSD para leer de inmediato.

Realizar el análisis de los datos en el programa MSD Discovery Workbench 4,0 y los
15 valores de EC₅₀ se determinaron mediante el uso de Genedata.

B. Ensayo de espacio libre de hepatocitos humanos

1. *Determinación de CL_{int} de hepatocitos humanos*

El compuesto de prueba se preparó a 10 mM en 100 % de DMSO y se diluyó adicionalmente a 100 µM en 50 % de acetonitrilo:50 % de agua (v/v). Los hepatocitos humanos crioconservados
20 se prepararon en CHRM (medio de recuperación de hepatocitos conservados). Después de determinar la viabilidad celular usando un contador de células Nexcelom, los hepatocitos se suspendieron e incubaron en medio Williams' E (pH 7,4) que contenía 0,5 millones de hepatocitos/ml y una concentración del compuesto final de 1 µM. La suspensión compuesto/célula (500 µl) se incubó durante 2 horas a 37 °C en una incubadora humidificada
25 con 5 % de CO₂ y 85 % de humedad y se agitó a 900 rpm en un agitador de placas Eppendorf Thermomixer Comfort. Las muestras (50 µl) se tomaron a los 5, 30, 60 y 120 minutos y se

inactivaron con 100 µl de acetonitrilo al 100 % con estándar interno. Las muestras se agitaron en vórtice durante 5 minutos y se centrifugaron a 3700 rpm durante 20 minutos para sedimentar la proteína precipitada. La fracción sobrenadante se diluyó 1:1 con agua desionizada antes del análisis LCMS.

5 2. *Determinación de la unión de proteínas a hepatocitos (fu hep)*

El ensayo de unión a hepatocitos de rata se completó usando una placa de diálisis rápida de equilibrio (ROJO) de 96 pocillos. El compuesto de prueba se diluyó a 100 µM en 48 % de acetonitrilo:48 % de agua:4 % de DMSO (v/v/v) a partir de 2,5 mM de solución madre de trabajo en 100 % de DMSO, y se diluyó adicionalmente en 300 µl de 0,6X10⁶ de suspensión de células
10 inactivadas por calor en 150 mM de amortiguador de fosfato pH 7,4 para lograr una concentración final del compuesto de 1 µM en la incubación. Inmediatamente, se dividió en alícuotas 50 µl de la suspensión de células enriquecidas como una muestra de control T=0. La muestra T=0 se emparejó con la matriz con 50 µl de solución amortiguada con fosfato en blanco (pH 7,4) y se inactivó con 300 µl de 100 % de acetonitrilo con estándar interno. Se añadió
15 solución amortiguada con fosfato (pH 7,4; 500 µl) a la cámara receptora del bloque de diálisis y se añadió suspensión de hepatocitos de rata enriquecida (300 µl) a la cámara donante. La placa se cubrió con una tapa permeable a los gases y se incubó durante 18 horas a 37 °C en una incubadora humidificada (sin CO₂) en un agitador Ohaus a 300 rpm. Al final de la incubación, 50 µl de muestra posterior a la diálisis de los pocillos donante y receptor se emparejaron con
20 matriz con 50 µl de solución amortiguada con fosfato (pH 7,4) o suspensión de hepatocitos de rata en blanco, respectivamente. Las muestras se inactivaron posteriormente por separado en 300 µl de acetonitrilo al 100 % con estándar interno. Las muestras inactivadas se agitaron usando un mezclador de placas durante 10 minutos y se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm para sedimentar la proteína precipitada. La fracción sobrenadante se diluyó
25 adicionalmente 1:1 con agua desionizada para su análisis mediante LCMS. La recuperación y estabilidad del compuesto en la matriz se determinaron usando las muestras T=0 y T=18.

3. *Análisis LC-MS/MS*

Los compuestos se analizaron mediante espectrometría de masa LC/híbrido Quadrupole-Orbitrap™ usando ionización por electropulverización en un QExactive (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Se inyectaron alícuotas de extractos (5 ml) en una columna de 1,7 µm Acquity UPLC BEH C18 (2,1x50 mm) (Waters Corporation, Milford, MA) usando un muestreador automático Vanquish y bombas binarias Vanquish (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Se usó un gradiente de 15 % al 99 % de B durante 0,85 minutos con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Las fases móviles son A: 0,1 % de ácido fórmico en agua y B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo. Los compuestos se monitorearon usando sus masas exactas. La relación del área del pico en cada muestra se determinó mediante la comparación de su área del pico con el área del pico del estándar interno en la muestra.

4. *Análisis de datos*

El $t_{1/2}$ y, posteriormente, la CL_{int} de los compuestos incubados en hepatocitos humanos se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 1 y 2:

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{-\text{pendiente}} \quad (1)$$

$$CL_{int} \text{ (mL/min/million cells)} = \frac{\ln(2) \times V}{t_{1/2}} \quad (2)$$

En el que V (µl/X 10⁶ células) es el volumen de incubación (µl) dividido por la cantidad de células (X10⁶) en la incubación.

La fracción no unida (fu) de los compuestos en hepatocito de rata se calculó de acuerdo con la ecuación 3:

$$fu, hep = \frac{\text{área de pico en cámara de amortiguación}}{\text{área de pico en cámara de suspensión celular}} \quad (3)$$

La recuperación del compuesto en la matriz relevante se determinó de acuerdo con la ecuación 4:

$$\% \text{ recuperación} = \frac{(\text{área prom.de cámara de amortiguación} * \left(\frac{500}{300}\right) + \text{área prom.de cámara celular}) \times 100}{\text{área estándar a T0}}$$

5 (4)

C. Proyección de dosis

La medición de potencia en células NL20 (EC₅₀) se usa para derivar la exposición eficaz al objetivo para compuestos de la AAT. La exposición eficaz en plasma objetivo en estado estacionario en humanos para cada compuesto se establece en una concentración promedio libre objetivo (C_{avg}) equivalente a la EC₅₀ del AAT NL20. La exposición eficaz diaria libre objetivo (AUC_{0-24h}) se estima como la C_{avg}*24 objetivo y el AUC_{0-24h} total objetivo se estima como el AUC_{0-24h,ss}/fup (fracción no unida en plasma humano). La dosis terapéutica prevista en humanos (dosis) se estima en base a la Ecuación 1:

$$15 \quad \text{Dosis} = \text{CL} * \text{AUC}_{0-24h,ss} / F \quad \text{Ecuación 1}$$

y eso,

$$\text{AUC}_{0-24h,ss} = \text{C}_{avg} * 24 / \text{fup} = \text{EC}_{50} * 24 / \text{fup} \quad \text{Ecuación 2}$$

donde CL es la depuración total, AUC_{0-24h,ss} es la exposición diaria en estado estacionario y F es la biodisponibilidad.

20 Por lo tanto, para calcular la dosis requerida para lograr la C_{avg} diaria,

$$\text{Dosis} = \text{CL} * \text{EC}_{50} * 24 / \text{fup} / F \quad \text{Ecuación 3}$$

Adam J. Lucas, Joanne L. Sproston, Patrick Barton & Robert J. Riley (2019): Estimating human ADME properties, pharmacokinetic parameters and likely clinical dose in drug discovery, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI: 10.1080/17460441.2019.1660642.

Una consideración clave para la selección de compuestos adecuados para el desarrollo clínico es la proyección de la dosis humana como se describe en las ecuaciones 1-3. Dos parámetros clave que comprenden la ecuación de la dosis son la depuración no unida de un compuesto y la exposición eficaz del plasma (también denominada en la presente descripción potencia del compuesto). Juntos, estos parámetros son conocidos por un experto en la técnica como una medición de la calidad del compuesto e idoneidad para avanzar en el desarrollo clínico. Por lo tanto, cuando se evalúan los compuestos moduladores de AAT, es necesario considerar tanto los parámetros de potencia como los de depuración no unida (es decir, calidad del compuesto). La relación entre estos dos parámetros puede ser muy compleja de predecir.

Los compuestos descritos en el mismo exhiben una mejora no prevista en la potencia del compuesto y la depuración no unida con relación a los compuestos descritos anteriormente que resultaron en dosis proyectadas humanas más bajas. Por ejemplo, la comparación del compuesto 33 de WO 2020/247160 (que tiene un sustituyente de hidrógeno en C8) con el compuesto 45 de WO 2020/247160 (idéntico al compuesto 33 excepto que tiene un sustituyente de fluoruro en C8) como se muestra en la tabla en el ejemplo 6 a continuación, estableció que no se anticipó que la sustitución H a F en C8 mejorara moléculas posteriores de la serie con respecto a la dosis humana proyectada.

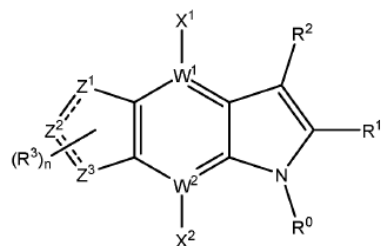
Al evaluar la calidad del compuesto, esta descripción identifica compuestos seleccionados que exhiben superioridad sobre los compuestos descritos en WO 2020/247160. Por ejemplo, los compuestos reivindicados en la presente descripción tienen una calidad del compuesto significativamente superior (es decir, una puntuación de calidad del compuesto más baja) con relación a los compuestos de la técnica previa.

Ejemplo 6

A. Identificación de compuestos con una puntuación de calidad del compuesto superior

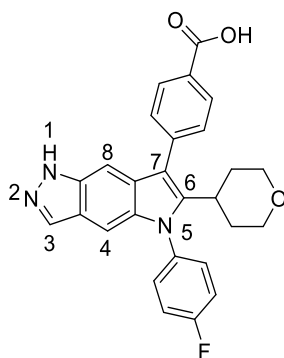
Los compuestos de la técnica previa más cercanos pueden encontrarse en WO 2020/247160,

5 que describe compuestos de la fórmula general:



(género de WO 2020/247160).

Como se indicó anteriormente, WO 2020/247160, compuesto 33:



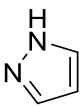
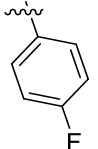
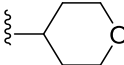
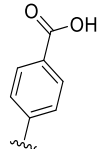
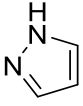
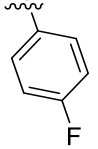
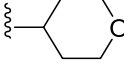
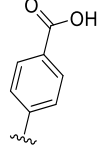
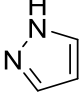
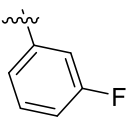
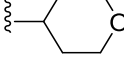
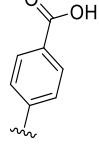
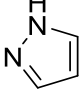
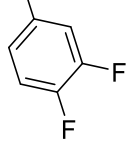
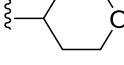
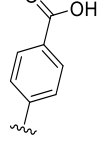
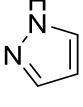
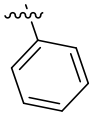
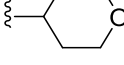
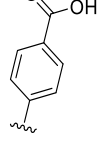
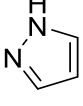
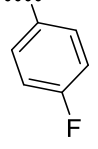
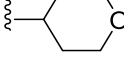
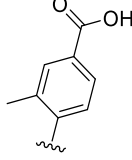
(compuesto 33 de WO 2020/247160).

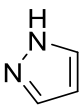
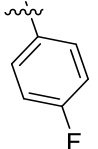
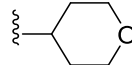
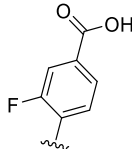
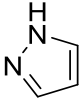
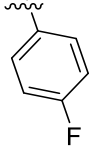
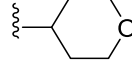
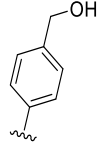
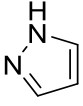
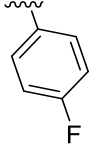
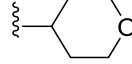
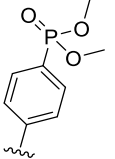
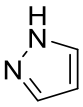
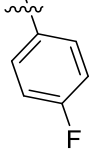
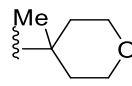
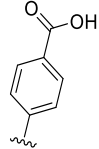
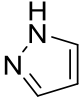
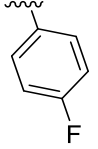
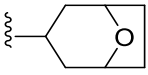
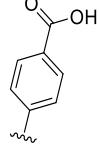
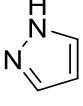
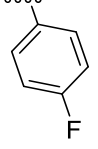
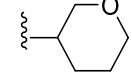
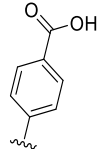
tiene una puntuación de calidad del compuesto de 1,73. Después de la síntesis de muchos

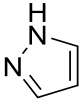
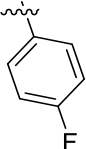
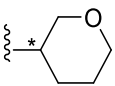
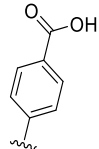
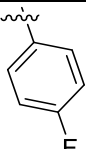
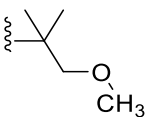
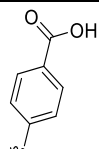
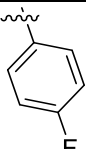
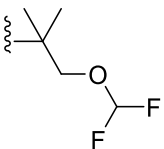
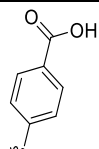
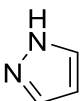
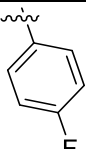
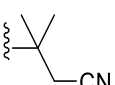
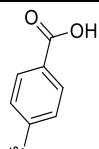
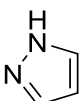
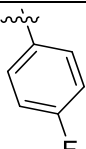
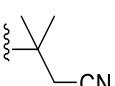
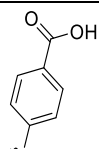
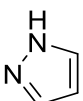
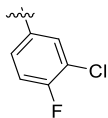
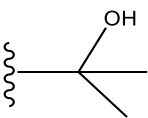
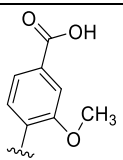
10 compuestos estructuralmente similares al compuesto 33 de WO 2020/247160, quedó claro que las puntuaciones de calidad del compuesto de compuestos que tienen el mismo núcleo estructural que los compuestos de WO 2020/247160, no son predecibles.

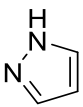
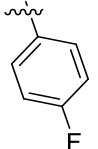
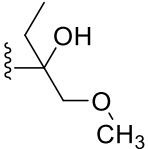
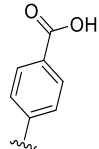
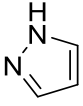
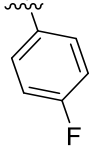
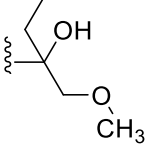
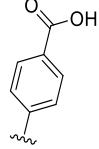
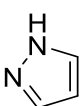
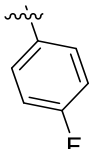
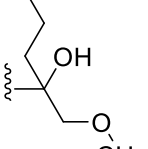
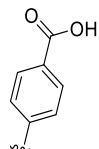
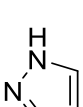
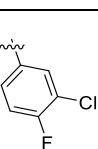
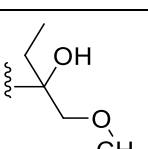
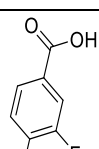
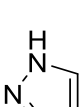
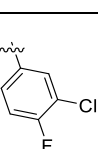
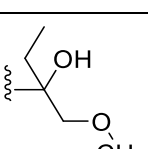
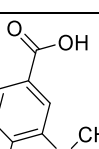
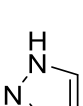
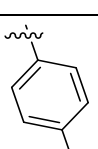
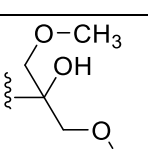
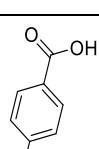
Por ejemplo, la preparación de muchos compuestos y análogos estructuralmente similares del compuesto 33 de WO 2020/247160 (algunos de los cuales se ejemplificaron específicamente en

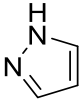
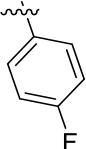
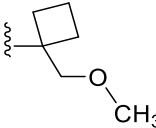
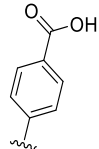
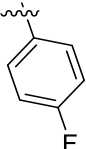
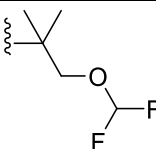
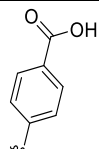
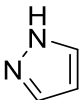
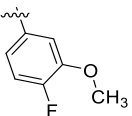
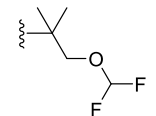
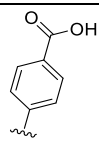
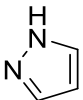
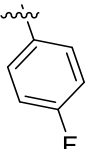
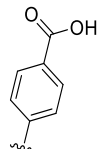
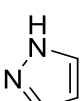
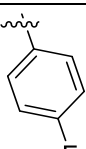
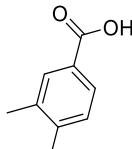
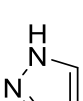
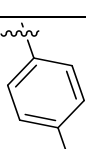
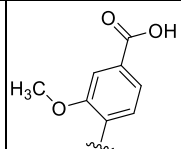
15 WO 2020/247160), demostró la tremenda variabilidad en la puntuación de calidad del compuesto como se muestra en la tabla siguiente:

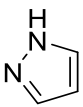
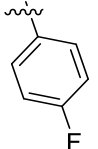
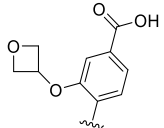
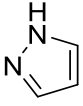
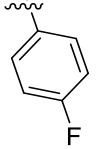
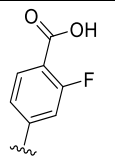
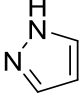
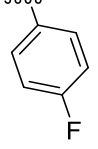
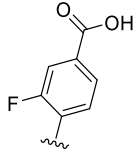
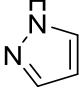
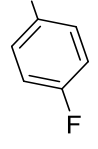
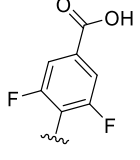
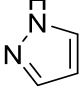
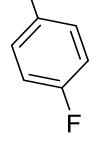
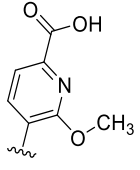
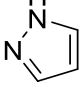
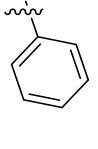
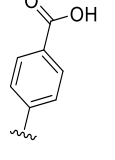
WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
33					H	1,73
45					F	2,85
					H	6,18
1					H	2,32
185					H	3,15
35					H	2,68

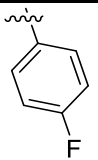
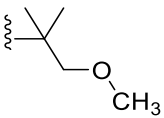
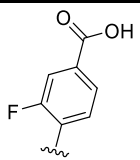
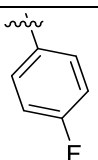
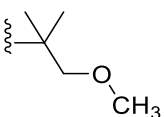
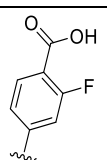
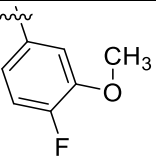
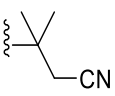
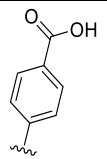
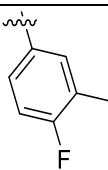
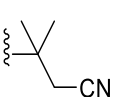
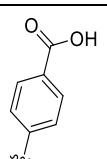
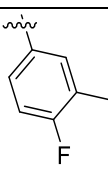
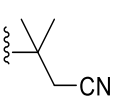
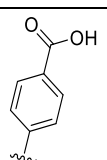
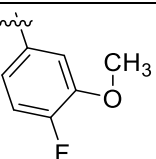
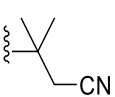
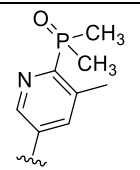
WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
37					H	2,91
284					H	18,98
150					H	7,78
108					H	3,34
109					H	8,67
46					H	3,88

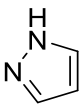
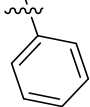
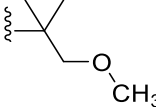
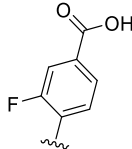
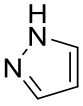
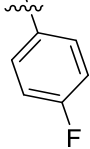
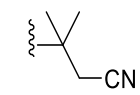
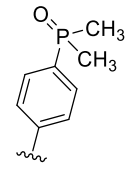
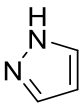
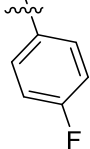
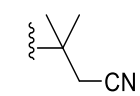
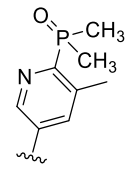
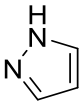
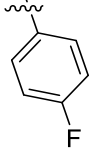
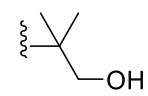
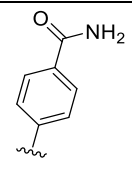
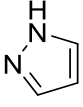
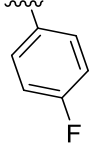
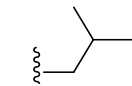
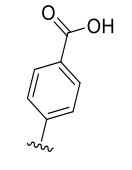
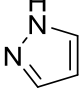
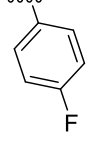
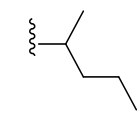
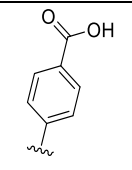
WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
47					H	32,60
112					H	0,67
124					H	3,18
125					H	0,76
					F	3,23
					F	11,55

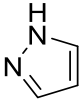
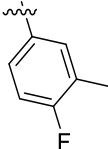
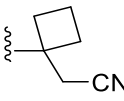
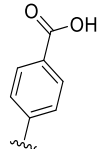
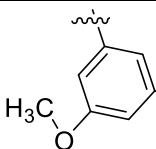
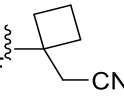
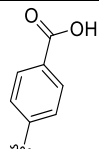
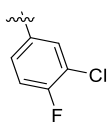
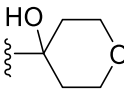
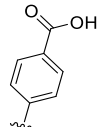
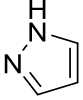
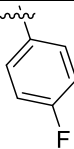
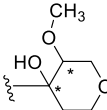
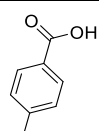
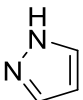
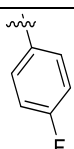
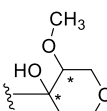
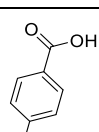
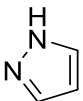
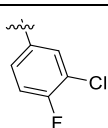
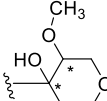
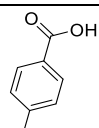
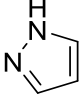
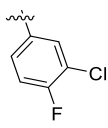
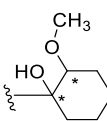
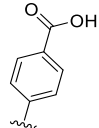
WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
					F	1,63
					F	1,10
					F	2,70
					F	8,43
					F	3,78
					F	2,97

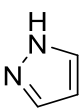
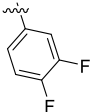
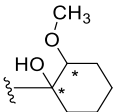
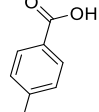
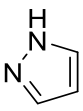
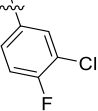
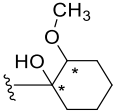
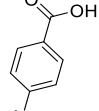
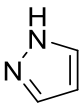
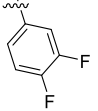
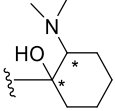
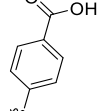
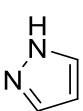
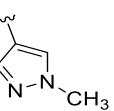
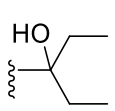
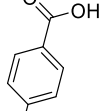
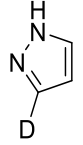
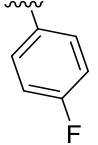
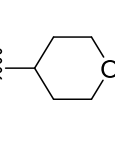
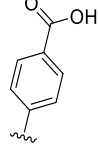
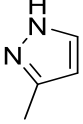
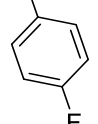
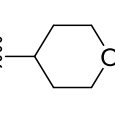
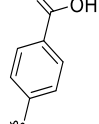
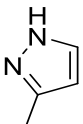
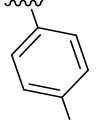
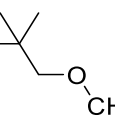
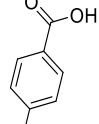
WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
117					H	6,90
124					H	3,18
					F	15,93
54					H	10,36
70					H	10,54
49					H	4,82

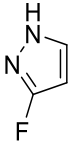
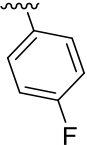
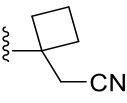
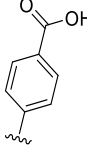
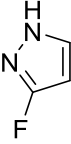
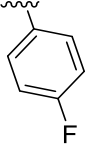
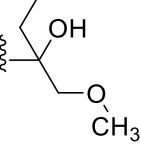
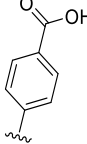
WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
67					H	5,92
97					H	23,55
53					H	33,53
51					H	71,48
55					H	4,07
102					H	14,46

WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
113					H	2,32
114					H	5,57
					F	3,96
					F	5,76
182					H	15,95
183					H	0,64

WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
184					H	1,26
189					H	1,24
197					H	0,82
253					H	17,55
270					H	131,55
271					H	1125,88

WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
320					H	7,30
341					F	8,09
					F	32,65
					F	4,34
					F	37,99
					F	51,42
					F	207,84

WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
					F	6,06
					F	2,46
					F	4,05
					F	13,92
291					H	2,01
136					H	38,16
129					H	1,03

WO 2020/2471 60 Núm. de compuesto. *	Anillo de pirazol	Sustituyente en N5	Sustituyente en C6	Sustituyente en C7	Sustituyente en C8	Calidad del compuesto
342					H	0,82
					H	1,73
* Los compuestos sin un número en la primera columna no se ejemplificaron específicamente en WO 2020/247160						

Estos resultados demuestran la extrema imprevisibilidad involucrada en la identificación de compuestos con una puntuación de calidad de compuesto por debajo de 0,40, lo que hace que la búsqueda de compuestos con dosis humana proyectada baja sea muy difícil.

5 B. Datos de calidad de compuesto para compuestos de la invención

Los compuestos de las fórmulas I y II son útiles como moduladores de la actividad de AAT y son inesperadamente superiores a los compuestos de la técnica previa. Los valores proporcionados en la tabla siguiente se calculan multiplicando la EC₅₀ de cada uno de los compuestos por el resultado de los procedimientos de ensayo de depuración descritos en la sección C anterior y redondeados a dos figuras significativas. En la siguiente tabla, se aplican los siguientes significados para los valores de calidad del compuesto (es decir, potencia del compuesto x

10

depuración no unida): “++++” significa $\leq 0,2$; “+++” significa $> 0,20$ y $\leq 0,30$; “++” significa $> 0,30$ y $\leq 0,40$; “+” significa $> 0,40$ y $\leq 0,50$.

Compuesto Núm.	Calidad del compuesto
1	++++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++++
6	++
7	+++
8	+
9	+++
10	++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	++
16	++
17	+++
18	+++
19	+++
20	++

Compuesto Núm.	Calidad del compuesto
21	++
22	++++
23	+++
24	+++
25	+++
26	++++
27	++
28	+++
29	++++
30	++++
31	++
32	+++
33	+++
34	++++
35	++++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+
42	++
43	+

Compuesto Núm.	Calidad del compuesto
44	+
45	+++
46	+++
47	+++
48	+
49	++
50	++
51	++
52	++
53	++
54	++++
55	++
56	+++
57	+
58	+
59	++
60	+++
61	+++
62	+
63	+
64	++
65	+
66	++

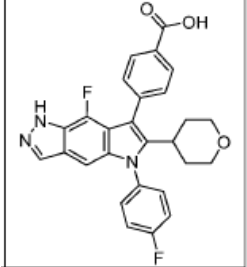
Compuesto Núm.	Calidad del compuesto
67	++

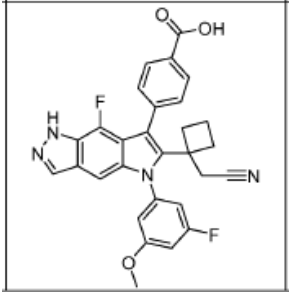
Ejemplo 7

Mejora de la exposición múltiple

Independientemente de una puntuación de calidad del compuesto superior, se ha descubierto inesperadamente que la sustitución del hidrógeno por fluoruro en C8 de los anillos centrales de las fórmulas descritas resulta en una mejora de múltiplos de exposición al fármaco. El cálculo de un múltiplo de exposición se logra comparando la exposición plasmática (AUC) alcanzada en una especie de toxicología con relación a la exposición eficaz objetivo en estado estacionario (AUCss). Cuanto mayor sea este múltiplo de exposición, mayor será la molécula, ya que proporciona la oportunidad potencial de explorar exposiciones más altas en el desarrollo clínico si se establece un intervalo más grande en los estudios toxicológicos. Además, este múltiplo de exposición puede permitir una exploración adicional de la farmacología deseada debido a la oportunidad de un intervalo más grande establecido en estudios toxicológicos. Sin embargo, la exposición que da como resultado un resultado toxicológico en estudios de toxicología preclínicos es impredecible.

Como se señaló anteriormente, la SAR basada en compuestos descritos en WO 2020/247160 no soportó la exploración de análogos 8F. WO 2020/247160 no sugirió una superioridad en compuestos 8F sobre 8 compuestos H, y de hecho, describió solo dos de tales compuestos. Cuando se evaluaron adicionalmente, los dos compuestos 8F descritos en WO 2020/247160 proporcionaron los siguientes datos:

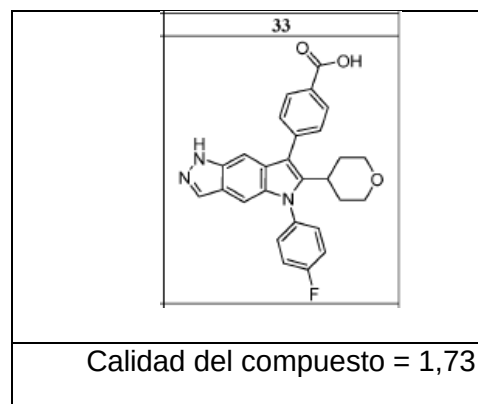
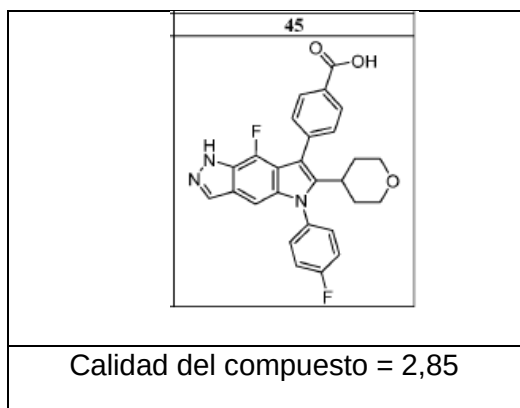
compuesto 45 de WO 2020/247160	
	45 
Calidad del compuesto = 2,85	

compuesto 341 de WO 2020/247160	
	341 
Calidad del compuesto = 8,09	

Además, como se señaló anteriormente, una comparación paralela de un compuesto 8F y 8H de WO 2020/247160 tampoco mostró ninguna razón para explorar más compuestos 8F:

5

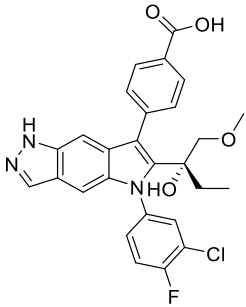
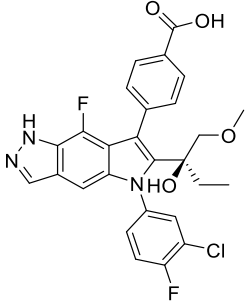
compuesto 45 de WO 2020/247160	Compuesto 33 de WO 2020/247160
-----------------------------------	-----------------------------------

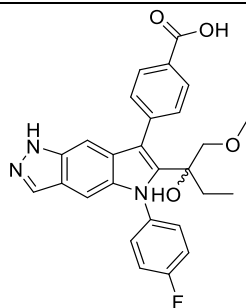


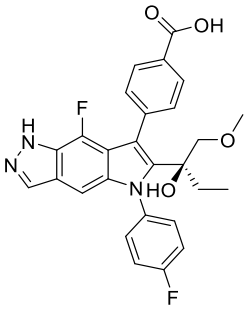
La siguiente tabla muestra la mejora general del múltiplo de exposición *in vivo* resultante de la sustitución del fluoruro en la posición C8 en la estructura del anillo central. en comparación con el mismo compuesto que tiene un hidrógeno en esa posición. Los valores de múltiplos de exposición (EM) humana mostrados se refieren al aumento en veces en la exposición lograda

5 en estudios de toxicología de 5 días de rata para una dosis dada con relación a la exposición eficaz prevista en humanos (basada en la eficacia celular *in vitro* de EC₅₀ de NL20). La puntuación de múltiplo de exposición se basa en el múltiplo de exposición máximo alcanzado en el estudio dado. Esto permite la comparación relativa entre compuestos cuando también se considera la dosis administrada. Los compuestos 8F demostraron sorprendentemente múltiplos

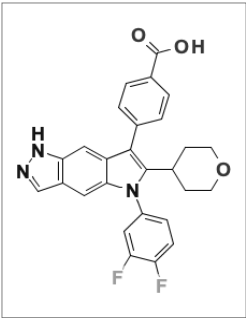
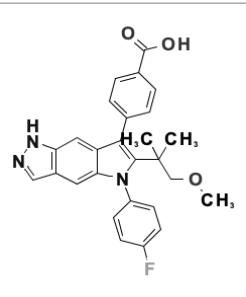
10 de exposición mejorados en comparación con sus contrapartes 8H. En las siguientes tablas, los siguientes significados aplican para las puntuaciones de múltiplo de exposición: “-” significa <1; “+” significa 1-10; “++” significa 10-20; “+++” significa 20-30; “++++” significa 30-50; y “+++++” significa >50.

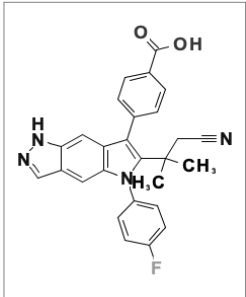
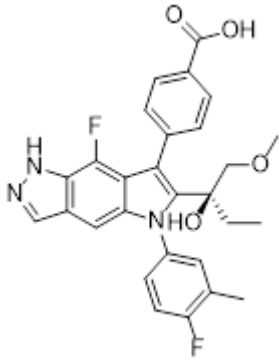
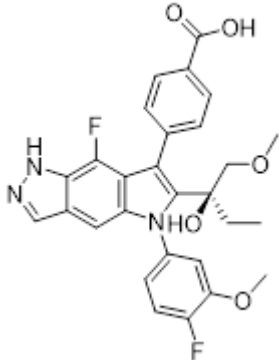
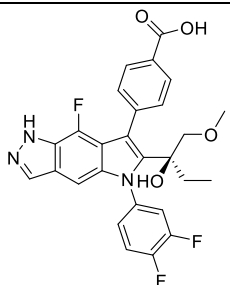
<u>Compuesto</u> <u>núm.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Dosis de BID</u> <u>de rata</u> <u>(diariamente)</u>	<u>Múltiplo</u> <u>de</u> <u>exposición</u> <u>n</u>	<u>Puntuación</u> <u>EM</u>
		100, 250, 500 (200, 500, 1000)	2, 1, 2	+
4		50, 200, 400 (100, 400, 800)	8, 21, 32	++++

<u>Compuesto</u> <u>núm.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Dosis de BID</u> <u>de rata</u> <u>(diariamente)</u>	<u>Múltiplo</u> <u>de</u> <u>exposición</u> <u>n</u>	<u>Puntuación</u> <u>EM</u>
		250 (500)	14	++

1		50, 200, 500 (100, 400, 1000)	10, 82, 126	+++++
---	---	----------------------------------	-------------	-------

Una vez que se observó este resultado paralelo, la tendencia continuó mostrando que los compuestos 8F demostraron múltiplos de exposición mejorados en comparación con compuestos 8H similares, y por lo tanto, perfiles superiores con relación a la técnica previa.

<u>Compuesto</u> <u>núm.</u>	<u>Estructura</u>	<u>Dosis de BID</u> <u>de rata</u> <u>(diariamente)</u>	<u>Múltiplo</u> <u>de</u> <u>exposición</u> <u>n</u>	<u>Puntuación</u> <u>EM</u>
		300 (600)	0,4	-
		25, 50, 100 (50, 100, 200)	5, 13, 18	++

		287,5 (575)	1,8	+
2		50, 200, 500 (100, 400, 1000)	2, 10, 40	++++
3		50, 200, 500	2, 17, 60	+++++
5		50, 150, 300 (100, 300, 600)	39, 114, 173	+++++

Ejemplo 8 – Procedimientos para el análisis de formas sólidas

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes procedimientos se emplearon para el análisis de todas las formas sólidas.

Difracción de rayos X en polvo

Los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se registraron a temperatura ambiente (25 ± 2 °C) en modo de transmisión usando un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X operó a una tensión de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre ($1,54060 \text{ \AA}$). La muestra de polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en el intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente $40^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,0131303^\circ$ y 49s por paso.

RMN de estado sólido

Se usó un espectrómetro de calibre ancho Bruker-Biospin de 400 MHz equipado con una sonda Bruker-Biospin de 4 mm HFX. Las muestras se empaquetaron en rotores de ZrO de 4 mm_2 y se centrifugaron en condiciones de Giro de Ángulo Mágico (MAS) con una velocidad de giro establecida típicamente en 12,5 kHz. El tiempo de relajación de protones se midió usando un experimento de relajación de recuperación de saturación de ^1H MAS T_1 para establecer un retraso de reciclado adecuado de los experimentos de MAS de polarización cruzada (CP) de ^{13}C . El tiempo de relajación con flúor se midió mediante el uso de un experimento de relajación de recuperación de saturación ^{19}F MAS T_1 para establecer un retraso de reciclado adecuado del experimento de MAS ^{19}F . El tiempo de contacto del CP de los experimentos de CPMAS de carbono se estableció en 2 ms. Se empleó un pulso de protones CP con aumento lineal (del 50 % al 100 %). La coincidencia Hartmann-Hahn de carbono se optimizó en la muestra de referencia externa (glicina). Todos los espectros de carbón y flúor se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15 o SPINAL 64 con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz.

Ejemplo 9 - Formas sólidas del compuesto 5

A. Forma A de monohidrato del compuesto 5

1. Procedimientos sintéticos

5 Se añadieron a un reactor 5 g de la forma A en forma libre del compuesto 5 y 25 ml de 1-propanol. La suspensión se agitó y se calentó hasta 50 °C para obtener una solución transparente. A la solución transparente, se añadieron 25 ml de agua durante 2 horas y durante esta adición, se formó una suspensión. La suspensión se enfrió después hasta 20 °C durante 5 horas, se agitó durante otras 8 horas y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con una mezcla
10 de 15 ml de 1:1 (v/v) 1-propanol:agua y después se secaron a 50 °C en un horno de vacío con una purga de nitrógeno. Se confirmó que los sólidos finales eran la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 mediante XRPD y sRMN.

Alternativamente, se añadieron 5 g de solvato EtOAc-heptano del compuesto 5 y 20 ml de 1-propanol a un reactor. La suspensión se agitó y se calentó hasta 50 °C para obtener una
15 solución transparente. A la solución transparente, se añadieron 5 ml de agua durante 1 hora. Después, la solución transparente se sembró con 1 % de semillas en peso de forma A de monohidrato en forma libre y se agitó durante 1 hora. A la suspensión, se agregó 25 ml de agua durante 5 horas, después se enfrió a 20 °C durante 5 horas, se agitó durante otras 8 horas y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con una mezcla de 15 ml de 2:3 (v/v) 1-propanol:agua y
20 después se secaron a 50 °C en un horno de vacío con una purga de nitrógeno para proporcionar la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de XRPD se muestran en la **Figura 1** y la tabla siguiente:

**Señales de XRPD para la forma A de monohidrato en forma libre del
compuesto 5**

Núm.	Pos. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	19,8	100,0
2	12,1	49,4
3	19,5	46,4
4	8,2	41,6
5	10,3	32,0
6	23,2	27,7
7	17,1	27,1
8	21,0	19,0
9	28,4	17,0
10	16,4	13,9
11	28,3	13,9
12	23,4	13,2
13	28,1	11,8

3. Análisis Termogravimétrico

5 El análisis termogravimétrico de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA
10 Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 2**) mostró una pérdida de peso del 3,3 % desde la temperatura ambiente hasta 160 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de monohidrato del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 250 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 3**) mostró picos endotérmicos alrededor de 141 °C y 163 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 se muestran en la **Figura 4** y la **Figura 5**, respectivamente y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5

Pico #	Desplazamiento químico [± 0,2 ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	169,5	0,7	15	117,9	3,9
2	151,4	1,1	16	116,6	3,5
3	149,0	1,7	17	113,5	2,0

4	143,4	1,4	18	112,4	1,9
5	140,9	8,5	19	97,1	4,4
6	138,5	2,7	20	79,2	1,4
7	136,4	2,0	21	78,1	3,7
8	133,9	2,3	22	76,5	3,3
9	131,0	10,0	23	74,4	2,8
10	128,1	8,3	24	59,6	6,9
11	125,9	4,3	25	32,2	1,7
12	124,8	5,8	26	30,6	2,5
13	122,3	1,6	27	7,6	6,5
14	120,2	1,3			

¹⁹F MAS en la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5

Pico #	Desplazamiento	Intensidad
	químico [± 0,2 ppm]	
1	-134,4	10,0
2	-136,9	7,4
3	-143,5	5,2
4	-146,8	5,6

5 **6. Elucidación de un monocristal:**

Los cristales individuales que tienen la estructura de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 se cultivaron a partir de una mezcla de 1-propanol y agua. Los datos de

difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se refinó usando programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la tabla a continuación.

5

Elucidación del monocristal de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5

Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo de espacio	P2 ₁
a (Å)	9,6704(2)
b (Å)	12,6954(3)
c (Å)	20,0838(4)
α (°)	90
β (°)	92,4079(12)
γ (°)	90
V (Å ³)	2463,50(9)
Z/Z'	2/2
Temperatura	100 K

Los cristales individuales que tienen la estructura de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5 se cultivaron a partir de una mezcla de 1-propanol y agua. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 293K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla a continuación.

10

Elucidación del monocristal de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5

Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo de espacio	P2 ₁
a (Å)	9,7812(3)
b (Å)	12,7384(4)
c (Å)	20,2509(6)
α (°)	90
β (°)	93,011(2)
γ (°)	90
V (Å ³)	2519,71(13)
Z/Z'	2/2
Temperatura	293 K

B. Forma A en forma libre del compuesto 5

5 1. Procedimiento sintético

La forma A del solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5 se disolvió en DCM:MeOH 4:1 (500 ml), se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM:MeOH 4:1 (500 ml), se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (500 ml), se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió/suspendió en DCM (250 ml), se sometió a reflujo durante 2 h para dar una suspensión uniforme. Se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, se dejó en reposo a temp. ambiente durante toda la noche. Después de 16 h, se filtró la suspensión, se lavó con DCM (100 ml). El sólido recogido se secó bajo succión durante 1 h, después en rotovap (2 mbar), seguido de secado en horno de vacío a 75 - 90 °C durante días hasta que el

nivel de DCM estuvo por debajo del límite de la Conferencia internacional sobre armonización (ICH).

2. Difracción de rayos X en polvo

5 Los resultados de XRPD se muestran en la **Figura 6** y la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma A en forma libre del compuesto 5

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	8,1	100,0	13	17,3	19,8
2	3,3	99,0	14	24,6	18,7
3	10,7	74,1	15	18,1	18,2
4	11,8	70,4	16	24,0	16,3
5	16,9	50,5	17	12,7	15,8
6	8,6	43,5	18	7,3	14,3
7	19,0	35,7	19	14,3	13,9
8	3,0	34,1	20	20,9	13,2
9	7,1	26,5	21	27,1	12,4
10	13,6	26,4	22	9,4	11,2
11	15,5	22,7	23	19,4	10,9
12	22,1	20,2	24	21,8	10,1

3. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A en forma libre del compuesto 5 se midió usando TA

10 Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q

Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 7**) mostró una pérdida de peso del 0,2 % desde la temperatura ambiente hasta 180 °C.

5 **4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido**

El DSC de la forma A en forma libre del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 220 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 8**) mostró picos endotérmicos alrededor de 193 °C.

15

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón, fósforo y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A en forma libre del compuesto 5 se muestran en la **Figura 9** y la **Figura 10**, respectivamente y en las tablas siguientes:

20

CPMAS ^{13}C en la forma A en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	173,6	1,6	19	115,2	2,2
2	171,5	1,6	20	110,6	1,2
3	169,8	1,0	21	96,0	1,5
4	150,8	1,5	22	94,3	2,3
5	149,7	1,7	23	80,7	2,0
6	148,4	1,9	24	79,1	2,5
7	142,7	3,3	25	77,7	5,1
8	141,4	2,6	26	77,0	3,8
9	139,9	2,4	27	58,1	2,8
10	138,4	4,6	28	57,4	2,4
11	135,0	3,4	29	56,3	2,3
12	132,0	5,5	30	33,5	0,9
13	130,1	10,0	31	31,6	2,0
14	128,5	5,0	32	30,1	2,1
15	125,8	6,2	33	8,3	2,4
16	124,1	3,8	34	7,6	2,2
17	122,9	2,9	35	6,6	3,9
18	117,9	4,2			

¹⁹F MAS en la forma A en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-128,9	1,9	7	-138,6	9,5
2	-131,7	4,9	8	-140,1	8,2
3	-132,6	5,7	9	-141,6	9,8
4	-134,3	8,7	10	-143,9	5,7
5	-136,4	9,7	11	-146,9	2,0
6	-137,4	10,0			

6. Elucidación de un monocristal:

Los cristales individuales que tienen la estructura de la forma A en forma libre del compuesto 5 se cultivaron a partir de una mezcla de acetonitrilo y agua. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K α (λ = 1,54178 Å) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla a continuación.

Elucidación del monocristal de la forma A en forma libre del compuesto 5

Sistema del cristal	Triclínico
Grupo de espacio	P1
a (Å)	12,9439(3)
b (Å)	15,6031(4)
c (Å)	26,6410(7)
α (°)	93,8255(16)

β (°)	99,6537(16)
γ (°)	108,7650(18)
V (Å ³)	4980,3(2)
Z/Z'	1/8
Temperatura	100(2)

C. Forma B en forma libre del compuesto 5

1. Procedimiento sintético

Se colocaron 150 mg de la forma A libre en forma libre del compuesto 5 en un vial de vidrio
5 junto con una barra agitadora, se añadieron 0,9 ml de octanol a este vial y se dejó que la muestra se agitara a 80 °C durante 3 días mientras se protegiera de la exposición a la luz. Después de 3 días de agitación, los sólidos se recolectaron mediante filtración con centrífuga (0,22 μ m, 14k rpm) lo que proporcionó la forma B en forma libre del compuesto 5 para el análisis de XRPD.

10

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de XRPD se muestran en la **Figura 11** y la tabla siguiente:

Señales de XRPD para la forma B en forma libre del compuesto 5

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]
1	18,4	100,0	8	24,9	19,9
2	23,9	29,2	9	11,0	19,7
3	11,8	24,9	10	13,2	14,9
4	9,8	24,0	11	12,5	13,5
5	17,1	22,5	12	18,9	12,9
6	11,2	21,9	13	28,1	10,6

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
7	9,4	21,5	14	20,3	10,6

3. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma B en forma libre del compuesto 5 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 400 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 12**) mostró una pérdida de peso del 1,0 % desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

10

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma B en forma libre del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 13**) muestra un pico endotérmico alrededor de 240 °C.

15

20

D. Forma A del solvato de NPA en forma libre del compuesto 5

1. Procedimiento sintético

Se colocaron 66 mg de la forma A en forma libre del compuesto 5 en un vial de vidrio junto con una barra agitadora, se añadieron 0,15 ml de 1-propanol a este vial y se dejó que la muestra se agitara en un agitador a 20 °C durante 7 días mientras se protegiera de la exposición a la luz.

Después de 7 días de agitación, los sólidos se recolectaron mediante filtración con centrífuga (0,22 μ m, 14k rpm) para el análisis de XRPD.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 14** y en la tabla siguiente:

Señales de XRPD para la forma A de solvato de NPA en forma libre del compuesto I

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]
1	7,4	100,0	13	8,5	20,1
2	10,1	50,0	14	19,1	19,3
3	22,1	48,0	15	12,4	19,0
4	10,2	42,5	16	23,8	17,4
5	21,4	42,2	17	12,0	17,0
6	9,6	38,4	18	17,1	17,0
7	18,0	36,3	19	23,5	15,4
8	17,2	31,5	20	18,4	14,4
9	21,0	23,3	21	20,8	13,9
10	6,2	22,5	22	23,5	13,0
11	18,8	21,2	23	24,8	11,5
12	16,8	20,2			

3. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de solvato de NPA en forma libre del compuesto I se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 15**) mostró una pérdida de peso del 8,7 % desde la temperatura ambiente hasta 160 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de solvato de NPA en forma libre del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 16**) mostró picos endotérmicos alrededor de 133 °C, 166 °C y 219 °C.

E. Forma A del solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5

1. Procedimiento sintético

El compuesto crudo 5 (80 g, 157,0 mmol) se diluyó en EtOAc (500 ml) y se trató con carbón activado (10 g, 832,6 mmol). Se sometió a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió a temp. ambiente, después se filtró a través de Celite (65 mm de diámetro x 30 mm de h), se lavó con EtOAc (250 ml). El filtrado combinado se concentró para dar una espuma amarilla.

En un RBF de 3 l, la espuma se trató con EtOH (310 ml, 70 % de grado histológico); se calentó hasta reflujo en un baño de calentamiento metálico. Se sometió a reflujo durante 45 minutos para dar una suspensión uniforme. La energía al baño de calentamiento se apagó, se dejó enfriar lentamente hasta rt, se agitó durante toda la noche. Después de 16 h, se filtró la suspensión, el sólido recogido se lavó con EtOH (50 ml, 70 % de grado histológico), se secó bajo succión durante 30 min y después en rotovap (2 mbar, 75 °C) durante 1 h. Se obtuvieron 63,5 g de cristales amarillo pálido, forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 17** y en la tabla siguiente:

Señales de XRPD para la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	7,7	100,0	11	26,0	27,2
2	18,7	92,4	12	19,4	19,3
3	10,2	78,9	13	26,4	19,3
4	17,2	59,7	14	16,6	17,2
5	23,1	57,5	15	19,1	17,0
6	10,4	53,5	16	18,3	15,9
7	12,4	41,5	17	20,7	14,8
8	25,1	32,6	18	21,4	12,9
9	24,1	30,7	19	13,2	11,0
10	22,0	29,3	20	21,0	10,1

3. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 18**) mostró una pérdida de peso del 7,0 % desde la temperatura ambiente hasta 180 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 250 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 19**) muestra un pico endotérmico alrededor de 163 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón, fósforo y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5 se muestran en la **Figura 20** y la **Figura 21**, respectivamente y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	172,3	4,4	15	96,4	2,3
2	171,3	2,2	16	80,1	3,9
3	151,0	2,0	17	77,6	3,9
4	147,9	3,2	18	76,2	5,7
5	141,8	4,1	19	75,0	4,0
6	140,2	10,0	20	60,3	4,1
7	137,6	1,3	21	59,0	5,7
8	132,1	9,7	22	48,4	5,0
9	129,6	9,7	23	34,4	3,6
10	127,6	6,5	24	28,6	3,0
11	126,7	6,1	25	18,8	2,6
12	123,6	6,7	26	8,2	5,3
13	117,4	7,0	27	6,6	4,5
14	113,2	1,6			

¹⁹ F MAS en la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-130,0	1,1
2	-131,7	1,6

3	-135,6	7,5
4	-139,0	10,0

6. Elucidación de un monocristal:

Los cristales individuales que tienen la estructura de la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5 se cultivaron a partir de una mezcla de etanol y agua. Los datos de

5 difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla a continuación.

Elucidación del monocristal de la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5

Sistema del cristal	Triclínico
Grupo de espacio	P1
a (Å)	10,4929(3)
b (Å)	11,0808(3)
c (Å)	11,4412(3)
α (°)	98,3009(11)
β (°)	92,4416(11)
γ (°)	104,2288(10)
V (Å ³)	1271,71(6)
Z/Z'	1/2
Temperatura	100(2)

F. Forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5

1. Procedimiento sintético

Método 1: se añadieron 2 ml de EtOH a 736,8 mg de compuesto 5 amorfo seguido de 3 minutos de sonicación en baño de agua. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después, se
5 aislaron 55 mg de los sólidos anteriores, seguido de la adición de 0,2 ml de solvente de MeOH:agua 9:1 (v/v) con 10 minutos de sonicación. La muestra se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 días seguido de aislar los sólidos para el análisis.

Método 2: se añadieron 46 mg de sólidos secos amorfos del compuesto 5 con 0,2 ml de MeOH:agua 9:1 (v/v) con 10 minutos de sonicación. La muestra se dejó agitar a temperatura
10 ambiente durante 5 días, seguido de aislar los sólidos para el análisis.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo se muestran en la **Figura 22** y en la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5

Núm.	Pos. [±0,2, °2θ]	Rel. Int. [%]
1	7,7	100,0
2	10,4	77,7
3	19,0	66,5
4	23,4	39,4
5	12,6	37,9
6	24,4	28,8
7	17,3	20,1

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
8	22,1	18,9
9	25,4	15,8
10	18,4	14,2
11	17,4	14,1
12	26,3	13,3
13	19,3	11,8
14	16,8	11,8
15	19,6	11,0

3. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 23**) mostró una pérdida de peso del 5,0 % desde la temperatura ambiente hasta 150 °C.

10

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de

15

calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 290 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 24**) mostró picos endotérmicos alrededor de 31 °C, 174 °C y un pico exotérmico alrededor de 246 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón, fósforo y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15. Los resultados de la CPMAS ^{13}C y el MAS ^{19}F en la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5 se muestran en la **Figura 25** y la **Figura 26**, respectivamente y en las tablas siguientes.

CPMAS ^{13}C en la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	172,4	4,6	15	113,0	1,9
2	171,3	2,1	16	96,4	1,5
3	150,7	2,5	17	80,0	3,2
4	148,0	3,6	18	77,5	4,8
5	141,9	3,8	19	76,2	5,5
6	140,1	10,0	20	74,8	3,3
7	137,5	1,5	21	60,3	4,7
8	132,1	8,0	22	59,2	4,5
9	129,5	8,4	23	48,3	6,5
10	127,5	5,8	24	34,3	2,8
11	126,5	6,0	25	28,6	2,4
12	123,5	6,9	26	8,1	5,1
13	117,4	6,3	27	6,4	5,2
14	116,5	5,6			

^{19}F MAS en la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-129,4	1,1

2	-129,9	1,1
3	-131,5	1,4
4	-135,6	6,8

G. Forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5

1. Procedimiento sintético

La reacción de la síntesis del compuesto 5 se dividió en dos partes para el tratamiento. Cada parte se vertió en 3L de agua, se acidificó a pH 3 con 2N de HCl y se extrajo con 4L de EtOAc. Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite naranja-rojo. El aceite se disolvió en 4L de DCM para formar una solución roja transparente. Después de agitar la solución durante unos minutos, el producto comenzó a cristalizarse. Se añadió algo de DCM adicional para hacer que los sólidos fueran filtrables. La suspensión se filtró en porciones pequeñas y la torta resultante se lavó con DCM. Este proceso se repitió, y las tortas se combinaron para formar el lote final.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 27** y en la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	17,4	100,0	15	19,6	31,6
2	8,1	78,4	16	13,1	27,7
3	10,3	76,6	17	21,2	26,7
4	15,5	75,7	18	13,5	24,4

5	18,1	70,1	19	6,6	22,6
6	8,6	59,5	20	9,7	20,6
7	18,3	56,5	21	26,9	19,5
8	24,3	53,2	22	26,1	19,2
9	17,2	48,7	23	19,0	16,4
10	21,8	44,5	24	28,0	16,1
11	3,3	42,5	25	23,2	14,9
12	11,2	42,2	26	12,0	14,8
13	16,2	40,2	27	12,5	13,9
14	20,6	37,4	28	14,3	11,7

3. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 28**) mostró una pérdida de peso del 8,7 % desde la temperatura ambiente hasta 180 °C.

4. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón, fósforo y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A de solvato DCM del compuesto 5 se muestran en la **Figura 29** y la

Figura 30, respectivamente y en las tablas siguientes.

CPMAS ^{13}C en la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	173,3	1,6	17	116,5	3,1
2	171,5	2,3	18	109,6	1,2
3	150,4	1,5	19	96,3	1,7
4	149,0	1,6	20	94,5	2,5
5	143,0	4,5	21	82,3	1,0
6	140,0	3,3	22	79,8	3,6
7	138,6	3,5	23	78,4	5,1
8	135,3	3,8	24	77,1	6,1
9	132,6	4,8	25	59,6	3,4
10	131,2	8,4	26	57,6	3,4
11	129,9	10,0	27	54,3	2,6
12	128,8	6,9	28	32,3	2,1
13	125,8	7,1	29	30,4	3,1
14	123,7	3,7	30	7,9	2,9
15	122,4	3,0	31	6,5	5,6
16	117,7	5,3			

¹⁹F MAS en la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-129,4	2,5	5	-139,7	5,5
2	-131,8	6,6	6	-141,5	7,9
3	-133,8	9,0	7	-142,6	9,1
4	-136,8	10,0	8	-146,5	1,0

H. Forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

1. Procedimiento sintético

5 Primero, el compuesto sin procesar 5 se destiló mediante el siguiente procedimiento: 1) Aproximadamente 15 g del compuesto 1 se disolvió en 6,0 volúmenes de EtOAc; 2) se concentró hasta 3 volúmenes al vacío (100-150 mmHg) manteniendo la temperatura interna a NMT 40 °C, 3) se añadió 7 volúmenes de EtOAc seco (KF NMT 500 ppm); 4) se concentró hasta 3 volúmenes al vacío manteniendo la temperatura interna a NMT 40 °C, 5) se añadieron 7 volúmenes de EtOAc
10 seco; 6) se concentró hasta 3 volúmenes al vacío manteniendo la temperatura interna a NMT 30 °C; 7) se añadió 3 volúmenes de EtOAc.

En segundo lugar, el contenido del reactor se calentó hasta 55 °C, seguido de la transferencia de 18 volúmenes de heptano durante 12 h a 55 °C. La temperatura de reacción disminuyó a 20 °C durante 2 h y se envejeció durante 4 h a 20 °C. Los sólidos se aislaron y lavaron con 4 volúmenes
15 de EtOAc: n-heptano (1:3) a 20 °C, seguido de secado al vacío a NMT 50 °C.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 31** y en la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	17,7	100,0	21	24,4	28,4
2	17,2	95,8	22	18,2	28,0
3	8,1	63,5	23	21,3	27,3
4	15,5	55,0	24	19,5	25,3
5	10,0	53,7	25	28,1	22,6
6	18,8	53,1	26	21,6	22,4
7	12,6	44,8	27	26,8	22,2
8	23,8	42,0	28	8,5	22,0
9	16,7	41,6	29	20,5	20,8
10	10,9	40,8	30	20,2	19,9
11	10,5	38,0	31	25,3	19,3
12	11,6	37,7	32	27,1	18,9
13	18,0	34,8	33	6,5	18,8
14	17,0	34,6	34	22,3	17,7
15	22,0	34,0	35	12,2	16,2
16	15,8	33,7	36	23,4	15,5
17	13,4	31,3	37	16,3	15,0
18	20,0	30,4	38	11,9	12,5
19	20,9	29,0	39	26,2	10,7
20	3,2	28,6			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis gravimétrico térmico de la forma A de solvato heptano EtOAc del compuesto 5 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instruments. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-20 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (Figura 32) mostró una pérdida de peso del 2,9 % desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de solvato heptano EtOAc del compuesto 5 se midió usando Q2000 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma mostró picos endotérmicos alrededor de 195 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento TPPM15. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5 se muestran en la **Figura 34** y la **Figura 35**, respectivamente y en las tablas siguientes.

CPMAS ^{13}C en la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	173,5	1,6	18	110,5	1,26
2	171,8	1,9	19	96,2	1,76
3	170,9	2,1	20	94,7	1,75
4	170,2	1,5	21	82,3	0,66
5	150,8	1,4	22	79,8	2,79
6	149,0	1,6	23	77,4	5,84
7	142,7	3,8	24	59,2	3,23
8	139,0	3,4	25	57,5	2,55
9	135,1	2,7	26	56,8	1,26
10	132,3	5,3	27	31,9	2,07
11	130,4	10,0	28	30,5	2,62
12	128,6	5,8	29	20,6	1,82
13	125,9	6,0	30	20,2	1,24
14	124,3	3,9	31	14,3	2,21
15	122,6	2,8	32	8,8	1,77
16	119,7	2,4	33	7,5	3,35
17	118,0	4,5	34	6,6	4,04

¹⁹F MAS en la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-129,6	2,2
2	-132,2	6,2
3	-135,3	10,0
4	-136,9	8,9
5	-139,2	6,6
6	-141,0	6,2
7	-142,2	8,7
8	-143,7	6,0

Ejemplo 10 - Formas sólidas del compuesto 3

A. Forma A en forma libre del compuesto 3

5 1. Procedimiento sintético

La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el THF y el metanol. El compuesto
crudo 3 se trató con agua (800 ml) acidificada con 2 N de HCl acuoso a pH = 3 y se enfrió hasta
0 °C con baño de hielo/agua. La mezcla de reacción se trató adicionalmente con EtOAc (1 l), se
agitó durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase orgánica combinada se lavó
10 con agua (400 ml), salmuera (600 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío
para proporcionar el compuesto 3 (80 g) como una espuma crujiente de color melocotón. La
espuma se trató adicionalmente con acetonitrilo (800 ml), se sometió a reflujo durante 30
minutos, se trató con agua (1 l), se sometió a reflujo durante 1 h adicional y se dejó enfriar a
temperatura ambiente durante 12 h. La suspensión se filtró. El sólido recogido se lavó con
15 acetonitrilo:agua (1:1, 1L), se secó bajo succión de aire durante 2 h y se secó adicionalmente en

un horno de vacío a 90 °C durante 2 días. El sólido resultante se recogió para proporcionar la forma A en forma libre del compuesto 3.

2. Difracción de rayos X en polvo

- 5 Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 34** y en la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma A en forma libre del compuesto 3

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]
1	18,2	100,0	13	15,0	29,3
2	12,3	92,1	14	11,5	25,5
3	22,4	71,4	15	19,5	22,6
4	11,0	68,8	16	15,3	18,3
5	15,9	60,7	17	22,8	16,8
6	11,3	48,1	18	25,0	15,5
7	15,7	44,8	19	17,9	15,4
8	5,7	44,1	20	25,2	15,0
9	23,2	39,2	21	25,6	14,6
10	23,2	37,1	22	21,0	12,7
11	10,1	33,9	23	23,6	11,1
12	20,2	32,1			

10 3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de

aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma de (**Figura 35**) mostró una pérdida de peso del 0,4 % desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 230 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 36**) mostró un pico endotérmico a aproximadamente 244 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento SPINAL64. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A en forma libre del compuesto 3 se muestran en la **Figura 37** y la **Figura 38**, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma A en forma libre del compuesto 3

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
--------	-------------------------	---------------------	--------	-------------------------	---------------------

1	170,6	7,7	16	116,8	7,9
2	153,2	1,1	17	114,7	5,5
3	150,6	1,5	18	93,9	4,5
4	147,6	5,2	19	82,4	3,2
5	141,1	5,5	20	80,0	6,1
6	139,4	3,4	21	79,3	5,1
7	138,4	4,6	22	78,0	3,3
8	136,3	3,3	23	60,7	4,6
9	133,5	6,1	24	59,7	4,1
10	132,6	6,1	25	54,6	5,9
11	130,7	5,0	26	32,9	2,7
12	128,1	10,0	27	28,4	3,3
13	126,7	6,0	28	9,3	4,9
14	124,9	6,7	29	7,9	4,7
15	123,7	4,9			

¹⁹ F MAS en la forma A en forma libre del compuesto 3

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-132,8	10,0
2	-134,8	9,1
3	-138,3	6,3

B. Forma B en forma libre del compuesto 3

1. Procedimiento sintético

Se suspendieron 50 mg del compuesto 3 amorfo en 0,6 ml de solución de clorobenceno o tolueno durante 2 semanas a temperatura ambiente en una caja agitadora equipada con una barra agitadora. El sólido resultante se aisló para proporcionar la forma B en forma libre del compuesto 3.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la

Figura 39 y en la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma B en forma libre del compuesto 3

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	10,5	100,0	15	23,6	24,4
2	11,6	98,9	16	6,6	19,2
3	16,6	59,2	17	24,3	17,6
4	8,2	58,0	18	23,3	17,3
5	18,6	55,3	19	17,8	16,5
6	13,5	48,7	20	12,8	14,2
7	21,0	42,7	21	17,6	13,9
8	22,1	41,2	22	15,2	13,3
9	24,7	40,3	23	14,1	13,1
10	8,5	30,6	24	28,0	12,6
11	17,1	27,0	25	25,8	12,4
12	21,8	26,9	26	26,4	12,3
13	25,1	26,2	27	19,1	12,1

14	27,3	24,4			
----	------	------	--	--	--

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma B en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de

5 aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 40**) mostró una pérdida de peso del 0,6 % desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 260 °C.

10

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma B en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 DSC.

Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó

15 una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C.

Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 41**) mostró picos

20 endotérmicos a aproximadamente 231 °C y 255 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento SPINAL64. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el

MAS ^{19}F en la forma B en forma libre del compuesto 3 se muestran en la **Figura 42** y la **Figura 43**, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ^{13}C en la forma B en forma libre del compuesto 3

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	173,0	1,9	22	118,4	3,1
2	171,9	2,7	23	117,4	3,4
3	170,9	2,3	24	115,2	4,6
4	153,2	1,0	25	113,7	2,5
5	152,0	1,3	26	110,1	0,8
6	150,8	1,5	27	108,6	1,5
7	149,7	1,3	28	97,9	2,1
8	147,6	3,7	29	94,5	3,2
9	145,2	0,9	30	80,4	5,3
10	143,4	4,3	31	78,0	6,2
11	142,5	5,7	32	76,9	4,3
12	140,5	1,0	33	60,9	0,9
13	138,3	5,2	34	58,0	4,9
14	134,2	3,8	35	57,0	3,3
15	132,9	6,7	36	55,6	3,9
16	130,4	10,0	37	54,6	2,2
17	128,4	5,3	38	32,3	2,1
18	125,8	4,1	39	30,7	2,0

19	123,7	4,7	40	29,2	3,0
20	121,6	2,9	41	7,2	6,8
21	119,3	2,6	42	6,7	4,4

¹⁹F MAS en la forma B en forma libre del compuesto 3

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-129,4	10,0
2	-132,3	7,7
3	-137,6	7,1
4	-142,0	8,0
5	-145,1	6,6
6	-146,9	5,0

C. Forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3

5 1. Procedimiento sintético

Se disolvieron 30 mg de la forma A en forma libre del compuesto 3 en 1,2 ml de 1,2-dimetoxietano tras la agitación y se añadieron lentamente a un vial que contenía 2,4 ml de agua como antisolvente. La solución resultante se agitó hasta que apareció el precipitado. El precipitado se aisló y se secó para proporcionar la forma A de hidrato en forma libre del

10 compuesto 3.

2. Difracción de rayos X en polvo

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert3 Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se tabulan a continuación.

Parámetros	Modo de reflexión
Longitud de onda de rayos X	Cu, $\text{K}\alpha$ $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1,544426, Relación de intensidad $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo $1/8^\circ$
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de exploración ($^\circ 2\theta$)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87
Tamaño de etapa ($^\circ 2\theta$)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

5

Los resultados se muestran en la **Figura 44** y las tablas siguientes.

Señales de XRPD para la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	15,3	100,0	10	15,9	35,1
2	12,3	99,8	11	4,7	29,6
3	17,9	84,9	12	9,5	23,7
4	22,2	72,0	13	20,3	23,3
5	11,6	65,9	14	24,4	22,0
6	18,2	60,1	15	10,0	21,4
7	12,1	39,2	16	16,7	14,7
8	23,3	37,0	17	25,3	12,8
9	10,9	35,7			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 $^{\circ}\text{C}$ a 300 $^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 45**) mostró una pérdida de peso del 1,6 % desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 170 $^{\circ}\text{C}$.

10

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3 se midió usando Q2500 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro

15

se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (Figura 46) mostró picos endotérmicos a aproximadamente 155, 242 °C y un pico exotérmico a aproximadamente 172 °C.

D. Forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3

1. Procedimiento sintético

Se disolvieron 30 mg de la forma A en forma libre del compuesto 3 en 1,2 ml de acetona tras la agitación y se añadieron lentamente a un vial que contenía 2,4 ml de agua como antisolvente. La solución resultante se agitó hasta que apareció el precipitado. El precipitado se aisló y se secó para proporcionar la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3.

2. Difracción de rayos X en polvo

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert3 Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se tabulan a continuación.

Parámetros	Modo de reflexión
Longitud de onda de rayos X	Cu, $\text{K}\alpha$ $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1,544426, Relación de intensidad $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$: 0,50

Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo 1/8°
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de exploración (° 2TH)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87
Tamaño de etapa (° 2TH)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

Los resultados se muestran en la **Figura 47** y las tablas siguientes.

Señales de XRPD para la forma B en forma libre del compuesto 3

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]
1	15,3	100,0	13	25,4	28,5
2	11,5	85,9	14	10,7	25,2
3	15,8	69,9	15	22,9	23,3
4	17,9	69,8	16	24,4	23,0
5	16,6	57,7	17	4,5	21,7
6	22,2	57,2	18	9,0	21,4
7	23,3	51,7	19	21,1	16,7
8	12,3	48,0	20	20,4	15,2
9	17,6	35,9	21	26,4	15,1
10	23,7	31,1	22	27,4	11,9
11	9,5	29,1	23	19,0	11,6

12	14,8	28,9			
----	------	------	--	--	--

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 48**) mostró una pérdida de peso del 4,8 % desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3 se midió usando Q2500 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 49**) mostró picos endotérmicos a aproximadamente 79 y 244 °C y un pico exotérmico a aproximadamente 184 °C.

E. Forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3

1. Procedimiento sintético

Se disolvieron 30 mg de forma A en forma libre del compuesto 3 en 2mL de THF. Se añadieron 4 mL de MTBE como antisolvente lentamente tras la agitación hasta que apareció el precipitado. El precipitado se aisló y se secó para proporcionar la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3.

2. Difracción de rayos X en polvo

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert3 Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se tabulan a continuación.

Parámetros	Modo de reflexión
Longitud de onda de rayos X	Cu, α K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, Relación de intensidad K α 2/K α 1: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo 1/8°
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de exploración (° 2TH)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87

Tamaño de etapa (° 2 θ)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

Los resultados se muestran en la **Figura 50** y las tablas siguientes.

Señales de XRPD para la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, °2 θ]	Rel. Int. [%]
1	15,2	100,0	8	20,2	37,6
2	22,0	80,7	9	10,9	34,1
3	11,4	67,2	10	25,2	32,9
4	22,9	59,5	11	4,6	32,2
5	18,5	55,0	12	12,5	28,8
6	19,7	46,7	13	9,2	19,8
7	16,3	45,2	14	5,7	12,7

5

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 51**) mostró una pérdida de peso del 4,2 % desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 180 °C.

10

15 4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 se midió usando Q2500 DSC de TA Instrument. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 52**) mostró un pico endotérmico a aproximadamente 241 °C.

10

F. Forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3

1. Procedimiento sintético

La forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 se precipitó a partir de la trituración del compuesto 3 sin procesar con MTBE, seguido de la disolución de sólidos aislados en THF a 50 °C para el tratamiento con resina, la concentración del filtrado de THF y la recristalización del MTBE. El material cristalino se recogió y se determinó que era la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 53** y en la tabla siguiente.

20

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	15,6	100,0	10	14,2	18,2
2	22,1	37,5	11	18,5	18,0
3	17,9	33,2	12	10,7	17,8
4	19,7	31,1	13	17,0	16,5
5	9,1	26,9	14	9,6	15,4
6	13,6	26,2	15	19,1	13,9
7	10,2	22,1	16	25,2	12,8
8	17,0	19,5	17	22,7	11,3
9	19,4	19,1			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 54**) mostró una pérdida de peso del 14,7 % desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 175 °C.

10

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 se midió usando TA Discovery 550 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro

15

se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (Figura 55) mostró picos endotérmicos a aproximadamente 159 °C y 251 °C y un pico exotérmico a aproximadamente 201 °C.

5. RMN de estado sólido

Todos los espectros de carbón y fluoruro se registraron con desacoplamiento de protones usando una secuencia de desacoplamiento SPINAL64. Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3 se muestran en la Figura 56 y la Figura 57, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	169,6	1,6	20	109,5	1,0
2	167,4	2,6	21	96,7	2,7
3	153,0	1,1	22	81,6	1,2
4	150,5	1,6	23	78,2	3,4
5	147,2	2,9	24	76,6	4,7
6	143,6	2,3	25	75,2	3,1
7	142,2	3,2	26	60,1	2,7
8	140,0	3,2	27	58,5	1,8
9	139,1	2,9	28	57,0	1,0

10	135,6	3,8	29	55,1	4,6
11	131,0	10,0	30	48,1	5,7
12	129,1	5,1	31	35,1	1,3
13	125,2	4,3	32	34,4	1,4
14	124,5	4,4	33	30,6	1,3
15	121,5	2,5	34	29,4	2,0
16	117,2	3,6	35	25,9	7,8
17	115,5	3,5	36	8,3	3,6
18	114,0	3,3	37	7,2	4,2
19	110,7	0,8			

¹⁹ F MAS en la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-131,4	3,6
2	-135,0	9,1
3	-146,5	10,0

5

Ejemplo 11 - Formas sólidas del compuesto 4

A. Forma A en forma libre del compuesto 4

1. Procedimiento sintético

Primero, se colocaron 207 mg del compuesto 4 amorfo en un vial de 20 ml junto con una barra

10 agitadora, seguido de la adición de 4 ml de EtOH:agua 1:2 (v/v). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de centrifugación para recolectar los sólidos como las semillas.

En segundo lugar, se colocó 3,314 g del compuesto 4 amorfo en un contenedor de 120 ml junto con una barra agitadora, seguido de la adición de 60 ml de EtOH:agua 1:2 (v/v). Las semillas de la conversión a pequeña escala se añadieron a esta reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los sólidos se aislaron mediante centrifugación y la forma A en forma libre del compuesto 4 se confirmó mediante XRPD.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se muestran en la **Figura 60** y en la tabla siguiente.

Señales de XRPD para la forma A en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2^\circ 2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	12,0	100,0	10	22,8	33,1
2	18,9	76,1	11	15,0	27,6
3	11,6	59,7	12	17,5	26,8
4	16,2	52,2	13	20,0	22,2
5	15,5	49,2	14	25,2	17,3
6	23,3	48,1	15	20,8	12,2
7	10,8	46,3	16	26,3	10,7
8	19,1	43,9	17	24,5	10,0
9	5,7	36,2			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 61**) mostró una pérdida de peso del 0,6 % desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 62**) muestra un pico endotérmico alrededor de 253 °C.

5. RMN de estado sólido

Los resultados de la CPMAS ^{13}C y el MAS ^{19}F en la forma A en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 63** y la **Figura 64**, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ^{13}C en la forma A en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	171,0	7,4	15	120,4	2,4
2	158,8	1,5	16	118,7	4,5
3	156,3	2,2	17	117,4	6,6
4	141,5	5,8	18	93,6	3,7
5	138,7	6,4	19	92,9	3,7
6	137,0	4,7	20	81,5	3,2
7	132,9	9,7	21	79,7	8,8
8	131,3	7,7	22	77,8	3,4
9	130,5	5,7	23	60,3	5,4
10	128,1	10,0	24	59,9	4,0
11	127,3	9,0	25	32,5	3,0
12	126,8	8,3	26	29,4	3,3
13	124,4	6,5	27	9,0	4,8
14	121,2	2,1	28	7,1	4,6

^{19}F MAS en la forma A en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-100,1	4,5
2	-105,0	5,7
3	-114,7	8,2

4	-116,5	10,0
---	--------	------

6. Elucidación de un monocristal:

Un único cristal que tiene la estructura de forma A en forma libre del compuesto 4 se obtuvo a partir de una solución de acetona del compuesto 4. Los datos de difracción de rayos X se adquirieron a 100 K en un difractómetro Bruker equipado con radiación de Cu K α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) y un detector CMOS. La estructura se resolvió y se refinó mediante el uso de programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122) y los resultados se resumen en la Tabla a continuación.

Elucidación del monocristal de la forma A en forma libre del compuesto 4

Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo de espacio	$P2_1$
a (Å)	15,3269(5)
b (Å)	9,1535(3)
c (Å)	17,1006(5)
α (°)	90
β (°)	97,1785(17)
γ (°)	90
V (Å ³)	2380,32(13)
Z/Z'	2/2
Temperatura (K)	100(2)

B. Forma B en forma libre del compuesto 4

1. Procedimiento sintético

El sólido del compuesto 4 sin procesar se trató con 500 ml de agua y se acidificó con 3 N de HCl acuoso hasta pH a 4, seguido de la adición de 1 l de acetato de etilo y la agitación durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 1 l de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua (800 ml), salmuera (~800 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como un aceite. El residuo bruto se trató con cloruro de metileno (1 l) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como una espuma crujiente de color tostado. La espuma se trató con cloruro de metileno (2 l), se calentó hasta el reflujo durante 4 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró, y el sólido recogido se lavó con DCM (500 ml) y se secó bajo succión de aire durante 30 min. El sólido recogido se secó adicionalmente en un horno de vacío a 80 °C durante 3 días seguido de 100 °C durante 12 horas para eliminar el DCM.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de XRPD para la forma B en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 65** y en la tabla a continuación.

Señales de XRPD para la forma B en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	3,2	100,0	11	17,6	21,4
2	10,7	86,2	12	15,1	21,1
3	11,7	49,2	13	20,6	20,1
4	8,3	39,2	14	13,0	19,1
5	16,9	38,7	15	8,7	18,5
6	18,9	34,3	16	24,5	16,5
7	24,7	24,8	17	11,9	14,4
8	6,4	24,8	18	12,8	13,8
9	22,1	23,7	19	21,4	12,9
10	13,5	21,5			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma B en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 66**) mostró una pérdida de peso mínima desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma B en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un

orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 67**) muestra un pico endotérmico alrededor de 246 °C.

5. RMN de estado sólido

Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma B en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 68** y la **Figura 69**, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma B en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	173,0	1,4	20	125,9	3,1
2	171,9	1,3	21	123,6	4,0
3	170,5	1,3	22	120,8	0,8
4	159,8	0,3	23	117,6	2,9
5	158,3	0,6	24	116,1	1,7
6	157,0	0,8	25	113,8	0,4
7	156,0	0,8	26	111,5	0,6
8	154,5	0,6	27	109,1	0,7
9	145,9	0,6	28	97,4	0,8
10	143,3	2,8	29	96,5	1,4
11	141,7	2,1	30	94,2	1,6

12	140,1	1,1	31	80,4	3,6
13	138,7	3,4	32	77,8	4,4
14	137,7	2,4	33	76,5	2,3
15	135,7	1,0	34	58,5	1,7
16	134,0	3,0	35	56,7	2,7
17	130,7	10,0	36	32,0	1,8
18	129,5	6,4	37	29,8	1,9
19	128,9	5,8	38	6,7	4,4

¹⁹F MAS en la forma B en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-105,0	4,0
2	-109,4	8,8
3	-110,5	9,3
4	-113,6	10,0

5 C. Forma C en forma libre del compuesto 4

1. Procedimiento sintético

Se suspendieron aproximadamente 30 mg de la forma B en forma libre del compuesto 4 en 0,2 ml de MTBE en un vial de vidrio de 2 ml. Después de que la suspensión se agitó durante 3 días a 50 °C, los sólidos se aislaron y se calentaron a 200 °C hasta que todo el MTBE se secó para proporcionar la forma C en forma libre del compuesto 4.

2. Difracción de rayos X en polvo

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert³ Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se enumeran en la tabla a continuación.

5 Parámetros para la prueba XRPD

Parámetros	Modo de reflexión
	Cu, α
Longitud de onda de rayos X	K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, Relación de intensidad K α 2/K α 1: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo 1/8°
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido (° 2TH)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87
Tamaño de paso (° 2TH)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

Los resultados de los espectros de XRPD para la forma C en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 70** y en la tabla a continuación.

Señales de XRPD para la forma C en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	5,6	100,0	10	13,4	24,2
2	17,4	56,8	11	22,2	17,0
3	13,9	50,3	12	17,6	16,3
4	11,1	45,2	13	19,2	16,0
5	9,2	36,4	14	18,7	14,4
6	18,3	34,5	15	21,5	14,4
7	25,3	28,0	16	10,6	14,2
8	12,2	26,9	17	19,9	11,8
9	11,7	24,9	18	24,8	11,2

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma C en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 $^{\circ}\text{C}$ a 300 $^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 71**) mostró una pérdida de peso insignificante desde la temperatura ambiente hasta 200 $^{\circ}\text{C}$.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma C en forma libre del compuesto 4 se midió usando un TA D2500 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una

bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma muestra un pico endotérmico alrededor de 252 °C.

D. Forma D en forma libre del compuesto 4

1. Procedimiento sintético

10 Aproximadamente 30 mg del compuesto 4 amorfo se suspendió en 0,2 ml de acetato de n-propilo en un vial de vidrio de 2 ml. Después de agitar la suspensión a 5 °C durante 4 días, los sólidos se aislaron, seguido de secado a 150 °C hasta que todo el acetato de n-propilo se secó para proporcionar la forma D en forma libre del compuesto 4.

15 2. Difracción de rayos X en polvo

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert³ Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se enumeran en la siguiente tabla.

Parámetros para la prueba XRPD

Parámetros	Modo de reflexión
	Cu, $\text{K}\alpha$
Longitud de onda de rayos X	$\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426, Relación de intensidad $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo $1/8^\circ$
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido ($^\circ 2\text{TH}$)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87
Tamaño de paso ($^\circ 2\text{TH}$)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

Los resultados de los espectros de XRPD para la forma D en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 73** y en la tabla a continuación.

Señales de XRPD para la forma D en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	18,0	100,0	11	23,0	22,2
2	11,1	74,2	12	13,1	19,8
3	11,8	39,5	13	12,4	18,5
4	23,9	37,1	14	12,2	16,5
5	17,1	35,7	15	20,0	15,9
6	9,9	35,7	16	15,6	14,7
7	19,0	29,1	17	10,3	14,0
8	24,9	26,9	18	25,6	12,0
9	23,5	26,6	19	21,2	11,8
10	9,4	25,6	20	27,6	10,4

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma D en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 74**) mostró una pérdida de peso insignificante desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

10

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma D en forma libre del compuesto 4 se midió usando un TA D2500 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una

bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 75**) muestra un pico endotérmico alrededor de 268 °C.

5. RMN de estado sólido

Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma D en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 76** y la **Figura 77**, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma D en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	170,0	6,5	16	116,0	4,5
2	159,3	1,4	17	96,3	1,4
3	156,8	1,8	18	94,9	1,7
4	142,9	3,7	19	94,0	2,0
5	141,9	4,8	20	93,2	2,0
6	140,6	4,9	21	83,1	4,8
7	137,4	3,1	22	80,6	7,0
8	136,5	3,5	23	77,8	1,4
9	132,9	10,0	24	76,9	2,5
10	131,8	9,3	25	58,5	7,9
11	129,8	6,3	26	30,2	4,2

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
12	127,4	8,4	27	29,0	1,6
13	125,0	6,2	28	7,3	4,9
14	119,1	2,3	29	5,7	4,1
15	117,9	3,5			

¹⁹ F MAS en la forma D en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-108,6	9,3
2	-115,0	10,0
3	-115,9	9,0

5 **E. Forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4**

1. Procedimiento sintético

Primero, se dispensaron 40 mg del compuesto 4 amorfo en un vial de vidrio de 1,5 ml, seguido de la dispensación de 0,4 ml de agua. El vial se engarzó con sellado y se dejó agitar en un bloque agitador a 800 rpm durante 2 semanas. El sólido se aisló como las semillas.

- 10 En segundo lugar, se mezclaron aproximadamente 60 mg de la forma B en forma libre del compuesto 4 y 0,3 ml de agua desionizada en un vial de vidrio de 1,5 ml, se sonicó en un baño durante 3 min, seguido de la adición de la semilla y se agitó en un agitador de 30 °C durante toda la noche. Se añadió 0,2 ml más de agua al vial y se mantuvieron agitados en un agitador a 30 °C durante 4 días más hasta que los sólidos se aislaron para el análisis.

2. Difracción de rayos X en polvo

Los resultados de los espectros de XRPD para la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 78** y en la tabla a continuación.

5

Señales de XRPD para la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	15,3	100,0	9	9,7	16,5
2	18,0	66,0	10	23,3	13,8
3	11,8	49,2	11	20,3	12,0
4	23,6	27,1	12	19,1	11,8
5	22,4	26,9	13	24,5	11,3
6	12,1	23,4	14	26,7	10,6
7	11,4	22,1	15	15,9	10,1
8	19,4	21,5			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 se midió
10 usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de
aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 400 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min
con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q
Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments,
New Castle, DE). El termograma (**Figura 79**) mostró una pérdida de peso del 3,3 % desde la
15 temperatura ambiente hasta 200 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 350 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 80**) mostró picos endotérmicos alrededor de 103, 178, y 257 °C y picos exotérmicos alrededor de 126 y 204 °C.

5. RMN de estado sólido

Los resultados de la CPMAS ¹³C y el MAS ¹⁹F en la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 81** y la **Figura 82**, respectivamente, y en las tablas siguientes:

CPMAS ¹³C en la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	172,5	2,0	18	120,6	1,8
2	171,0	4,0	19	117,9	5,7
3	159,0	1,4	20	116,9	3,2
4	156,5	2,2	21	115,6	2,5
5	142,4	5,2	22	96,6	2,4
6	141,0	5,1	23	92,8	3,2
7	138,6	4,0	24	80,1	9,6

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]	Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
8	136,2	5,3	25	78,5	3,9
9	134,1	6,4	26	77,8	3,9
10	133,2	8,8	27	60,1	4,5
11	131,8	9,1	28	58,0	3,5
12	130,6	4,2	29	33,0	1,5
13	128,8	7,3	30	32,2	2,1
14	127,7	10,0	31	27,8	2,2
15	126,7	4,7	32	7,9	5,5
16	124,2	6,0	33	7,4	5,2
17	120,9	2,1			

¹⁹F MAS en la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4

Pico #	Cambio Químico [ppm]	Intensidad [rel]
1	-104,7	5,0
2	-105,5	4,9
3	-114,4	10,0
4	-115,2	8,5

F. Forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4

1. Procedimiento sintético

- 5 Se suspendieron aproximadamente 20 mg de la forma B en forma libre del compuesto 4 en 0,2 ml de mezcla de acetona/agua (0,604/0,396 V/V) en un vial de vidrio de 2-ml. La muestra de

suspensión se mantuvo a temperatura ambiente en agitación constante. Después de 3 días de agitación, los sólidos se aislaron para su análisis.

2. Difracción de rayos X en polvo

- 5 La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert³ Powder XRPD en un soporte de fondo cero de Si. La posición 2 θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla de parámetros para la prueba XRPD

Parámetros	Modo de reflexión
	Cu, $\text{K}\alpha$
Longitud de onda de rayos X	$\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426, Relación de intensidad $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo 1/8°
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido (° 2TH)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87
Tamaño de paso (° 2TH)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

- 10 Los resultados de los espectros de XRPD para la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 83** y en la tabla a continuación.

Señales de XRPD para la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	9,4	100,0	5	19,1	21,2
2	11,8	46,8	6	15,3	14,3
3	15,8	40,0	7	13,2	14,1
4	16,7	34,6			

3. Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 TGA de TA Instrument. Se escaneó una muestra con un peso de aproximadamente 1-10 mg de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno. Los datos se recogieron mediante el programa Thermal Advantage Q Series™ y se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 84**) mostró una pérdida de peso del 5,2 % desde la temperatura ambiente hasta 200 °C.

4. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 se midió usando TA Discovery 550 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min a una temperatura de 300 °C. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 85**) mostró picos endotérmicos alrededor de 96, 179, y 244 °C y picos exotérmicos alrededor de 198 °C.

G. Forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4

1. Procedimiento sintético

Se suspendieron aproximadamente 30 mg de la forma B en forma libre del compuesto 4 en 0,2-
5 0,3 ml de clorobenceno o ciclohexano de metilo en un vial de vidrio de 2 ml. Después de agitar la suspensión a RT durante 8 días, los sólidos se aislaron para el análisis.

2. Difracción de rayos X en polvo

La XRPD se realizó con un Panalytical X'Pert³ Powder XRPD en un soporte de fondo cero de
10 Si. La posición 2θ se calibró frente a un disco estándar de referencia de Si Panalytical. Los parámetros usados se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla de parámetros para la prueba XRPD

Parámetros	Modo de reflexión
	Cu, $\text{K}\alpha$
Longitud de onda de rayos X	$\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426, Relación de intensidad $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Ranura de divergencia	Fijo $1/8^\circ$
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido ($^\circ 2\text{TH}$)	3-40
Tiempo de barrido del paso [s]	18,87
Tamaño de paso ($^\circ 2\text{TH}$)	0,0131
Tiempo de prueba	4 min 15 s

Los resultados de los espectros de XRPD para la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 se muestran en la **Figura 86** y en la tabla a continuación.

Señales de XRPD para la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4

Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]	Núm.	Pos. [$\pm 0,2$, $^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. [%]
1	15,5	100,0	8	23,9	30,9
2	10,5	99,3	9	28,1	22,8
3	6,6	69,0	10	24,6	17,7
4	3,0	54,5	11	21,0	14,9
5	11,6	52,4	12	26,8	13,4
6	18,1	47,6	13	22,0	11,5
7	13,2	36,4			

3. Análisis de calorimetría diferencial de barrido

El DSC de la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4 se midió usando un TA D2500

- 5 DSC. Se pesó una muestra con un peso entre 1-10 mg en un recipiente sellado de aluminio con un orificio. Esta bandeja se colocó en la posición de muestra en la celda del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró, y un flujo de nitrógeno se pasó a través de la celda. El programa de calentamiento se configuró para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a una temperatura de 300
- 10 $^{\circ}\text{C}$. Cuando se completó la ejecución, los datos se analizaron mediante el programa Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE). El termograma (**Figura 87**) mostró picos endotérmicos alrededor de 234 y 249 $^{\circ}\text{C}$.

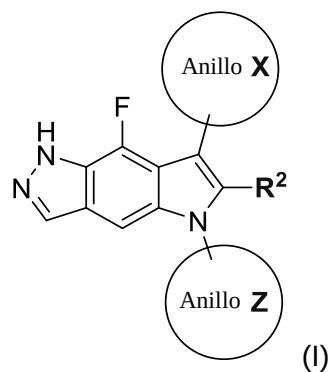
Otras modalidades

- 15 Esta descripción proporciona simplemente modalidades ilustrativas del objeto de la descripción. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente, a partir de descripción y las reivindicaciones adjuntas, que pueden hacerse varios cambios, modificaciones y variaciones en las mismas sin

apartarse del espíritu y alcance de la descripción como se define en las siguientes reivindicaciones.

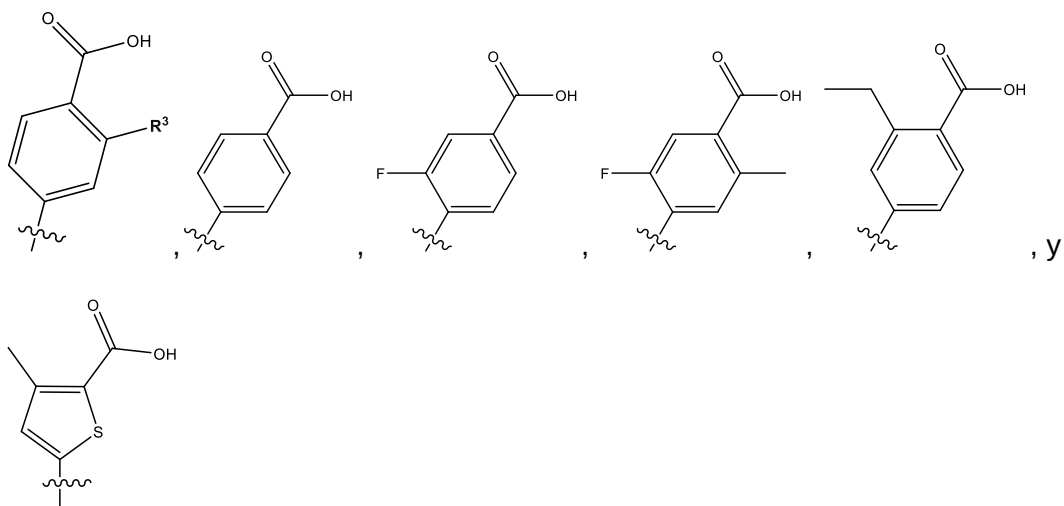
SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de Fórmula I:

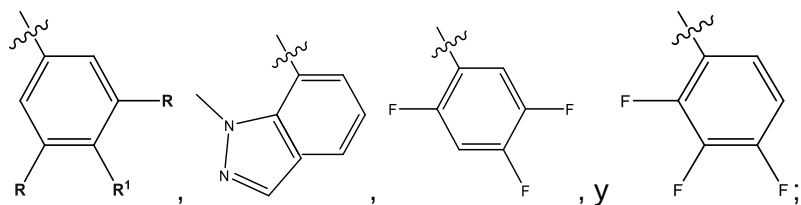


5 o un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tautómero o derivado deuterado, en donde:

El **Anillo X** se selecciona de:



10 El **Anillo Z** se selecciona de:



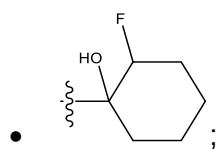
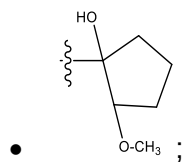
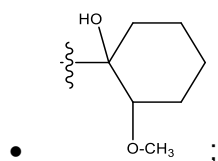
Cada **R** se selecciona independientemente de: F, H, Cl, -CH₃, -OCH₃, y -OCD₃;

R^1 es H o F

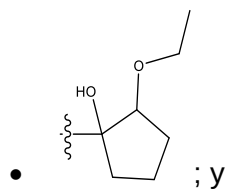
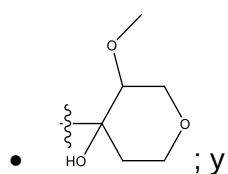
R^2 se selecciona de:

-  , en donde
 - uno de X, Y y Z es -OH;
 - uno de X, Y y Z se elige de -CH₂CH₃ y ciclopropilo;
 - y uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo;

5



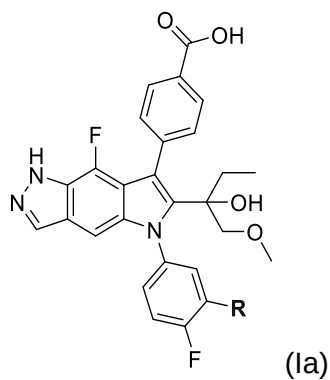
10



R^3 se elige entre H y -CH₃.

15 2. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de

acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I se selecciona de compuestos de la fórmula Ia:

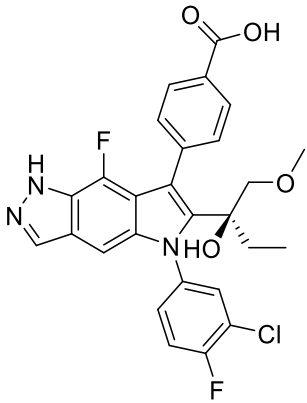
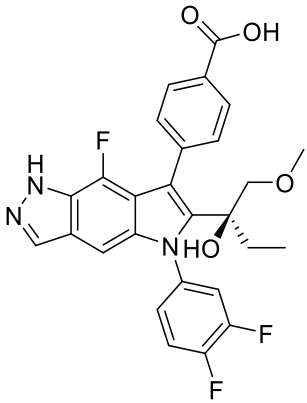


y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales

5 farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tautómeros y derivados deuterados anteriores, en donde **R** se selecciona de F, H, Cl, CH₃ y OCH₃.

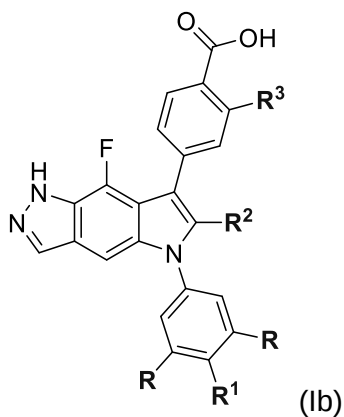
3. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula Ia se selecciona de:

Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3

Compuesto 4	Compuesto 5
	

y tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

- 5 4. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I se selecciona de compuestos de la fórmula Ib:

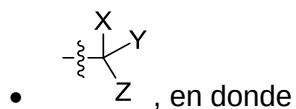


10 y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tautómeros y derivados deuterados anteriores, en donde:

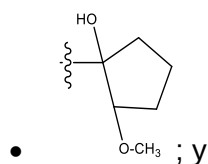
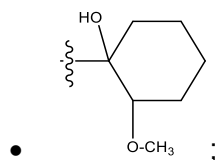
cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, OCH₃ y OCD₃;

R¹ es H o F;

R² se selecciona de

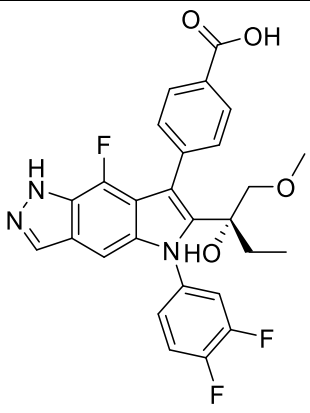
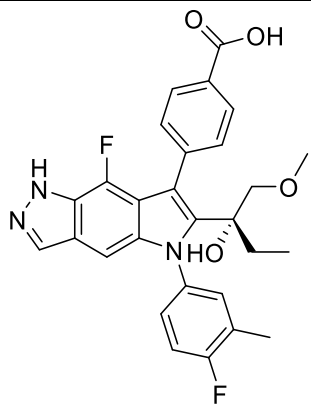
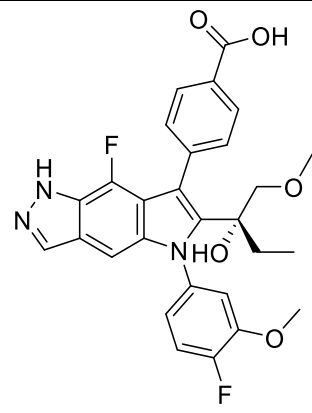


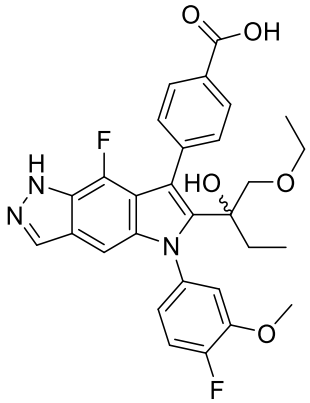
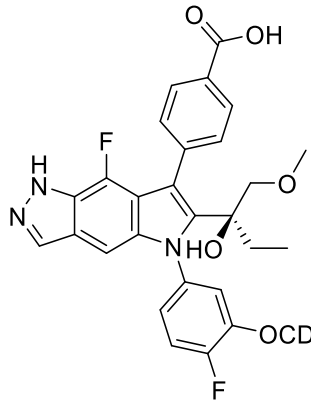
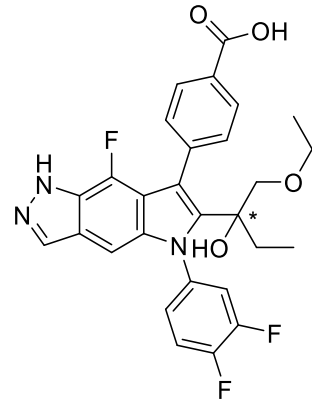
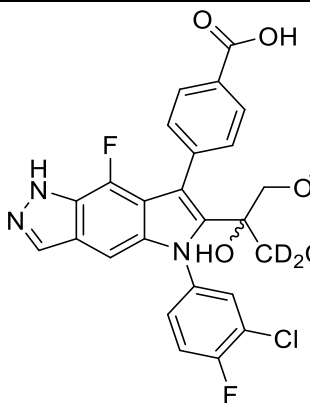
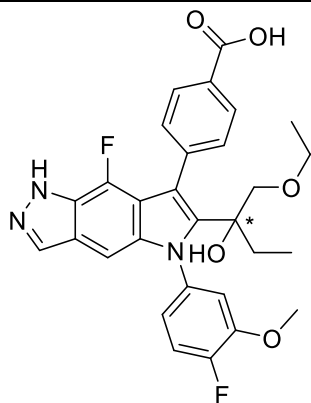
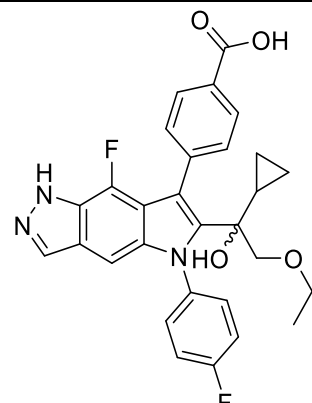
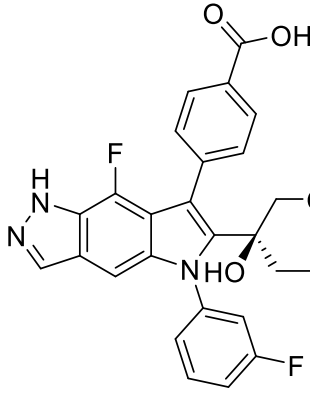
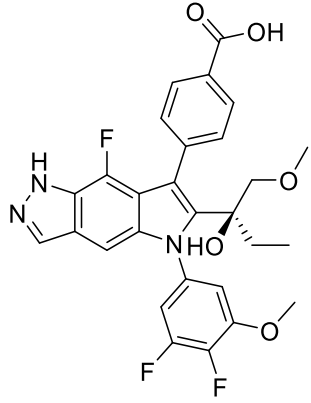
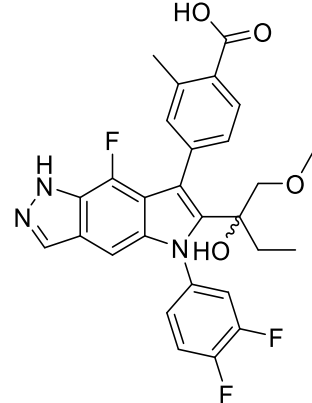
- uno de X, Y y Z es -OH;
- uno de X, Y y Z se elige de CH₂CH₃ y ciclopropilo;
- y uno de X, Y y Z se elige de CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂O-ciclopropilo, y CH₂O-isopropilo; y



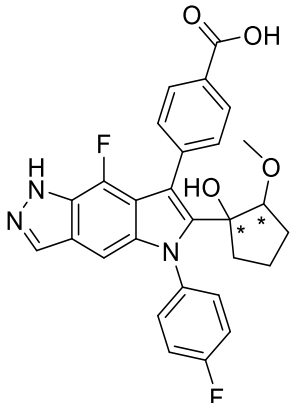
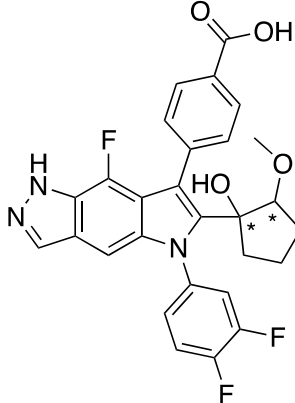
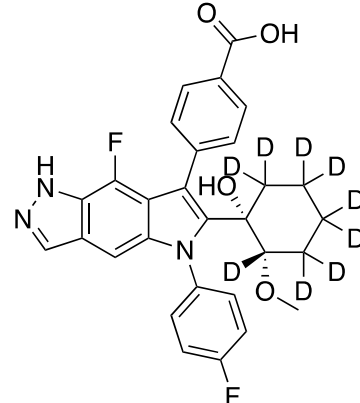
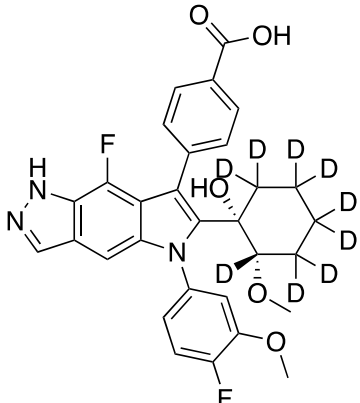
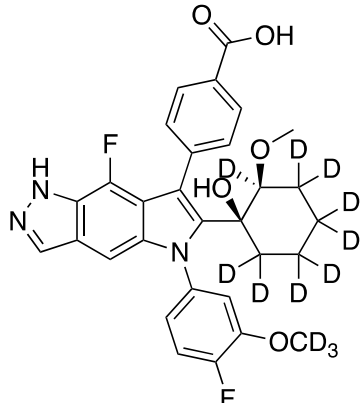
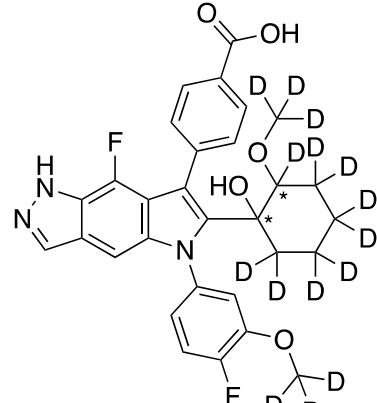
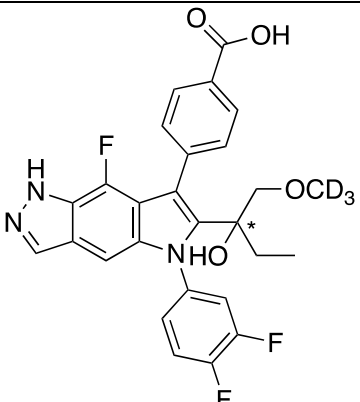
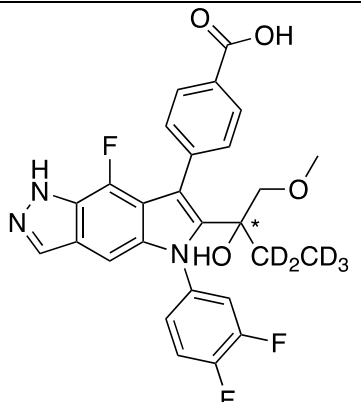
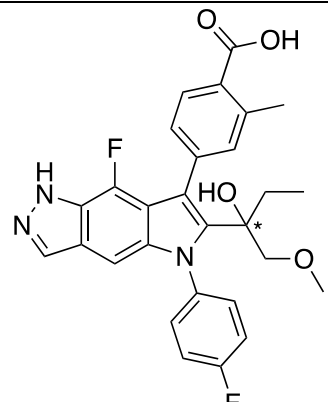
10 **R³** se elige entre H y CH₃.

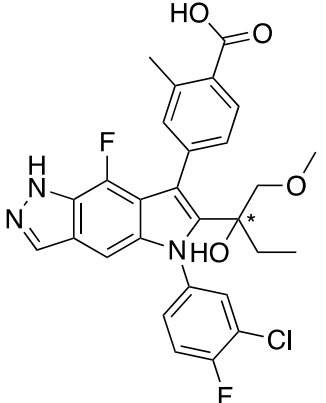
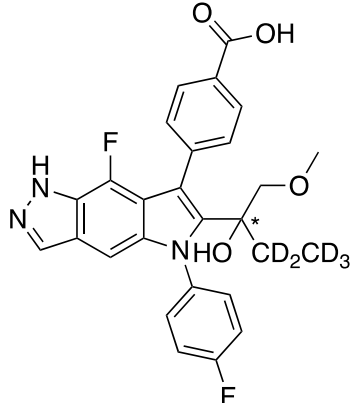
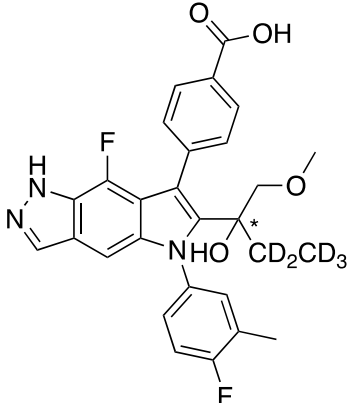
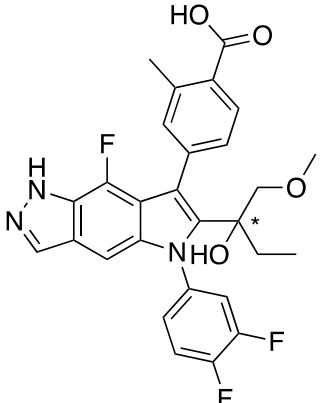
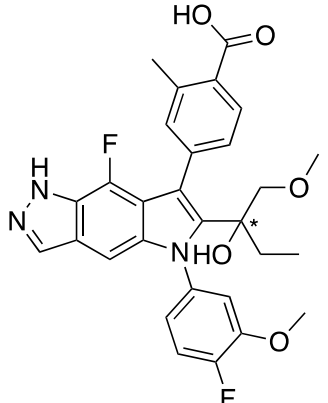
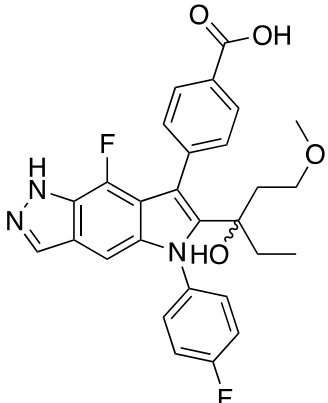
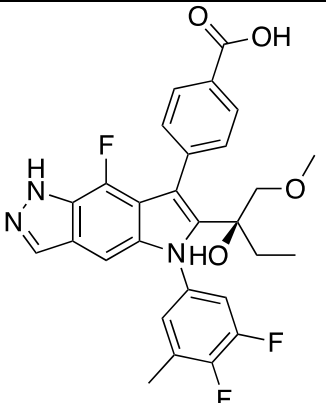
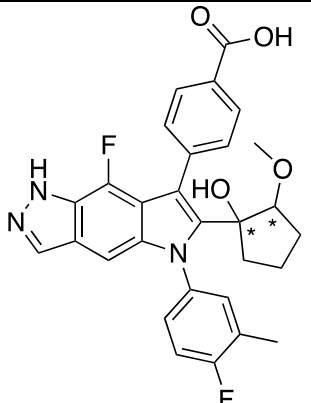
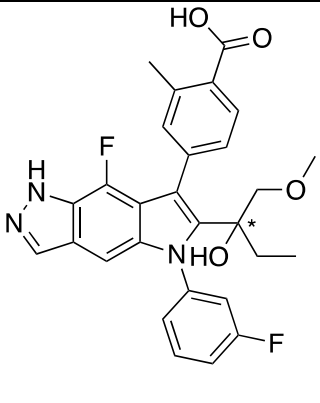
5. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula Ib se selecciona de:

Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
		

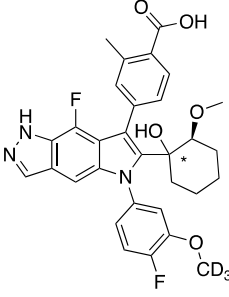
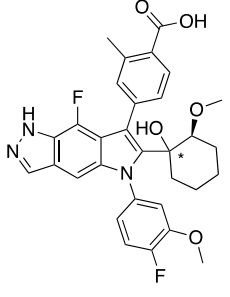
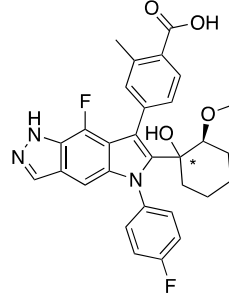
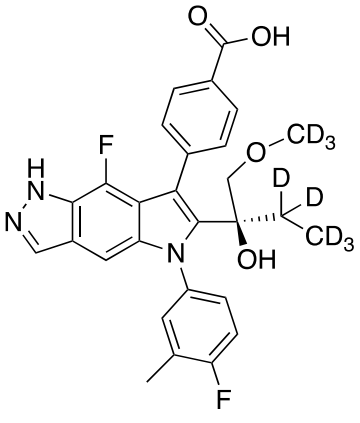
Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11
		
Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14
		
Compuesto 15	Compuesto 16	Compuesto 17
		

Compuesto 18	Compuesto 19	Compuesto 20
Compuesto 21	Compuesto 22	Compuesto 23
Compuesto 24	Compuesto 25	Compuesto 26

Compuesto 27	Compuesto 28	Compuesto 29
		
Compuesto 30	Compuesto 31	Compuesto 32
		
Compuesto 33	Compuesto 34	Compuesto 35
		

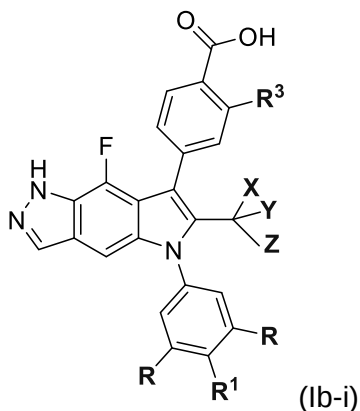
Compuesto 36	Compuesto 37	Compuesto 38
		
Compuesto 39	Compuesto 40	Compuesto 41
		
Compuesto 42	Compuesto 43	Compuesto 44
		

Compuesto 45	Compuesto 46	Compuesto 47
Compuesto 48	Compuesto 49	Compuesto 50
Compuesto 51	Compuesto 52	Compuesto 53

Compuesto 54	Compuesto 55	Compuesto 56
		
Compuesto 57		
		

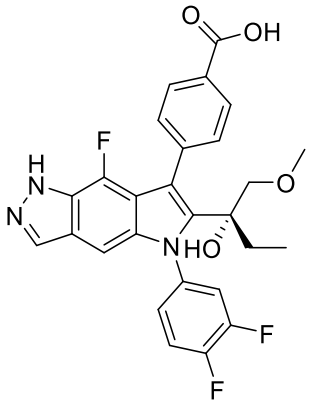
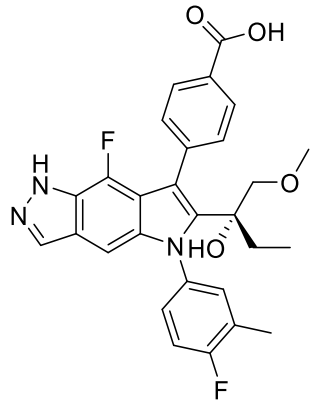
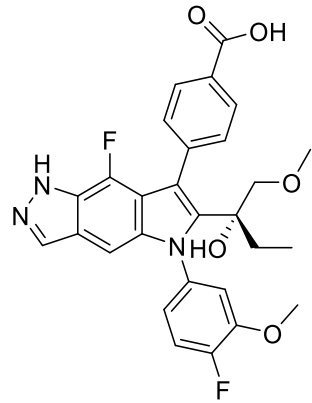
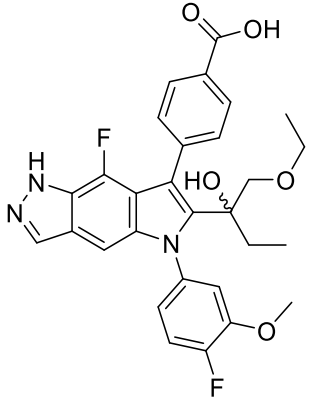
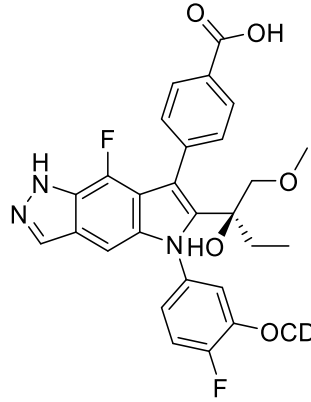
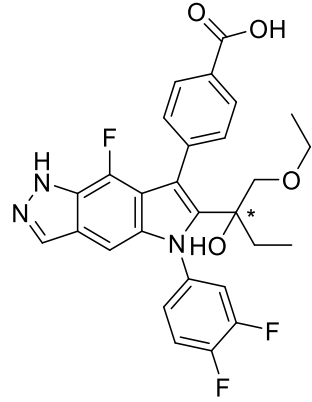
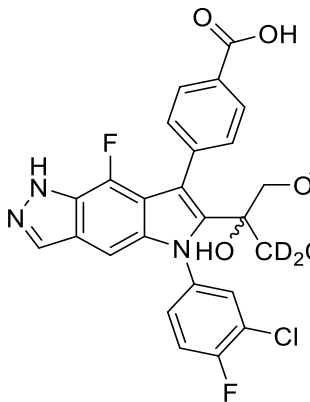
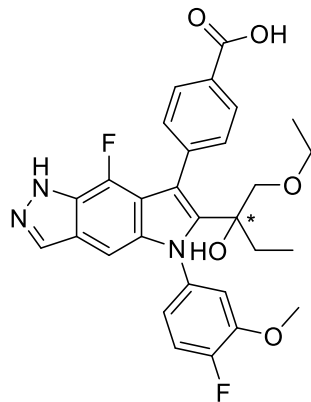
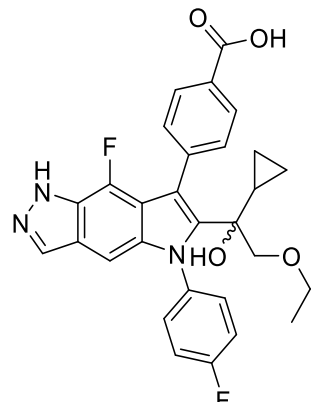
y tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

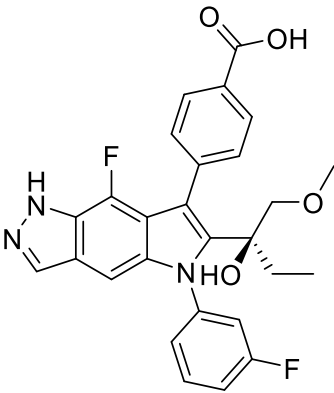
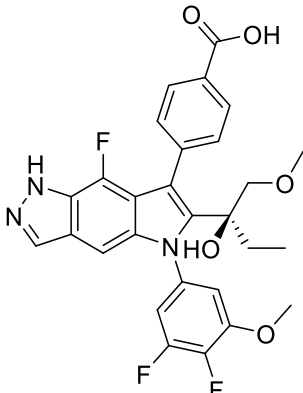
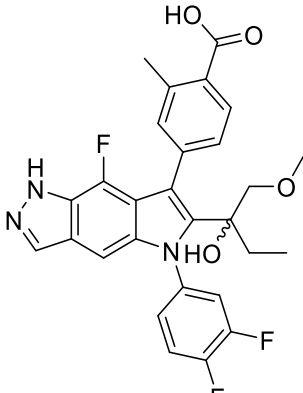
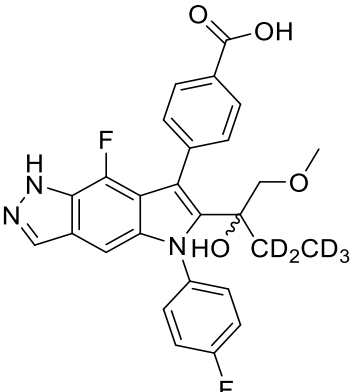
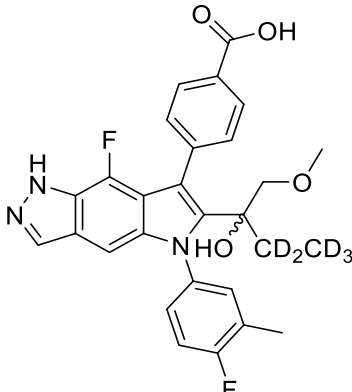
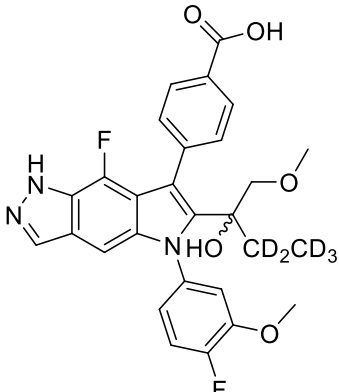
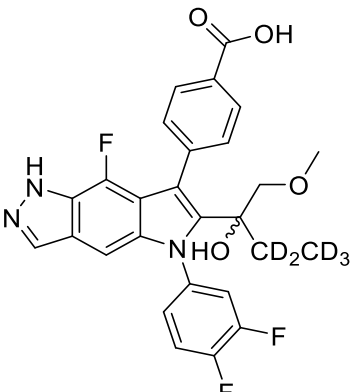
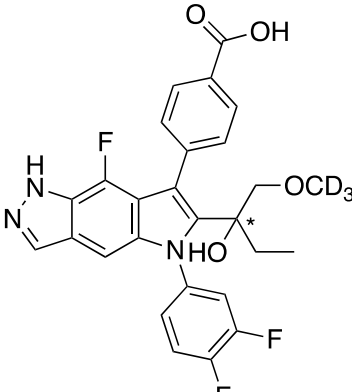
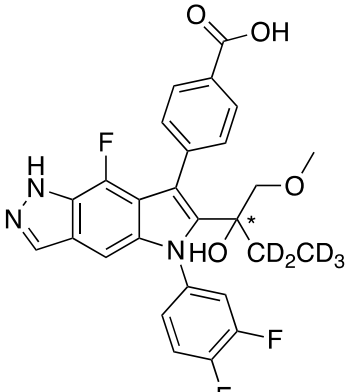
- 5 6. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula Ib se selecciona de compuestos de la fórmula Ib-i:

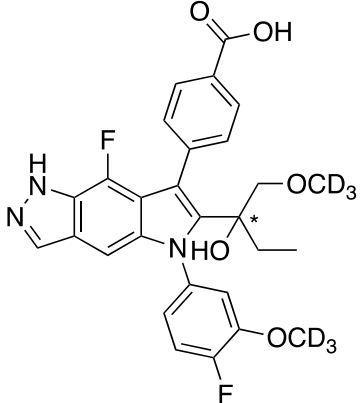
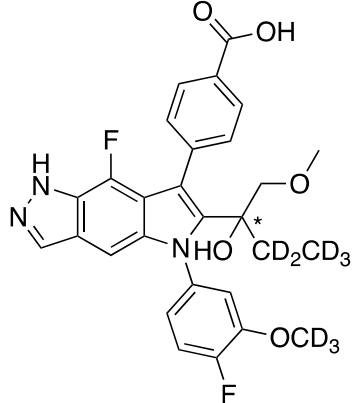
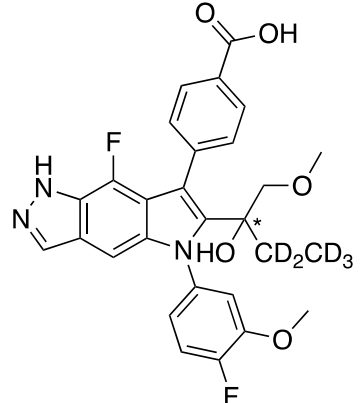
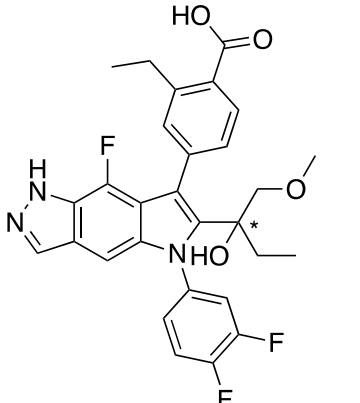
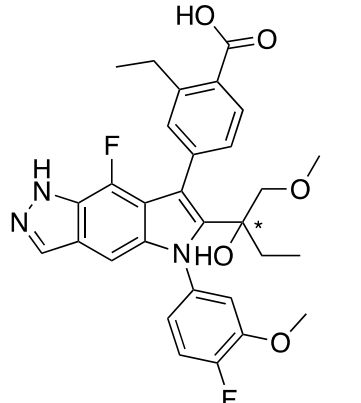
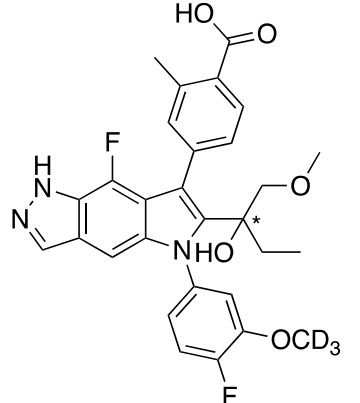
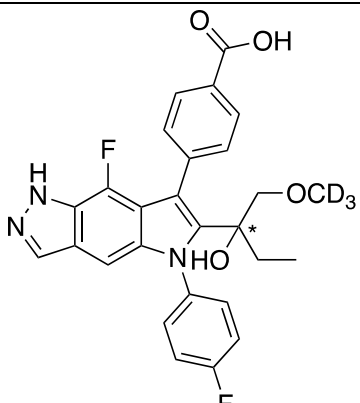
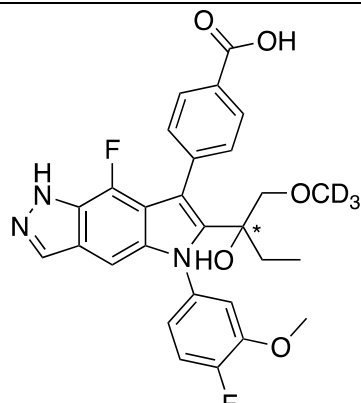
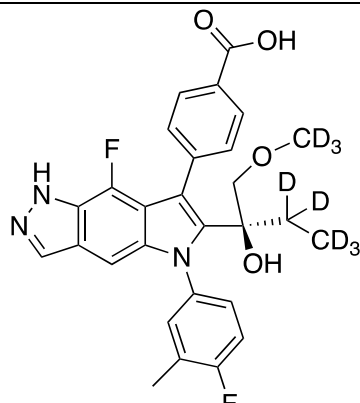


y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados, en donde:

- 5 cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, OCH₃ y OCD₃;
 R¹ es H o F;
 X, **Y** y **Z** se definen de la siguiente manera:
 - uno de X, Y y Z es -OH;
 - uno de X, Y y Z se elige de CH₂CH₃ y ciclopropilo;
 - 10 • y uno de X, Y y Z se elige de CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂O-ciclopropilo, y CH₂O-isopropilo; y**R**³ se elige entre H y CH₃.
7. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de la fórmula Ib-i se selecciona de:

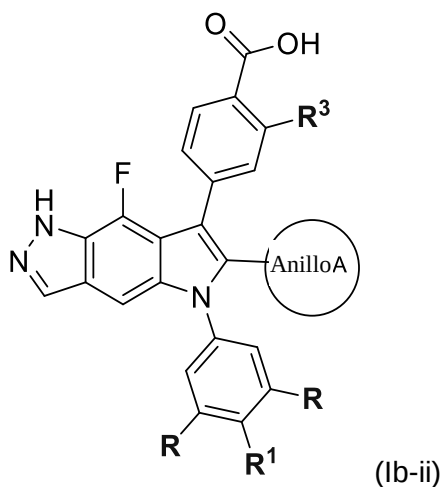
Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
		
Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11
		
Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14
		

Compuesto 15	Compuesto 16	Compuesto 17
		
Compuesto 18	Compuesto 19	Compuesto 20
		
Compuesto 21	Compuesto 33	Compuesto 34
		

Compuesto 45	Compuesto 46	Compuesto 47
		
Compuesto 48	Compuesto 49	Compuesto 50
		
Compuesto 52	Compuesto 53	Compuesto 57
		

y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

8. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula Ib se selecciona de compuestos de la fórmula Ib-ii:

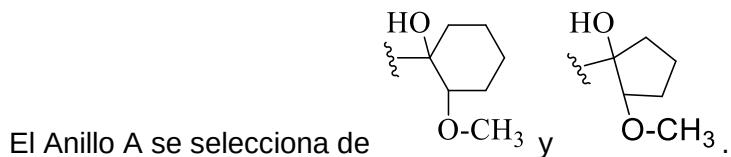


y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados, en donde:

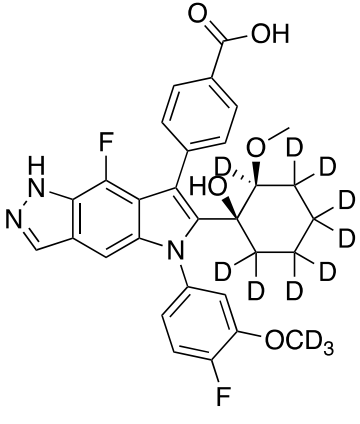
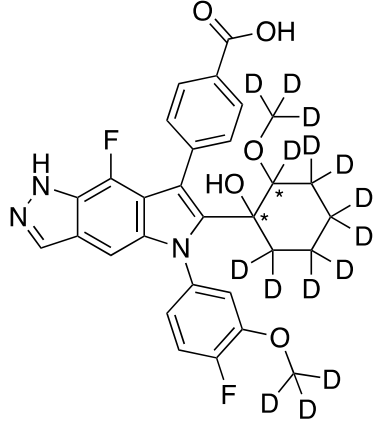
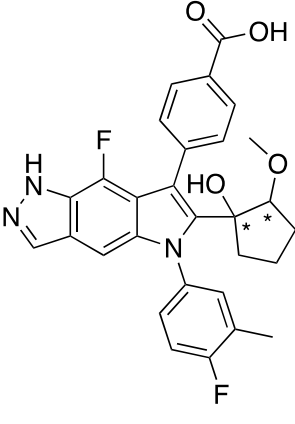
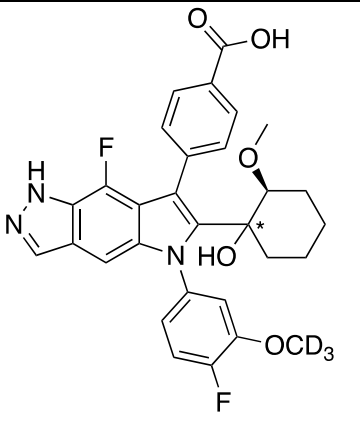
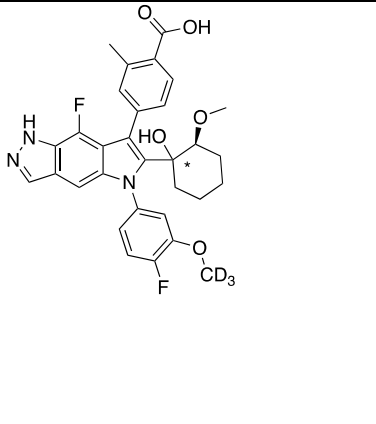
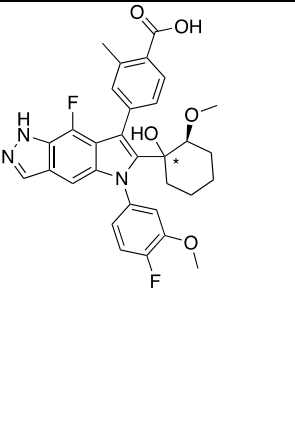
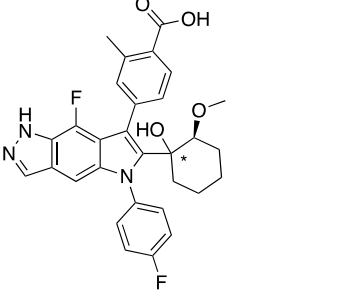
cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, OCH₃ y OCD₃;

R¹ es H o F;

R³ se elige de H y CH₃; y



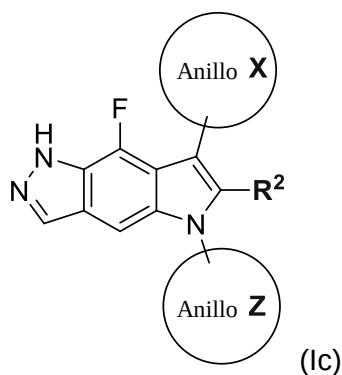
9. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula Ib-ii:

Compuesto 31	Compuesto 32	Compuesto 43
		
Compuesto 51	Compuesto 54	Compuesto 55
		
Compuesto 56		
		

y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

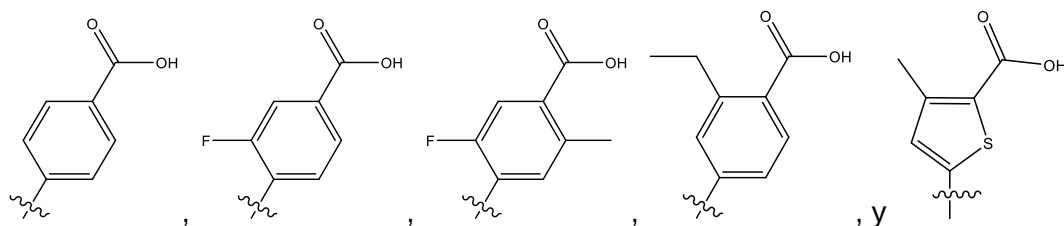
10. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de

acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de la fórmula I se selecciona de compuestos de la fórmula Ic:

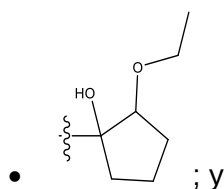
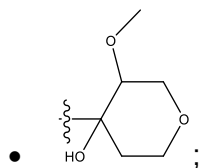
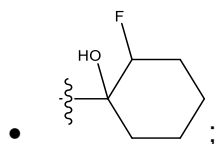


y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tautómeros y derivados deuterados anteriores, en donde:

El **Anillo X** se selecciona de:

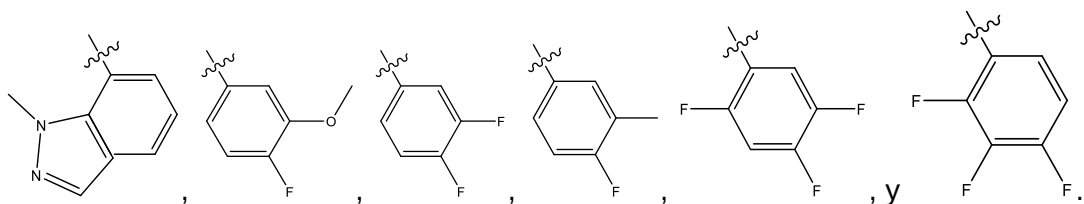


R² se selecciona de;

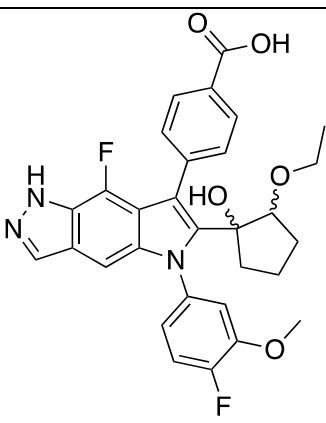
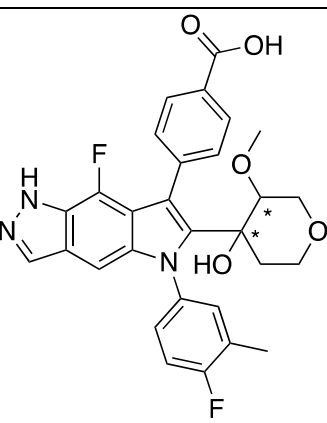
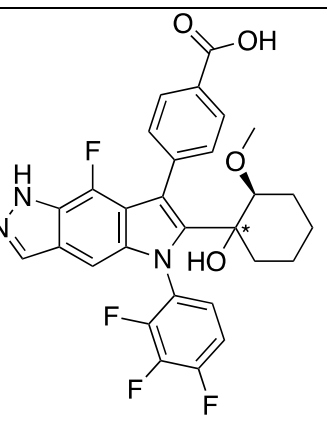


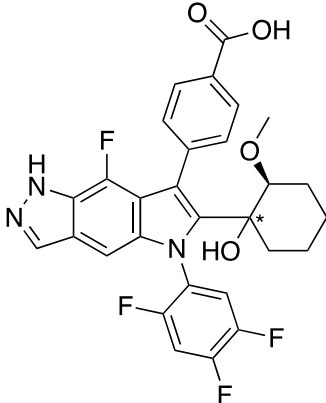
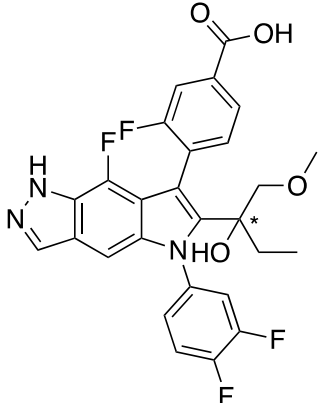
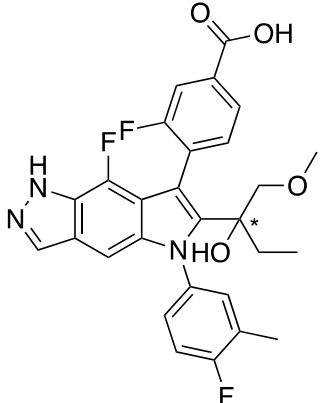
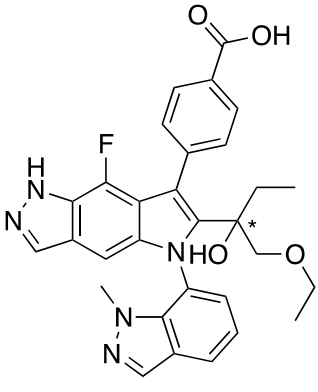
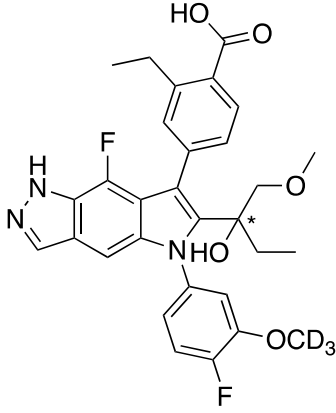
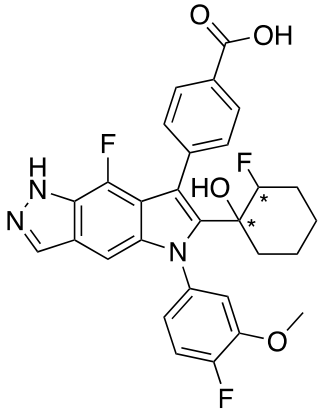
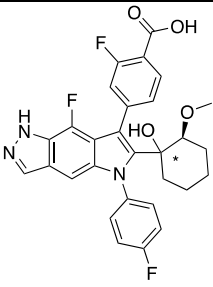
- 
 , en donde
 - uno de X, Y y Z es -OH;
 - uno de X, Y y Z es -CH₂CH₃;
 - y uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, y -CH₂OCH₂CH₃; y

5 El **Anillo Z** se selecciona de:



11. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 10, en donde los compuestos de la fórmula Ic se seleccionan de:

Compuesto 58	Compuesto 59	Compuesto 60
		

Compuesto 61	Compuesto 62	Compuesto 63
		
Compuesto 64	Compuesto 65	Compuesto 66
		
Compuesto 67		
		

y tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

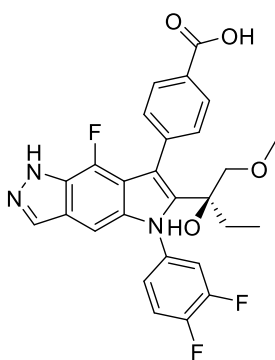
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar en el tratamiento de la deficiencia de alfa antitripsina (AATD).

14.. Un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la AATD.

15. Un método de tratamiento de un paciente que sufre de deficiencia de alfa antitripsina (AATD), que comprende administrar un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5.

16. Una forma sustancialmente cristalina del compuesto 5

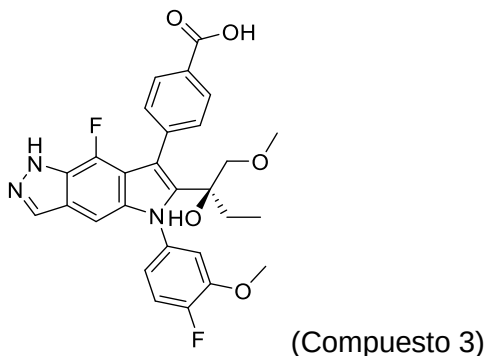


(Compuesto 5)

seleccionada de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5, la forma A en forma libre del compuesto 5, la forma B en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato de NPA en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato DCM

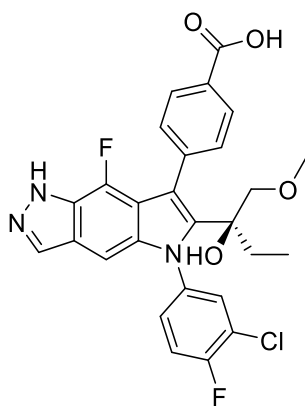
en forma libre del compuesto 5 y la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

17. Una forma sustancialmente cristalina del compuesto 3



5 seleccionada de la forma A en forma libre del compuesto 3, la forma B en forma libre del compuesto 3, la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3, la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3, la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 y la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

18. Una forma sustancialmente cristalina del compuesto 4



10

seleccionada de la forma A en forma libre del compuesto 4, la forma B en forma libre del compuesto 4, la forma C en forma libre del compuesto 4, la forma D en forma libre del compuesto 4, la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4, la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 y la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4.

19. Una composición farmacéutica que comprende la forma sustancialmente cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16-18, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20. La forma sustancialmente cristalina del compuesto 5 de acuerdo con la reivindicación

5 16, la forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con la reivindicación 17, la forma sustancialmente cristalina del compuesto 4 de acuerdo con la reivindicación 18, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso en el tratamiento de la deficiencia de alfa antitripsina (AATD).

21. El uso de la forma sustancialmente cristalina del compuesto 5 de acuerdo con la

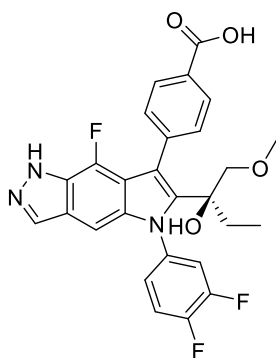
10 reivindicación 16, la forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con la reivindicación 17, la forma sustancialmente cristalina del compuesto 4 de acuerdo con la reivindicación 18, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la AATD.

22. Un método para tratar a un paciente que sufre de deficiencia de alfa antitripsina (AATD),

15 que comprende administrar la forma sustancialmente cristalina del compuesto 5 de acuerdo con la reivindicación 16, la forma sustancialmente cristalina del compuesto 3 de acuerdo con la reivindicación 17, la forma sustancialmente cristalina del compuesto 4 de acuerdo con la reivindicación 18, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11.

23. Un proceso para preparar ácido (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-met-

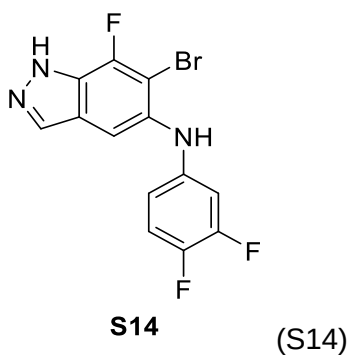
20 oxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (compuesto 5)



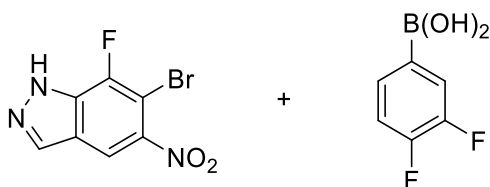
(Compuesto 5)

en donde el proceso comprende las etapas de

(a) preparación del intermedio S14

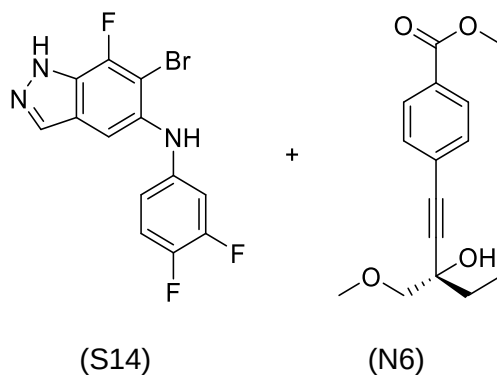


mediante acoplamiento reductivo de



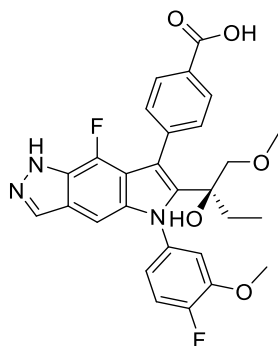
5

(b) reacción del intermedio S14 con el reactivo N6



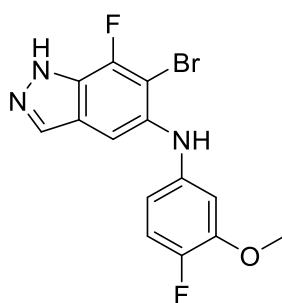
a través de anillación de Larock para proporcionar el compuesto 5.

10 24. Un proceso para la preparación del compuesto 3



que comprende las etapas de

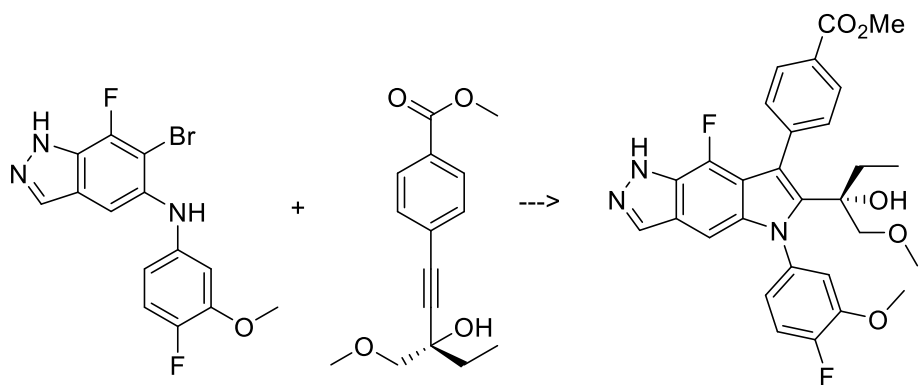
- (a) reaccionar 6-bromo-7-fluoro-5-yodo-1*H*-indazol con 4-fluoro-3-metoxianilina mediante acoplamiento de Buchwald para producir el intermedio S1



S1

5

- (b) reaccionar el intermedio S1 con el reactivo mediante anillación de Larock para producir ((*S*)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol[2,3-*f*]indazol-7-il)benzoato de metilo:



S1

(c) someter ((S)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrol-2-il)indazol-7-il)benzoato de metilo a hidrólisis de éster para producir el compuesto 3.

RESUMEN

Nuevos compuestos, composiciones y métodos para usar y preparar los mismos, los cuales pueden ser útiles para tratar la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD).

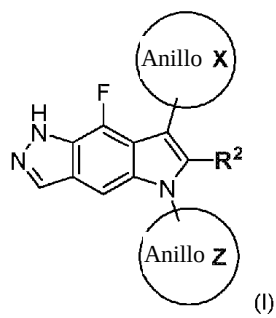


Figura 1

RECuentos

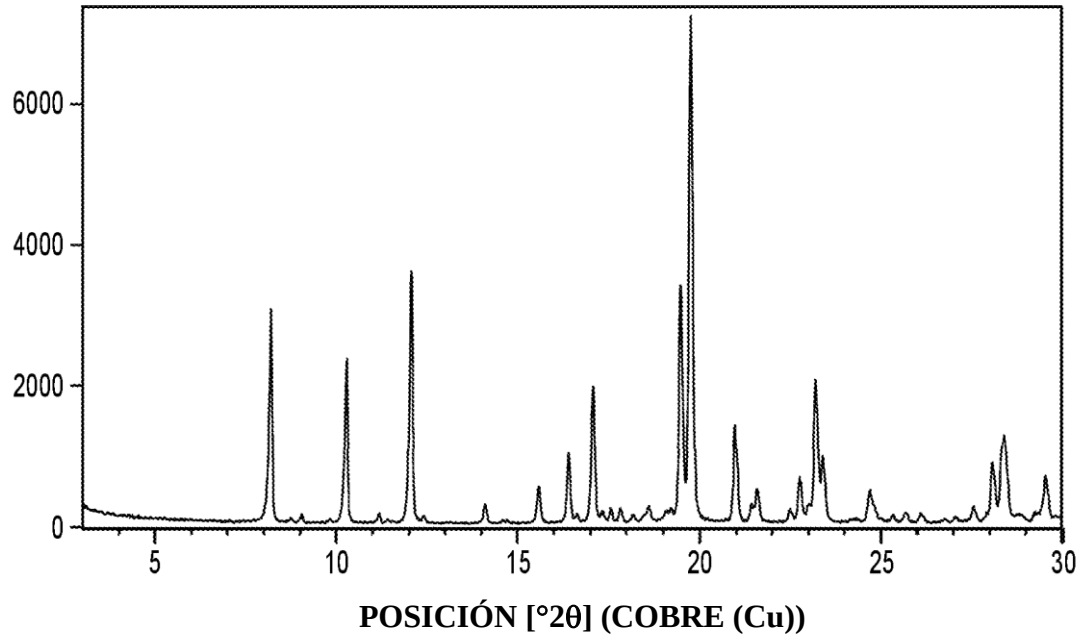


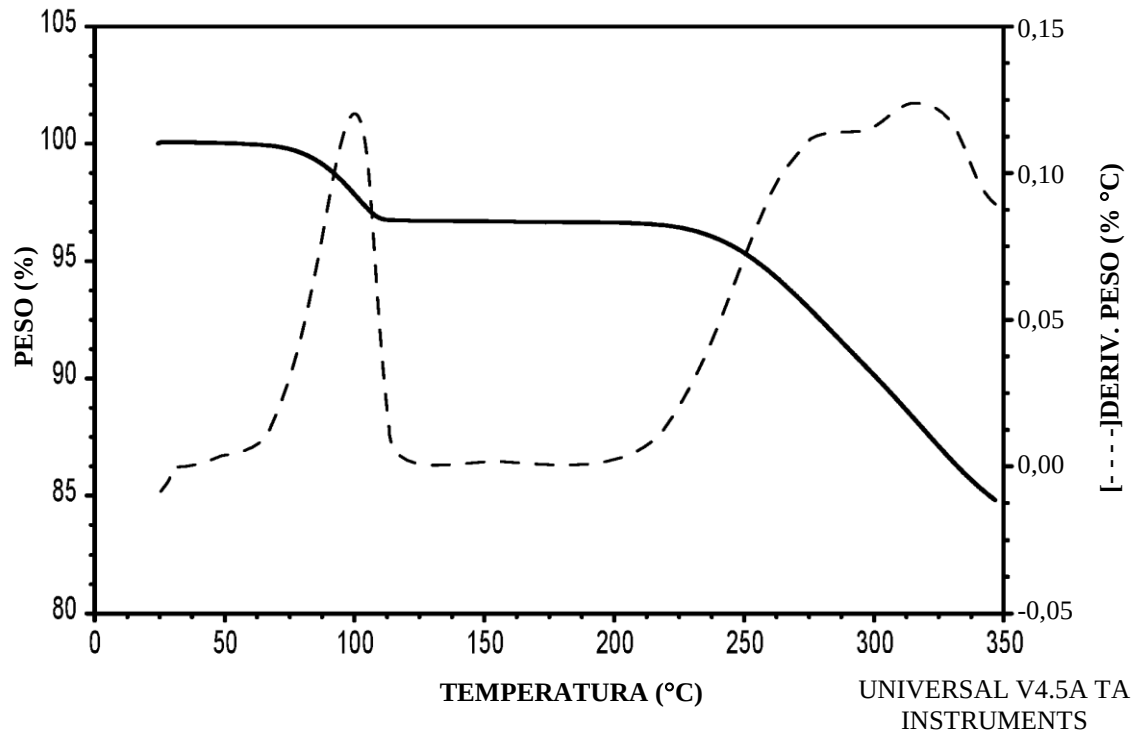
Figura 2

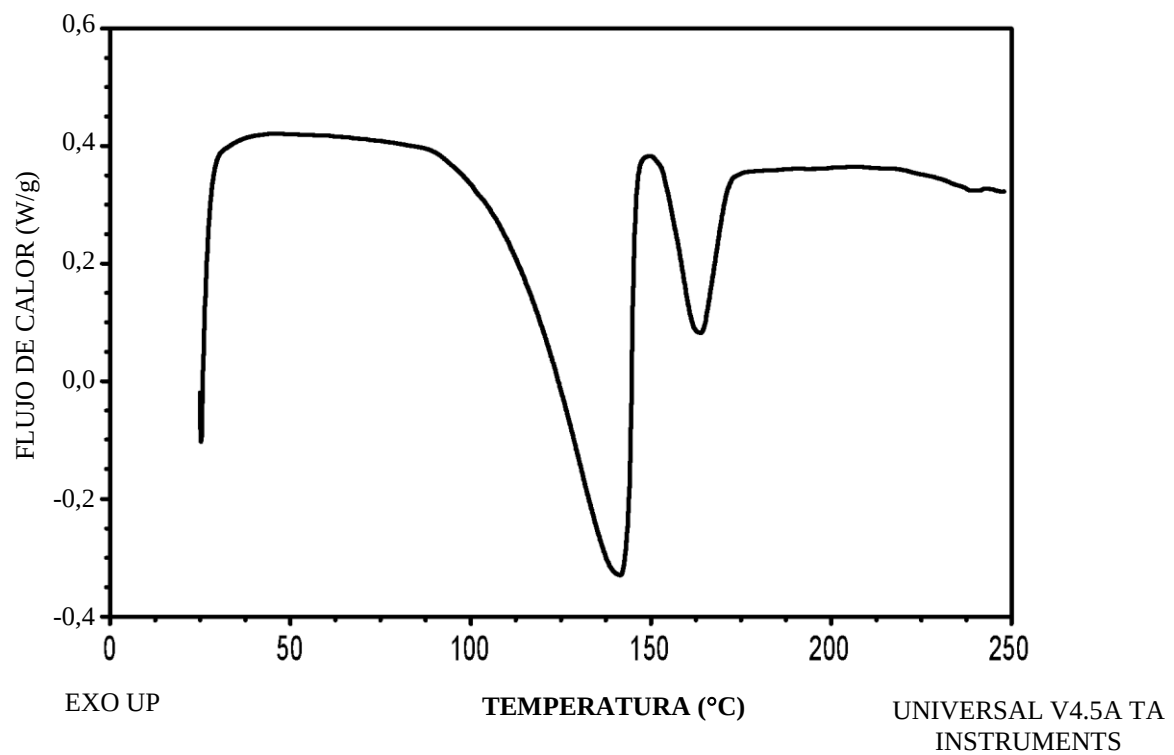
Figura 3

**Figura 4**

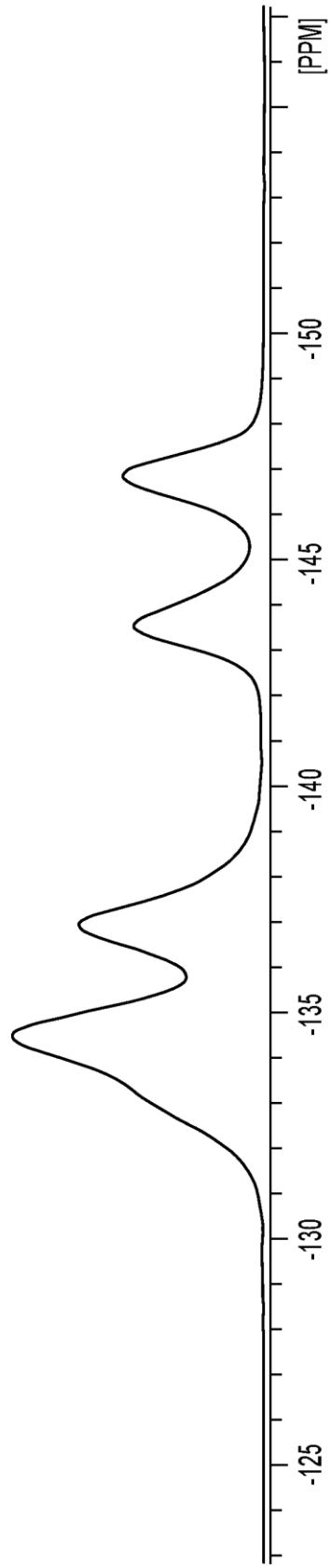
**Figure 5**

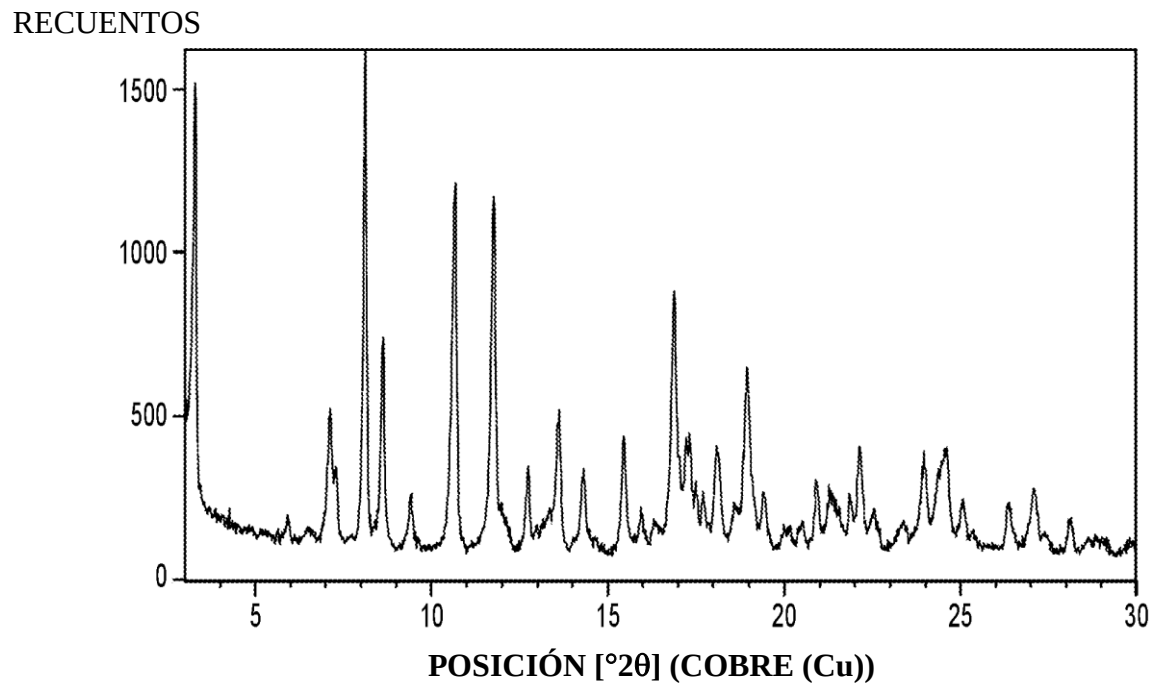
Figura 6

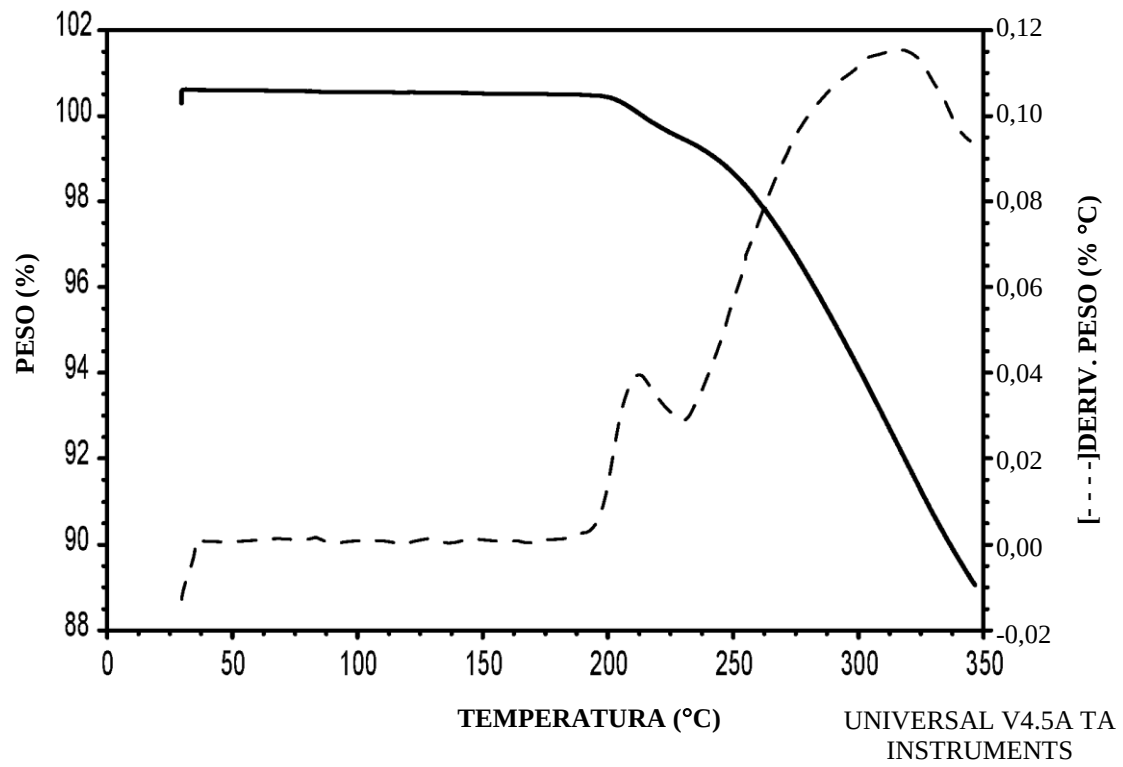
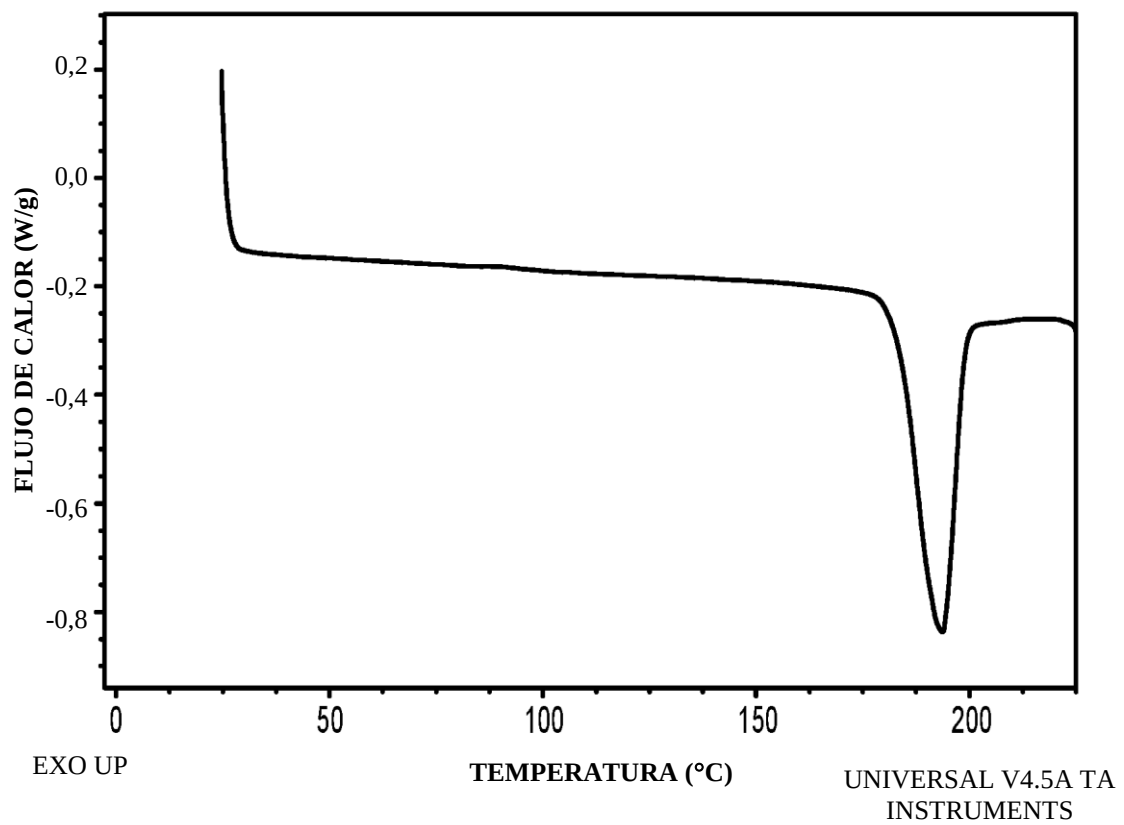
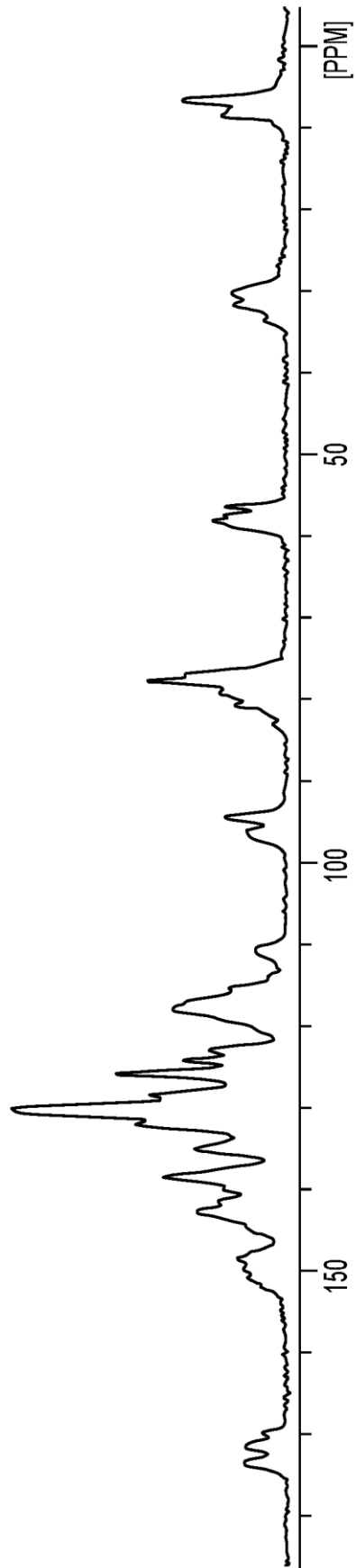
Figura 7

Figura 8

**Figura 9**

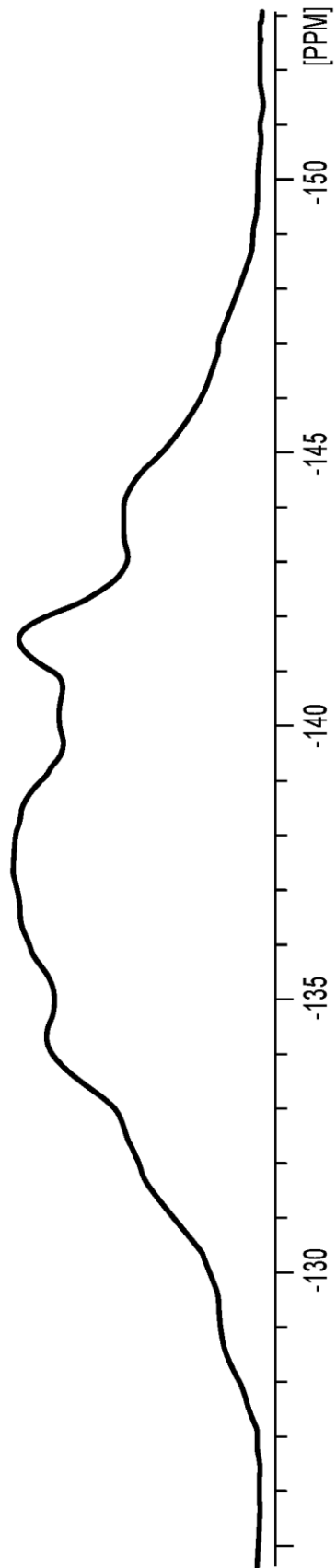
**Figure 10**

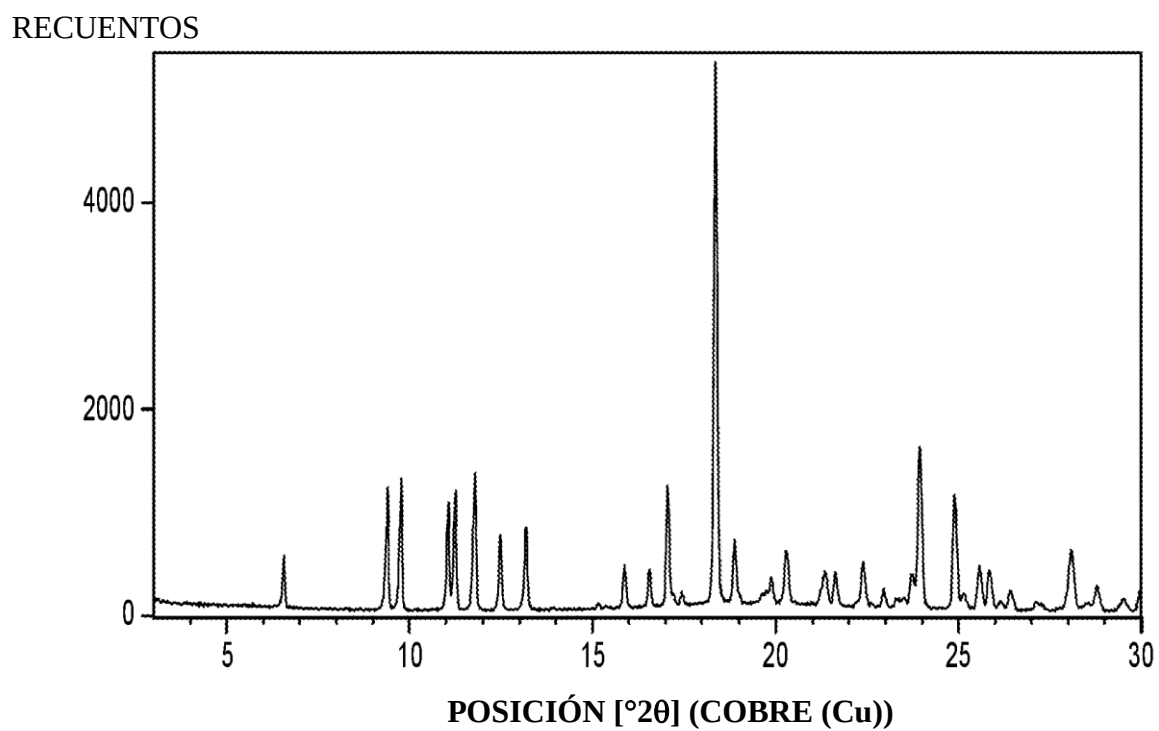
Figura 11

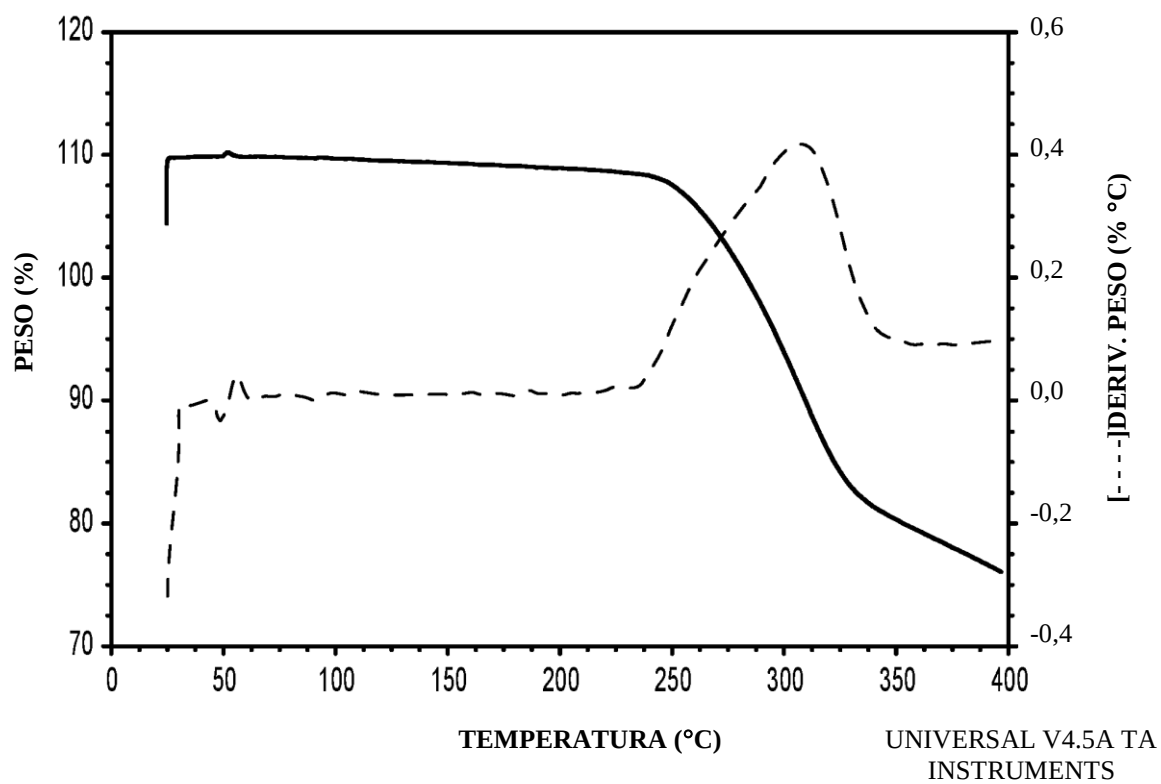
Figura 12

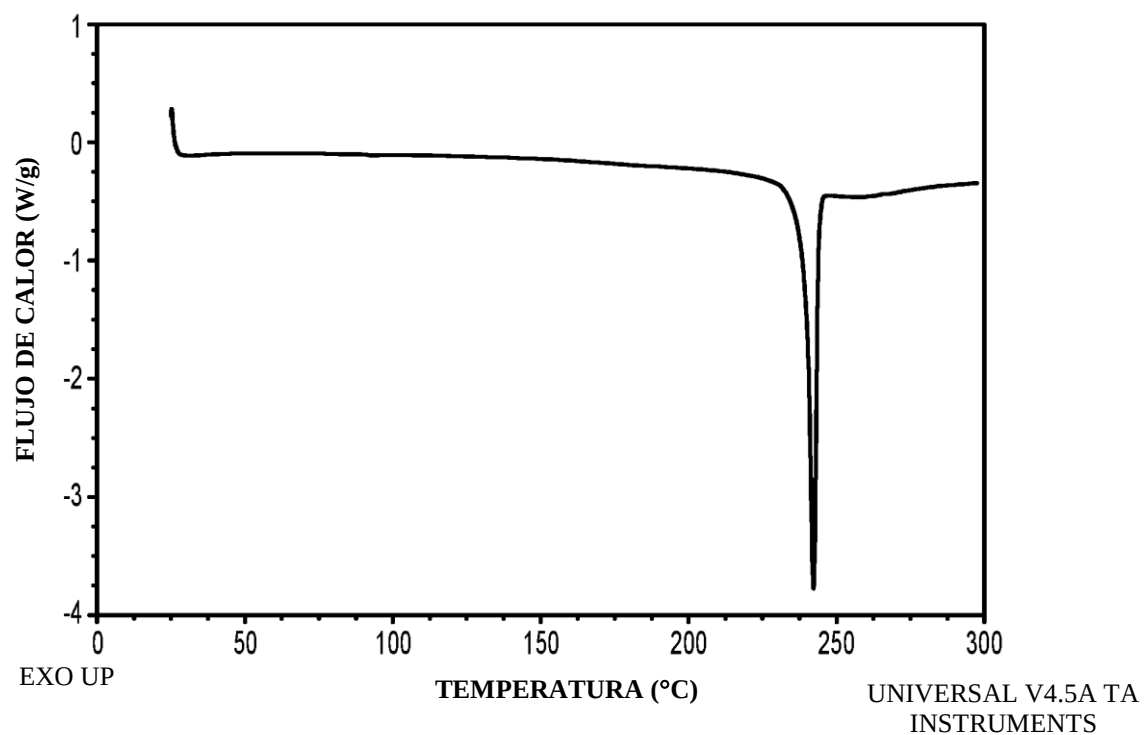
Figura 13

Figura 14

RECIENTOS

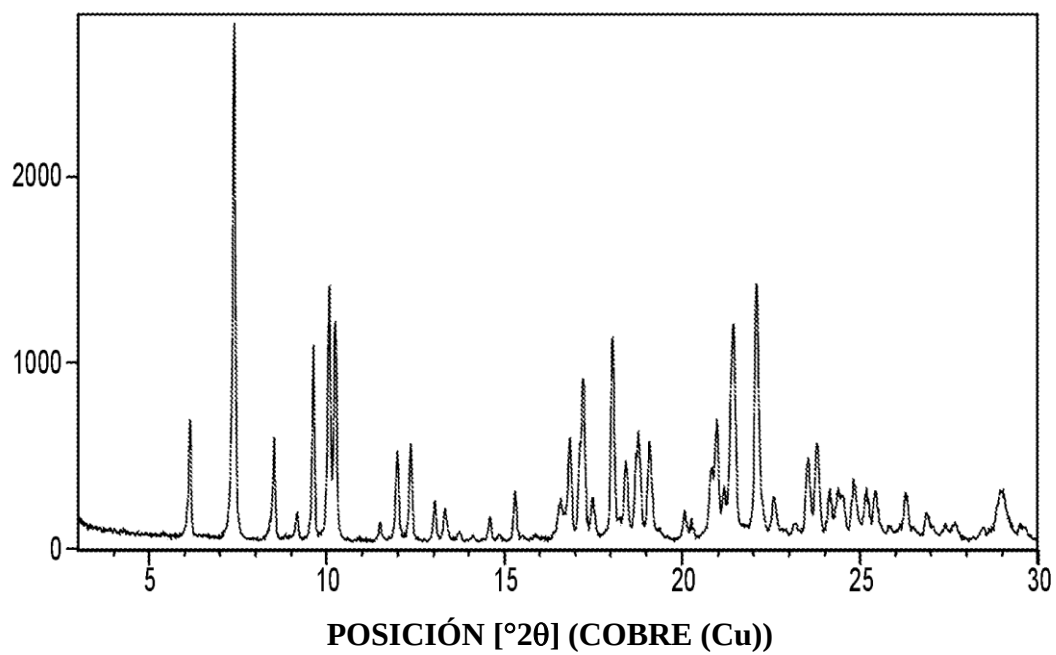


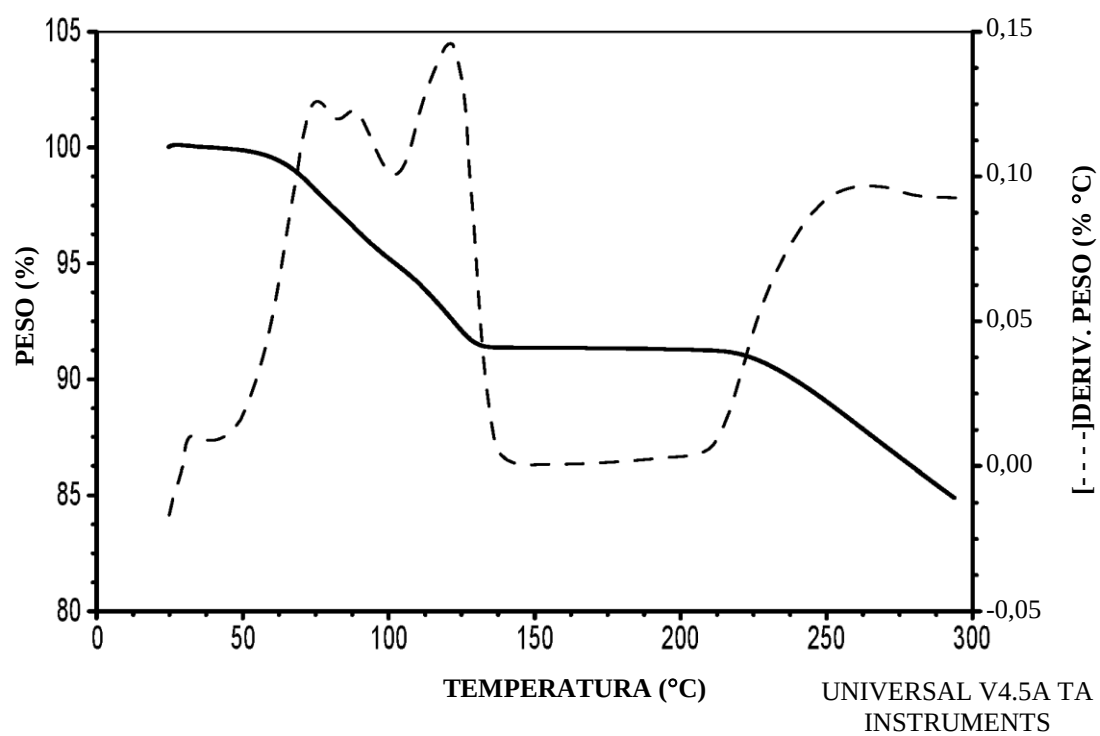
Figura 15

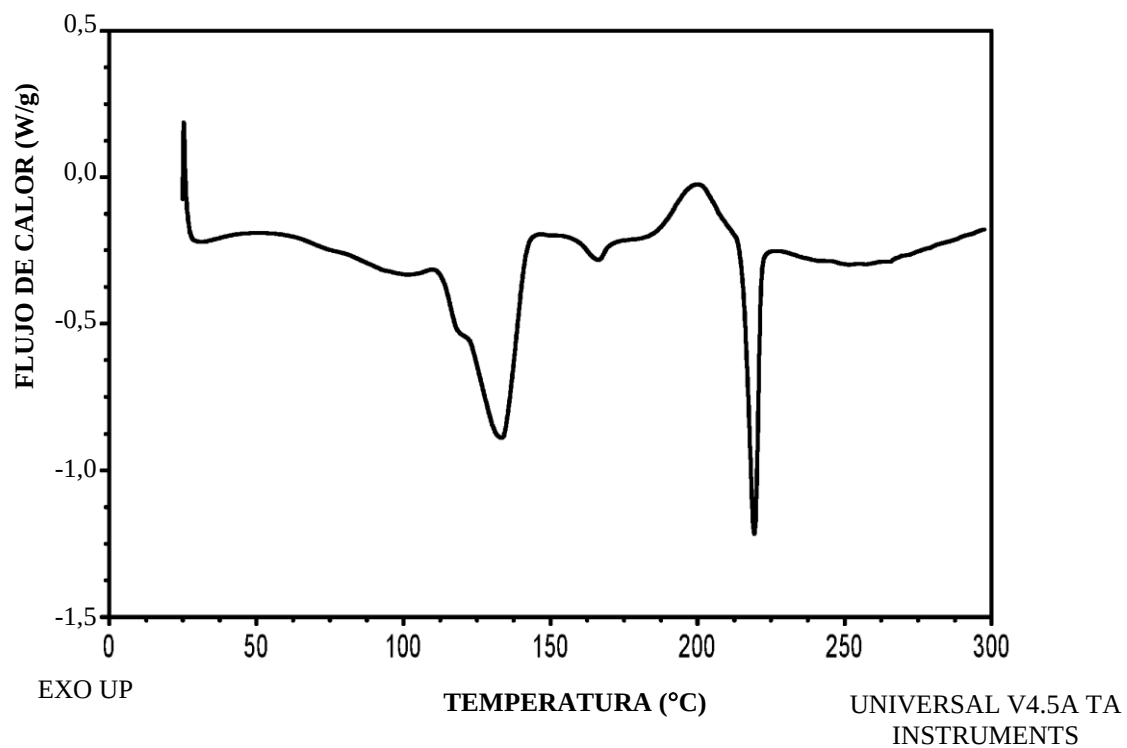
Figura 16

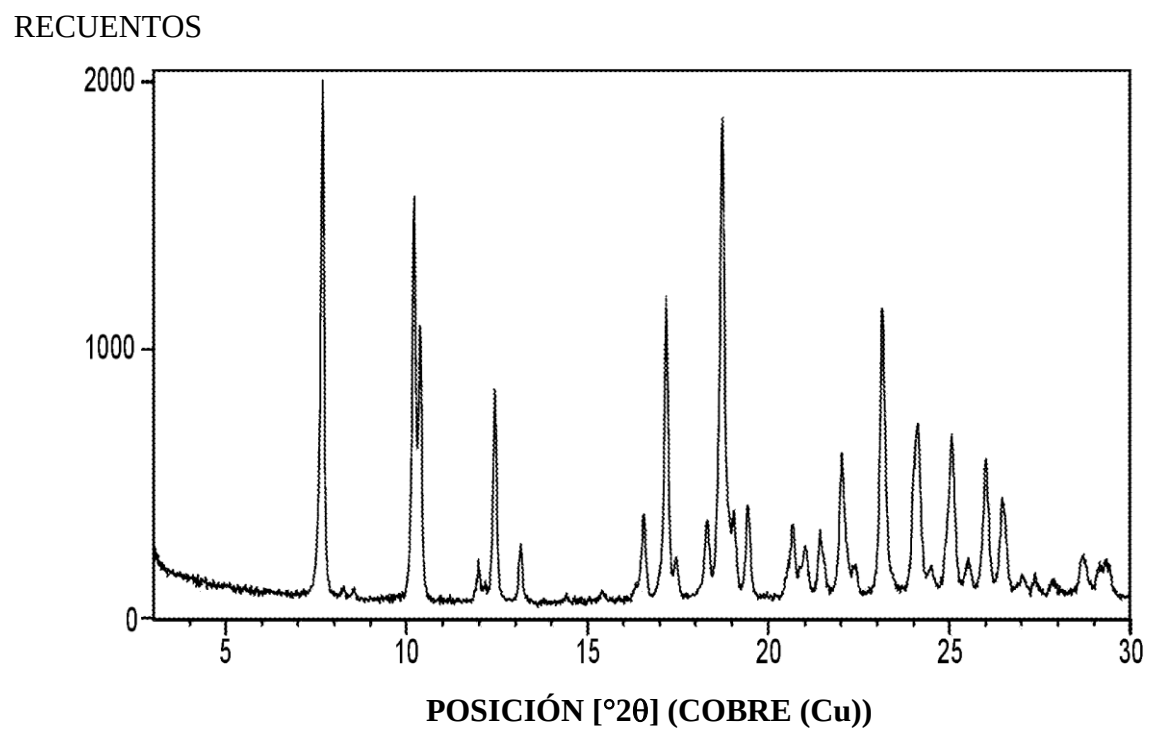
Figura 17

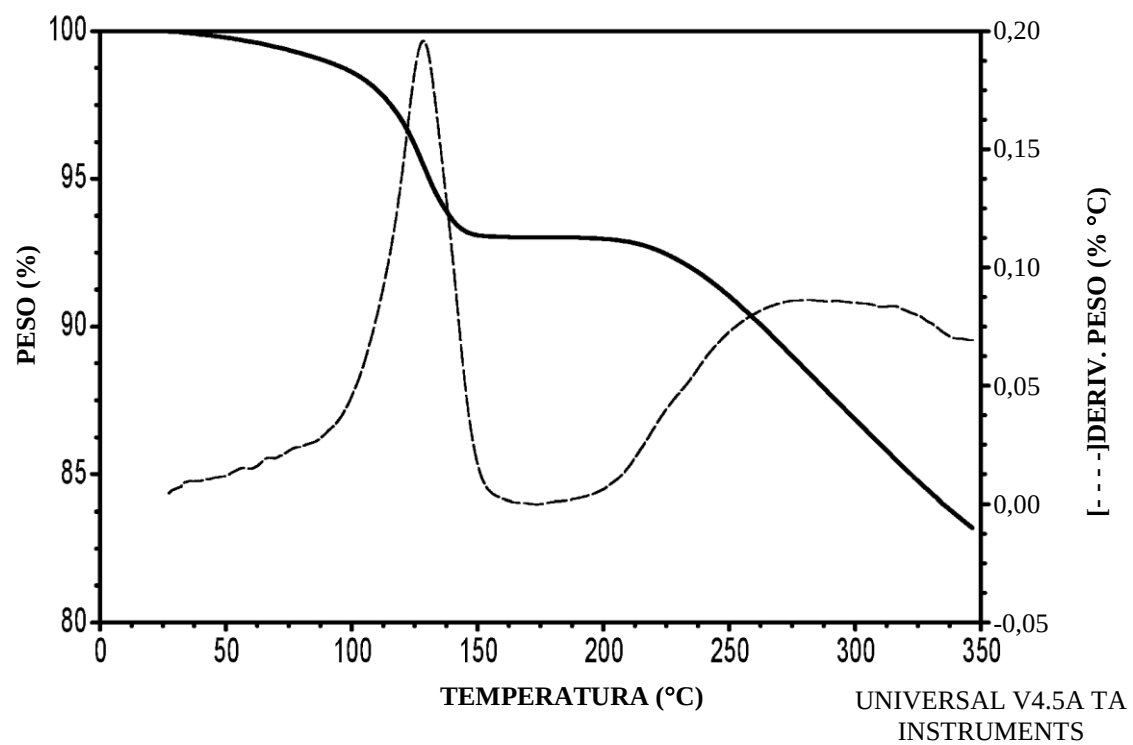
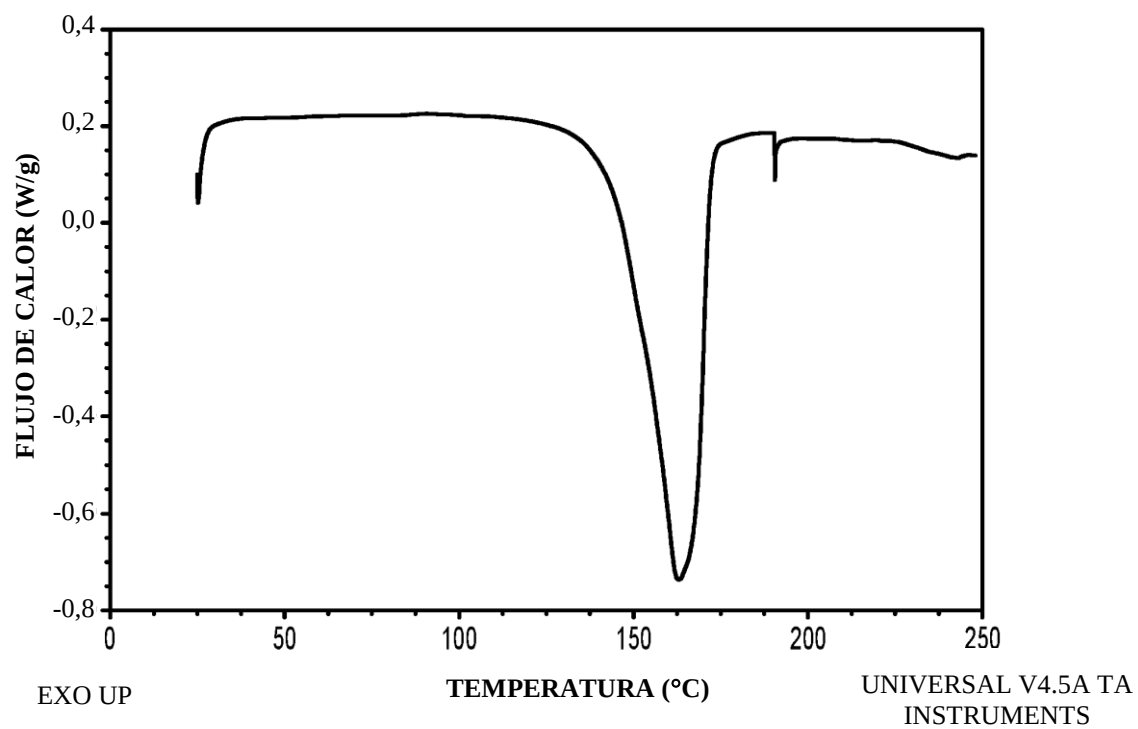
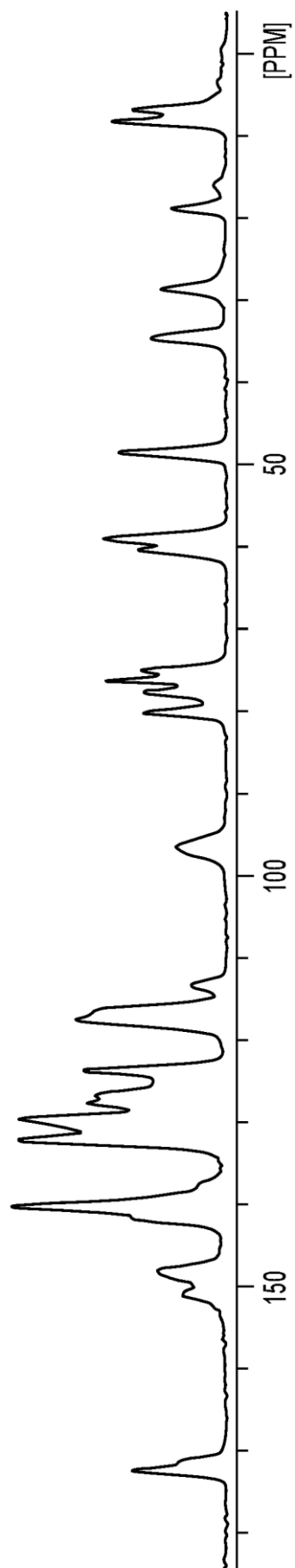
Figura 18

Figura 19

**Figura 20**

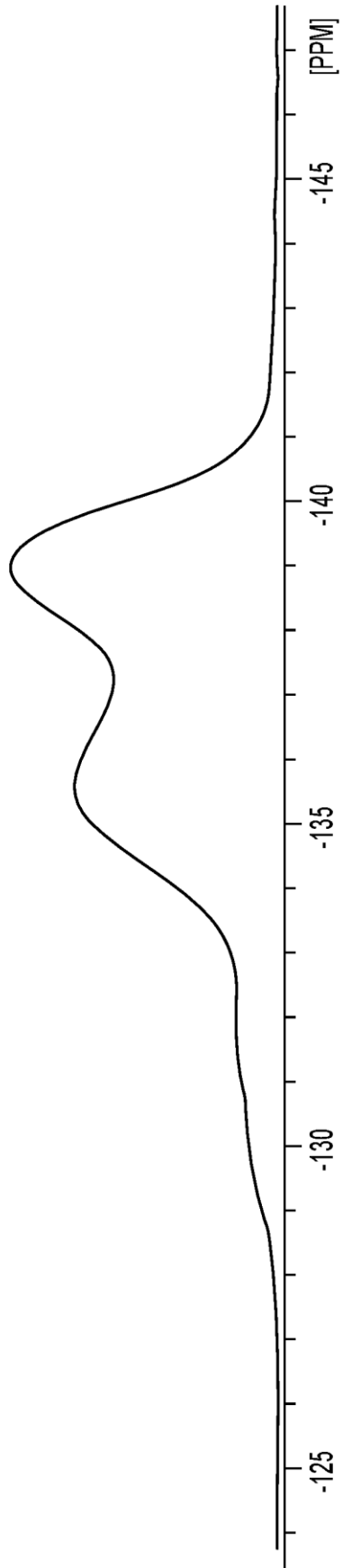
**Figure 21**

Figura 22

RECIENTOS

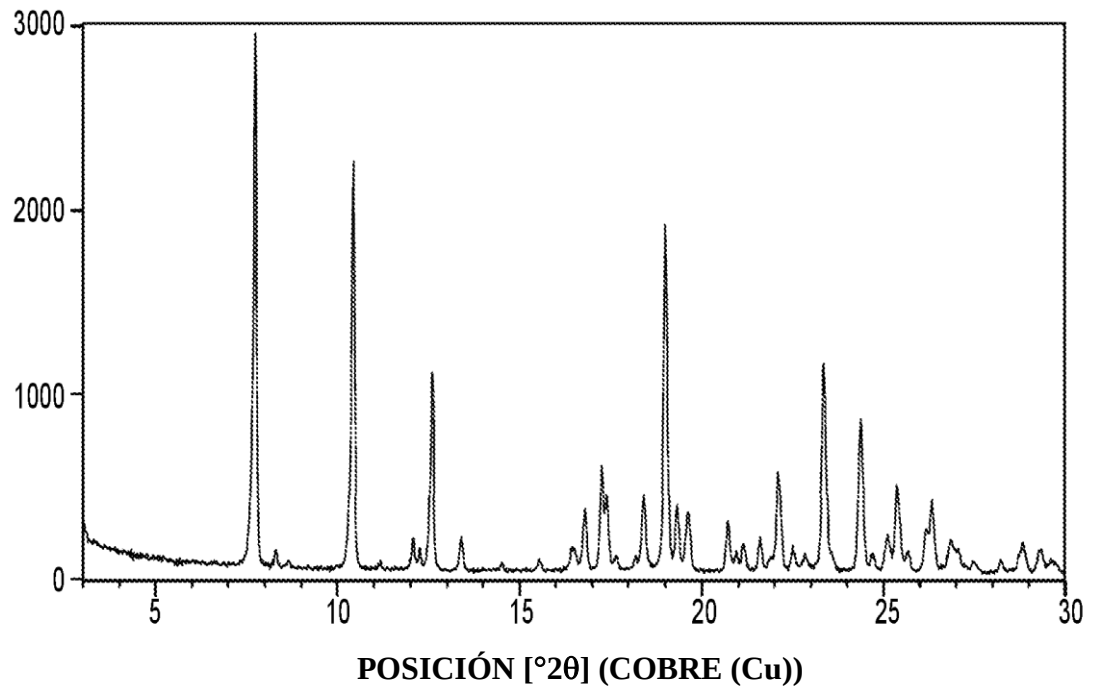


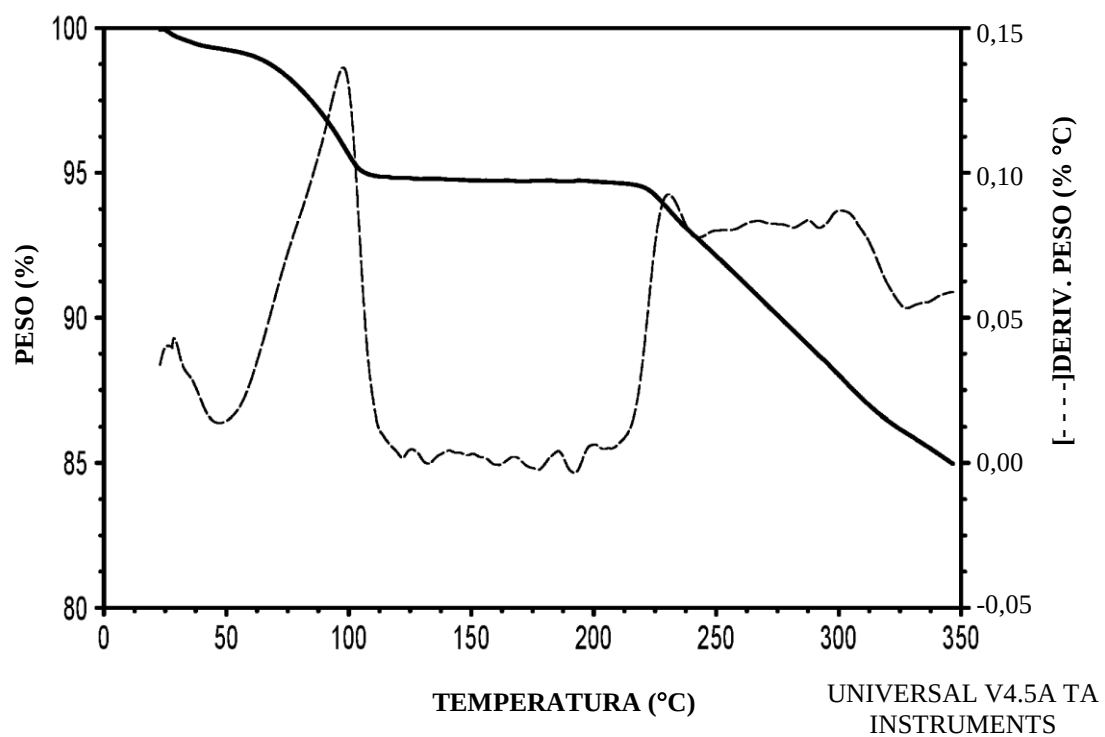
Figura 23

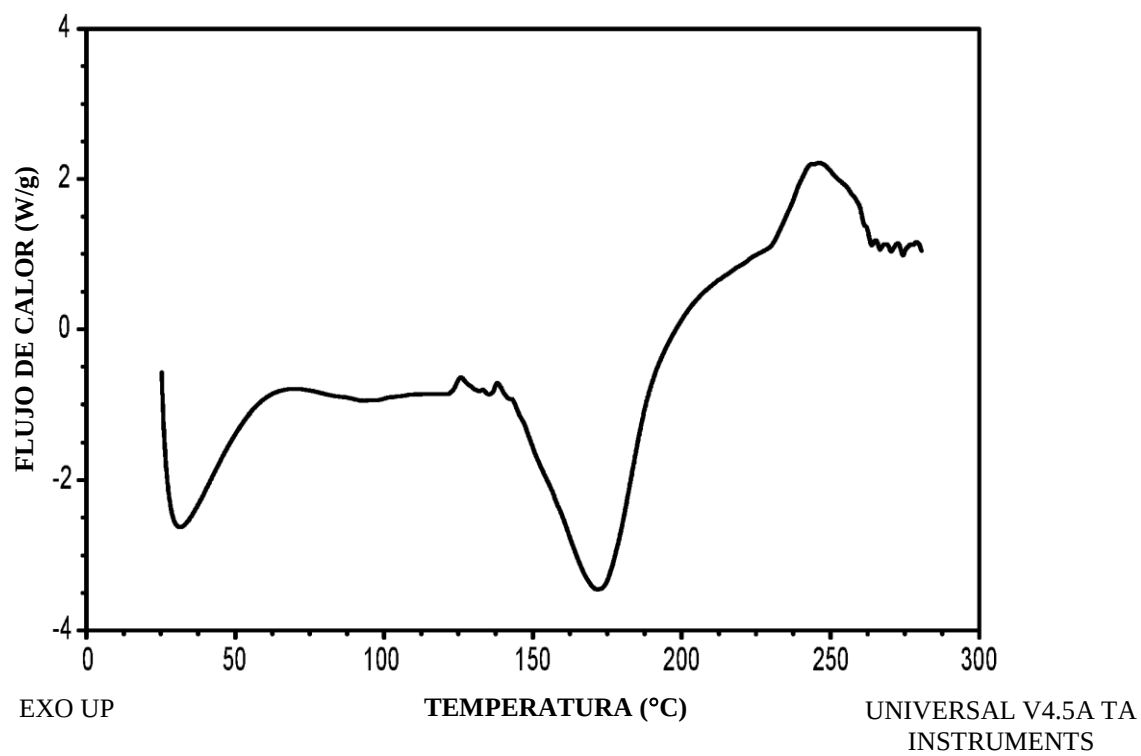
Figura 24

**Figura 25**

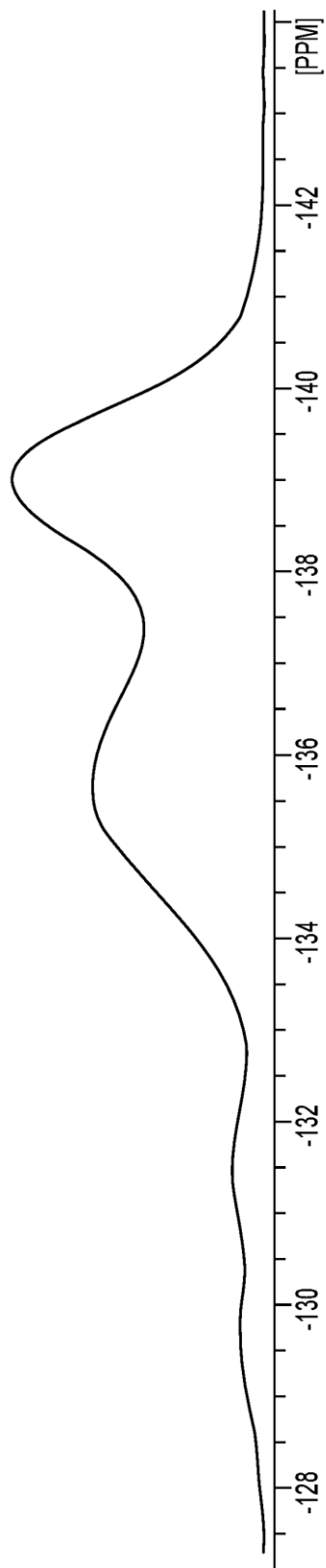
**Figura 26**

Figura 27

RECuentos

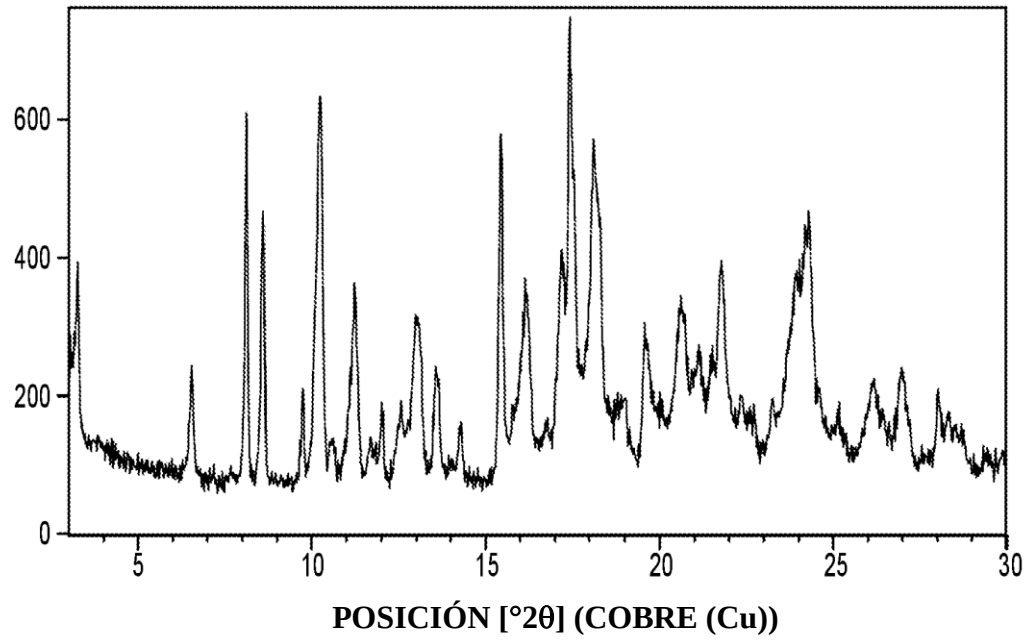
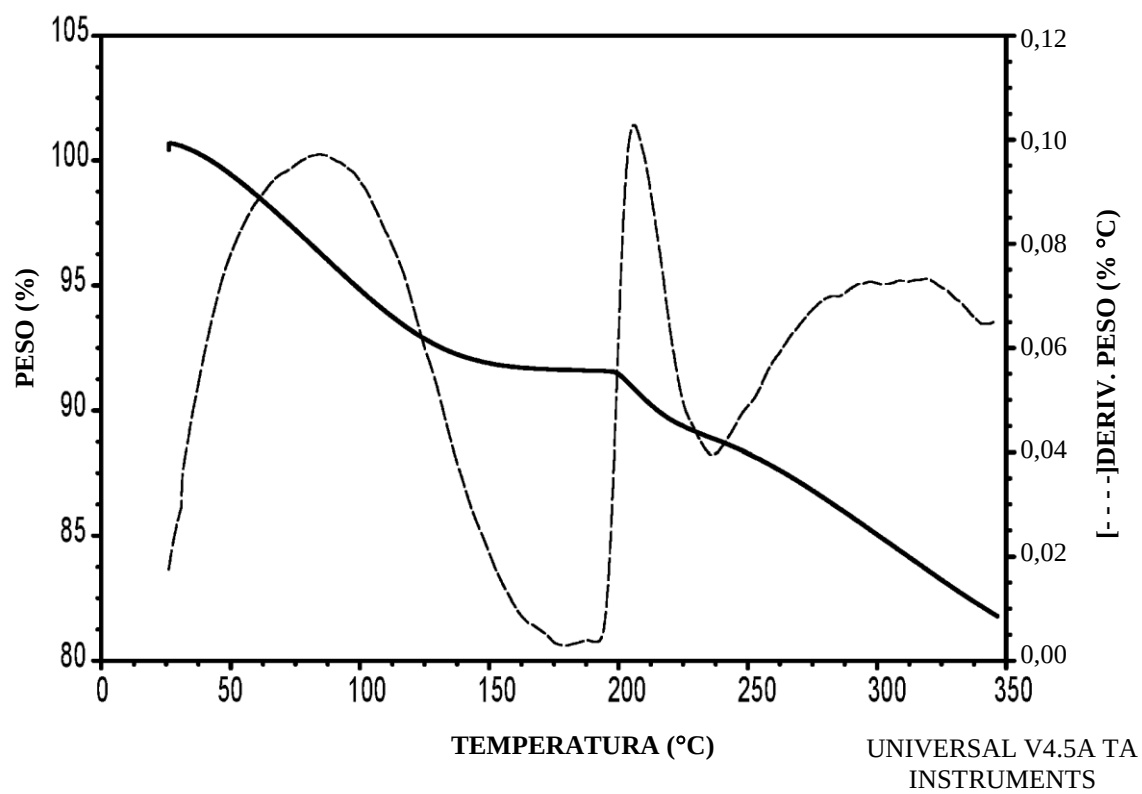
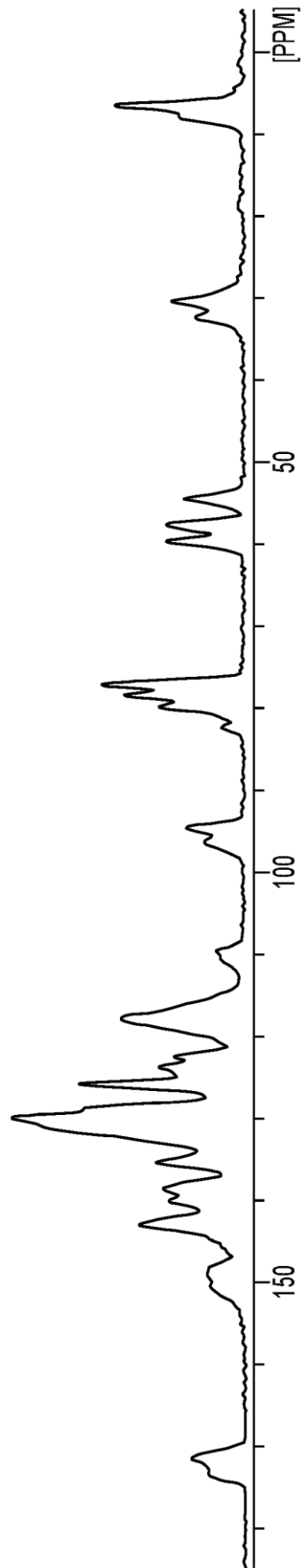


Figura 28

**Figura 29**

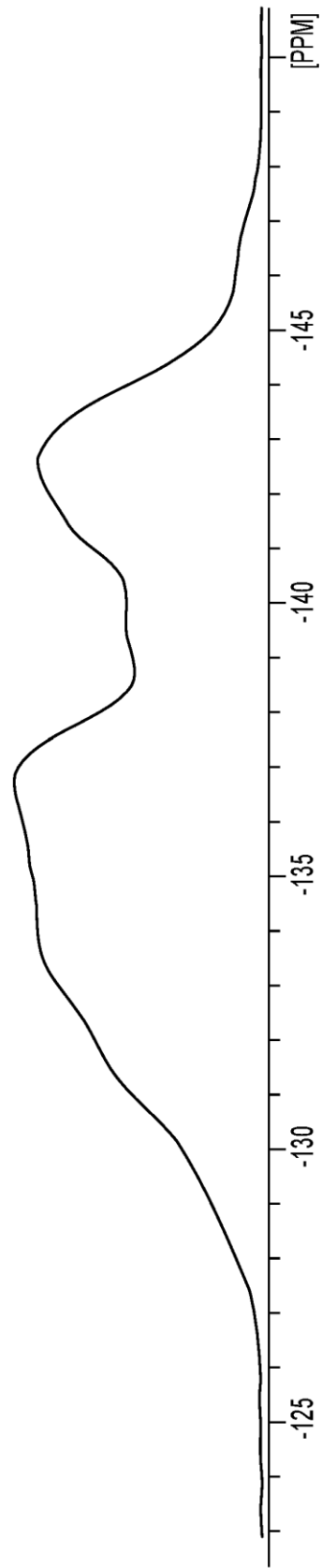
**Figura 30**

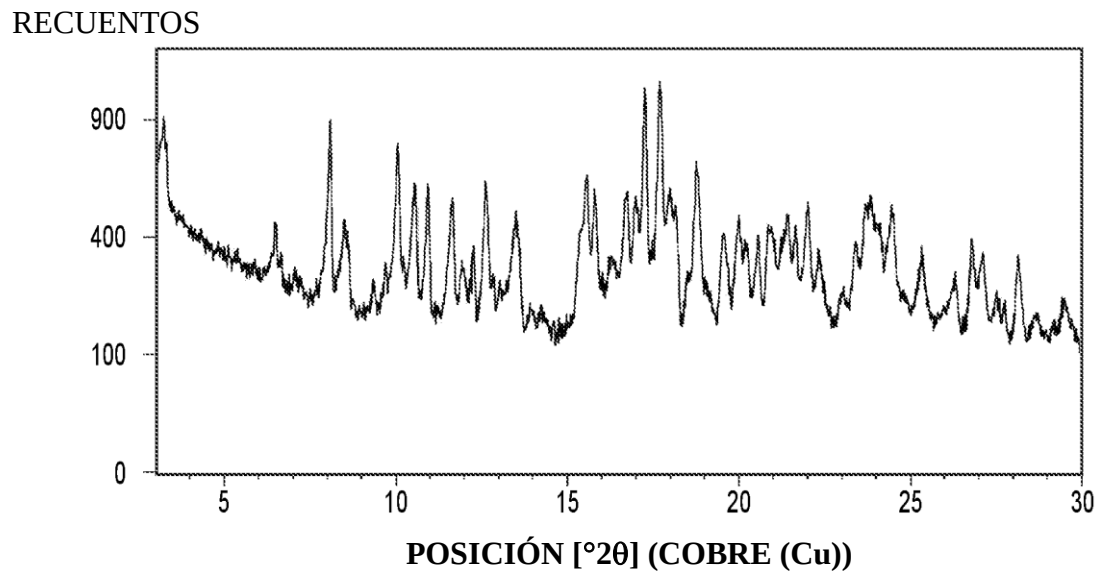
Figura 31

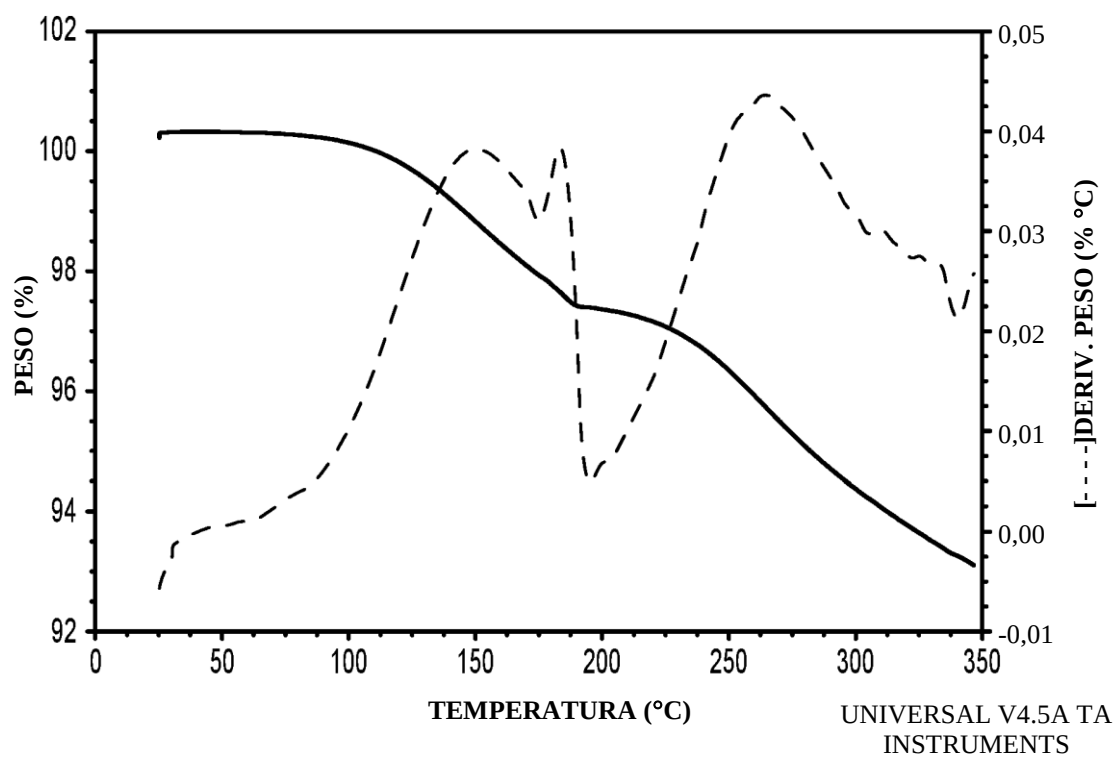
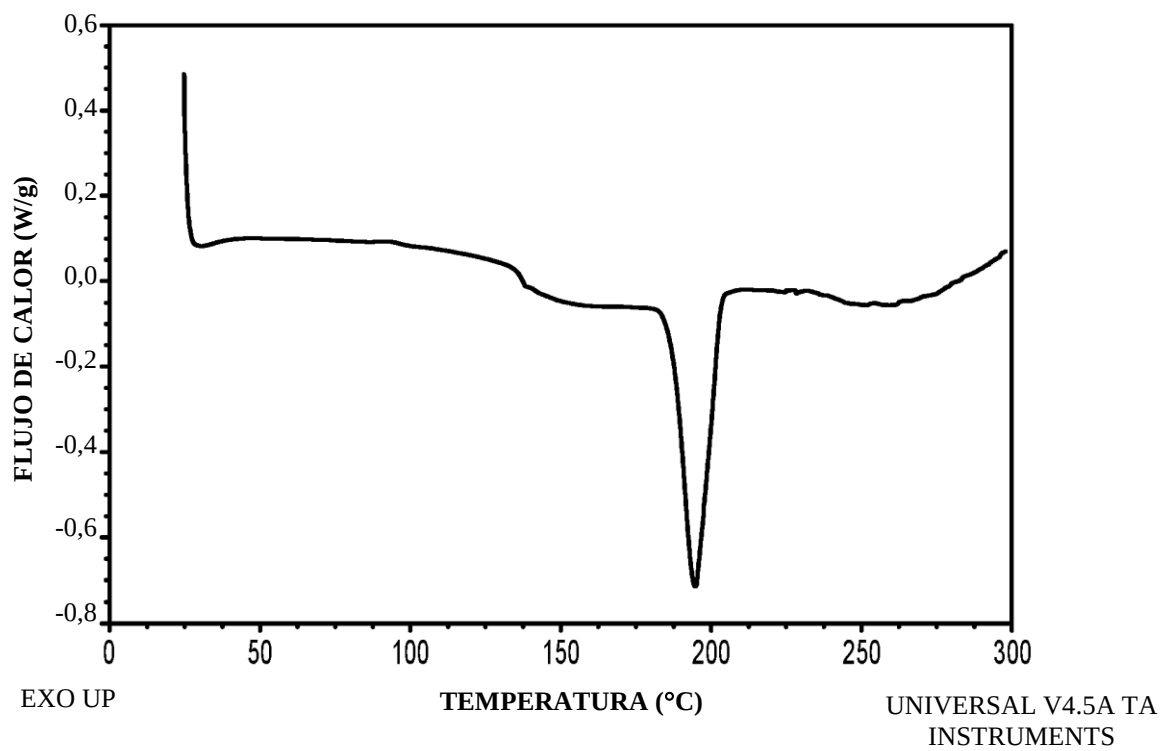
Figura 32

Figura 33

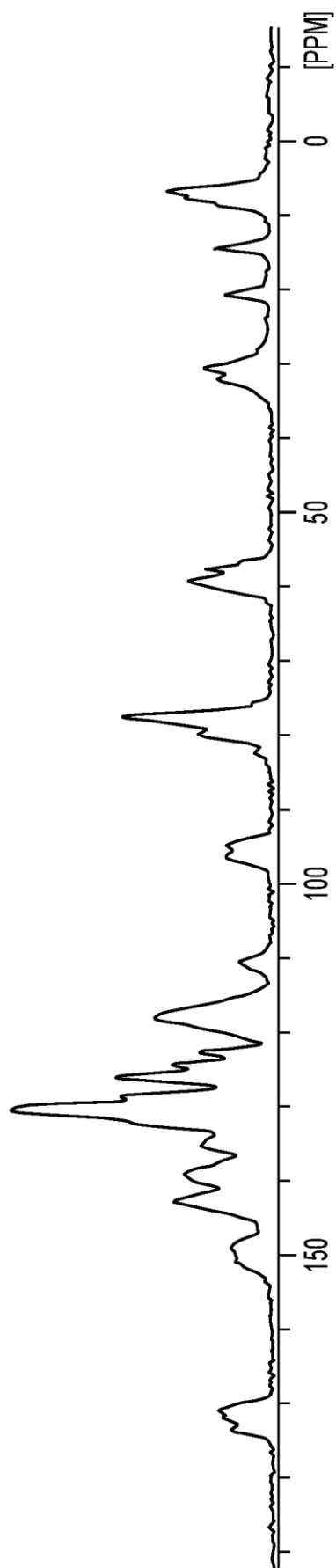


Figura 34

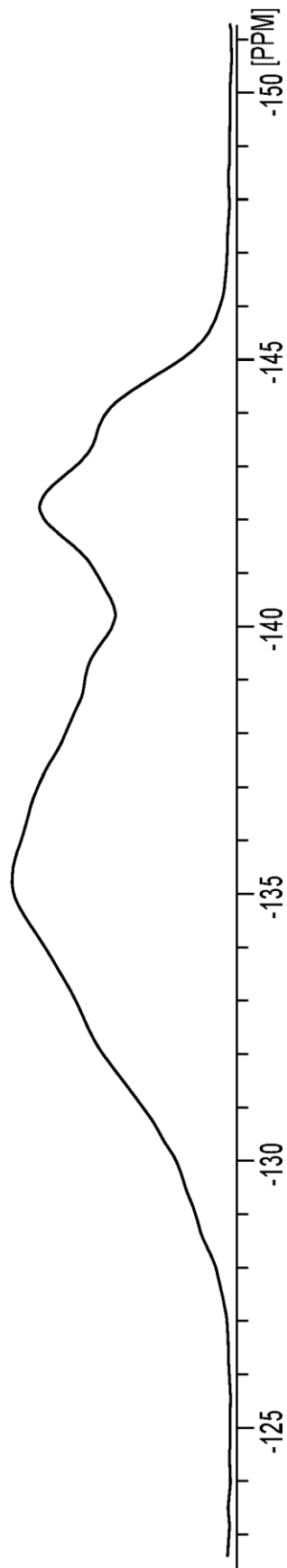
**Figura 35**

Figura 36

RECuentos

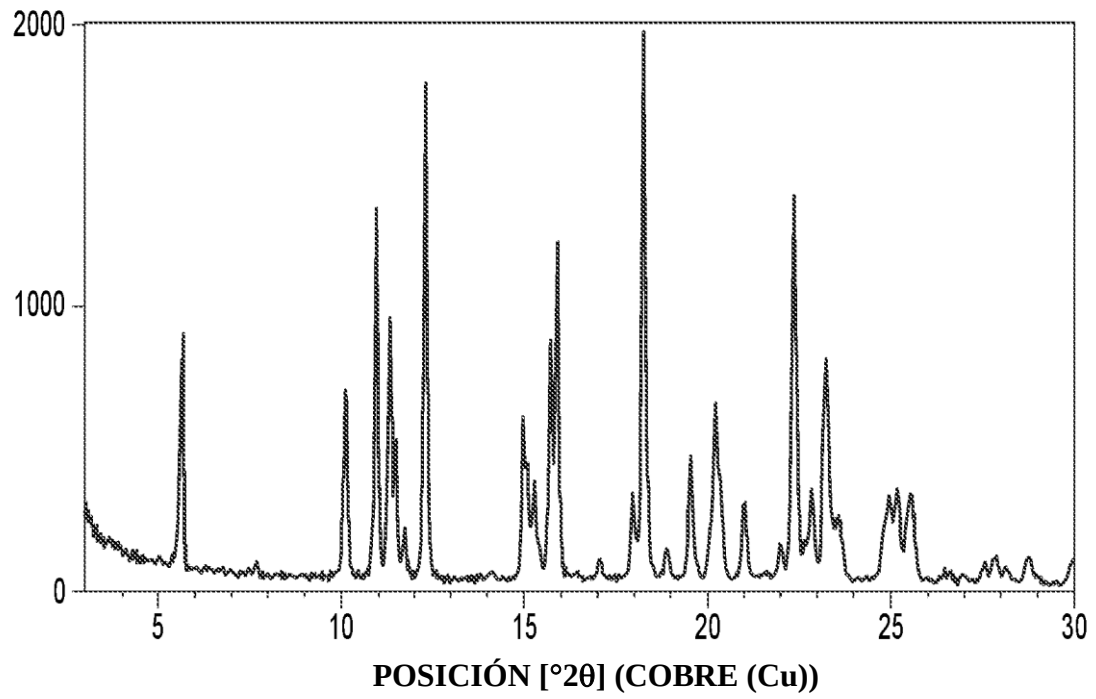


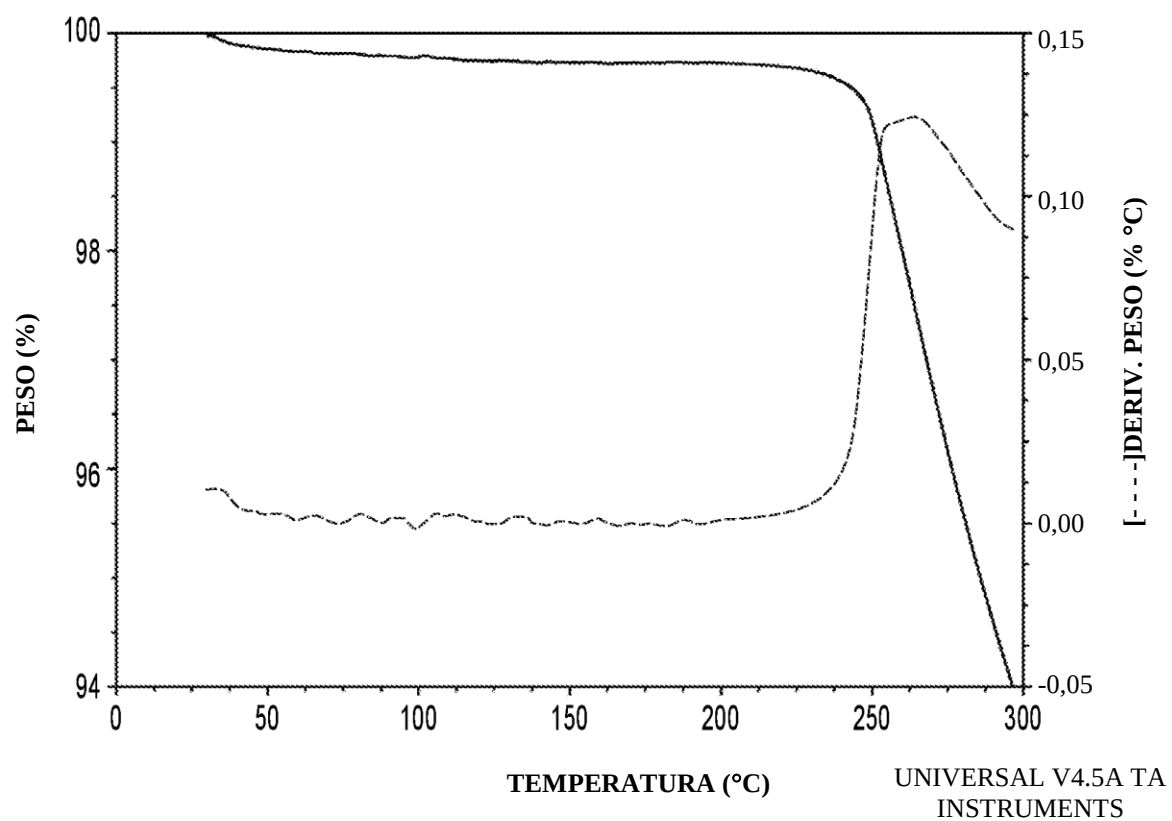
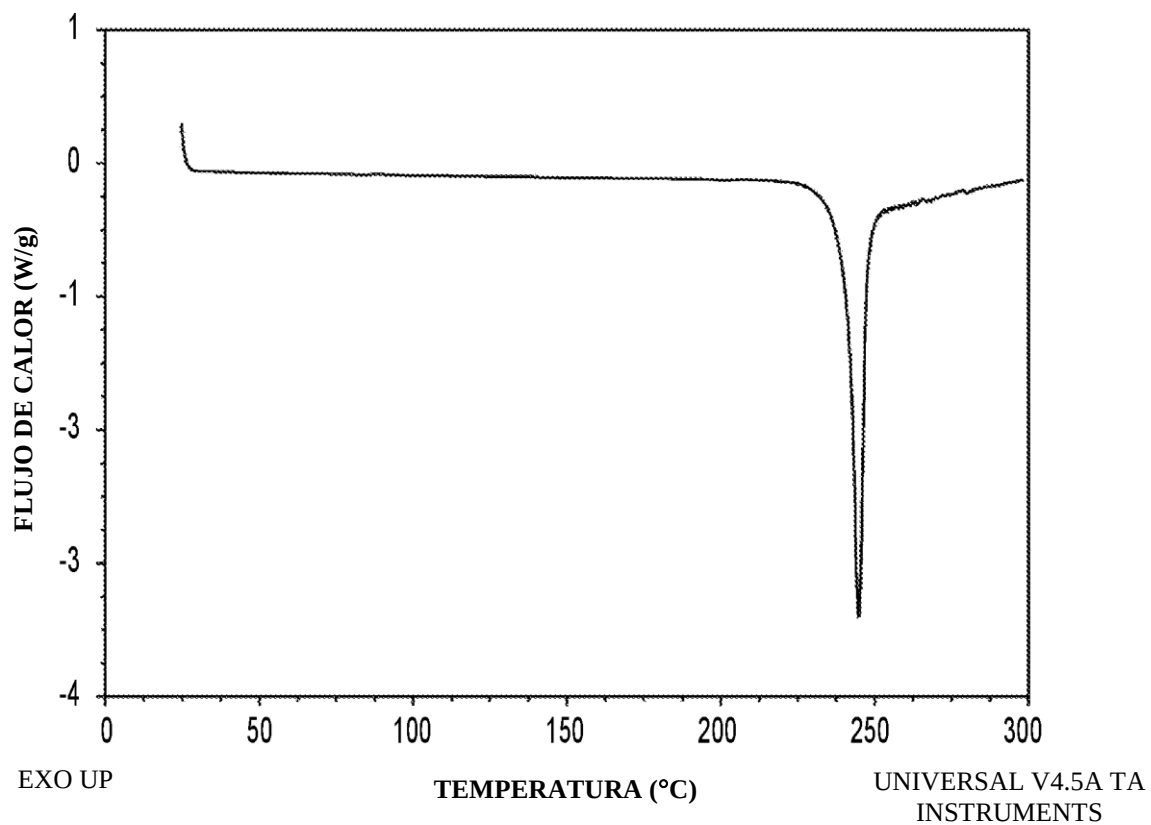
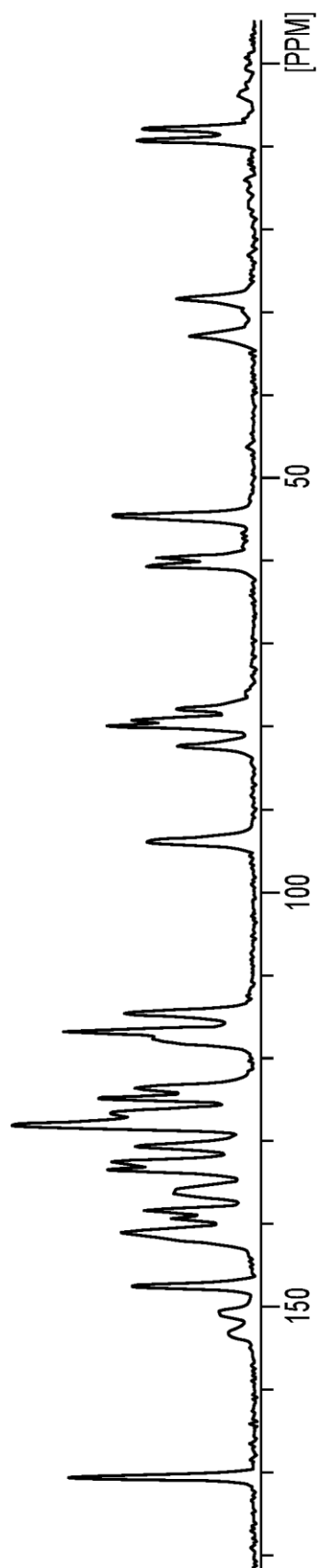
Figura 37

Figura 38

**Figura 39**

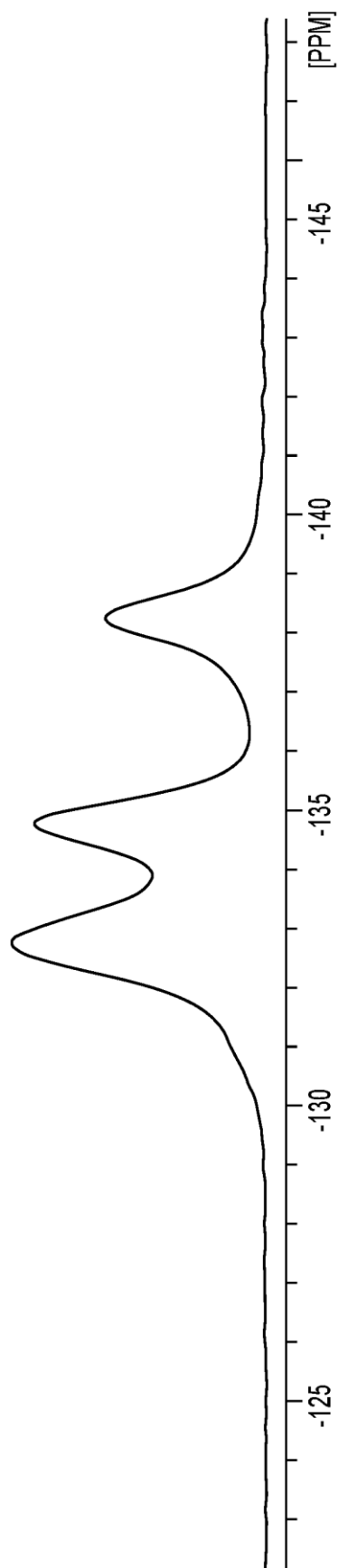
**Figura 40**

Figura 41

RECUNTOS

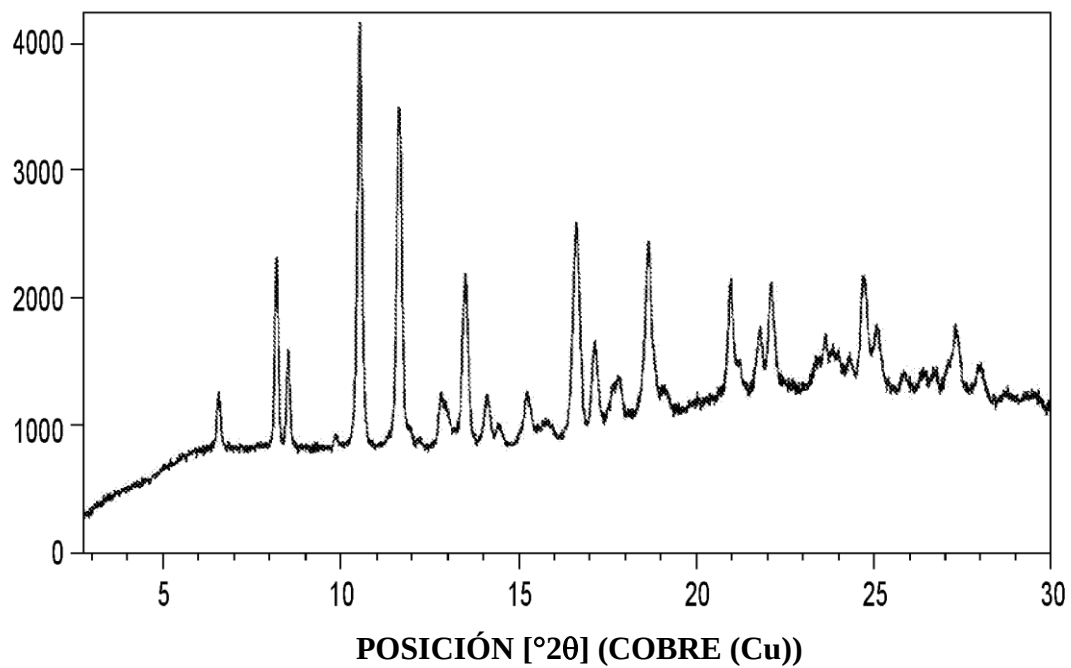


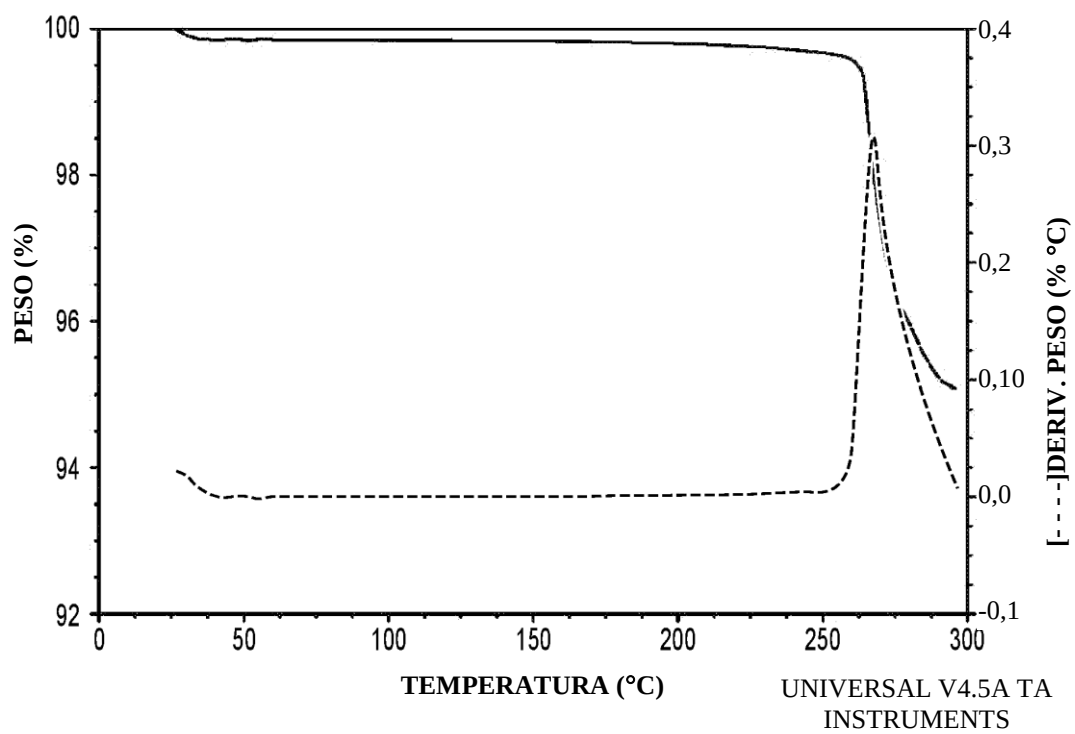
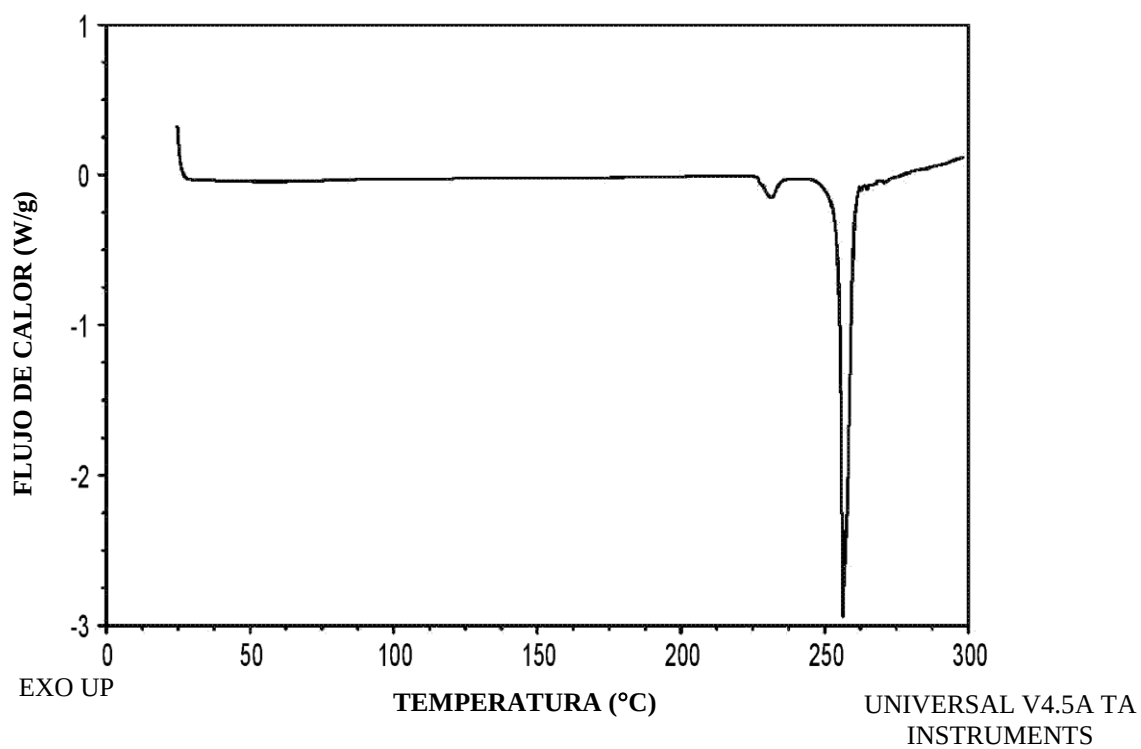
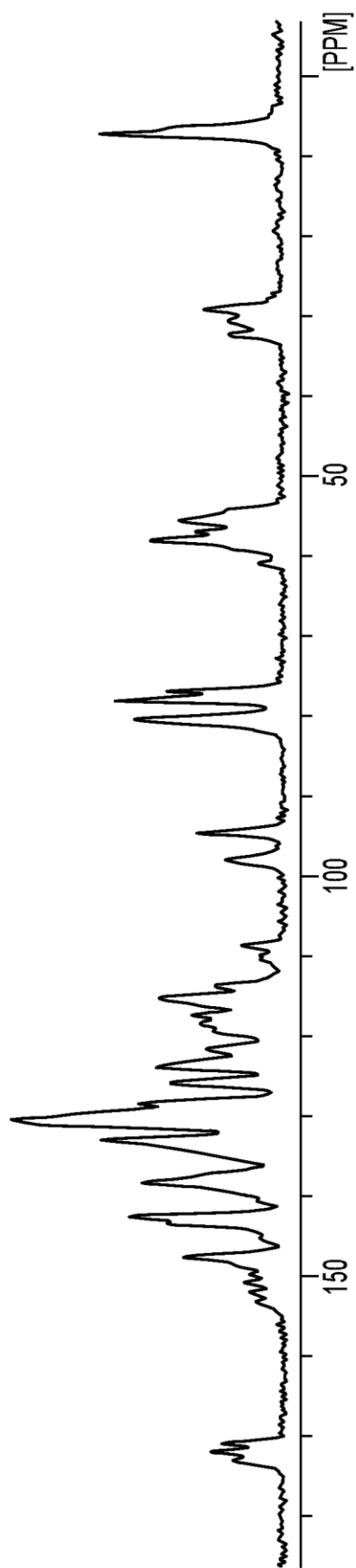
Figura 42

Figura 43

**Figura 44**

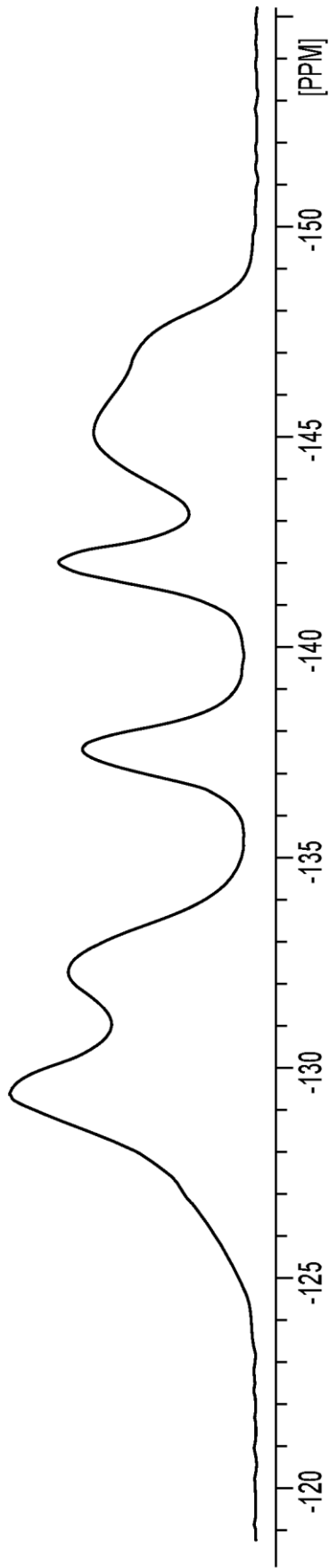
**Figura 45**

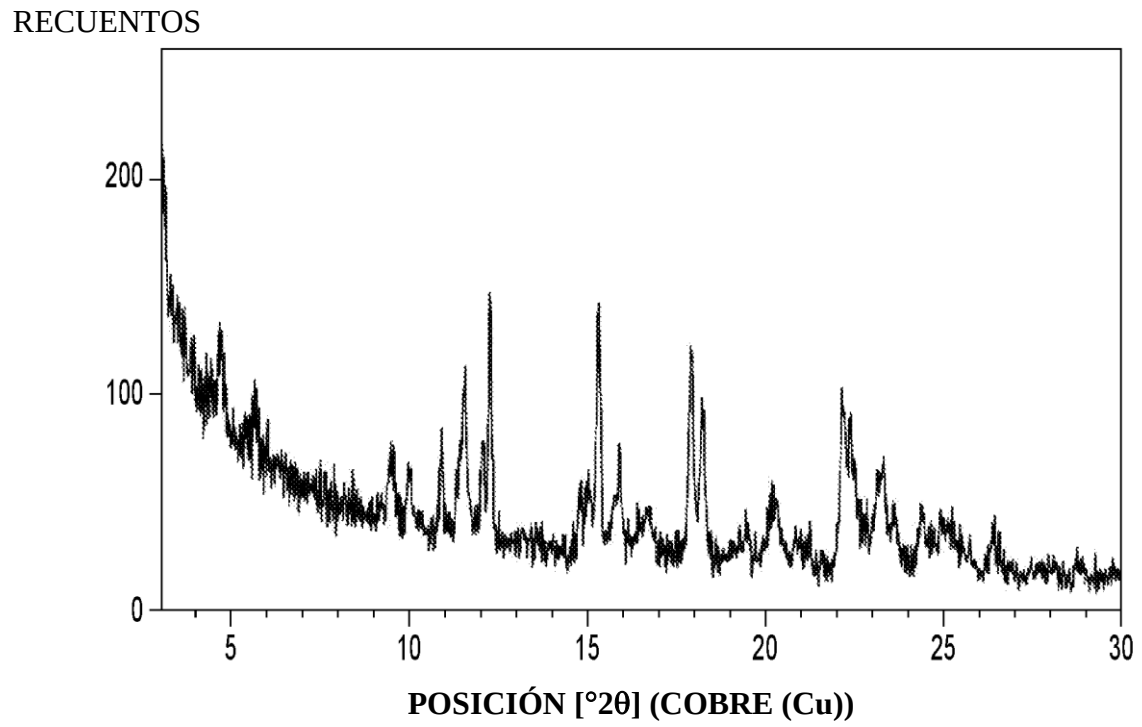
Figura 46

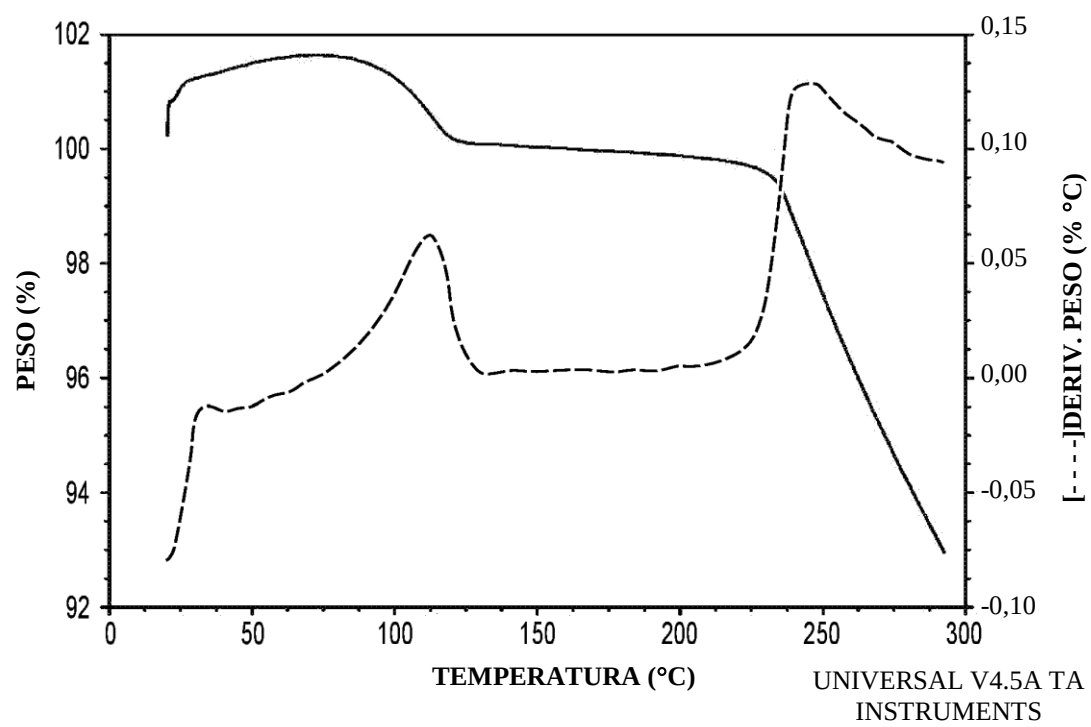
Figura 47

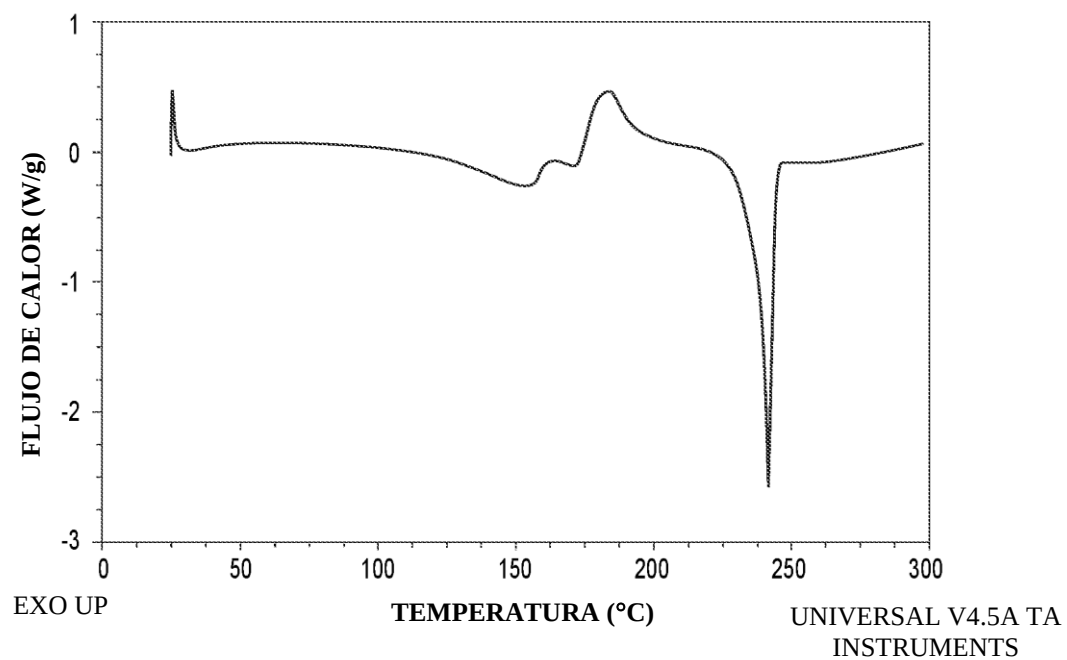
Figura 48

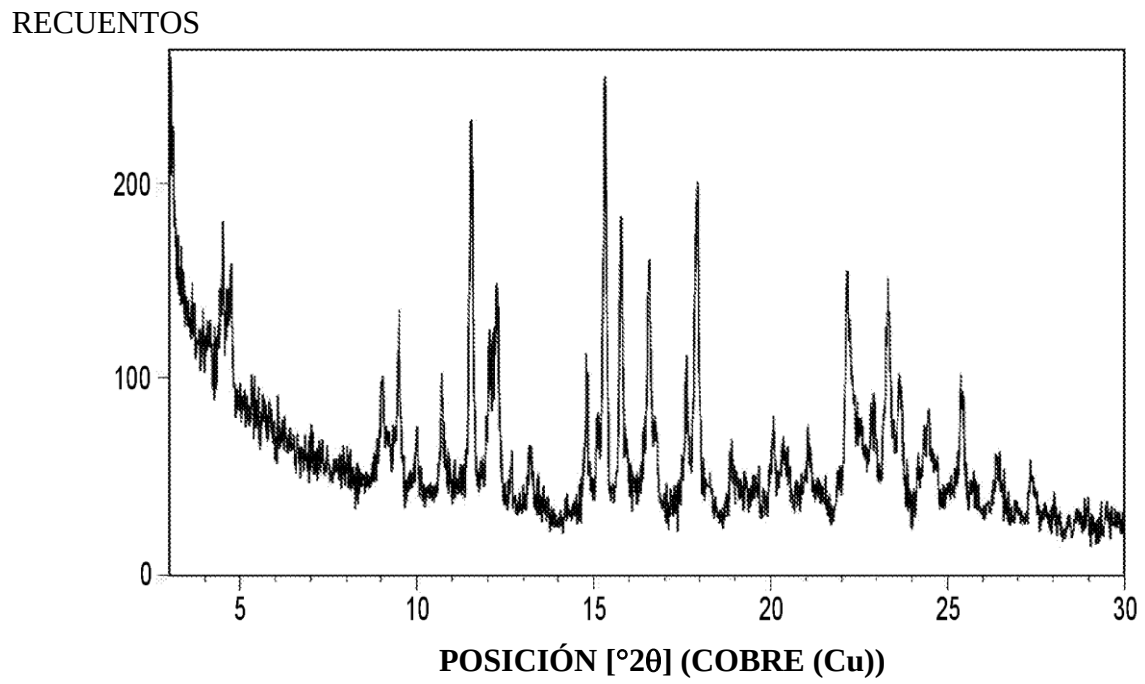
Figura 49

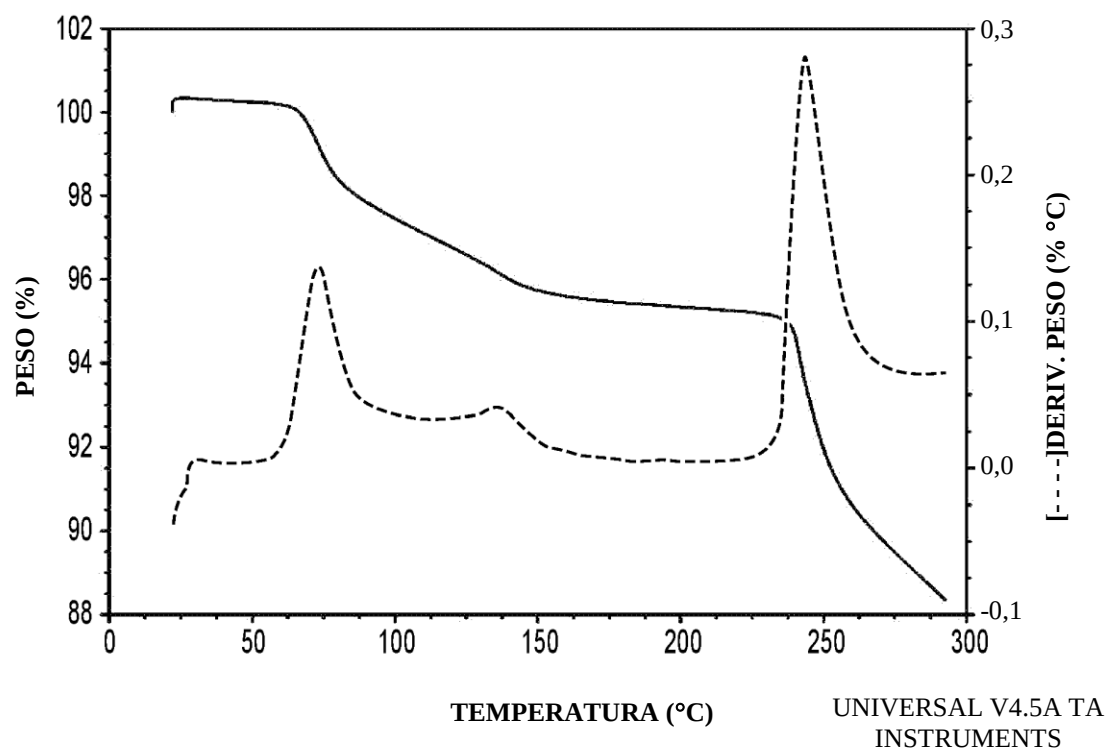
Figura 50

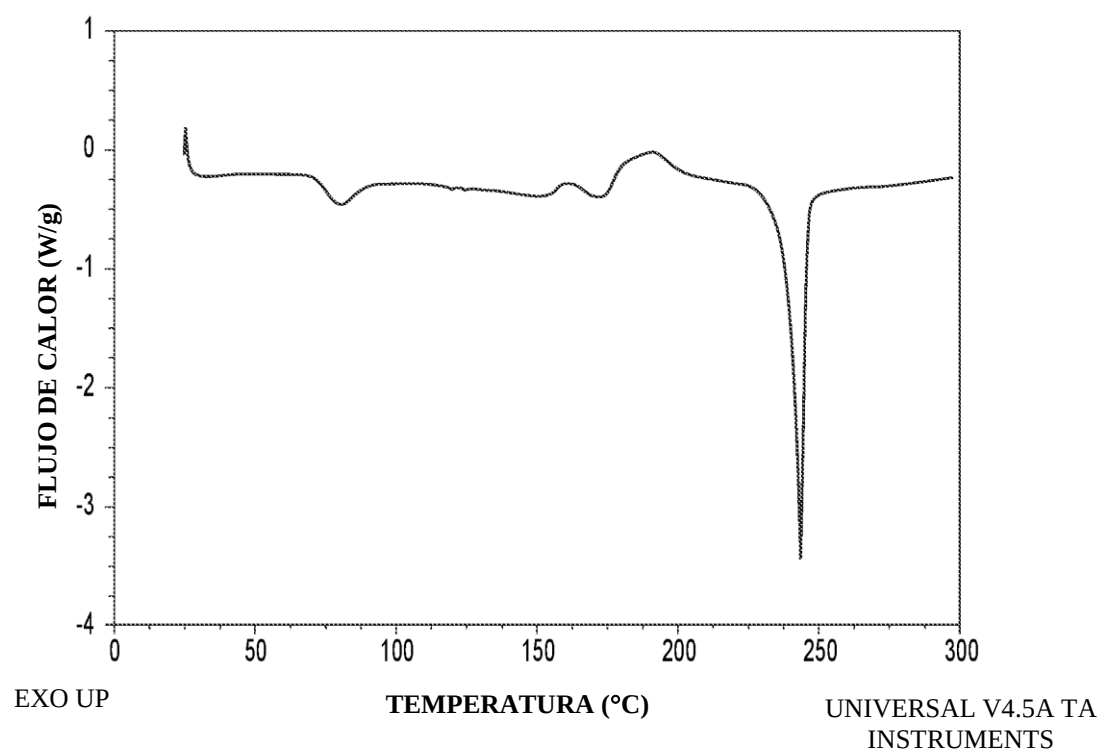
Figura 51

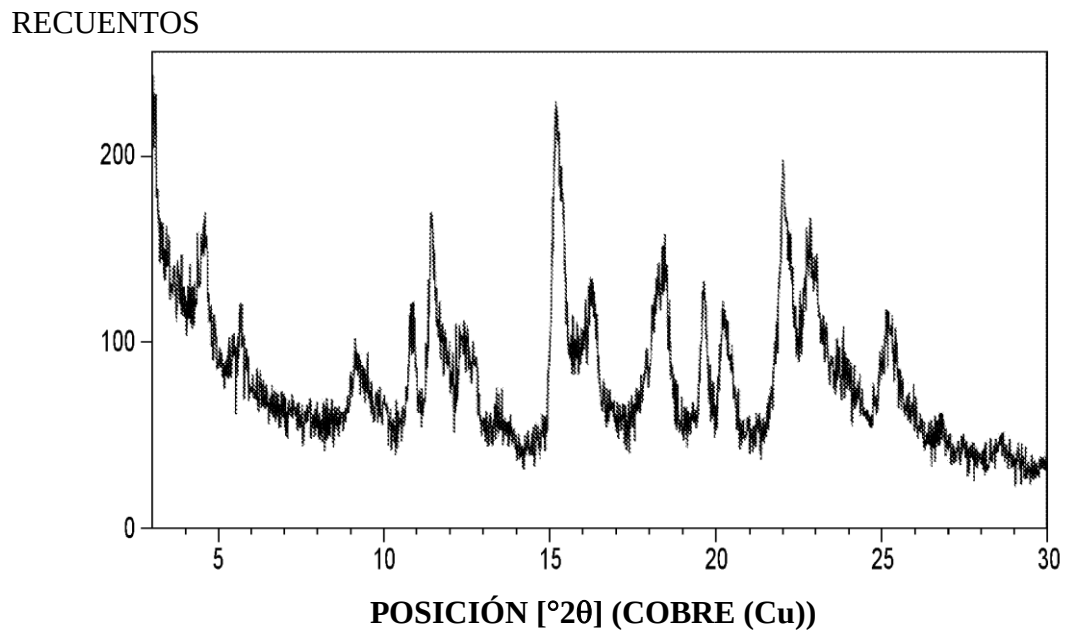
Figura 52

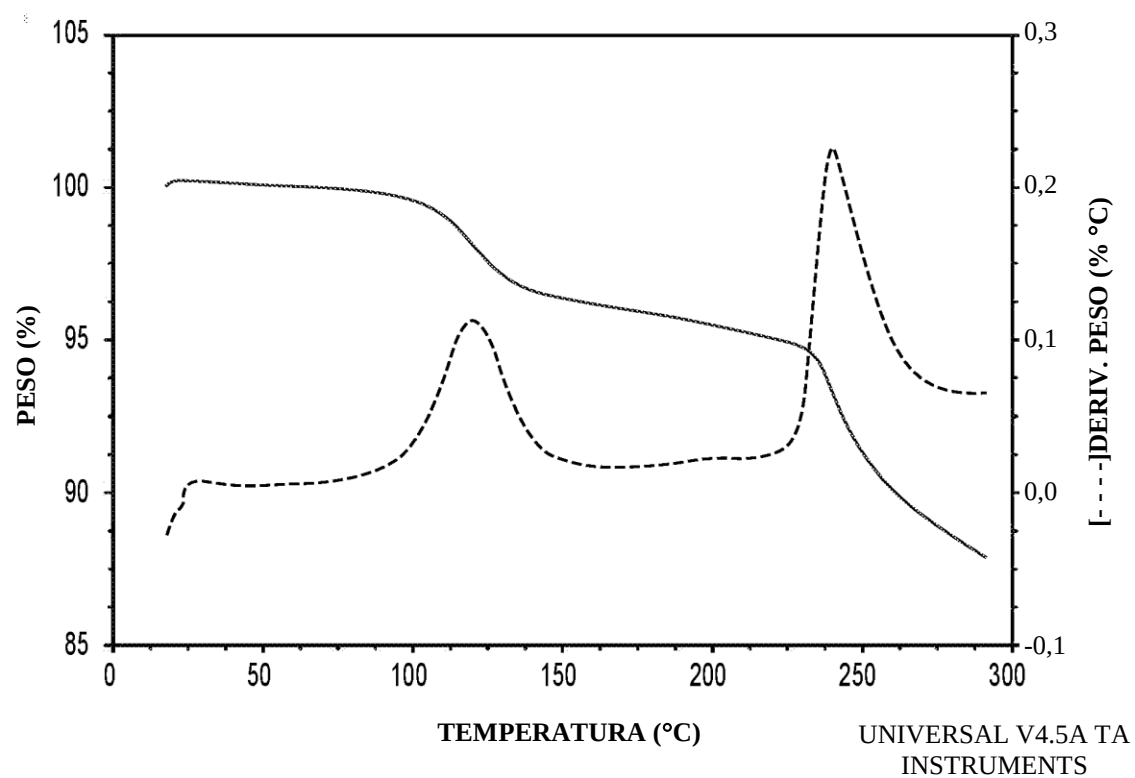
Figura 53

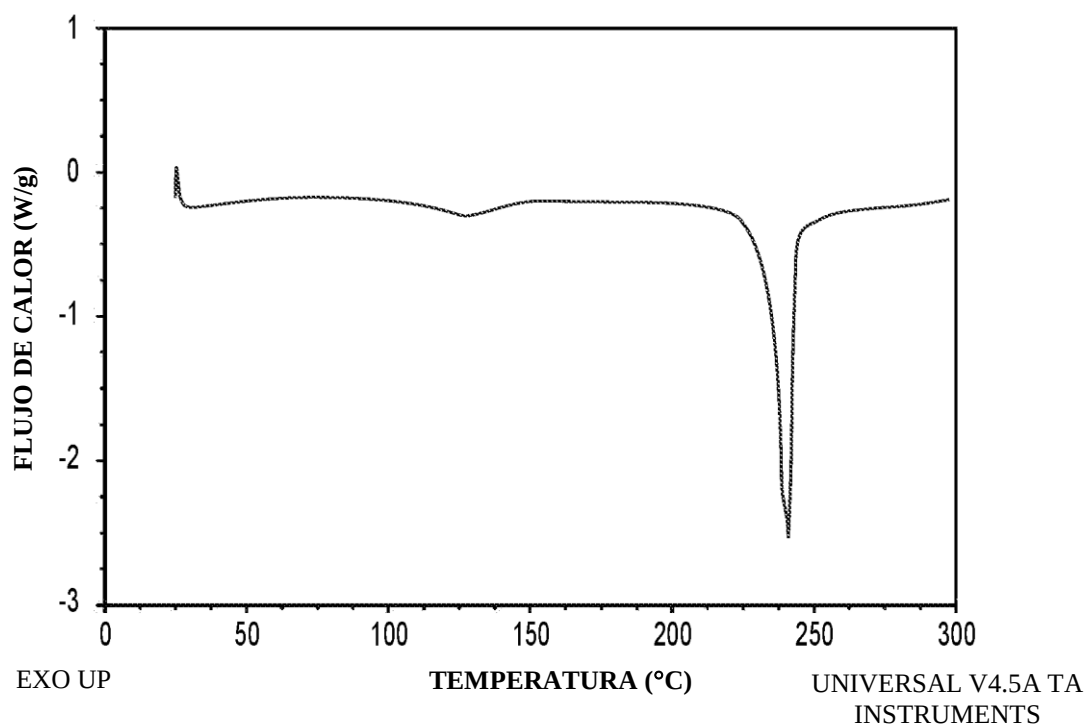
Figura 54

Figura 55

RECIENTOS

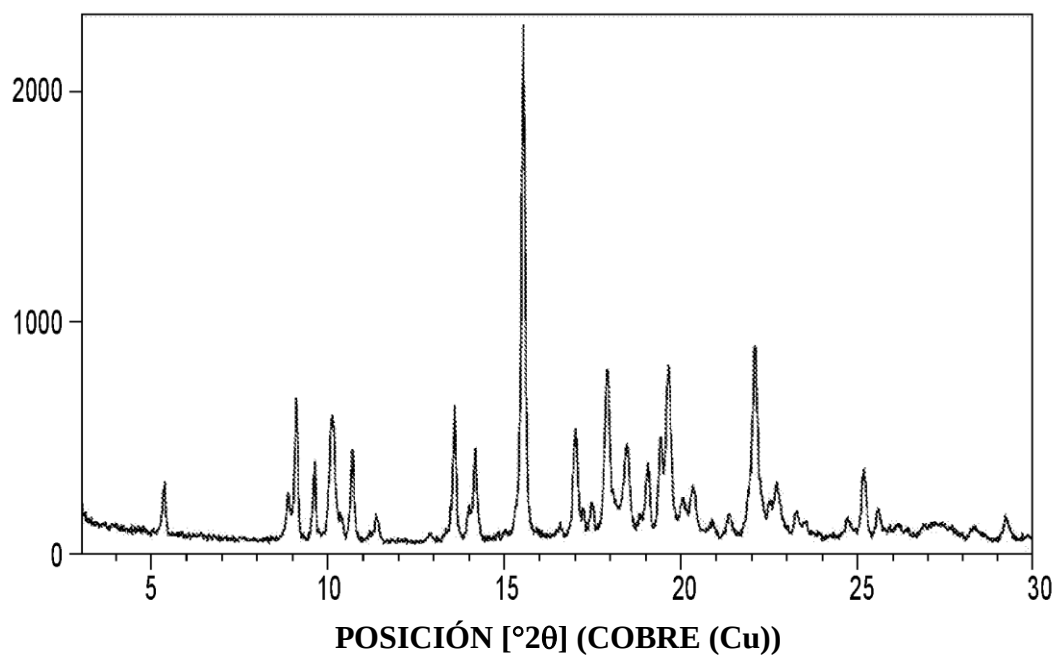


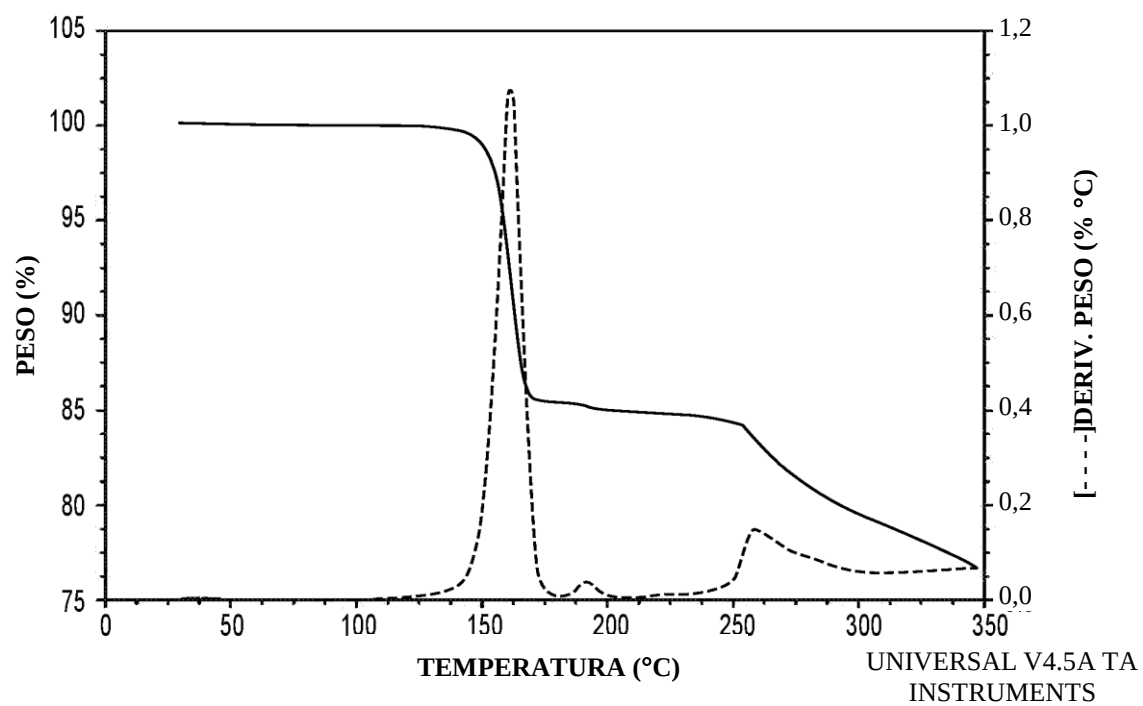
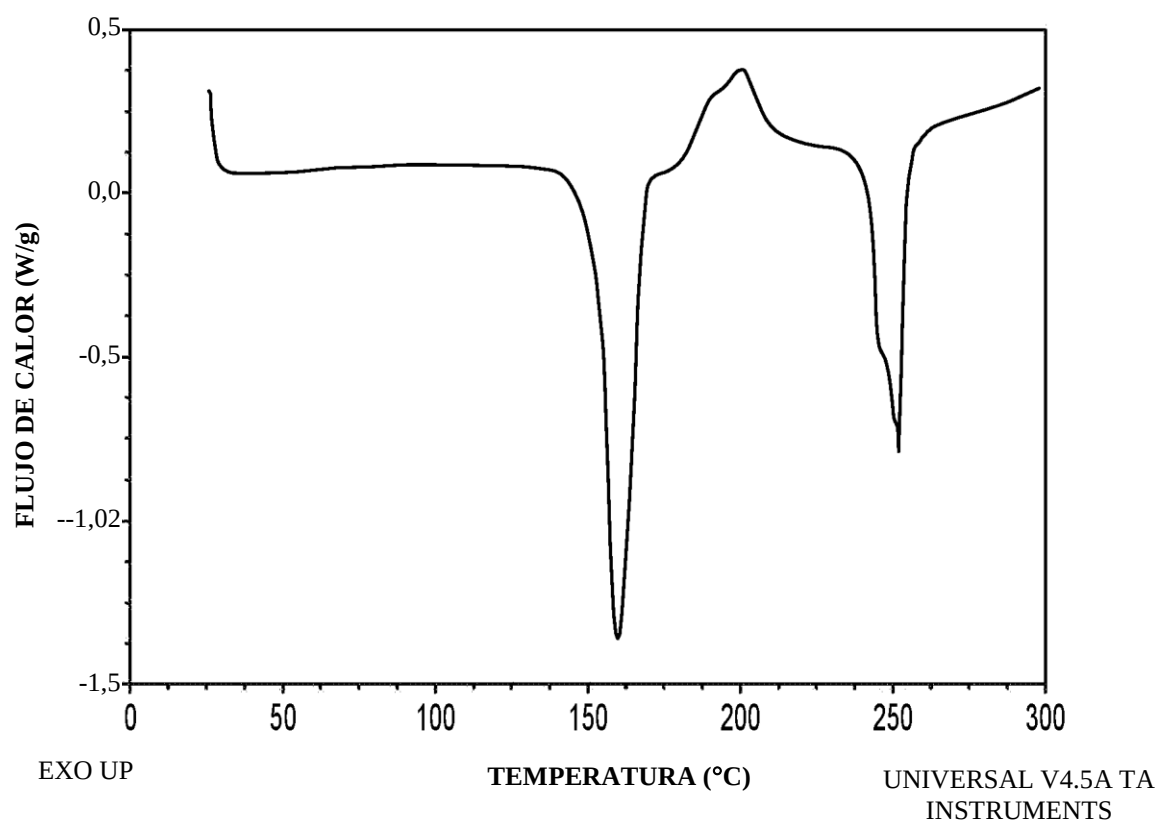
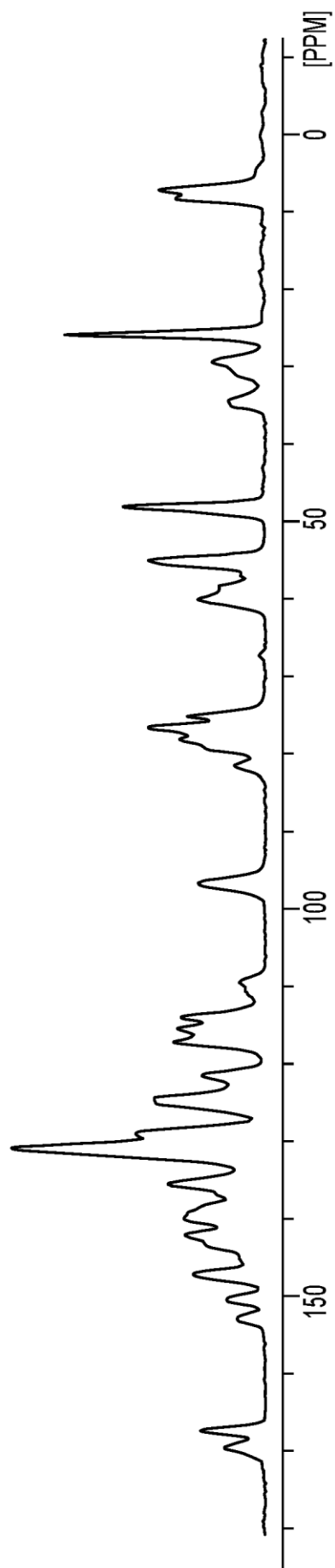
Figura 56

Figura 57

**Figura 58**

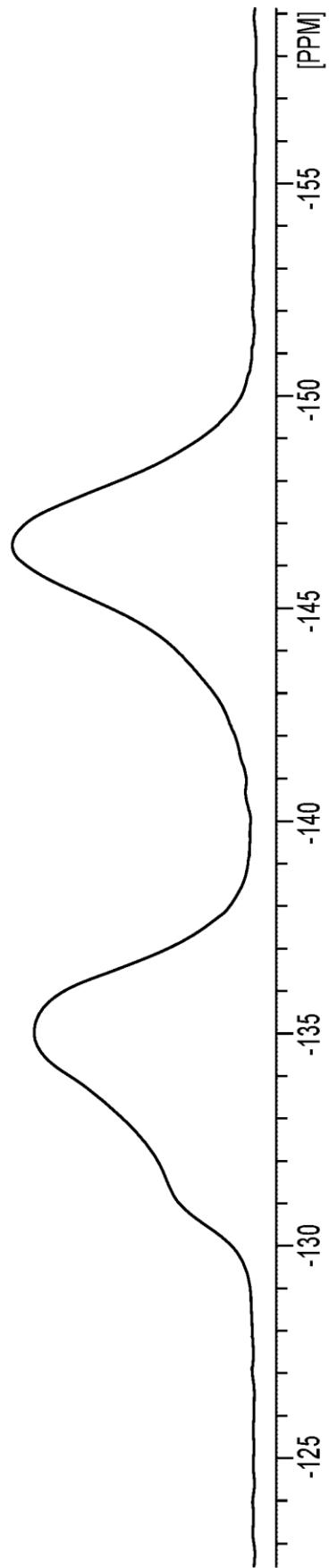
**Figure 59**

Figura 60

RECIENTOS

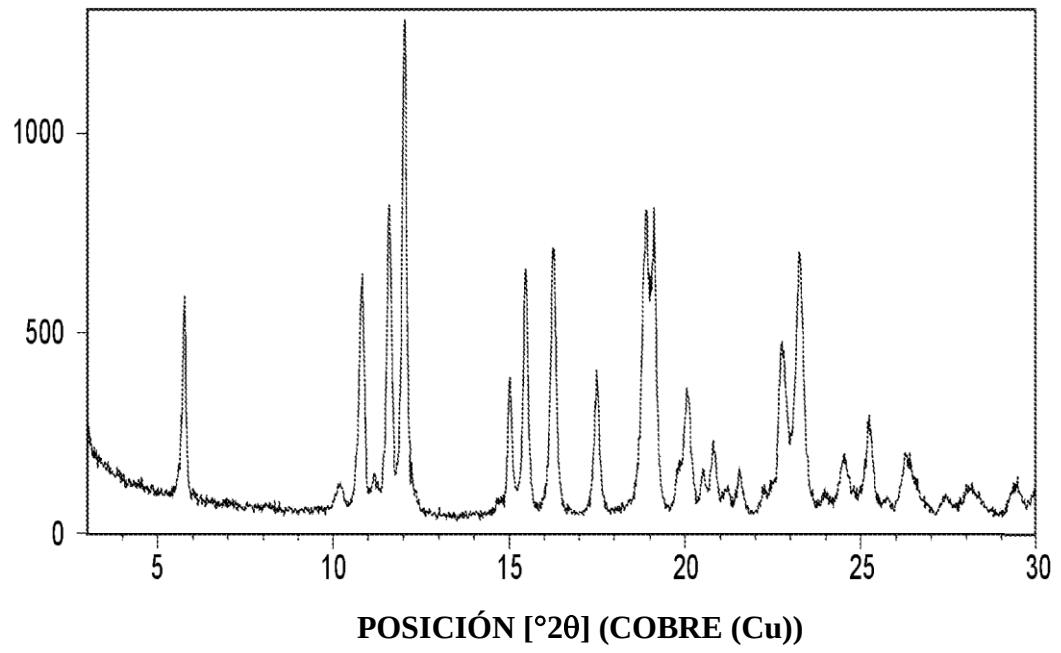


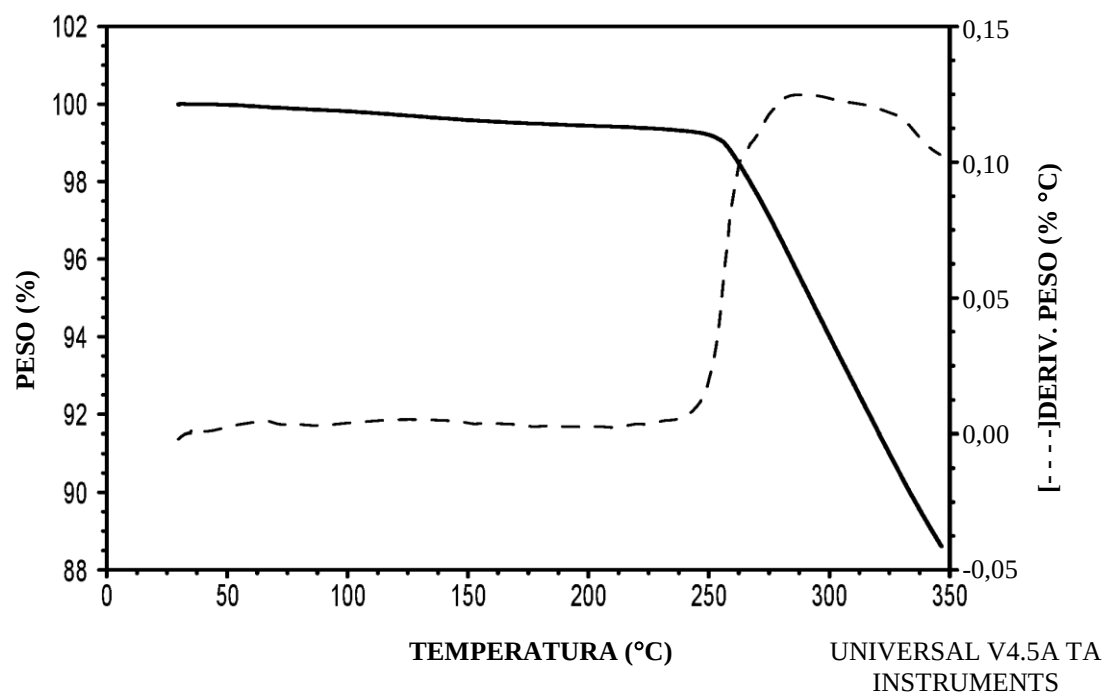
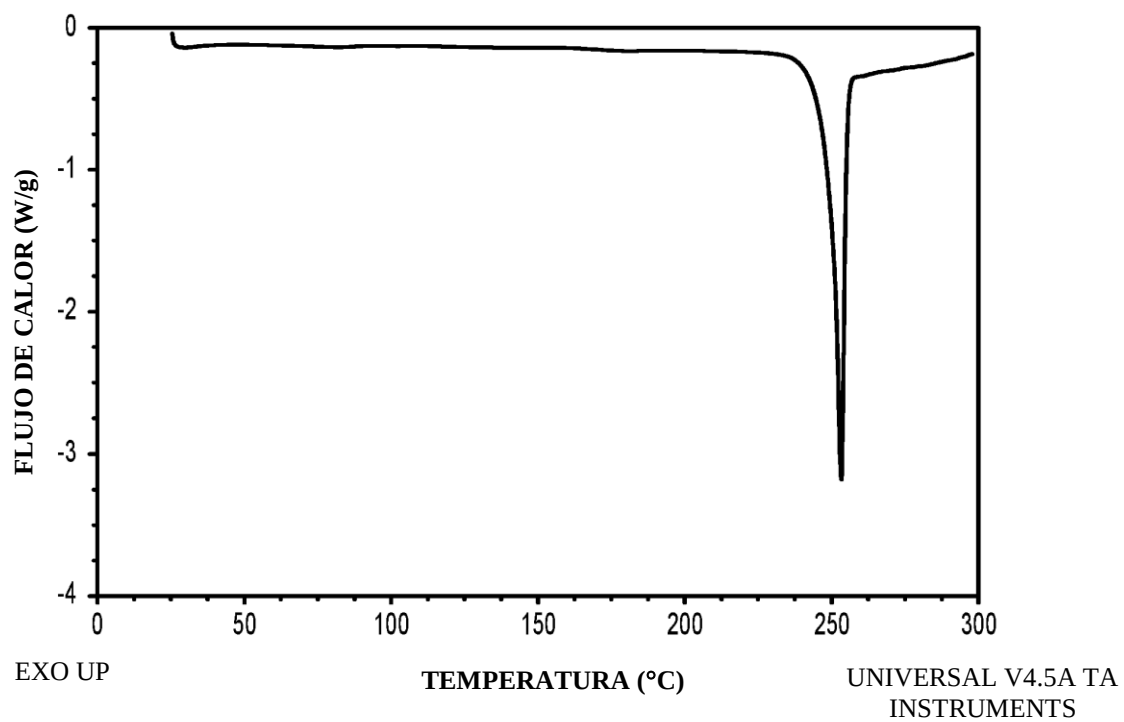
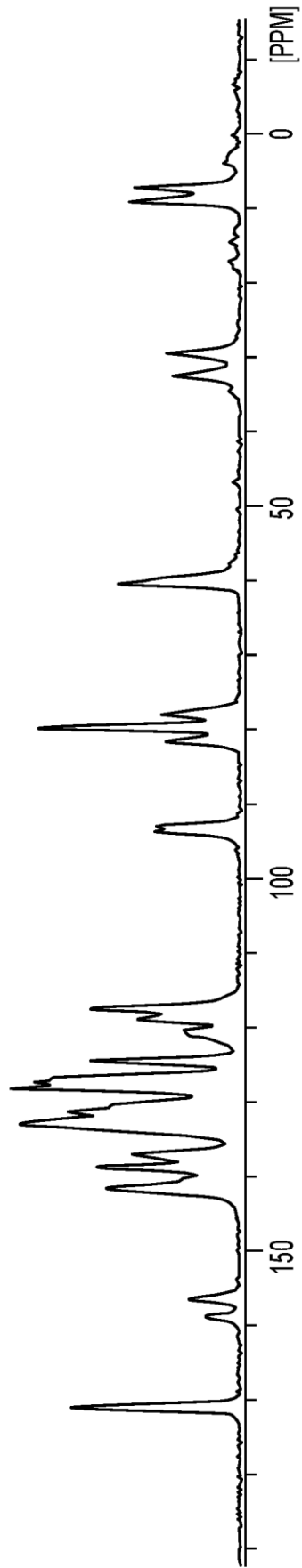
Figura 61

Figura 62

**Figure 63**

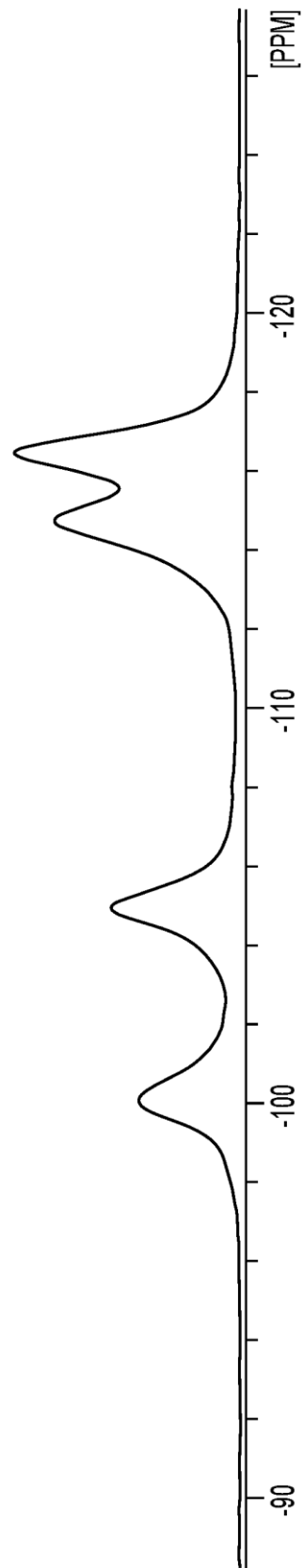
**Figura 64**

Figura 65

RECuentos

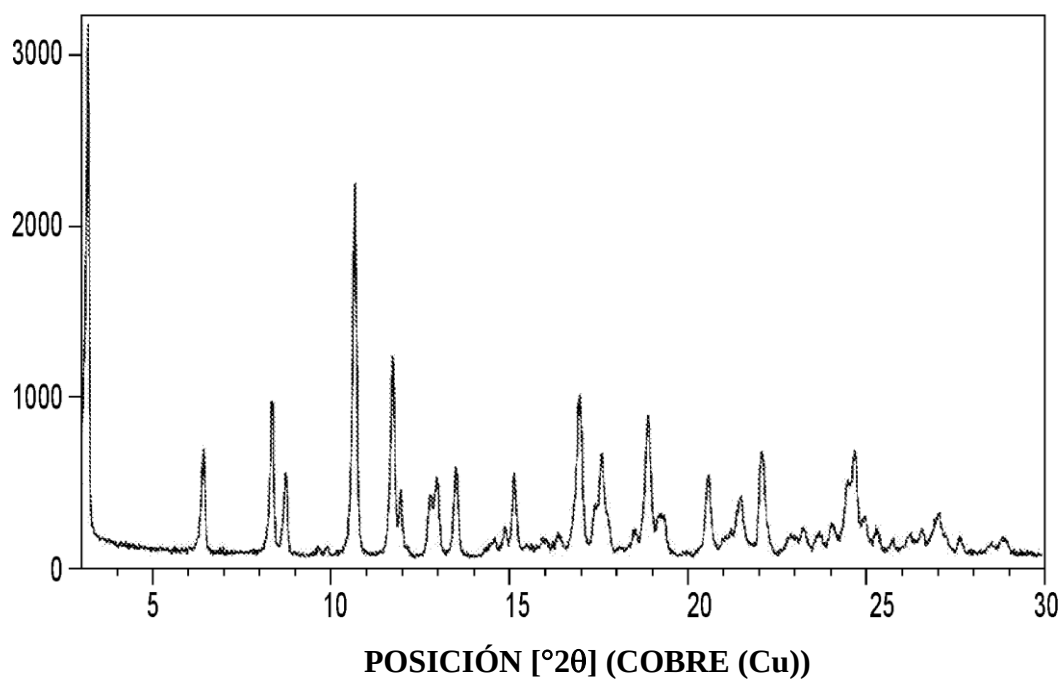


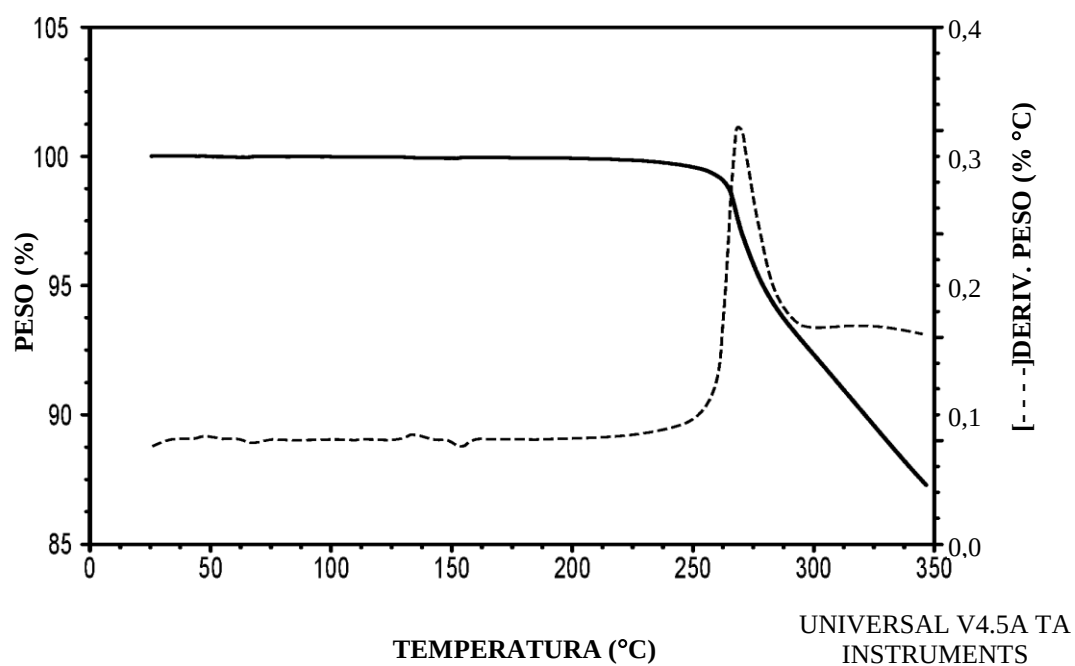
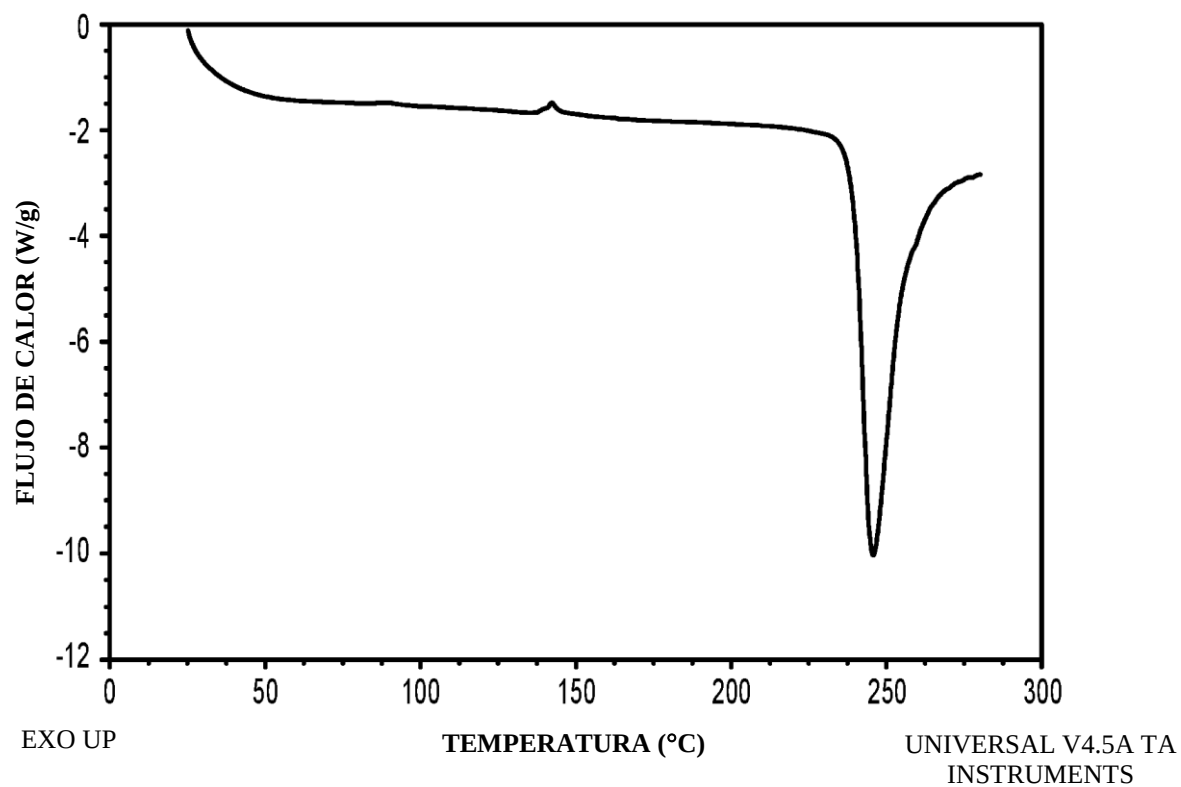
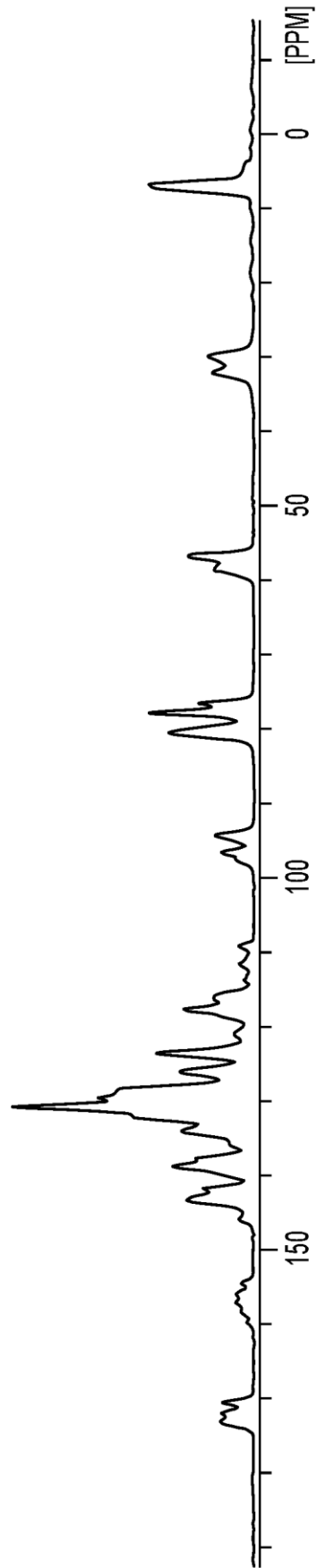
Figura 66

FIGURA 67

**FIGURA 68**

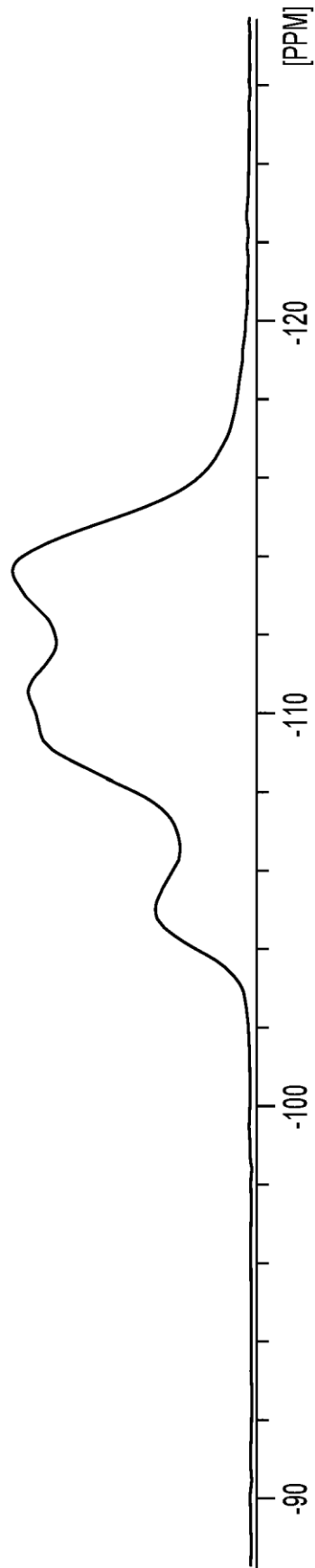
**Figura 69**

FIGURA 70

RECuentos

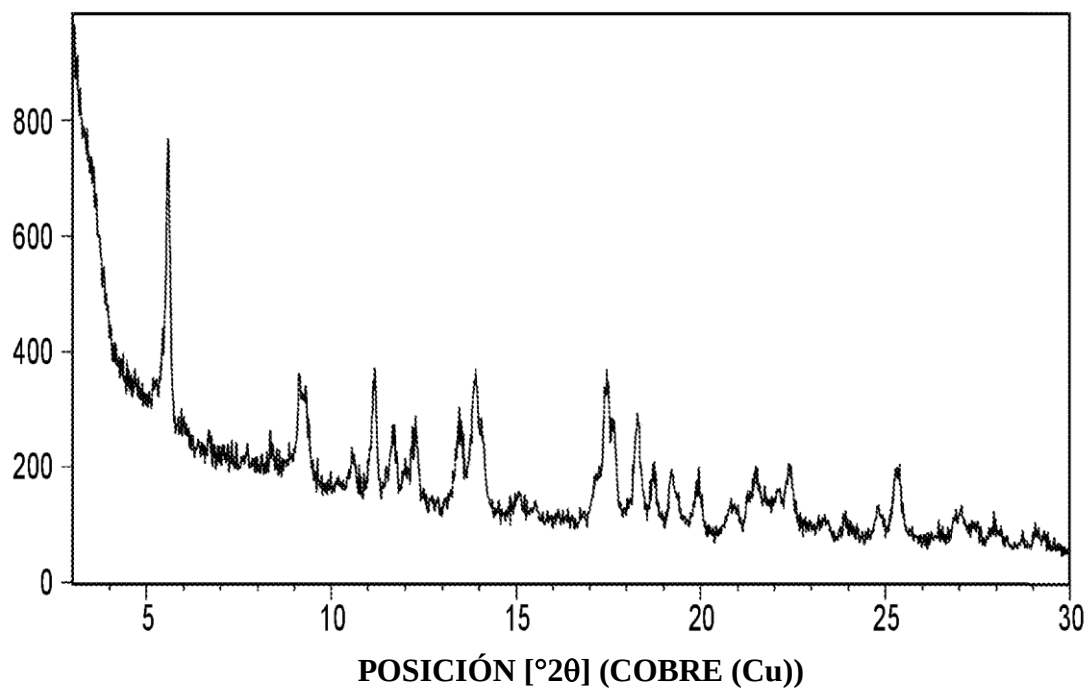


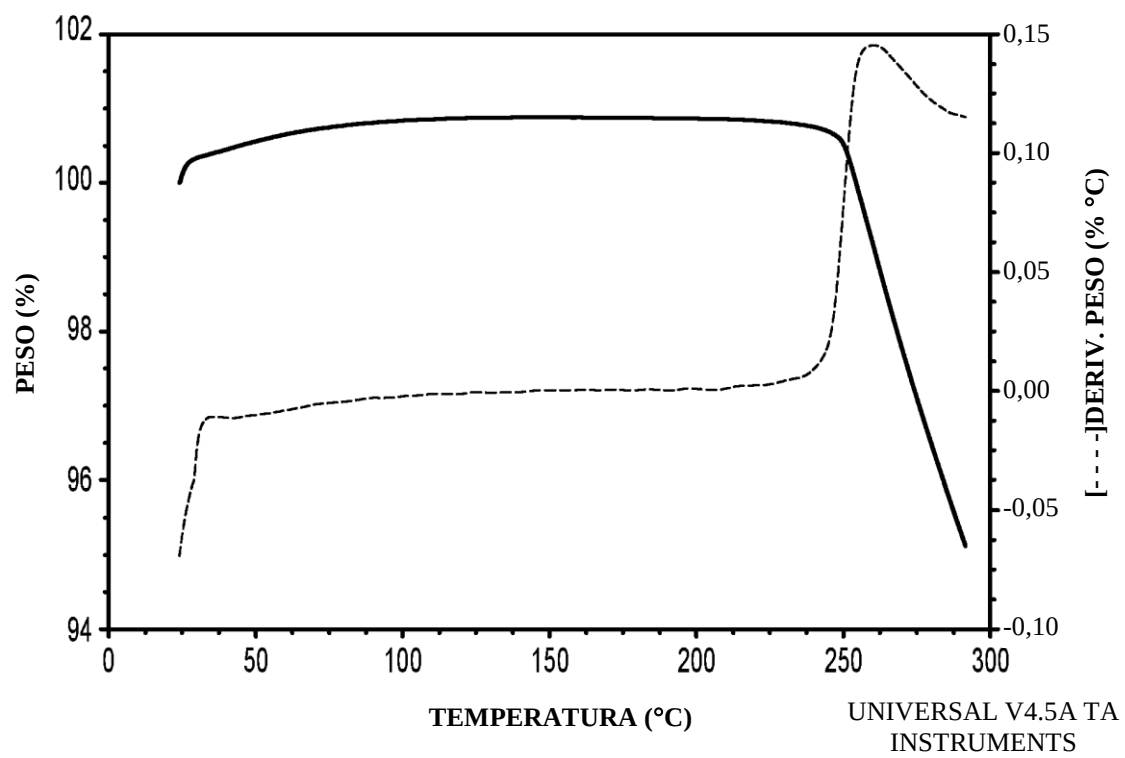
Figura 71

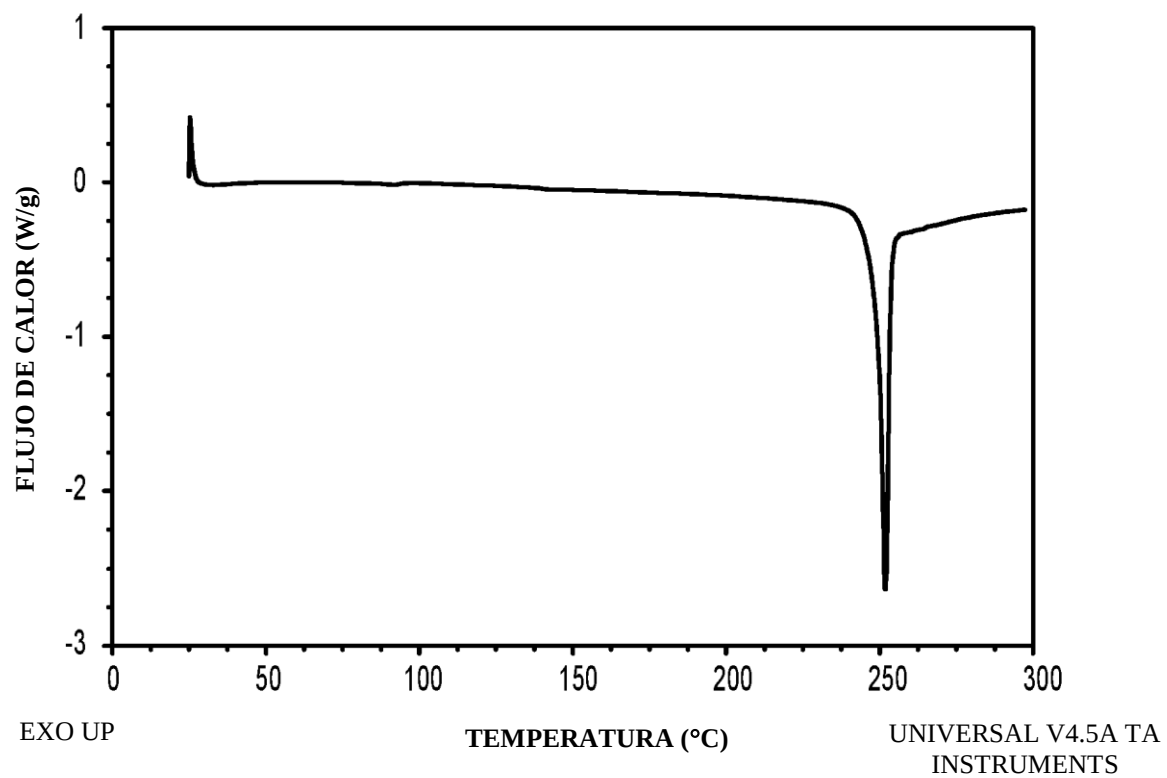
Figura 72

Figura 73

RECuentos

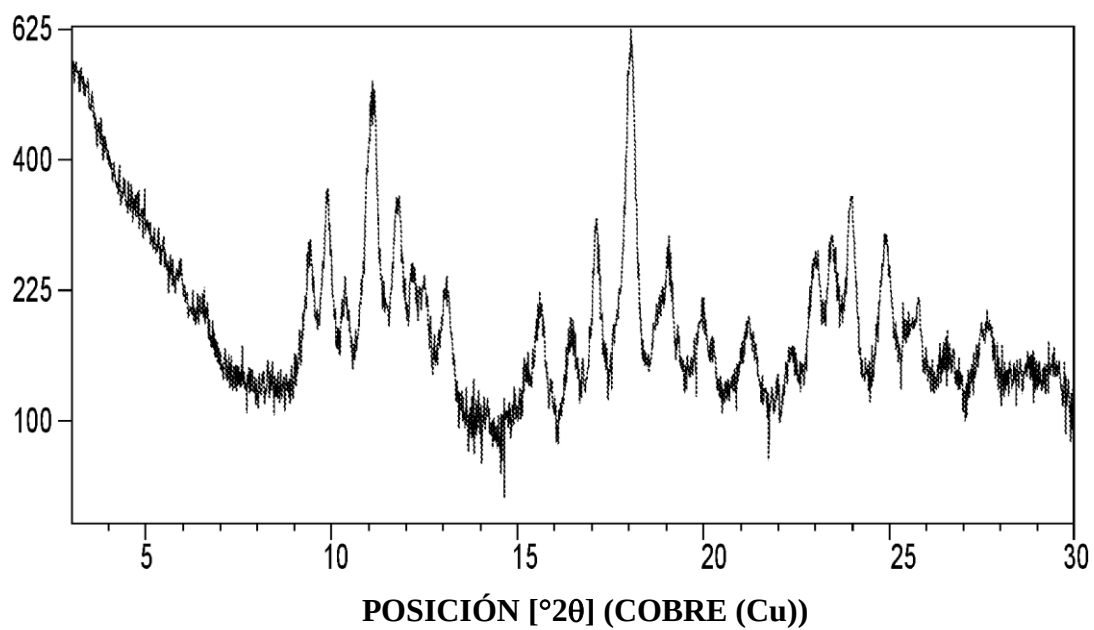


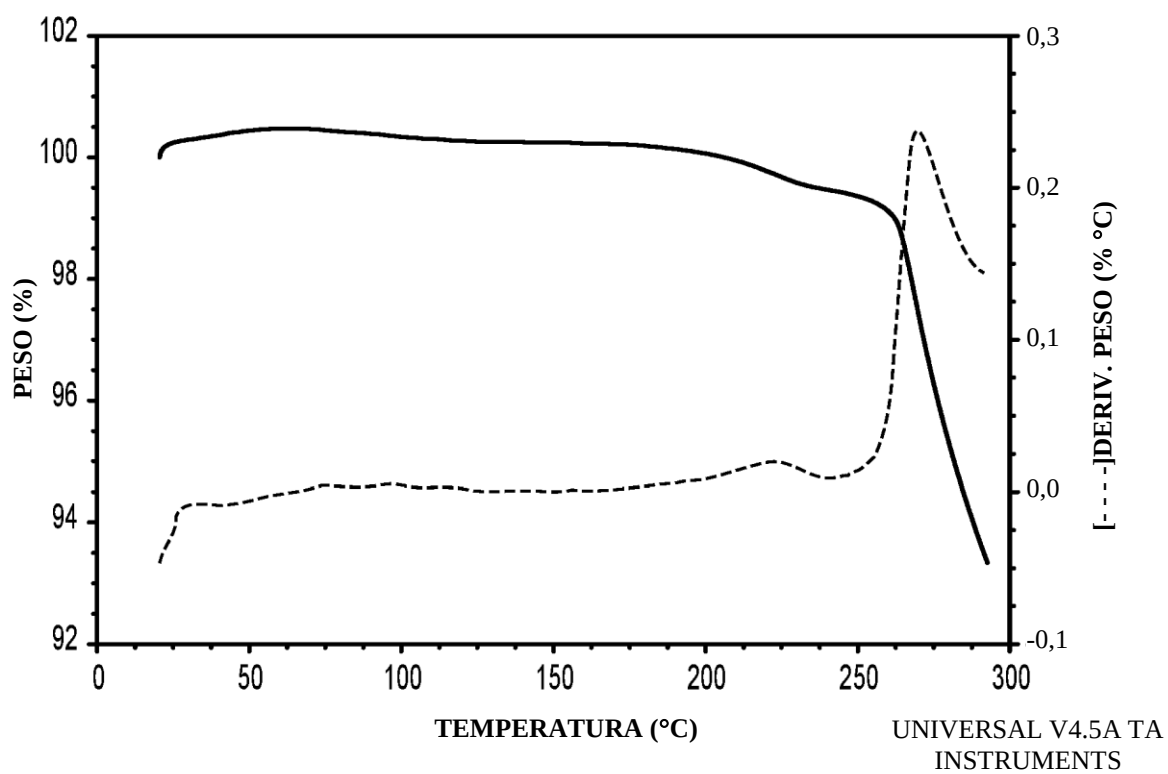
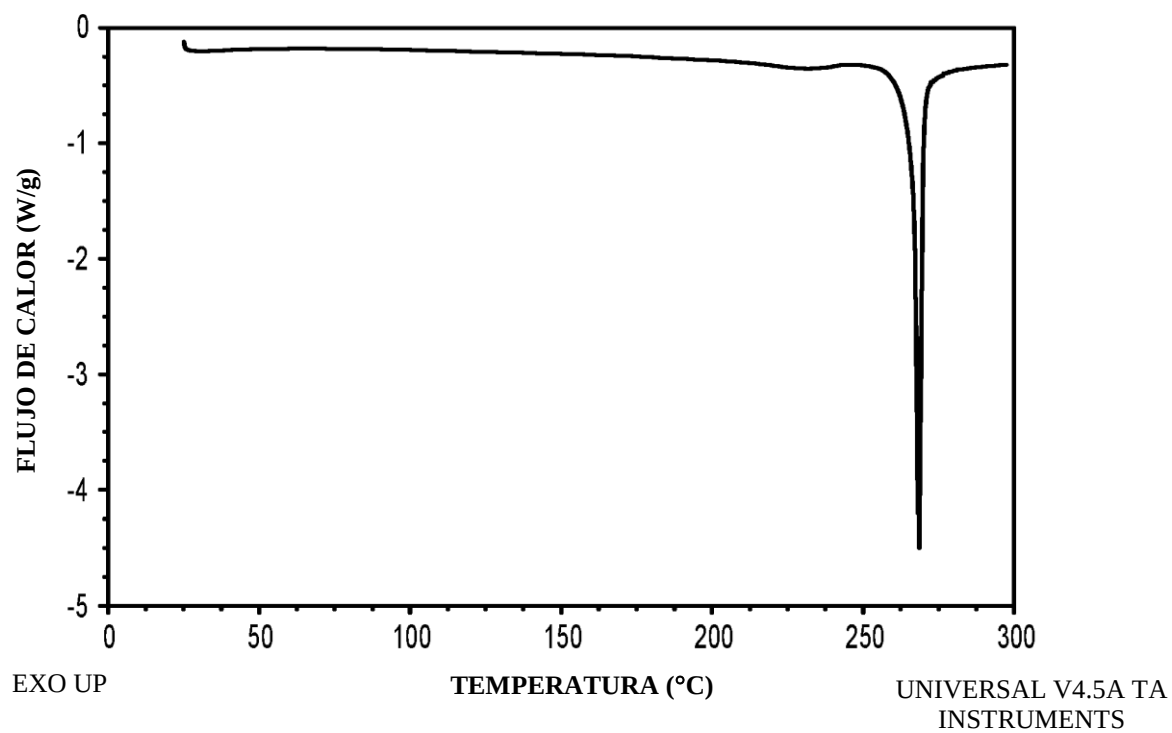
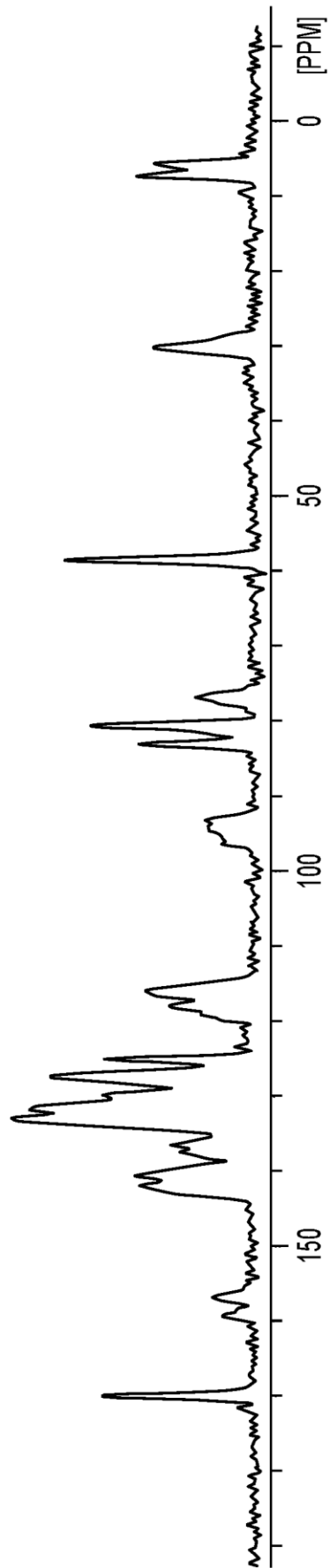
Figura 74

Figura 75

**Figure 76**

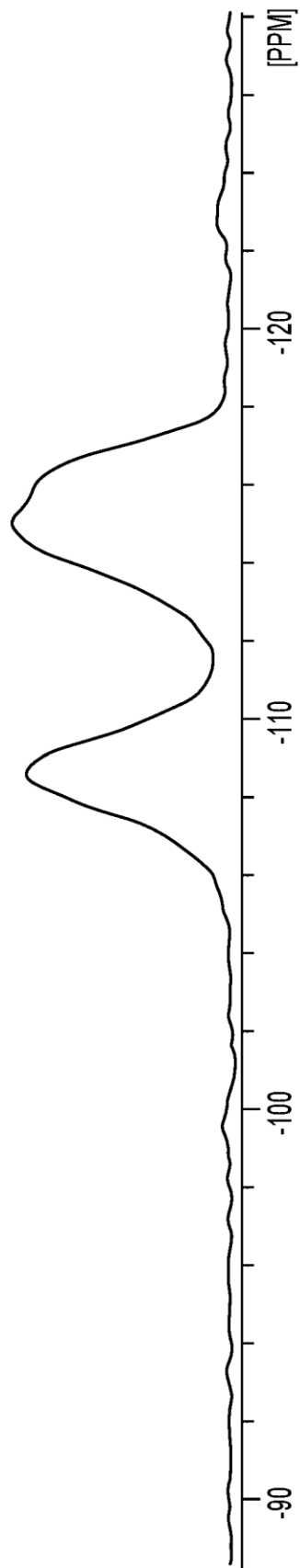


Figura 77

Figura 78

RECuentos

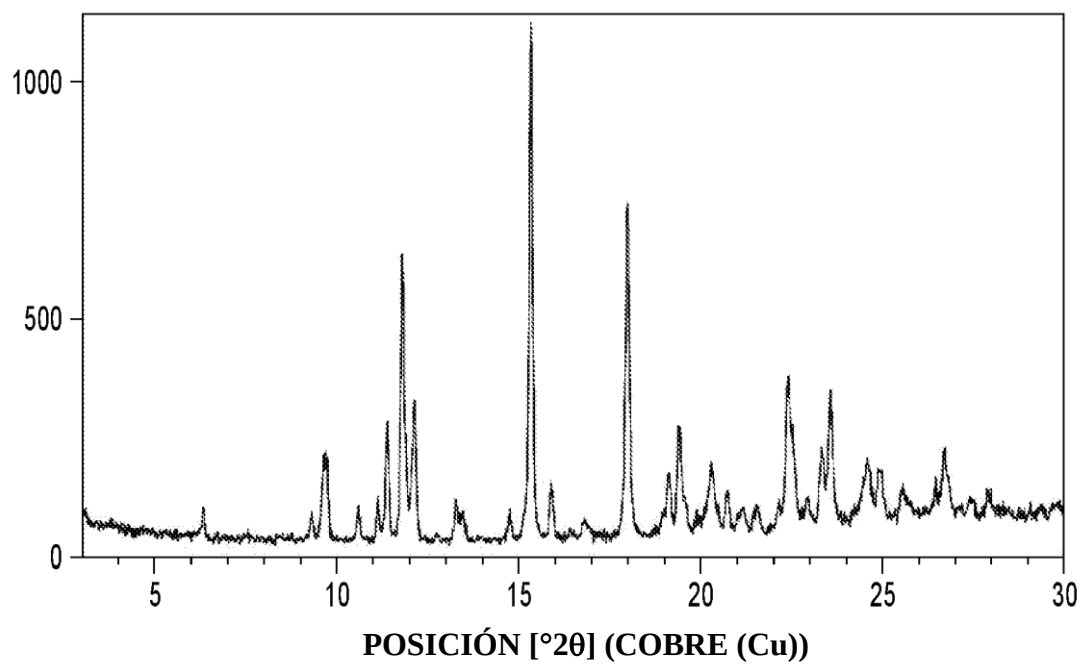


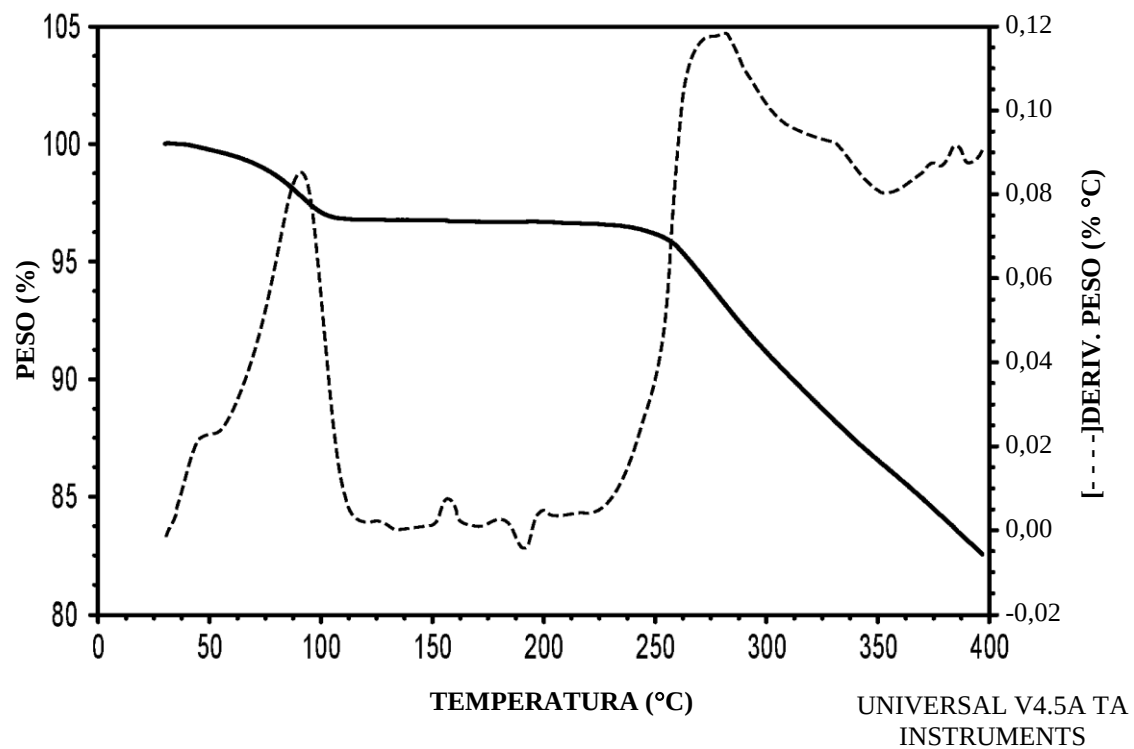
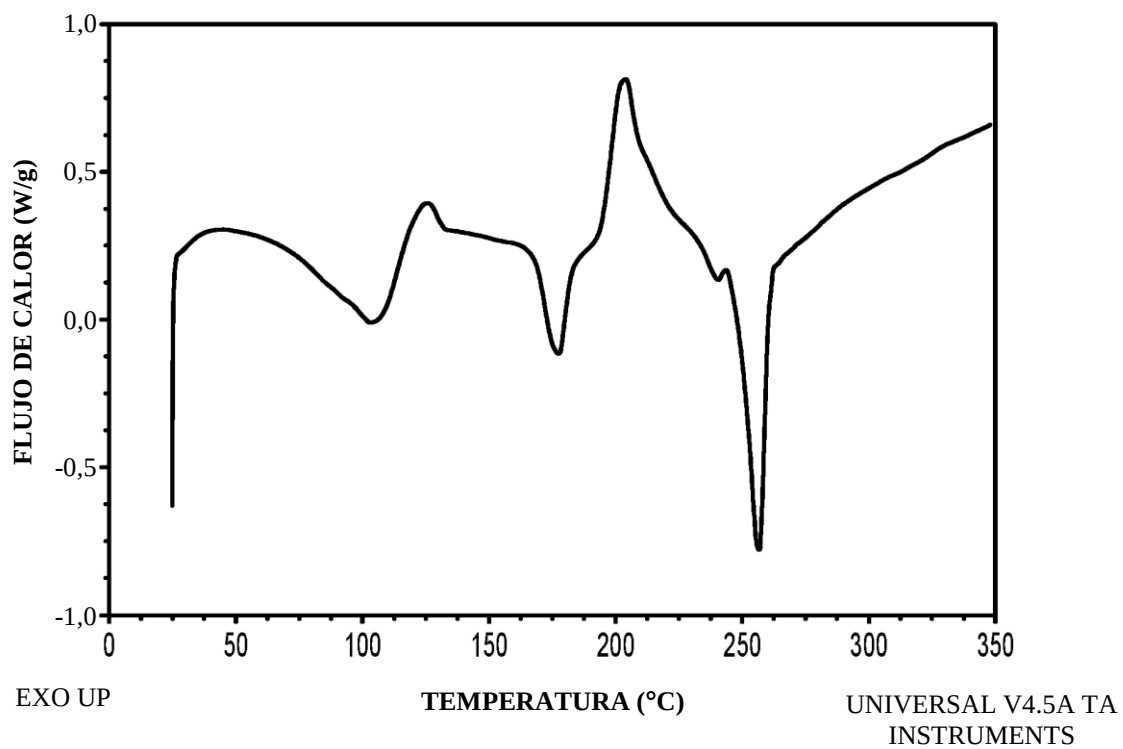
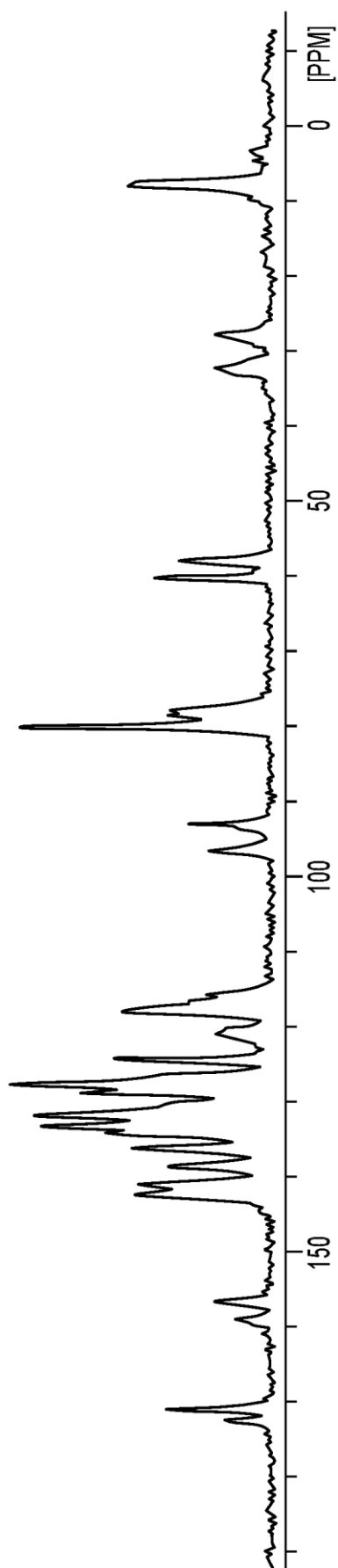
Figura 79

Figura 80

**Figura 81**

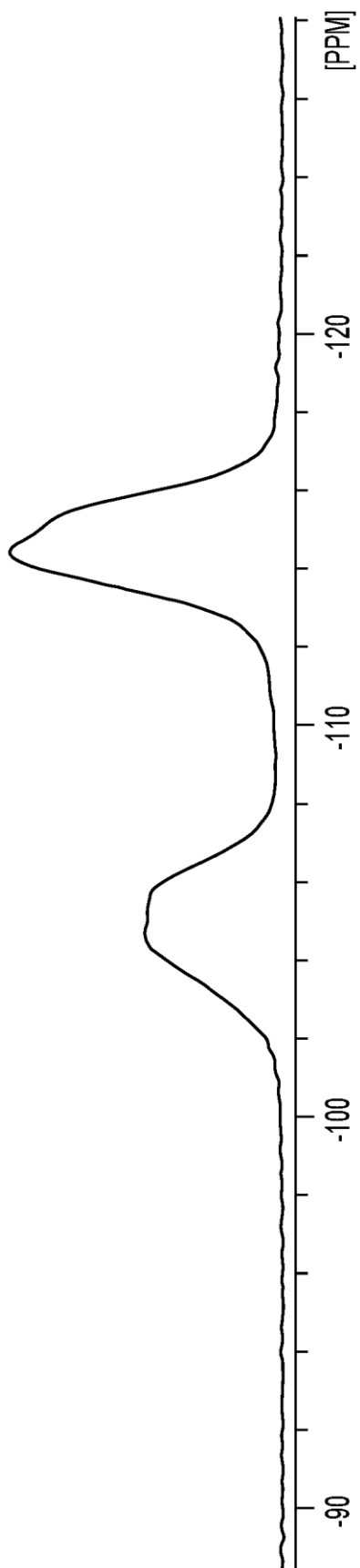
**Figura 82**

Figura 83

RECIENTOS

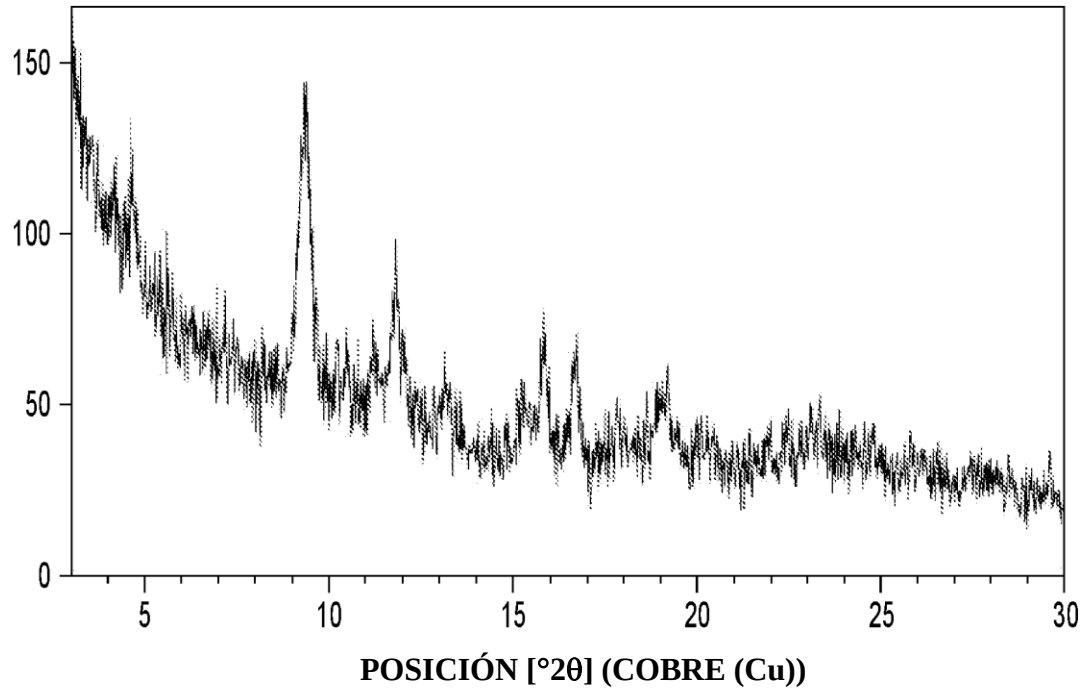


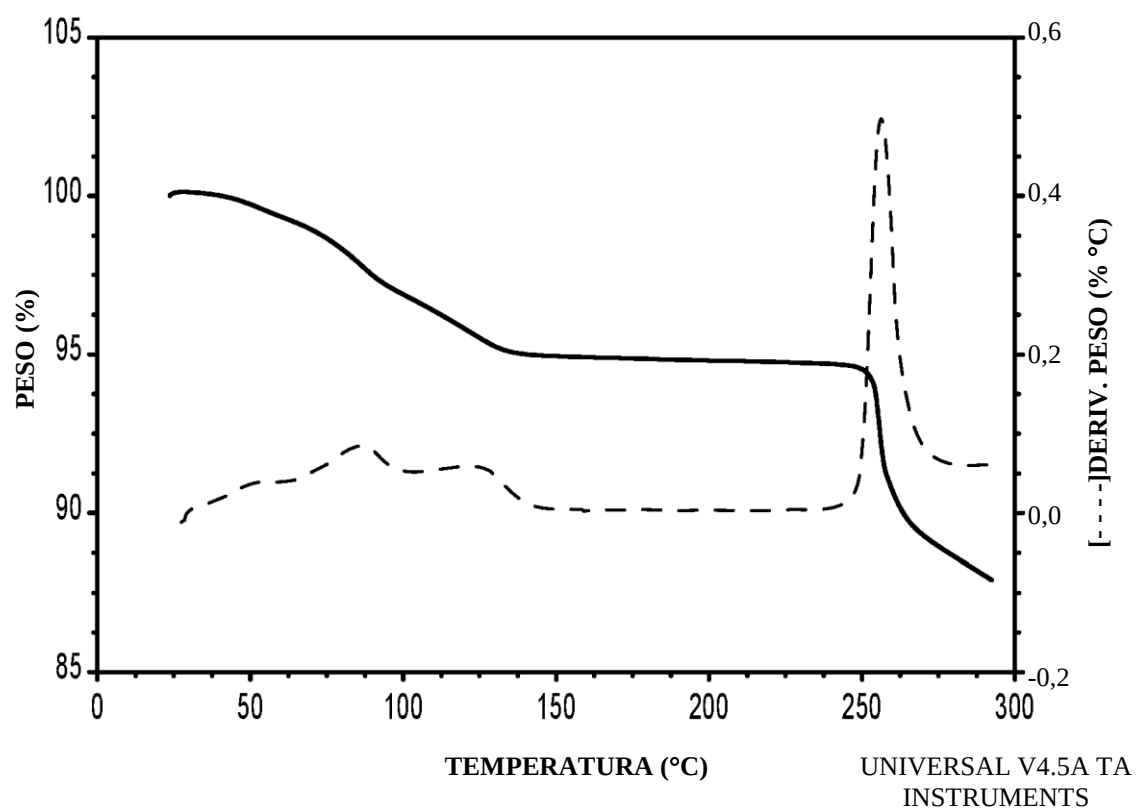
Figura 84

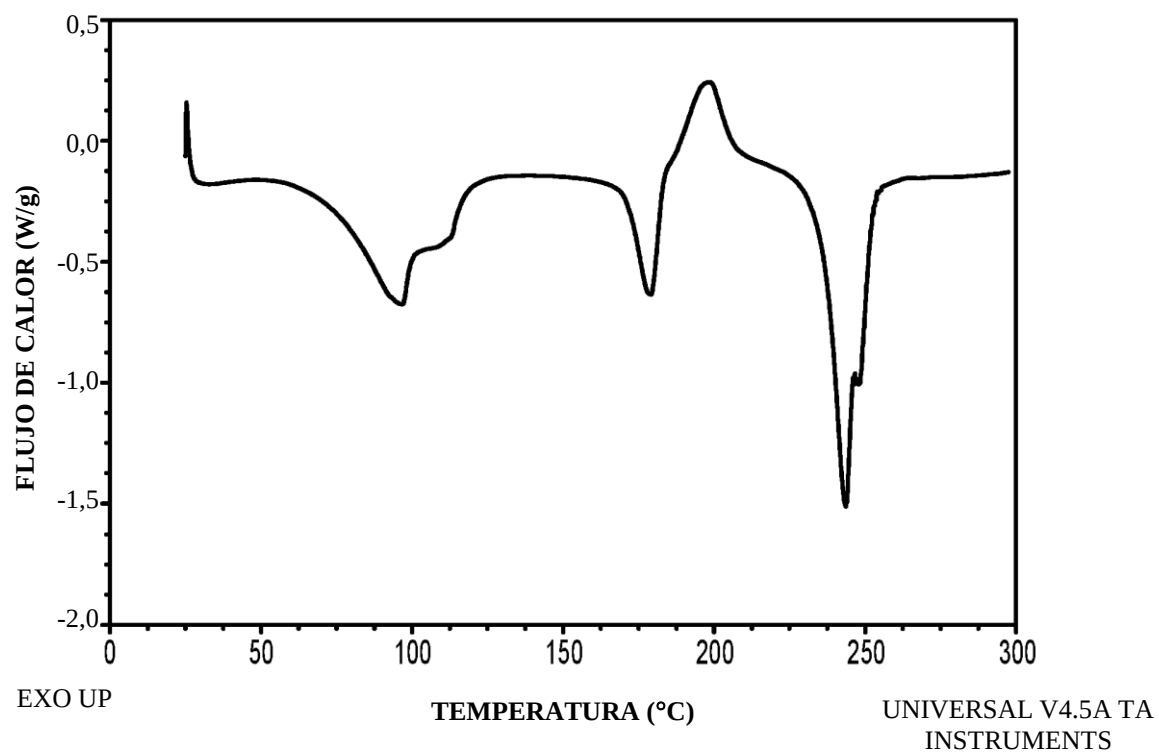
Figura 85

Figura 86

RECuentos

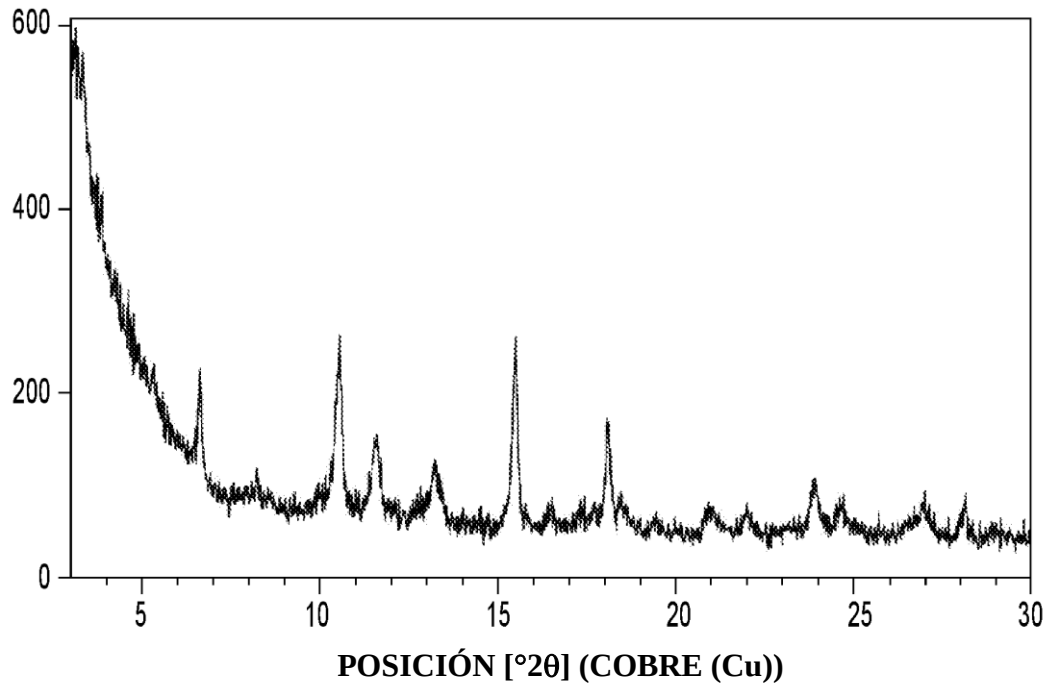


Figura 87