

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades cardiacas incluyen la insuficiencia cardiaca, la arritmia, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la valvulopatía y otras similares, y son enfermedades de alta mortalidad. En el tratamiento de las enfermedades cardiacas con un fármaco, los síntomas mejoran por el control de cada factor de riesgo y la terapia sintomática. Sin embargo, el grado de satisfacción con el tratamiento sigue siendo bajo, y en la actualidad no existe una terapia definitiva.

El complejo calcio-calmodulina se une a la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMK, por sus siglas en inglés) incluida en la proteína cinasa serina/treonina, y activa la cinasa. La familia CaMK incluye CaMKII, y existen cuatro isoformas (α , β , γ y δ) como CaMKII. La CaMKII α y la CaMKII β se expresan principalmente en el tejido cerebral, y la CaMKII γ y la CaMKII δ se expresan en muchos tejidos, incluido el corazón. La CaMKII se activa por la modificación de aminoácidos debida al estrés oxidativo o a la hiperglucemia, además de por la unión del complejo calcio-calmodulina. La CaMKII regula las funciones celulares mediante la fosforilación de un factor de transcripción que es un sustrato, una proteína que desempeña una función en la captación/excreción orgánica de Ca^{2+} , una proteína que regula la contracción y relajación de los músculos, un canal que regula una concentración intracelular de iones, y similares, debido a su activación cinasa.

Algunos documentos sugieren que la CaMKII desempeña un papel perjudicial en el progreso de las condiciones de enfermedad cardiaca. La expresión y la actividad de la CaMKII están aumentadas en el corazón de pacientes humanos o animales con insuficiencia cardíaca. En el ratón transgénico que sobreexpresa CaMKII δ en el corazón, se informa de la aparición de hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca. Por medio de estudios usando un inhibidor por un método farmacológico, y estudios usando una delección genética por un método genético, se reportan efectos protectores en la insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio y arritmia por una inhibición de la CaMKII y una sobreexpresión de la proteína inhibidora de la CaMKII en ratón. Para la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, se informa de la mejora de los efectos sobre las condiciones de la enfermedad por el inhibidor de CaMKII en el ratón silenciado de rianodina mutante (ratón $\text{RyR2}^{\text{R4496C}/-}$). Estos hallazgos sugieren la utilidad de los inhibidores de la CaMKII en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiacas como la insuficiencia cardiaca, la

hipertrofia cardiaca, el infarto de miocardio y la arritmia cardiaca.

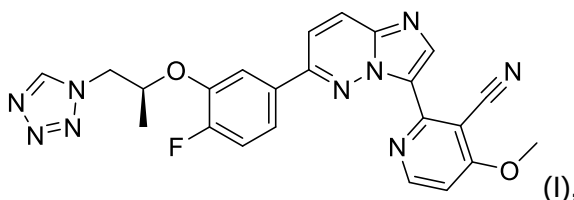
Recientemente, se ha sugerido la acción exacerbadora de la CaMKII sobre el crecimiento o la metástasis de cierto tipo de cáncer. Además, también está indicado el efecto terapéutico sobre la insuficiencia renal aguda, la hipertrofia intimal, la fibrosis hepática, el ictus, el dolor, la artritis reumatoide y similares por la inhibición de la CaMKII.

Sin embargo, los métodos genéticos solamente consiguen la deficiencia de la proteína o la sobreexpresión de la proteína inhibidora, y son diferentes de un mecanismo que inhibe temporalmente la actividad de la cinasa, y por lo tanto, no siempre se pueden esperar efectos por inhibidor de la cinasa. Además, los inhibidores de los que ya se ha informado no son adecuados para su aplicación como medicamento para un inhibidor selectivo de CaMKII, porque tienen una baja selectividad de cinasa para CaMKII, o no son adecuados para la administración oral o la administración crónica.

(S)-2-(6-(3-((1-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-il)oxi)-4-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-metoxinicotinonitrilo se ha descrito como el inhibidor de CaMKII Ejemplo 321 (IC₅₀ < 10 nM, por sus siglas en inglés) en la publicación de EE.UU. No. 20220098207 en las páginas 74 y 96.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende una forma cristalina como se describe en la presente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, un método de la presente divulgación es un método de preparación de la Forma C del compuesto de la Fórmula (I), que comprende: (a) calentar una

mezcla del compuesto de la Fórmula (I) y un disolvente que comprende acetona, agua, diclorometano o metiletilcetona, o una combinación de los mismos, y (b) enfriar la mezcla, preparando por lo mismo la Forma C del compuesto de la Fórmula (I).

En algunas modalidades, un método de la presente divulgación es un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición asociada a CaMKII, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina como se describe en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) para la Forma A del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 2 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) para la Forma A del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma B del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma C del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 5 muestra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés)/DSC de la Forma C del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 6 muestra una calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma C del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 7 muestra una sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) de la Forma C del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 8 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 11 muestra un TGA/DSC del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 12 muestra una calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I). El DSC se obtuvo calentando a 1 °C/min.

La FIGURA 13 muestra una sorción dinámica de vapor (DVS) del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para un cocrystal de ácido fumárico del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 16 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para una sal de clorhidrato del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para una sal de metanosulfonato del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 18 muestra un TGA/DSC de una sal de metanosulfonato del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 19 muestra una calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una sal de metanosulfonato del compuesto de la Fórmula (I).

La FIGURA 20 muestra una sorción dinámica de vapor (DVS) de una sal de metanosulfonato del compuesto de la Fórmula (I).

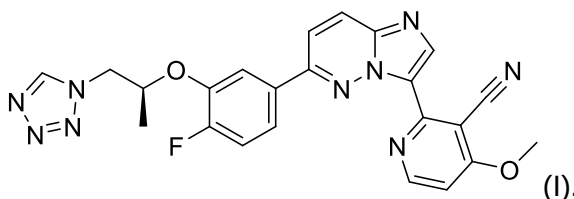
La FIGURA 21 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para un cocrystal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. General

El compuesto (S)-2-(6-(3-((1-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-il)oxi)-4-fluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-metoxinicotinonitrilo (Fórmula I) es un inhibidor

selectivo y potente de la proteína cinasa II (CaMKII) dependiente de calcio-calmodulina (CaM, por sus siglas en inglés):



La presente invención resulta en los resultados inesperados de las formas sólidas de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ventajas atribuidas a las formas como se describen en la presente, y procesos para hacer las formas sólidas. Los materiales cristalinos pueden ser más estables física y químicamente. La estabilidad superior del material cristalino puede hacerlo más adecuado para usarlo en la forma de dosificación final, ya que el periodo de validez del producto está directamente correlacionado con la estabilidad. Un paso de cristalización en el procesamiento de API (por sus siglas en inglés) también significa una oportunidad para mejorar la pureza del fármaco rechazando las impurezas en el disolvente de procesamiento.

II. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica.

“Aproximadamente” cuando se refiere a un valor incluye el valor declarado +/- 10 % del valor declarado. Por ejemplo, aproximadamente 50 % incluye un rango de 45 % a 55 %, mientras que aproximadamente 20 equivalentes molares incluye un rango de 18 a 22 equivalentes molares. Por consiguiente, al referirse a un rango, “aproximadamente” se refiere a cada uno de los valores declarados +/- 10 % del valor declarado de cada extremo del rango. Por ejemplo, una relación de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 (peso/peso) incluye un rango de 0,9 a 3,3.

Una “forma cristalina de la divulgación” incluye formas cristalinas descritas en la presente, por ejemplo, una forma cristalina de la divulgación incluye formas cristalinas de la Fórmula (I) o una sal o cocrystal farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyendo las formas cristalinas de los Ejemplos.

Un “solvato” se refiere a un complejo formado por la combinación de la forma cristalina

de Fórmula I y un disolvente.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante comprendido en la técnica. En algunas modalidades, un excipiente farmacéuticamente aceptable ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) como aceptable para usar en seres humanos o animales domésticos.

Un “tratamiento” o “tratar” como se usa en la presente se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. A efectos de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención del empeoramiento de un síntoma asociado a una enfermedad o condición. En algunas modalidades, “tratamiento” o “tratar” incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o condición (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o condición, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o condición); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o condición (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o condición, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o condición); y c) aliviar la enfermedad o condición, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos, mejorando el estado de la enfermedad, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia.

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva variará en función del sujeto tratado, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la condición de la enfermedad, la forma de administración y similares, que pueden determinarse fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica.

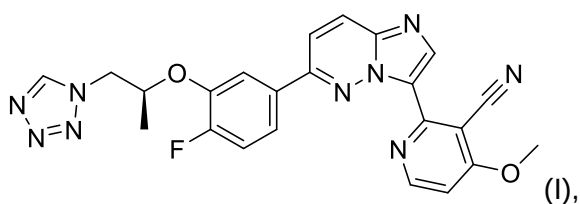
“Administrar” se refiere a la administración oral, la administración como supositorio, el contacto tópico, la administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, la administración intratecal o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, al sujeto. La administración puede llevarse a cabo de acuerdo con un programa que especifique la frecuencia de administración, la dosis de administración y otros factores.

Un “sujeto” se refiere a animales tales como mamíferos, que incluye, pero no se limita a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En algunas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, el sujeto es un paciente.

Una “enfermedad” o “condición” se refieren a un estado de ser o de salud de un sujeto susceptible de ser tratado con una forma cristalina, composición farmacéutica o método proporcionado en la presente.

III. Formas cristalinas

La presente divulgación describe, entre otras cosas, una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es superior en una propiedad física y/o química en comparación con una forma no cristalina del compuesto. Los materiales cristalinos pueden ser más estables física y químicamente. Una estabilidad superior de un material cristalino puede hacerlo más adecuado para ser usado en la forma de dosificación final, ya que el periodo de validez del producto está directamente correlacionado con la estabilidad. Un paso de cristalización en el proceso del principio activo también significa una oportunidad para mejorar la pureza del fármaco rechazando las impurezas en el disolvente del proceso.

Por consiguiente, en algunas modalidades, una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es estable en condiciones de almacenamiento prolongado, por ejemplo, más de 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años o más. En algunas modalidades, las condiciones de almacenamiento prolongado comprenden el almacenamiento a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa (RH, por sus siglas en inglés) de aproximadamente 60 %. En algunas modalidades, las condiciones de almacenamiento prolongado comprenden el almacenamiento a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75 % de humedad relativa (RH). En algunas modalidades, una forma

cristalina del compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una pureza de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, por ejemplo, una pureza mayor a aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 %, aproximadamente 99,99 %.

En algunas modalidades, una forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es superior en cinética *in vivo* (por ejemplo, vida media del fármaco en plasma, transferibilidad intracerebral, estabilidad metabólica) y/o muestra baja toxicidad (por ejemplo, superior como medicamento en términos de hepatotoxicidad/hepatotoxicidad, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, citotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad, etc.; especialmente hepatotoxicidad/hepatotoxicidad) en comparación con una forma no cristalina del compuesto.

En algunas modalidades, la forma cristalina es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal reconocida en la técnica. Por ejemplo, en algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una descrita en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 23^o edición, Adejare, A., ed. *Academic Press*: Londres, 2020. En algunas modalidades, resulta una sal del compuesto de la Fórmula (I) si el compuesto de la Fórmula (I) y un ácido tienen un ΔpK_a (pK_a (ácido conjugado de la base) - pK_a (ácido)) > 1 , de modo tal que una transferencia sustancial de protones resulta en la ionización y formación de la sal. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) y un ácido tienen un ΔpK_a (pK_a (ácido conjugado de la base) - pK_a (ácido)) > 1 .

En algunas modalidades, la forma cristalina es la forma en donde la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato, bromhidrato, sulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, canforosulfonato, besilato, tosilato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-disulfonato o etano-1,2-disulfonato.

En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal del compuesto de la Fórmula (I). Como se entiende generalmente en la técnica, los cocrystal pueden distinguirse de las sales porque, a diferencia de éstas, los componentes que coexisten en la red de cocrystal con una estequiometría definida interactúan de forma no iónica. Ver, por ejemplo, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for

Drug Evaluation and Research. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry, febrero de 2018. En algunas modalidades, en el cocrystal, el segundo componente de la red, el coformador, no es un disolvente. En algunas modalidades, el coformador es no volátil. En algunas modalidades, se forma un cocrystal del compuesto de la Fórmula (I) si el compuesto de la Fórmula (I) y el coformador tienen un ΔpK_a (pK_a (ácido conjugado de la base) - pK_a (ácido)) < 1. En algunas modalidades, el cocrystal es un cocrystal de ácido tartárico, ácido fumárico o ácido fosfórico.

En algunas modalidades, la forma cristalina es una base libre del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la forma cristalina es anhidra.

Forma A

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma A. En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 4,7, 16,1 y 26,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $CuK_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 4,7, 16,1, 17,2 y 26,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $CuK_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 4,7, 13,1, 16,1, 17,2 y 26,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $CuK_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 1, en donde el XRPD se realiza usando radiación $CuK_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 1, en donde el XRPD se realiza usando radiación $CuK_{\alpha 1}$.

En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene una endoterma a aproximadamente 187 °C. En algunas modalidades, la Forma A se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 2.

Forma B

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma B. En algunas modalidades, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que

comprende picos a 16,1, 16,9 y 26,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 2, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 3, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Forma C

En algunas modalidades, la forma cristalina es la Forma C. En algunas modalidades, la forma cristalina es anhidra. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 14,4, 22,2 y 25,2 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 14,4, 16,3, 22,2 y 25,2 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 14,4, 16,3, 22,2, 25,2 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 14,4, 16,3, 22,2, 24,3, 25,2 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 8,6, 14,4, 16,3, 22,2, 24,3, 25,2 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 8,6, 9,7, 14,4, 16,3, 22,2, 24,3, 25,2 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 7,8, 8,6, 9,7, 14,4, 16,3, 22,2, 24,3, 25,2 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 7,8, 8,1, 8,6, 9,7, 12,7, 14,4, 16,3, 22,2, 25,2 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 7,8, 8,6, 9,7, 12,7, 14,4, 16,3, 22,2, 24,3, 25,2, 26,1, 26,4 y 27,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 3, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 4, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 5.

En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 184 °C. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 6.

En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por un gráfico de absorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 7.

En algunas modalidades, la Forma C del compuesto de la Fórmula (I) es estable en condiciones de almacenamiento prolongado, por ejemplo, más de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, o más. En algunas modalidades, las condiciones de almacenamiento prolongado comprenden el almacenamiento a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa (RH) de aproximadamente 60 %. En algunas modalidades, las condiciones de almacenamiento prolongado comprenden el almacenamiento a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75 % de humedad relativa (RH). En algunas modalidades, la Forma C del compuesto de la Fórmula (I) tiene una pureza de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, por ejemplo, mayor a aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 %, aproximadamente 99,99 % de pureza.

Cocristales de ácido tartárico

En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal de ácido tartárico. En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal de ácido L-tartárico. En algunas

modalidades, la forma cristalina es un cocrystal que tiene una relación de aproximadamente 1:1 entre el compuesto de la Fórmula (I) y el ácido L-tartárico. En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal que tiene una relación de aproximadamente 1:1:1 del compuesto de la Fórmula (I), ácido L-tartárico y agua.

Forma 5 del ácido tartárico

En algunas modalidades, la forma cristalina es el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 5,8, 8,5 y 13,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 5,8, 8,5, 13,5 y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 5,8, 8,5, 13,5, 25,1 y 27,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 5,8, 8,5, 13,5, 17,0, 25,1 y 27,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 5,8, 8,5, 13,5, 17,0, 19,6, 25,1 y 27,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 9, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 8, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Forma 1 del ácido tartárico

En algunas modalidades, la forma cristalina es el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 25,5, 28,1 y 29,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se caracteriza

por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 25,5, 28,1, 29,1 y 31,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 25,5, 26,1, 28,1, 29,1 y 31,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 23,2, 25,5, 26,1, 28,1, 29,1 y 31,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 4,7, 23,2, 25,5, 26,1, 26,9, 28,1, 29,1 y 31,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma B del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 4, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 9, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Forma 2 del ácido tartárico

En algunas modalidades, la forma cristalina del compuesto de la Fórmula (I) es el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico. En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal que tiene una relación de aproximadamente 1:1 entre el compuesto de la Fórmula (I) y el ácido L-tartárico. En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal que tiene una relación de aproximadamente 1:1:1 del compuesto de la Fórmula (I), ácido L-tartárico y agua.

En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 17,9 y 23,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 17,9, 23,6 y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 12,5, 17,9, 23,6 y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas

modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 12,5, 15,0, 17,9, 23,6 y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 12,5, 15,0, 17,9, 21,7, 23,6 y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 8,0, 9,9, 12,5, 15,0, 17,9, 23,6 y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,3, 8,0, 9,9, 12,5, 15,0, 17,9, 21,7, 23,6, y 25,1 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 5, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 10, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 11.

En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 158 °C. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 12.

En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por una absorción dinámica de vapor (DVS) parcela sustancialmente como se muestra en la FIGURA 13.

En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I) es estable en condiciones de almacenamiento prolongado, por ejemplo, más de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 2 años, aproximadamente 3 años, o más. En

algunas modalidades, las condiciones de almacenamiento prolongado comprenden el almacenamiento a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa (RH) de aproximadamente 60 %. En algunas modalidades, las condiciones de almacenamiento prolongado comprenden el almacenamiento a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75 % de humedad relativa (RH). En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico del compuesto de la Fórmula (I) tiene una pureza de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, por ejemplo, una pureza mayor a aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 %, aproximadamente 99,99 %.

Forma 3 del ácido tartárico

En algunas modalidades, la forma cristalina es el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,4, 16,4 y 24,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,4, 15,2, 16,4 y 24,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,4, 15,2, 16,4, 23,0 y 24,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,4, 12,6, 15,2, 16,4, 23,0 y 24,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,4, 10,1, 12,6, 15,2, 16,4, 23,0 y 24,6 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 8, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 14, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Cocrystal de ácido fumárico

En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal de ácido fumárico. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 14,5, 24,7 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 7,1, 14,5, 24,7 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 7,1, 14,2, 14,5, 24,7 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,5, 7,1, 14,2, 14,5, 24,7 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,5, 7,1, 14,2, 14,5, 23,9, 24,7 y 25,3 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 10, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fumárico se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 15, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Sal de clorhidrato

En algunas modalidades, la forma cristalina es un clorhidrato. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 12,7, 16,9 y 24,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 12,7, 16,9, 21,2 y 24,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 12,7, 16,9, 21,2, 22,8 y 24,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo

(XRPD) que comprende picos a 4,1, 12,7, 16,9, 21,2, 22,8 y 24,0 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 4,1, 12,7, 16,9, 21,2, 22,8, 24,0 y 26,7 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 11, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 16, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

Sal de metanosulfonato

En algunas modalidades, la forma cristalina es un metanosulfonato. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 16,5, 21,4 y 24,4 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,5, 21,4 y 24,4 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,5, 17,6, 21,4 y 24,4 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,5, 17,6, 21,4, 21,6 y 24,4 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,5, 17,6, 20,3, 21,4, 21,6 y 24,4 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 12, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$. En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 17, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 18.

En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 19.

En algunas modalidades, el metanosulfonato se caracteriza por un gráfico de sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 20.

Cocrystal de ácido fosfórico

En algunas modalidades, la forma cristalina es un cocrystal de ácido fosfórico. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,5 y 22,9 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,3, 16,5 y 22,9 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,3, 16,5, 22,9 y 24,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,3, 16,5, 17,6, 22,9 y 24,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se hace usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos a 3,7, 16,3, 16,5, 17,6, 19,8, 22,9 y 24,5 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ), en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos como se muestra en la Tabla 13, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. En algunas modalidades, el cocrystal de ácido fosfórico se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIGURA 21, en donde el XRPD se realiza usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$.

IV. Composiciones

La divulgación contempla, entre otras cosas, composiciones de una o más formas cristalinas como las divulgadas en la presente. Las composiciones de una o más formas cristalinas pueden disminuir el nivel de CaMKII en una célula.

En algunas modalidades, la composición comprende una forma cristalina de la

presente divulgación, o una sal de la misma. En algunas modalidades, la composición comprende además un portador o excipiente.

La forma cristalina puede administrarse por cualquier vía y medio útiles, tal como la administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las cantidades efectivas terapéuticas de la forma cristalina pueden incluir desde aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, tal como desde aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, o tal como desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg al día, o tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg al día.

A. Formulación

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, o formulación farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva desde el punto de vista farmacéutico de una forma cristalina de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es capaz de suministrar una cantidad de una forma cristalina de la divulgación suficiente para producir un tratamiento terapéuticamente eficaz como se describe más adelante. También se proporciona en la presente una formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva desde el punto de vista farmacéutico de una forma cristalina de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de la forma cristalina o sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, cachés y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes o un material encapsulante.

Las formas cristalinas en la presente se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas

contendrán excipientes, deslizantes, sustancias de relleno, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están contempladas para el suministro por vía no oral, suelen ser isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los establecidos en el Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 23ª edición, Adejare, A., ed. *Academic Press*: Londres, 2020. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA (por sus siglas en inglés), carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones está en el rango de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un principio activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, particularmente aquellos ingredientes terapéuticos adicionales como se discute en la presente. El portador o portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración descritas a continuación. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y las fórmulas se encuentran generalmente en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 23ª edición, Adejare, A., ed. *Academic Press*: Londres, 2020. Tales métodos incluyen el paso de poner en asociación el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, y posteriormente, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, cachés o tabletas que contengan cada una una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse en forma

de bolo, electuario o pasta.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que se encuentra en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas contienen preferiblemente de 5 % o 10 % a 70 % de la forma cristalina de la presente invención.

Una tableta se fabrica por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden, opcionalmente, estar recubiertas o punteadas y, opcionalmente, estar formuladas para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo.

Los preparados en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, los preparados líquidos pueden formularse en solución acuosa de polietilenglicol.

Las formulaciones farmacéuticas en la presente comprenden una combinación junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden presentarse en cualquier forma adecuada para el método de administración contemplado. Cuando se usan para uso oral pueden prepararse, por ejemplo, tabletas, troqueles, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, soluciones, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar una preparación apetecible. Se aceptan tabletas que contengan el principio activo en mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, ácido fosfórico de calcio o de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz o ácido

algínico; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o recubiertas mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación, para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solos o con una cera.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen colirios en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo puede estar presente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 %, tal como aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 %, por ejemplo, aproximadamente 1,5 % p/p.

Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para uso oral disolviendo la forma cristalina o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados, como se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetileno oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitol polioxietilenado), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse en función de la osmolalidad.

También se incluyen los preparados en forma sólida, contemplados para ser convertidos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones

pueden contener, adicionalmente al componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo la forma cristalina o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de éstos. Las suspensiones de aceite pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa, para obtener un preparado oral apetecible. Estas formulaciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como el ácido ascórbico. Como ejemplo de vehículo oleoso inyectable, ver Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descritos anteriormente, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen las gomas naturales, como la goma acacia y la goma tragacanto, los fosfátidos naturales, como la lecitina de soja, los ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como el monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como el monooleato de sorbitán polioxietilenado. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante o un colorante.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas pueden formularse para su administración mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente por vía subcutánea (ver Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (ver, por ejemplo, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (ver, por ejemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Tanto la vía transdérmica como la intradérmica permiten un suministro constante durante semanas o meses.

En otra modalidad, las composiciones de la presente invención pueden formularse para administración parenteral en una cavidad corporal. Las formulaciones para administración comprenderán comúnmente una solución de las composiciones de la presente

invención disuelta en un portador farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para ello, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse adicionalmente ácidos grasos tales como el ácido oleico. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de materias indeseables. Estas formulaciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales y bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, como se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste del pH y amortiguadores, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de las composiciones de la presente invención en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basada en volúmenes de fluidos, viscosidades, peso corporal y similares, de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración IV, intratumoral o intravítrea, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para los padres, tal como una solución de 1,3-butanodiol.

En otra modalidad, las formulaciones de las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma, o unidos directamente al oligonucleótido, que se unen a receptores de proteínas de membrana superficiales de la célula resultando en endocitosis. Usando liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para las células del objetivo, o se dirigen de otra manera preferencialmente a un órgano específico, uno puede enfocar el suministro de las composiciones de la presente invención en las células del objetivo *in vivo* (ver, por ejemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989).

Los sistemas de suministro de fármacos basados en lípidos incluyen soluciones lipídicas, emulsiones lipídicas, dispersiones lipídicas, sistemas de suministro de fármacos

autoemulsionables (SEDDS) y sistemas de suministro de fármacos automicroemulsionables (SMEDDS); (por sus siglas en inglés, respectivamente). En particular, los SEDDS y los SMEDDS son mezclas isotrópicas de lípidos, tensioactivos y cosurfactantes que pueden dispersarse espontáneamente en medios acuosos y formar emulsiones finas (SEDDS) o microemulsiones (SMEDDS). Los lípidos útiles en las formulaciones de la presente invención incluyen cualquier lípido natural o sintético incluyendo, pero no se limitan a, aceite de semilla de sésamo, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de cacahuete, ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, Labrafil[®], Labrasol[®], Cremophor[®], Solutol[®], Tween[®], Capryol[®], Capmul[®], Captex[®] y Peceol[®].

B. Administración

La forma cristalina o la sal farmacéuticamente aceptable y las composiciones de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, incluidos métodos orales, parenterales y tópicos.

Una forma cristalina o composición de la presente divulgación puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación efectivo por un periodo o duración deseados, tal como al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, o al menos 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra a diario o de forma intermitente durante toda la vida del individuo.

La dosis o frecuencia de dosificación de una forma cristalina o composición de la presente divulgación puede ajustarse a lo largo del tratamiento, basado en el juicio del médico que la administra.

La forma cristalina o la composición pueden administrarse a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad efectiva. En algunas modalidades, la forma cristalina se administra una vez al día.

El preparado farmacéutico se presenta preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los compuestos y composiciones de la presente invención. La forma de dosificación unitaria puede ser un preparado envasado, cuyo envase contenga cantidades discretas de preparado, tal como tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas.

Las formas cristalinas y composiciones de la presente invención pueden coadministrarse con otros agentes. La administración conjunta incluye la administración de la

forma cristalina o composición de la presente invención en un plazo de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas del otro agente. La administración conjunta también incluye la administración simultánea, aproximadamente simultánea (por ejemplo, con un intervalo de 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos) o secuencial en cualquier orden. Asimismo, las formas cristalinas y composiciones de la presente invención pueden administrarse cada una una vez al día, o dos, tres o más veces al día para proporcionar el nivel de dosificación preferido por día.

La coadministración como se usa en la presente puede referirse a la administración de dosificaciones unitarias de las formas cristalinas divulgadas en la presente antes, simultáneamente o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración de la forma cristalina divulgada en la presente en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas modalidades, se administra primero una dosis unitaria de una forma cristalina de la presente divulgación, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación en cuestión de segundos o minutos. En algunas modalidades, se administra primero una dosis unitaria de una forma cristalina de la presente divulgación, seguida, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación. La coadministración de una forma cristalina divulgada en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de una forma cristalina divulgada en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como que cantidades terapéuticamente efectivas de cada agente están presentes en el cuerpo del paciente.

En algunas modalidades, la coadministración puede llevarse a cabo por coformulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluya los compuestos y composiciones de la presente invención y cualquier otro agente. Alternativamente, los distintos componentes pueden formularse por separado.

Las formas cristalinas y composiciones de la presente invención, y cualesquiera otros

agentes, pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada, y pueden depender de varios factores incluyendo, pero no se limitan a, peso y edad del sujeto, estado de la enfermedad, etc. Los rangos de dosificación adecuados incluyen desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10.000 mg, o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, o desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 750 mg, o desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 500 mg, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 250 mg. Las dosificaciones adecuadas también incluyen aproximadamente 1 mg, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg. La composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles. Las formas cristalinas descritas en la presente pueden usarse en combinación entre sí, con otros agentes activos conocidos por su utilidad en la modulación de la CaMKII, o con agentes adyuvantes que pueden no ser efectivos por sí solos, pero que pueden contribuir a la efectividad del agente activo.

V. Métodos y/o usos

Métodos de preparación

En algunas modalidades, un método de la presente divulgación es un método de preparación de la Forma A del compuesto de la Fórmula (I), que comprende: (a) calentar una mezcla del compuesto de la Fórmula (I) y un disolvente que comprenda terc-butanol, t-BME, DMSO, DMA, DMF, NMP, THF, o trifluoroetanol, o una combinación de los mismos, y (b) enfriar la mezcla, preparando por lo mismo la Forma A del compuesto de la Fórmula (I).

En algunas modalidades, un método de la presente divulgación es un método de preparación de la Forma B del compuesto de la Fórmula (I), que comprende: (a) calentar una mezcla del compuesto de la Fórmula (I) y un disolvente que comprenda 1,4-dioxano, 1-butanol, 1-propanol, 2-Me THF, 2-propanol, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metilisobutilcetona, o trifluorotolueno, o una combinación de los mismos, y (b) enfriar la mezcla, disolviendo por lo mismo la Forma B del compuesto de la Fórmula (I).

En algunas modalidades, un método de la presente divulgación es un método de preparación de la Forma C del compuesto de la Fórmula (I), que comprende: (a) calentar una mezcla del compuesto de la Fórmula (I) y un disolvente que comprende acetona, agua, diclorometano o metiletilcetona, o una combinación de los mismos, y (b) enfriar la mezcla, preparando por lo mismo la Forma C del compuesto de la Fórmula (I).

Métodos y/o usos médicos

En algunas modalidades, un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición asociada a CaMKII descrita en la presente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de la divulgación.

En algunas modalidades, un uso de una cantidad efectiva terapéuticamente de una forma cristalina de la divulgación es para la preparación de un medicamento en un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición asociada a CaMKII descrita en la presente.

En algunas modalidades, una cantidad efectiva terapéuticamente de una forma cristalina de la divulgación se usa en un método para prevenir o tratar una enfermedad o condición asociada a CaMKII descrita en la presente.

Dado que la forma cristalina de la presente invención tiene acción inhibidora de CaMKII, se espera que sea útil para la profilaxis o tratamiento de, por ejemplo, enfermedades cardíacas (hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca crónica incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, angina de pecho, miocarditis, arritmia auricular/ventricular, taquicardia, infarto de miocardio, etc.), isquemia miocárdica, insuficiencia venosa, transición postinfarto de miocardio a insuficiencia cardíaca, hipertensión, cor pulmonale, arteriosclerosis, incluida la aterosclerosis (aneurisma, esclerosis arterial coronaria, esclerosis arterial cerebral, esclerosis arterial periférica, etc.), engrosamiento vascular, engrosamiento/oclusión vascular y daños en órganos después de intervención (angioplastia coronaria percutánea, colocación de stent, angioscopia coronaria, ecografía intravascular, terapia trombolítica coronaria, etc.), reoclusión/restenosis vascular después de cirugía de bypass, hipofunción cardíaca después de cirugía de corazón-pulmón artificial, enfermedades respiratorias (síndrome catarral, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombo pulmonar/embolia pulmonar, etc.), trastornos óseos (trastornos óseos no metabólicos tales como fractura ósea, refractura, malformación ósea/espondilosis deformante, osteosarcoma, mieloma, disostosis y escoliosis, defecto óseo, osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, osteítis fibrosa, osteodistrofia renal, enfermedad ósea de Paget, mielitis con rigidez, artritis reumatoide crónica, gonartrosis y destrucción del tejido articular en trastornos similares de la misma, etc.), enfermedades inflamatorias (complicación diabética tal como retinopatía, nefropatía, daño nervioso, macroangiopatía, etc.; artritis tal como artritis reumatoide crónica, osteoartritis, mielitis reumatoide, periostitis, etc.; inflamación después de cirugía/traumatismo, etc.). inflamación después de intervenciones quirúrgicas/traumatismos; reducción de la hinchazón; faringitis; cistitis; neumonía; dermatitis atópica; enfermedades

inflamatorias entéricas, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, etc.), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, alergia al polen, anafilaxia, etc.), drogodependencias, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía por SIDA, etc.), daños en el sistema nervioso central (trastornos tales como hemorragia cerebral e infarto cerebral y secuelas y complicaciones de los mismos, traumatismo craneal, lesiones medulares, edema cerebral, disfunción sensorial, anomalía sensorial, disfunción autonómica, función autonómica anormal, esclerosis múltiple, etc.), demencia, alteración de la memoria, alteración de la consciencia, amnesia, síntomas de ansiedad, síntomas nerviosos, condición desagradable, trastornos mentales (depresión, epilepsia, dependencia del alcohol, etc.), trastorno circulatorio periférico isquémico, trombosis venosa profunda, trastorno circulatorio periférico oclusivo, arteriosclerosis obliterante (ASO, por sus siglas en inglés), tromboangeítis oclusiva, diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes del embarazo, etc.), complicaciones diabéticas (daño nervioso, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedades infecciosas, gangrena diabética, xerostomía, deterioro de la audición, daño cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, etc.), incontinencia urinaria, trastornos metabólicos/nutricionales (obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipernatremia, etc.), síndrome metabólico, síndrome de obesidad visceral, disfunción sexual masculina o femenina y similares, y para la profilaxis o el tratamiento de disgeusia, alteración del olfato, ritmo circadiano anormal de la presión arterial, daño cerebrovascular (daño cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, accidente cerebrovascular, demencia cerebrovascular, encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral, etc.), edema cerebral, trastorno circulatorio cerebral, recurrencia y secuelas de daños cerebrovasculares (síntomas neurológicos, síntomas mentales, síntomas subjetivos, deterioro de las actividades de la vida diaria, etc.), enfermedades renales (nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, nefropatía diabética, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, complicaciones de la diálisis, daños orgánicos, incluida la nefropatía por irradiación, etc.), eritrocitosis/hipertensión/daño orgánico/engrosamiento vascular después de trasplante, rechazo después de trasplante, trastornos oculares (glaucoma, hipertensión ocular, etc.), trombosis, fallo multiorgánico, disfunción endotelial, acúfenos hipertensivos, otras enfermedades circulatorias (trastorno circulatorio cerebral isquémico, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, etc.), enfermedades pulmonares oclusivas crónicas, neumonía intersticial, neumonía carcinii, trastornos del tejido conjuntivo (por ejemplo,

eritematoso sistémico, esclerodermia, poliarteritis, etc.), trastornos hepáticos (hepatitis y cirrosis, incluidos tipos crónicos, etc.), hipertensión portal, trastornos digestivos (gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico, trastorno después de cirugía gástrica, mala digestión, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipo de colon, colelitiasis, problema hemorroidal, rotura de varices esofágicas y gástricas, etc.), trastornos hematológicos/hematopoyéticos (eritrocitosis, púrpura vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada, mielosis múltiple, etc.), tumor sólido, tumores (melanoma maligno, linfoma maligno, órganos digestivos (por ejemplo, estómago, intestino, etc.), cánceres y caquexia asociada con el mismo, metástasis de cáncer, trastornos endocrinos (enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primario, etc.), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades urológicas/genitales masculinas (cistitis, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, enfermedades de transmisión sexual, etc.), trastornos ginecológicos (cáncer de próstata, cáncer prostático, enfermedades de transmisión sexual, etc.), cáncer de próstata, etc.), trastornos ginecológicos (trastornos de la menopausia, toxemia del embarazo, endometriosis, fibroma uterino, enfermedades ováricas, enfermedades de las glándulas mamarias, enfermedades de transmisión sexual, etc.), enfermedades causadas por factores ambientales/ocupacionales (por ejemplo, daños por radiación, daños por rayos ultravioleta/infrarrojos/láser, mal de altura, etc.), enfermedades infecciosas (enfermedades infecciosas víricas de, por ejemplo, citomegalovirus, virus de la gripe y herpesvirus, enfermedades infecciosas rickettsiales, enfermedades infecciosas bacterianas, etc.), toxemia (septicemia, shock séptico, shock endotóxico, septicemia por gramnegativos, síndrome de shock tóxico, etc.), enfermedades otorrinolaringológicas (enfermedad de Ménière, acúfenos, disgeusia, vértigo, trastorno del equilibrio, trastorno de la deglución, etc.), enfermedades cutáneas (celotipia, dermatitis atópica, etc.), enfermedades cutáneas (queloide, hemangioma, psoriasis, etc.), hipotensión por diálisis, miastenia gravis, enfermedades sistémicas tales como el síndrome de fatiga crónica, y tales, particularmente enfermedades cardíacas (particularmente taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, fibrilación auricular postoperatoria, insuficiencia cardíaca, arritmia fatal) y tales, en un sujeto que lo necesite.

En la presente, el concepto de profilaxis de enfermedades cardíacas incluye el tratamiento del pronóstico de infarto de miocardio, ataque de angina de pecho, cirugía de bypass cardíaco, terapia trombolítica, revascularización coronaria y similares, y el concepto de tratamiento de enfermedades cardíacas incluye la supresión del progreso o la gravedad de la insuficiencia cardíaca (incluyendo tanto la insuficiencia contráctil HFrEF, como la insuficiencia cardíaca HFpEF con fracción de eyección mantenida), y el mantenimiento de la

función cardíaca al realizar terapias no farmacológicas (por ejemplo, desfibrilador implantable, resección del nervio simpático cardíaco, ablación con catéter, marcapasos cardíaco, balón de contrapulsación intraaórtico, corazón artificial auxiliar, operación Batista, trasplante celular, terapia génica, trasplante cardíaco y similares) para la insuficiencia cardíaca/arritmia grave, y similares; (por sus siglas en inglés, respectivamente). Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a la profilaxis o al tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se espera conseguir una mejora de la contractilidad cardíaca o de la atonicidad mediante una administración de corta duración, sin efectos secundarios tales como disminución de la presión, taquicardia, reducción del flujo sanguíneo renal y similares, independientemente de las diferencias en las enfermedades causantes tales como enfermedad cardíaca isquémica, cardiomiopatía, hipertensión y similares y síntomas tales como insuficiencia contráctil, insuficiencia diastólica y similares. En algunas modalidades, puede lograrse una mejora a largo plazo del pronóstico (tasa de supervivencia, tasa de readmisión, tasa de eventos cardíacos, etc.), además de una mejora a corto plazo de la función cardíaca. Cuando la forma cristalina de la presente invención se aplica a la profilaxis o el tratamiento de la arritmia, se espera conseguir la mejora o remisión del síntoma, independientemente de las diferencias en la etiología y auricular/ventricular. Además, se espera conseguir una mejora a largo plazo del pronóstico (tasa de supervivencia, tasa de reingresos, tasa de eventos cardíacos, etc.).

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar a la comprensión de las modalidades divulgadas en la solicitud, y presuponen una comprensión de los métodos convencionales bien conocidos por aquellas personas con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenecen los ejemplos. Los materiales y condiciones particulares descritos a continuación están contemplados para ejemplificar aspectos particulares de las modalidades divulgadas en la presente y no deben interpretarse como limitantes del alcance razonable de las mismas.

Existen muchas referencias generales que proporcionan esquemas químicos sintéticos comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos divulgados (ver, por ejemplo, Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7^o edición, *Wiley-Interscience*, 2013).

Los compuestos descritos en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos los cromatográficos, tales como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), la cromatografía en

capa fina preparativa, la cromatografía en columna relámpago y la cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e invertidas, así como resinas iónicas. Por ejemplo, los compuestos divulgados pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice. Ver, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2^o ed., ed., *John Wiley and Sons*, 1979. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, *John Wiley and Sons*, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ed.), *Springer-Verlag*, Nueva York, 1969.

Los compuestos se caracterizaron usando métodos de instrumentación estándar. La identificación del compuesto se llevó a cabo mediante espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (¹H-NMR) y espectro de masas (MS); (por sus siglas en inglés, respectivamente). La ¹H-NMR se midió a 400 MHz, a menos que se especifique lo contrario. En algunos casos, el hidrógeno intercambiable no pudo observarse claramente dependiendo del compuesto y de las condiciones de medición. La designación br. o amplia, como se usa en la presente, se refiere a una señal amplia. La cromatografía preparativa HPLC se llevó a cabo por una columna ODS comercial en modo gradiente, usando agua/metanol (con ácido fórmico) como eluyentes, a menos que se especifique lo contrario.

Las abreviaturas como se usa en la presente tienen los significados respectivos siguientes:

Ac	acetato
ACN	acetonitrilo
Bn	bencilo
br. s	singulete ancho
Bu	butilo
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría diferencial de barrido
DVS	sorción dinámica de vapor
ee	exceso enantiomérico
equiv	equivalentes
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramos

GC	cromatografía de gases
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IPA	alcohol isopropílico
IPAc	acetato de isopropilo
iPr	isopropilo
iPrOAc o IPAc	acetato de isopropilo
kg	kilogramos
L	litros
m	multiplete
M	molar
Me	metilo
MEK	metiletilcetona
MeOH	metanol
2-Me THF	2-metiltetrahidrofurano
mg	miligramos
MHz	megahercios
MIBK	metilisobutilcetona
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimoles
mol	moles
MTBE o t-BME	éter metílico de <i>terc</i> -butilo
N	normal
NMR	resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
PTFE	politetrafluoroetileno
RH	humedad relativa
s	singulete
t-Bu	<i>terc</i> -butilo
td	triplete de dobletes
Tf	trifluorometanosulfonato
TFE	trifluoroetanol
TGA	análisis termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
vol	volumen
wt	peso
XRPD	Difracción de rayos X en polvo
δ	desplazamiento químico
μ L	microlitros

Procedimientos generales:

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

El análisis XRPD se llevó a cabo en un PANalytical X'pert pro con detector PIXcel (128 canales), escaneando las muestras entre 3 y 35° 2 θ . El material se trituyó suavemente para liberar cualquier aglomerado y se cargó en una placa de múltiples pozos con una película de polímero Kapton o Mylar como soporte de la muestra. Posteriormente se colocó la placa de pozos múltiples en el difractómetro y se analizó usando radiación Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; relación $\alpha_1:\alpha_2 = 0,5$) funcionando en modo de transmisión (tamaño de paso 0,0130° 2 θ , tiempo de paso 18,87s) usando ajustes del generador de 40 kV/40 mA. Los datos se visualizaron y las imágenes se generaron usando la aplicación de escritorio HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017).

Análisis termogravimétrico/Calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC)

Se añadieron aproximadamente 5-10 mg de material en un recipiente abierto de aluminio previamente tarado y se cargaron en un TA Instruments Discovery SDT 650 Auto - Simultaneous DSC y se mantuvieron a temperatura ambiente. Posteriormente, la muestra se calentó a una velocidad de 10 °C/min desde 30 °C hasta 400 °C, durante lo cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con la respuesta del flujo de calor (DSC). Se usó nitrógeno como gas de purga de la muestra, a una tasa de flujo de 200 cm³/min.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se pesaron aproximadamente 1-5 mg de material en un recipiente DSC de aluminio y se cerró herméticamente con una tapa de aluminio. La bandeja de muestras se cargó posteriormente en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Discovery DSC 2500 equipado con un refrigerador RC90. La muestra y la referencia se calentaron a 200 °C, 210 °C, 220 °C o 225 °C a una tasa de exploración de 10 °C/min, a menos que se indique lo contrario, y se controló la respuesta del flujo de calor resultante.

Sorción dinámica de vapor (DVS)

Se colocaron aproximadamente 10-20 mg de muestra en un platillo de malla de balanza de sorción de vapor y se cargaron en una balanza dinámica de sorción de vapor DVS Intrinsic o Advantage de Surface Measurement Systems. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40 - 90 % de humedad relativa (RH) en incrementos de 10 %, manteniendo la

muestra en cada paso hasta que se hubiera alcanzado un peso estable (dm/dt 0,004 %, longitud mínima del paso 30 minutos, longitud máxima del paso 200 o 500 minutos) a 25 °C. Una vez completado el ciclo de sorción, la muestra se secó usando el mismo procedimiento hasta 0 % RH y posteriormente un segundo ciclo de sorción hasta 40 % RH. Se realizaron dos ciclos. Se trazaron los cambios de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección ultravioleta (UV)

Instrumento: Dionex Ultimate 3000

Columna: YMC Pro Pack RS C-18 150 mm × 4,6 mm, 3,0 µm

Temperatura de la columna: 40 °C

Temperatura del automuestreador: Ambiente

Longitud de onda UV: 230 nm

Volumen de inyección: 10 µL

Tasa de flujo: 1,0 mL/min

Fase móvil A: 50 mM de acetato de amonio en agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

Programa de gradiente:

Tiempo (minutos)	Disolvente B [%]
0,0	35
10,0	35
18,0	90
23,0	90
23,1	35
30,0	35

Espectrometría de masas (MS)

Instrumento: Agilent 6410 QqQ usando Agilent Infinity

Columna: X-bridge C18, 50 mm × 3 mm, 3,5 µm

Temperatura de la columna: 40 °C

Temperatura del automuestreador: Ambiente

Parámetros de detección: Solamente monitor UV 210 nm

Rango de masas de 100 a 1500 m/z

MS + ESI Fragmentador 135 V

Capilar 300 °C

Volumen de inyección: 1 µL

Tasa de flujo: 1,0 mL/min

Fase móvil A: 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

Diluyente: Metanol

Concentración de trabajo: 0,1 mg/mL

Programa de gradiente:

Tiempo (minutos)	Disolvente B [%]
0,0	5
8,0	95
10,0	95
10,1	5
14,0	5

Ejemplo 1. Preparación de formas cristalinas de la Fórmula (I)

La Fórmula (I) amorfa se preparó disolviendo 330 mg de compuesto de la Fórmula (I) en 1,4-dioxano (33 mL) en un recipiente de vidrio. Esta mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C para facilitar la disolución, y posteriormente se dividió en alícuotas de aproximadamente 10 mg cada una en viales. Los viales se congelaron a -18 °C y se liofilizaron por aproximadamente 15 horas. Se confirmó que el sólido resultante era amorfo por XRPD.

A aproximadamente 10 mg de la Fórmula (I) amorfa, se añadió un disolvente en alícuotas de 100 µL, y posteriormente se calentó en una placa caliente a aproximadamente

40 °C para ayudar a la disolución. Se continuó añadiendo disolvente hasta que la Fórmula (I) se hubiera disuelto completamente o se hubieran añadido 2 mL del sistema disolvente apropiado (< 5 mg/mL). Una vez finalizada la valoración, las soluciones claras se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) para recuperar los sólidos. Las lechadas se aislaron por filtración centrífuga (nylon, 0,22 µm). Los sólidos aislados se analizaron mediante XRPD para determinar la forma. Se probaron los siguientes sistemas disolventes:

Número	Sistema disolvente (% v/v)
1	1,4-Dioxano
2	1-Butanol
3	1-Propanol
4	2-metil THF
5	2-Propanol
6	Ácido acético
7	Acetona
8	Acetona:Agua 95:5
9	Acetona:Agua 80:20
10	Acetonitrilo
11	Acetonitrilo:Agua 90:10
12	Anisol
13	Diclorometano
14	Éter diisopropílico
15	Dimetilsulfóxido
16	Etanol
17	Acetato de etilo
18	Etilenglicol
19	Heptano
20	Acetato de isopropilo
21	Metanol
22	Metiletilcetona
23	Metilisobutilcetona
24	N,N-Dimetilacetamida
25	N,N-Dimetilformamida
26	N-metilpirrolidona
27	Carbonato de propileno
28	<i>Terc</i> -butanol
29	Éter metílico de <i>terc</i> -butilo
30	Tetrahidrofurano
31	Tolueno
32	Agua

Se realizó una examinación primaria de polimorfos en 26 sistemas disolventes para identificar nuevas formas polimórficas o solvatadas de la Fórmula (I). Los sistemas disolventes se seleccionaron basados en los resultados de la examinación de solubilidad aproximada. Las condiciones de cristalización investigadas incluyeron ciclos térmicos, enfriamiento, adición de

antisolventes, evaporación, trituración de gotas de disolvente y difusión de vapor. La examinación de polimorfos se llevó a cabo de la siguiente manera:

Se disolvieron aproximadamente 2 g del compuesto de la Fórmula (I) en 66 mL de 1,4-dioxano. La solución transparente e incolora se dividió en 25 viales de 4 mL con tapón de rosca para obtener aproximadamente 80 mg por vial. Los experimentos se congelaron a -18 °C y se transfirieron a un desecador conectado a un liofilizador. Los experimentos se secaron mediante liofilización por aproximadamente 72 horas. El material liofilizado se analizó por XRPD.

A aproximadamente 80 mg de material amorfo se añadió el sistema disolvente adecuado para formar lechadas. Ver a continuación los volúmenes de disolvente usados.

Sistema disolvente (% v/v)	Volumen añadido (µL)
1,4-Dioxano	450
1-Butanol	800
1-Propanol	1200
2-metil THF	900
2-Propanol	1300
Ácido acético	350
Acetona	500
Acetona:Agua 95:5	450
Acetonitrilo:Agua 90:10	450
Diclorometano	350
Dimetilsulfóxido	350
Etanol	1400
Acetato de etilo	1400
Acetato de isopropilo	1400
Metanol	1700
Metiletilcetona	1100
Metilisobutilcetona	1700
N,N-Dimetilacetamida	350
N,N-Dimetilformamida	350
N-metilpirrolidona	350
<i>Terc</i> -butanol	2000
Éter metílico de <i>terc</i> -butilo	3500
Tetrahidrofurano	500
Tolueno	3000
Trifluoroetanol	350
Trifluorotolueno	500

Los ciclos de temperatura se realizaron entre la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 40 °C por aproximadamente 72 h con agitación. Se realizaron

periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 40 °C. Después de los ciclos de temperatura, los sólidos se aislaron por centrifugación usando filtros de nylon de 0,22 µm y se analizaron por XRPD. Las soluciones saturadas obtenidas se dividieron posteriormente en cinco para realizar otros experimentos: enfriamiento, adición de antisolvente, evaporación, trituración de gotas de disolvente y difusión de vapor. Para los experimentos de molienda con gotas de disolventes se preparó otro lote de material amorfo. Se añadieron 20 mL de 1,4-dioxano a aproximadamente 543 mg de la Fórmula (I) para disolver. La solución se dividió en 27 viales de 2 mL con tapón a presión para obtener aproximadamente 20 mg por vial. Los experimentos se congelaron y se secaron mediante liofilización por aproximadamente 21 horas. El material liofilizado se analizó por XRPD.

Los subsecuentes experimentos de cristalización se llevaron a cabo de la siguiente manera:

- Refrigeración: Las soluciones saturadas se almacenaron en el refrigerador (5 °C) por aproximadamente 3 días y posteriormente se trasladaron a -18 °C, en donde no se observó ninguna cantidad de sólidos o una cantidad insuficiente para el análisis.
- Evaporación: Las soluciones saturadas se dejaron evaporar a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y presión para recuperar el material sólido. Las soluciones de ácido acético, DMA y NMP se dejaron evaporar a 60 °C.
- Adición de disolventes: Se añadió disolvente gota a gota con agitación a soluciones saturadas a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). Los experimentos se almacenaron a 5 °C para favorecer la precipitación.
- Molienda con gotas de disolventes: Se añadieron de 1 a 2 gotas de solución saturada a 20 mg de material amorfo y se agitó usando un molino de perlas con perlas de 2 × 2,8 mm. Los experimentos se agitaron a 4500 rpm en intervalos de 10 × 90 segundos con una pausa de 10 segundos entre cada intervalo. Se realizaron 4 ciclos en total.
- Difusión de vapor: Se añadieron 2 mL de disolvente a viales de 20 mL y se añadió el vial de 2 mL que contenía la solución saturada. Los viales de 20 mL se taparon y se conservaron a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C).
- Todos los sólidos se analizaron en primer lugar por XRPD. Las posibles nuevas formas se volvieron a analizar por XRPD después de secarse a 40 °C a presión ambiente por

aproximadamente 22 h. Cuando se obtuvo material suficiente, se realizaron análisis TG/DSC, NMR, FT-IR y PLM; (por sus siglas en inglés, respectivamente).

Forma A

Los sólidos de base libre anhidra de la Fórmula (I) Forma A se aislaron después de ciclos de temperatura en *terc*-butanol, y t-BME. La Forma A de base libre se obtuvo por adición de disolventes a soluciones en DMSO, DMA, DMF, NMP, THF y trifluoroetanol. También se observaron sólidos de la forma A a partir de la molienda con gotas de disolvente en metilisobutilcetona, DMA y *terc*-butanol. La Forma A también se recuperó a partir de experimentos de difusión de vapor con una solución en DMSO.

Tabla 1. Lista de picos XRPD para la Fórmula (I) Forma A

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
4,7	18,97432	4510,13	100
9,4	9,44073	155,7	3,45
11,2	7,86657	197,9	4,39
12,0	7,36312	966,61	21,43
12,4	7,13578	453,85	10,06
13,1	6,77455	2815,31	62,42
13,4	6,62467	1735,91	38,49
14,0	6,30874	455,44	10,1
14,4	6,13886	1469,93	32,59
16,1	5,50832	4172,51	92,51
16,7	5,31569	910,86	20,2
17,2	5,14073	3468,81	76,91
18,3	4,84346	1411,34	31,29
19,4	4,58099	1814,16	40,22
19,8	4,47308	562,44	12,47
20,9	4,25445	1061,49	23,54
21,2	4,18218	554,82	12,3
22,1	4,01196	1808,51	40,1
22,7	3,92253	1244,31	27,59
23,5	3,78937	562,94	12,48
24,1	3,69001	1119,72	24,83
24,7	3,59887	1975,31	43,8
25,1	3,54125	1705,79	37,82
26,0	3,42132	735,76	16,31
26,5	3,36009	3526,5	78,19
27,0	3,30517	1547,46	34,31
28,2	3,15648	788,91	17,49
29,1	3,06439	723	16,03
29,4	3,03672	679,95	15,08
32,8	2,72624	225,7	5
33,7	2,65711	229,78	5,09

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
34,2	2,61668	59,46	1,32

Forma B

Se obtuvieron sólidos de base libre anhidra de la Forma B de la Fórmula (I) después de ciclos de temperatura en 1,4-dioxano, 1-butanol, 1-propanol, 2-Me THF, 2-propanol, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metilisobutilcetona y trifluorotolueno. La Forma B también se recuperó a partir de experimentos de molienda con gotas de disolvente en sistemas de disolvente de 1-butanol, 1-propanol, 2-Me THF, 2-propanol, acetonitrilo:agua (90:10), DMSO, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo y metanol.

Tabla 2. Lista de picos XRPD para la Fórmula (I) Forma B

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
4,7	18,92138	993,4	49,21
12,0	7,39954	598,06	29,63
13,0	6,78118	145,86	7,23
13,9	6,34472	619,59	30,7
14,4	6,12881	814,32	40,34
15,2	5,82491	803,87	39,82
16,1	5,50599	2018,55	100
16,4	5,38841	976,43	48,37
16,9	5,23606	1235,75	61,22
17,7	5,00299	1110,07	54,99
18,8	4,71987	244,61	12,12
19,8	4,47394	270,12	13,38
20,1	4,41202	442,02	21,9
21,1	4,20339	229,24	11,36
21,6	4,1151	561,81	27,83
22,1	4,02089	517,34	25,63
22,3	3,97516	341,54	16,92
22,6	3,93523	467,62	23,17
23,2	3,83284	700,14	34,69
24,0	3,70188	537,2	26,61
24,7	3,59913	625,93	31,01
25,7	3,46271	651,14	32,26
26,6	3,34922	1288,38	63,83
26,9	3,31066	312,59	15,49
27,4	3,25033	211,47	10,48
28,2	3,16544	375,09	18,58
28,5	3,1269	456,16	22,6
29,3	3,04464	222,12	11
30,7	2,91035	56,61	2,8
31,7	2,81836	139,28	6,9
33,2	2,69323	133,34	6,61
33,8	2,65325	72,15	3,57

Forma C

Se obtuvieron sólidos de base libre anhidra de la Forma C de la Fórmula (I) después de ciclos de temperatura en acetona, acetona:agua 95:5 % v/v, DCM y metiletilcetona. También se aislaron sólidos de la Forma C a partir de la adición antisolvente a una solución en acetato de etilo, y de la molienda con gotas de disolventes en 1,4-dioxano y THF.

Se añadieron 6,2 mL de acetona a aproximadamente 1 g de compuesto amorfo de la Fórmula (I) en un vial con tapón de rosca de 20 mL para crear una lechada. Los ciclos de temperatura se realizaron entre la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 40 °C por aproximadamente 4 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 40 °C. Al final del ciclo de temperatura, la lechada se aisló por filtración Büchner con papel de filtro de grado 1. Los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) por aproximadamente 21 h para dar la Forma C de la Fórmula (I) (576 mg, 55 %), que se analizó posteriormente por XRPD, TGA/DSC, DSC y DVS. El análisis de pureza por HPLC indicó una pureza de área de 98,8 %. La pureza de entrada era de 98,3 % del área.

Un XRPD ejemplar para la de la Forma C de la Fórmula (I) se muestra en la FIGURA 4. La lista de picos se muestra en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Lista de picos XRPD para la Forma C de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
7,8	11,30772	1533,29	18,59
8,1	10,92275	1180,27	14,31
8,6	10,31248	2668,9	32,36
9,7	9,109	2483,9	30,12
11,1	7,97235	124,8	1,51
12,2	7,25861	187,96	2,28
12,7	6,98744	2430,48	29,47
14,4	6,16683	8247,46	100
15,2	5,83486	1743,13	21,14
15,3	5,78879	2004,11	24,3
15,7	5,6459	1007,24	12,21
16,3	5,44767	3841,91	46,58
17,2	5,14301	667,34	8,09
18,0	4,93525	219,03	2,66
18,3	4,84972	871,15	10,56
19,5	4,55491	353,9	4,29
20,8	4,27086	1359,21	16,48
22,2	4,00035	7222,65	87,57
23,1	3,85227	1333,82	16,17

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
23,6	3,77111	1208,69	14,66
24,3	3,66011	3133,14	37,99
25,2	3,52525	4820,84	58,45
25,5	3,49517	1315,35	15,95
25,8	3,45159	698,28	8,47
26,1	3,41775	1970,69	23,89
26,4	3,37749	1829,58	22,18
27,0	3,30202	505,52	6,13
27,7	3,21509	3328,65	40,36
30,2	2,95988	115,25	1,4
30,6	2,91843	371,4	4,5
31,0	2,88113	284,97	3,46
31,7	2,82232	862,86	10,46
33,4	2,68179	494,4	5,99
34,4	2,60414	342,01	4,15

El TGA mostró una pérdida de 0,1 % seguida de una pérdida de 0,6 % (FIGURA 5). Las pérdidas de peso correspondían a 0,2 equivalentes de agua o 0,06 equivalentes de acetona. El análisis DSC simultáneo realizado a 10 °C/min mostró dos eventos endotérmicos con inicios de aproximadamente 173 °C (pico a 178 °C) y 187 °C (pico a 189 °C).

El análisis DSC también se llevó a cabo con una velocidad de rampa de 1 °C/min (FIGURA 6). El primer ciclo de calentamiento mostró un evento endotérmico con inicio a aproximadamente 181 °C, y un pico endotérmico a aproximadamente 184 °C.

El análisis DVS mostró que la Forma C de la Fórmula (I) era ligeramente higroscópica, con una absorción de 0,3 % a 80 % RH (FIGURA 7). El análisis XRPD post-DVS mostró que se conservaba la Forma C de la Fórmula (I).

Ejemplo 2. Preparación de sales cristalinas y cocristales de la Fórmula (I)

Se usaron 24 ácidos para identificar sales potenciales de la Fórmula (I). Para la examinación de sales se seleccionaron los siguientes contraiones y sistemas disolventes: 2-propanol, acetona:agua (95:5), acetonitrilo:agua (90:10), diclorometano, acetato de etilo y THF.

Ácido clorhídrico
Ácido naftaleno-1,5-disulfónico
Ácido sulfúrico
Ácido etano-1,2-disulfónico
Ácido ciclámico
Ácido etanosulfónico
Ácido 2-hidroxietanosulfónico

Ácido p-toluenosulfónico
Ácido metanosulfónico
Ácido naftaleno-2-sulfónico
Ácido bencenosulfónico
Ácido oxálico
Ácido 2,2-dicloroacético
Ácido maleico
Ácido L-aspartico
Ácido fosfórico
Ácido (+)-canfor-10-sulfónico
Ácido glutámico
Ácido cetoglutámico
Ácido malónico
Ácido gentísico
Ácido (+)-L-tartárico
Ácido fumárico
Ácido cítrico

La examinación de sales se llevó a cabo de la siguiente manera: a aproximadamente 30 mg de la Forma B de la Fórmula (I) en viales con tapón a presión de 2 mL, se añadieron 300 µL del disolvente apropiado para disolver o crear una lechada. Se pesaron 1,05 equivalentes de contraión en viales separados. Se añadió a la base libre una solución o lechada del contraión en 200-300 µL del disolvente adecuado. Cuando el contraión era un líquido, se añadía a la lechada de base libre a partir de una solución madre en el disolvente asignado. Para el ácido 2-hidroxietanosulfónico, se preparó una solución madre en diclorometano y se usó para la miscibilidad en 2-propanol, acetato de etilo y THF. Del mismo modo, se preparó una solución madre de ácido 2-hidroxietanosulfónico en 95:5 % v/v acetona:agua y se usó para el experimento 90:10 %/v acetonitrilo:agua.

Los experimentos se sometieron a ciclos de temperatura entre la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 50 °C en ciclos de 4 horas por aproximadamente 3 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 40 °C. Después de los ciclos de temperatura, todos los sólidos se aislaron por centrifugación (nylon, 0,22 µm) y se analizaron por XRPD. Las sales potenciales se secaron a 40 °C a presión atmosférica por aproximadamente 24 h y se volvieron a analizar mediante XRPD y posteriormente se almacenaron a 40 °C/75 % RH por aproximadamente 22 h y se volvieron a analizar por XRPD.

Fórmula (I) cocristales de ácido L-tartárico

Forma 1 del ácido L-tartárico

El cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico se aisló del experimento en isopropanol. El análisis XRPD de los cristales después del secado a 40 °C mostró la Forma 1. La lista de picos XRPD se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Lista de picos XRPD para el cocrystal de la Forma 1 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
4,7	18,9821	117,5	25,67
16,0	5,51896	102,53	22,4
17,2	5,15596	81,25	17,75
20,7	4,29292	127,31	27,81
21,7	4,0954	109,56	23,93
23,2	3,83129	133,17	29,09
25,5	3,48998	310,75	67,89
26,1	3,41779	215,78	47,14
26,9	3,30686	132,69	28,99
28,1	3,17389	457,76	100
28,2	3,15726	338,79	74,01
29,1	3,0657	291,42	63,66
29,7	3,00703	21,01	4,59
31,1	2,87542	261,58	57,14

Forma 2 del ácido L-tartárico

A aproximadamente 200 mg del compuesto de la Fórmula (I) Forma 1 en un vial con tapón de rosca de 20 mL, se añadieron 2 mL de acetato de etilo para crear una lechada. Se añadieron 1,05 equivalentes de ácido L-tartárico a la lechada de base libre como lechada en 1,3 mL de acetato de etilo a aproximadamente 20 °C. Se realizaron ciclos de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 50 °C en ciclos de 4 horas por aproximadamente 2 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 50 °C. Una submuestra se analizó por XRPD. El experimento se devolvió al ciclo de temperatura durante ca. 5 días y posteriormente se aislaron aproximadamente 0,5 mL de la lechada por centrifugación (nylon, 0,22 µm) y se analizaron por XRPD. La lechada a granel se aisló por filtración. Los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) por aproximadamente 22 h para dar el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I). Se realizaron análisis XRPD, TGA/DSC, DSC y DVS en el cocrystal de la Forma

2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I). La lista de picos XRPD se muestra en la Tabla 5 a continuación.

Se muestra un gráfico ejemplar de análisis termogravimétrico (TGA) del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico en la FIGURA 11.

Se muestra un gráfico ilustrativo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico en la FIGURA 12. El cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico se caracteriza por un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 158 °C.

Se muestra un diagrama de absorción dinámica de vapor (DVS) del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico en la FIGURA 13.

Tabla 5. Lista de picos XRPD para el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
3,3	26,88387	4718,3	97,64
6,6	13,3692	704,63	14,58
8,0	10,98033	1179,2	24,4
9,9	8,95147	1129,69	23,38
10,1	8,73818	290,6	6,01
11,2	7,92021	286,03	5,92
12,5	7,07266	1758	36,38
13,0	6,78757	581,83	12,04
13,3	6,6336	743,34	15,38
14,7	6,01682	498,01	10,31
15,0	5,91058	1622,71	33,58
15,2	5,83736	971,54	20,1
15,4	5,75345	415,21	8,59
16,1	5,4882	982,62	20,33
17,1	5,1934	1146,35	23,72
17,9	4,95316	4832,36	100
18,5	4,78233	1220,87	25,26
19,4	4,57684	1338,31	27,69
19,7	4,50655	932,27	19,29
20,3	4,36582	629,17	13,02
20,8	4,25705	281,63	5,83
21,3	4,165	631,24	13,06
21,7	4,10061	1530	31,66
22,3	3,97975	1350,75	27,95
23,6	3,7724	3971,61	82,19
24,4	3,64931	623,48	12,9
25,1	3,54013	2858,2	59,15

Pos. [°2 θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
26,1	3,41661	490,59	10,15
26,3	3,38762	634,93	13,14
26,9	3,31292	1067,17	22,08
28,0	3,18712	611,74	12,66
28,3	3,1475	1205,67	24,95
30,2	2,95573	300,58	6,22
31,3	2,8565	341,19	7,06
31,7	2,81743	572,63	11,85
32,4	2,76327	127,02	2,63
32,8	2,72162	152,69	3,16
33,4	2,67809	183,96	3,81
33,9	2,64528	206,06	4,26

Procedimiento de crecimiento de monocristales:

Se pesaron aproximadamente 20-50 mg de material del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I) en un vial de 1,5 mL. Se añadió acetona en alícuotas de 100 μ L hasta obtener la disolución completa del sólido. Se usó una aguja para perforar la tapa del vial y dejar que la acetona se evaporara lentamente a temperatura ambiente. Al cabo de tres semanas, se obtuvieron cristales de tamaño suficiente para el análisis de difracción de rayos X de monocristal.

La unidad asimétrica del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I) contenía dos unidades de fórmula de la Fórmula (I):ácido tartárico (1:1) y una molécula de agua. Los grupos de ácido tartárico se protonan confirmando un cocrystal, se obtuvo hemihidrato. Un resumen de los parámetros de la celda unitaria y de los parámetros de calidad del refinamiento para el monocristal se muestra en la Tabla 6 y la Tabla 7.

Tabla 6. Parámetros de la celda unitaria

Monoclínico P21	
a = 8,6993(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
b = 11,9593(2) Å	$\beta = 99.2210(11)^\circ$
c = 26,9060(5) Å	$\gamma = 90^\circ$
Z = 4, Z' = 2	
V = 2763,06(9) Å ³	$\rho = 1,516 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$
Temperatura de recolección de datos = 100 K	

Tabla 7. Parámetros de calidad del perfeccionamiento

R1(I > σ (I)) = 2,76 %	S = 1.054
wR2(todos los datos) = 7,09 %	Rint= 4,82 %
Parámetro Flack = -0,02 (4)	

Forma 3 del ácido L-tartárico

En un recipiente de 100 mL, se lecharon 3,0 g de compuesto de la Fórmula (I) en 18 mL de THF a 65 °C por 30 minutos. Por separado, se mezcló ácido L-tartárico (2,0 equivalentes, 1,93 g) en 15 mL de THF a 65 °C. El ácido tartárico se disolvió completamente y posteriormente se añadió a la lechada de la Fórmula (I).

Después de 30 minutos, se añadió como semilla 1 % en peso del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I) y se mezcló a 50 °C por 8 horas, después de lo cual la mezcla se enfrió a 40 °C a 0,2 °C/min y se mantuvo por 30 minutos.

Se añadió heptano a intervalos de 30 minutos. Se añadieron 3,7 mL de heptano como antisolvente para alcanzar THF: heptano 90:10 % v/v (velocidad = 1 volumen/h) y se mantuvo a temperatura por 30 minutos. Se añadieron 4,6 mL de heptano como antisolvente para alcanzar THF:heptano 80:20 % v/v (velocidad = 1 volumen/h) y se mantuvo a temperatura por 30 minutos. Se añadieron 5,9 mL de heptano como antisolvente para alcanzar THF:heptano 70:30 % v/v (velocidad = 1 volumen/h) y se mantuvo a temperatura por 30 minutos.

Posteriormente, el experimento se enfrió a 10 °C a 0,1 °C/min y se mezcló por 16 horas.

La mezcla se separó por filtración al vacío (papel de filtro Whatman GF/F). Los sólidos se lavaron con 4 volúmenes de THF:heptano (50:50 % v/v) y se colocaron en un horno para secar al vacío a 40 °C por 16 horas para dar el cocrystal de la Forma 3 de ácido tartárico de la Fórmula (I) por XRPD. Se determinó que la forma 3 era la relación 1:1 de la Fórmula (I):Ácido L-tartárico.

Al reposar a temperatura ambiente y humedad, del cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I) se convirtió en el cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico.

Tabla 8. Lista de picos XRPD para el cocrystal de la Forma 3 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
3,4	26,12146	3744,43	100
6,8	13,01846	668,95	17,87
8,1	10,85892	956,31	25,54
10,1	8,7911	1314,19	35,1
12,2	7,25747	656,45	17,53
12,6	7,01182	1498,8	40,03
14,8	5,96416	1038,1	27,72
15,2	5,81642	1670,73	44,62

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
15,6	5,68958	638,22	17,04
16,4	5,41439	2223,65	59,39
17,8	4,98353	840,86	22,46
18,1	4,90603	463,32	12,37
18,6	4,75782	526,46	14,06
19,6	4,5369	1373,62	36,68
20,2	4,38828	840,92	22,46
20,7	4,29168	1090,28	29,12
21,0	4,22961	544	14,53
21,7	4,08843	1389,1	37,1
23,0	3,86457	1614,15	43,11
24,6	3,62201	2695,09	71,98
25,3	3,51636	400,76	10,7
26,0	3,41872	928,23	24,79
28,1	3,1784	839,74	22,43
28,5	3,12542	584,11	15,6
29,8	2,99141	322,87	8,62
30,6	2,91795	461,74	12,33
32,1	2,79313	302,46	8,08

Forma 5 del ácido L-tartárico

En un recipiente de cristalización, se lecharon aproximadamente 11 g del compuesto de la Fórmula (I) en 49 mL de acetona a 50 °C por 30 minutos. Por separado, aproximadamente 1,25 equivalentes (aproximadamente 4,4 g) de ácido L-tartárico se disolvieron en 110 mL de acetona a 50 °C. La solución ácida se añadió a la lechada de la Fórmula (I) a 50 °C a 300 rpm. La mezcla se mantuvo a 50 °C por 30 minutos y posteriormente se enfrió a 40 °C a 0,2 °C/min y se mantuvo por 45 minutos. La mezcla experimental se filtró con un filtro de pulido de 400 mL con papeles de filtro Whatman de grado 1 y GF/F. La solución transparente filtrada de color amarillo pálido se añadió a un recipiente de cristalización a 40 °C.

El experimento se sembró usando 2,0 % en peso de cocrystal Patrón 2 y se mezcló a temperatura por 25 minutos. La mezcla se enfrió a 30 °C a 0,2 °C/min y se mantuvo por 1,5 horas. Se añadieron 68 mL de heptano como antisolvente para alcanzar acetona:heptano 70:30 % v/v (velocidad = 0,1 mL/min) y se mantuvo a temperatura por 60 minutos. El experimento se enfrió a 10 °C a 0,1 °C/min y se mezcló por 16 horas para obtener una lechada. Por XRPD se observó un nuevo patrón, asignado como Forma 5.

El experimento se separó por filtración al vacío (papel de filtro Whatman GF/F), se lavó con 4 volúmenes de acetona:heptano (50:50 % v/v) y se colocó en una estufa para secar al vacío a 40 °C por 16 horas.

Tabla 9. Lista de picos XRPD para el cocrystal de la Forma 5 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
5,8	15,26795	8248,3	100
8,5	10,44233	2672	32,39
8,7	10,1766	2181,54	26,45
11,1	7,9494	580,74	7,04
11,5	7,68301	1522,69	18,46
12,1	7,31309	689,08	8,35
13,5	6,53375	3220,3	39,04
14,4	6,13105	1473,1	17,86
14,9	5,94848	2468,12	29,92
15,6	5,68504	262,69	3,18
16,3	5,4221	2088,92	25,33
16,6	5,32852	2479,94	30,07
17,0	5,21443	2510,1	30,43
17,2	5,16365	1100,76	13,35
17,4	5,07835	514,89	6,24
17,9	4,95464	1726,77	20,93
18,2	4,86525	695,38	8,43
18,8	4,72143	248,81	3,02
19,6	4,53479	2497,24	30,28
19,7	4,49853	1637,88	19,86
20,4	4,35726	2763,39	33,5
21,0	4,2223	448,11	5,43
21,4	4,1543	1642,03	19,91
21,6	4,10238	288,21	3,49
22,0	4,03733	725,06	8,79
22,2	3,99536	1570,94	19,05
22,6	3,93935	1041,21	12,62
22,9	3,87634	647,43	7,85
23,1	3,83979	1338,77	16,23
23,8	3,73213	480,34	5,82
24,4	3,64808	497,23	6,03
24,7	3,60249	445,2	5,4
25,1	3,53972	2968,87	35,99
25,5	3,49536	1200,09	14,55
25,7	3,46324	1255,2	15,22
26,1	3,41229	703,05	8,52
26,3	3,38402	588,92	7,14
27,0	3,30005	2954,99	35,83
27,5	3,24016	602,89	7,31
28,0	3,1888	261,5	3,17
28,7	3,10765	231,01	2,8
29,1	3,06998	661,16	8,02
29,7	3,00645	1377,07	16,7
30,7	2,90999	975,49	11,83
31,9	2,80242	141,17	1,71

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
32,6	2,74094	140,98	1,71
33,8	2,65241	290,86	3,53
34,4	2,60473	148,59	1,8

Cocrystal de ácido fumárico de la Fórmula (I)

A aproximadamente 200 mg de la Forma B de la Fórmula (I) en un vial con tapón de rosca de 20 mL, se añadieron 2 mL de acetato de etilo para crear una lechada. Se añadieron 1,05 equivalentes de ácido fumárico a la lechada de base libre como lechada en 1,3 mL de acetato de etilo a aproximadamente 20 °C. Se realizaron ciclos de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 50 °C en ciclos de 4 horas por aproximadamente 2 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 50 °C. El vial se destapó y se dejó secar a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) por aproximadamente 24 horas. Posteriormente, los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) por aproximadamente 18 h y posteriormente se analizaron por XRPD.

Tabla 10. Lista de picos XRPD para el cocrystal de ácido fumárico de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
3,5	24,9838	728	56,62
7,1	12,48955	908,81	70,69
7,4	12,01146	373,14	29,02
8,5	10,44032	131,78	10,25
9,3	9,55078	322,84	25,11
10,9	8,12277	159,62	12,42
14,2	6,22693	908,39	70,66
14,5	6,11743	1067,62	83,04
17,0	5,21503	684,87	53,27
19,2	4,6184	63,83	4,96
21,1	4,19839	273,95	21,31
22,7	3,92142	421,49	32,78
23,4	3,80016	596,43	46,39
23,9	3,71662	705,81	54,9
24,7	3,59777	1047,95	81,51
25,3	3,52189	1285,66	100
26,3	3,38854	409,18	31,83
27,8	3,21201	173,83	13,52
28,8	3,09615	317,71	24,71
29,6	3,01402	418,97	32,59
30,5	2,92466	78,07	6,07

Sal de clorhidrato de la Fórmula (I)

Se añadieron 2 mL de 2-Propanol a aproximadamente 200 mg de CRD-4730 Patrón 1 en un vial con tapón de rosca de 20 mL para crear una lechada. Se añadieron 1,05 equivalentes de HCl a la lechada de base libre como solución madre en 1,3 mL de 2-propanol a aproximadamente 20 °C. Se realizaron ciclos de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 50 °C en ciclos de 4 horas por aproximadamente 2 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 50 °C. El vial se destapó y se dejó evaporar a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) por aproximadamente 24 horas. Posteriormente, los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) por aproximadamente 18 h.

Tabla 11. Lista de picos XRPD para la sal de clorhidrato de la Fórmula (I)

Pos. [°2 θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
4,1	21,52725	888,13	57,67
4,7	18,87943	211,24	13,72
7,6	11,63565	79,31	5,15
8,4	10,50631	764,82	49,67
9,6	9,16757	1304,32	84,7
11,1	7,96418	308,79	20,05
12,0	7,39934	147,4	9,57
12,4	7,11835	431,02	27,99
12,7	6,95061	1030,41	66,91
14,0	6,31626	147,98	9,61
14,5	6,11328	395,01	25,65
14,7	6,00841	578,22	37,55
15,3	5,7927	780,2	50,67
16,1	5,49375	371,65	24,13
16,9	5,23205	1366,31	88,73
18,0	4,9165	204,58	13,29
19,3	4,58506	526	34,16
20,8	4,26722	666,69	43,29
21,2	4,1803	1022,1	66,37
21,6	4,11443	803,54	52,18
22,8	3,90212	928,81	60,32
24,0	3,70742	1539,91	100
24,9	3,57727	512,79	33,3
25,2	3,52498	417,61	27,12
26,7	3,33794	814,5	52,89
28,2	3,16498	230,34	14,96
29,3	3,0441	357,73	23,23
30,0	2,98083	285,26	18,52
30,6	2,91517	202,42	13,15

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
31,5	2,83534	209,05	13,58
32,3	2,76979	122,82	7,98
33,3	2,68976	138,63	9
34,4	2,60177	55,48	3,6

Sal de metanosulfonato de la Fórmula (I)

Se añadieron 2 mL de acetato de etilo a aproximadamente 200 mg de la Forma B de la Fórmula (I) en un vial con tapón de rosca de 20 mL para crear una lechada. Se añadieron 1,05 equivalentes de ácido metanosulfónico a la lechada de base libre como solución madre en 1,3 mL de acetato de etilo a aproximadamente 20 °C. Se realizaron ciclos de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 50 °C en ciclos de 4 horas por aproximadamente 2 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 50 °C. Los sólidos se aislaron por filtración Büchner con papel de filtro de grado 1, y posteriormente se secaron a 40 °C a presión ambiente.

Tabla 12. Lista de picos XRPD para la sal de metanosulfonato de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
3,7	23,6438	1795,07	39,51
7,5	11,77635	198,16	4,36
8,2	10,7873	642,12	14,13
10,0	8,83081	203,54	4,48
10,5	8,44483	384,86	8,47
10,9	8,14476	193,79	4,27
11,6	7,64667	192,27	4,23
12,2	7,27454	1088,12	23,95
12,4	7,14887	592,82	13,05
13,0	6,78457	780,82	17,19
14,6	6,05181	389,38	8,57
14,9	5,92926	670,16	14,75
15,1	5,85333	1255,43	27,63
15,8	5,60496	372,87	8,21
16,5	5,38015	2653,8	58,41
16,8	5,28045	820,62	18,06
17,4	5,08684	1522,06	33,5
17,6	5,041	1626,82	35,81
18,5	4,79144	735,22	16,18
18,9	4,69555	365,96	8,05
19,5	4,54177	689,41	15,17
20,3	4,38042	1586,56	34,92
20,8	4,26167	545,5	12,01
21,4	4,15291	2298,03	50,58
21,6	4,10741	1615,6	35,56

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
22,6	3,93153	1445,88	31,82
23,3	3,82055	842,46	18,54
23,9	3,71587	1335,24	29,39
24,4	3,64068	4543,32	100
25,1	3,542	969,92	21,35
25,6	3,47608	817,86	18
26,2	3,40312	730,81	16,09
26,6	3,33911	443,41	9,76
27,2	3,2724	248,36	5,47
27,6	3,23284	246,62	5,43
27,9	3,19143	301,98	6,65
28,2	3,15857	527,4	11,61
29,2	3,05813	362,11	7,97
29,6	3,02008	801,69	17,65
30,1	2,971	467,35	10,29
30,4	2,93656	332,54	7,32
31,2	2,86589	400,86	8,82
32,5	2,75379	207,27	4,56
33,1	2,70663	168,1	3,7
33,8	2,6468	166,27	3,66
34,3	2,61306	187,82	4,13

Cocrystal de ácido fosfórico de la Fórmula (I)

Se añadieron 2 mL de acetato de etilo a aproximadamente 200 mg de la Forma B de la Fórmula (I) en un vial con tapón de rosca de 20 mL para crear una lechada. Se añadieron 1,05 equivalentes de ácido fosfórico a la lechada de base libre como solución madre en 1,3 mL de acetato de etilo a aproximadamente 20 °C. Se realizaron ciclos de temperatura entre temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y 50 °C en ciclos de 4 horas por aproximadamente 2 días. Se realizaron periodos de mantenimiento de 4 h a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y periodos de mantenimiento de 4 h a 50 °C. Los sólidos se aislaron por filtración Büchner con papel de filtro de grado 1, y posteriormente se secaron a 40 °C a presión ambiente.

Tabla 13. Lista de picos XRPD para el cocrystal de ácido fosfórico de la Fórmula (I)

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
3,7	24,17656	4149,27	100
8,1	10,87217	279,79	6,74
10,3	8,56421	199,31	4,8
11,2	7,88106	126,7	3,05
12,2	7,26363	189,5	4,57
12,7	6,9577	114,6	2,76

Pos. [°2θ]	Distancia d [Å]	Altura [cts]	Rel. Int. [%]
13,4	6,61939	342,1	8,24
14,2	6,2179	158,58	3,82
14,7	6,01588	171,63	4,14
15,0	5,91765	128,29	3,09
15,3	5,79431	130,83	3,15
16,3	5,44557	798,21	19,24
16,5	5,37961	1146,98	27,64
17,6	5,0396	552,86	13,32
19,1	4,63155	186,28	4,49
19,8	4,4778	526,21	12,68
20,7	4,29604	250,94	6,05
21,3	4,17747	402,69	9,71
21,7	4,09425	206,21	4,97
22,2	3,99959	411,91	9,93
22,6	3,93707	510,46	12,3
22,9	3,87829	1046,4	25,22
23,4	3,8007	344,58	8,3
23,6	3,77121	467,22	11,26
24,5	3,62803	582,7	14,04
25,1	3,54359	304,4	7,34
25,8	3,45688	253,91	6,12
26,2	3,40174	143,72	3,46
27,1	3,29348	314,84	7,59
27,8	3,20726	43,82	1,06
28,4	3,13848	276,72	6,67
28,7	3,10397	47,87	1,15
29,6	3,01725	102,46	2,47
30,5	2,92509	94,28	2,27
32,2	2,77694	45,28	1,09
33,3	2,69105	71,13	1,71

Ejemplo 3. Estabilidad de una forma cristalina y un cocrystal de la Fórmula (I)

Estabilidad competitiva de los polimorfos de base libre de la Fórmula (I)

Se llevó a cabo una lechada competitiva para identificar cuál de las Formas A, B o C de la Fórmula (I) era la forma de base libre más estable. Las lechadas competitivas se realizaron a 20 °C y 60 °C usando el siguiente procedimiento: Se prepararon lechadas de 1,5 mL de la Fórmula (I) en t-BME, acetona, etanol y 2-Me THF a 60 °C en viales con tapón de rosca de 2 mL. Las lechadas se filtraron con jeringa (filtro PTFE de 0,45 µm) después de aproximadamente 1 hora para obtener soluciones saturadas de la Fórmula (I). Se añadieron aproximadamente 0,6 mL de solución saturada a aproximadamente 10 mg de Formas A, B y C de base libre para formar lechadas. Los experimentos se agitaron a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y a 60 °C por 48 h.

Después de aproximadamente 24 h, se observó que las lechadas de acetona estaban inmóviles y se añadieron 100 µL de acetona al experimento a 20 °C y 200 µL de acetona al experimento a 60 °C. Después de aproximadamente 40 h, se observó que el experimento de t-BME a 60 °C no contenía disolvente y se añadieron 600 µL de t-BME.

Después de 48 h, las lechadas se aislaron por centrifugación (nylon, 0,22 µm) y se analizaron por XRPD. Cuando se observaron mezclas, se prosiguió con la lechada competitiva hasta que dejaron de observarse mezclas (21 días). En todos los disolventes probados, la forma C de la Fórmula (I) fue el polimorfo más estable (Tabla 14).

Tabla 14. Experimentos competitivos con lechadas

Temperatura	Disolvente	Tiempo hasta que la Forma C fue el único polimorfo detectado
ambiente (aproximadamente 20 °C)	t-BME	21 días
	acetona	2 días
	Etanol	8 días
	2-Me THF	9 días
60 °C	t-BME	15 días
	acetona	2 días
	Etanol	2 días
	2-Me THF	2 días

Forma C

Los resultados de estabilidad a 7 días se muestran en la Tabla 15. El análisis XRPD mostró que la Forma C de la Fórmula (I) se mantenía en todas las condiciones. El análisis por HPLC indicó que no había pérdida de pureza en ninguna de las condiciones.

Tabla 15. Estabilidad durante siete días para la Forma C de la Fórmula (I)

Condición	Análisis XRPD	Pureza de entrada (% área)	Pureza HPLC (% área)
40 °C/75 % RH	Forma C	98,8	99,0
25 °C/60 % RH	Forma C		99,0
80 °C	Forma C		98,9

Se evaluó la estabilidad (Tabla 16 y Tabla 17) de la Forma C de la Fórmula (I). La Forma C se almacenó en bolsas dobles de polietileno selladas con bridas de nylon y dentro de un contenedor de polietileno protegido con caperuza en Wilmington PharmaTech Company. Las condiciones de almacenamiento fueron condiciones a largo plazo 25 °C /60 % RH, o condiciones aceleradas 40 °C /75 % RH. Se analizó la apariencia, la valoración, las

sustancias relacionadas, la pureza quiral, el contenido de agua y la cristalinidad de las muestras.

Tabla 16. Estabilidad para la Forma C de la Fórmula (I) a 25 °C/60 % RH

Prueba	Criterio de aceptación	Tiempo (meses)		
		0	12	24
Descripción	Resultado del informe	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino
Pureza química Valoración (% en peso)	96,0-103,0 % (anhidro)	100,1	99,4	99,4
Sustancias relacionadas (%): Impurezas individuales -Impureza No. 1 -Impureza No. 2	≤ 0,5 % cada una	0,05 0,18	0,05 0,18	0,05 0,18
Impurezas totales (%)	≤ 2,0 %	0,23	0,23	0,23
Agua (%)	Resultados del informe	0,29	0,32	0,35
Pureza quiral (% área)	≥ 99,0 %	> 99,9	> 99,9	> 99,9
Cristalinidad	Conforme a la Forma C	Conforme a la Forma C	Conforme a la Forma C	Conforme a la Forma C

NT = no probado en el momento.

Tabla 17. Estabilidad para Forma C de la Fórmula (I) a 40 °C/75 % RH

Prueba	Criterio de aceptación	Tiempo (meses)		
		0	6	12
Descripción	Resultado del informe	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino
Pureza química Valoración (% en peso)	96,0-103,0 % (anhidro)	99,6	99,3	99,6
Sustancias relacionadas (%): A. Impurezas individuales -Impureza No. 1 -Impureza No. 2 -Impureza No. 3 B. Impurezas no identificadas (RRT: %)	≤ 0,5 % cada una ≤ 0,2 % cada una	0,09 0,19 < 0,05 0,07 0,05	0,08 0,19 0,05 0,06 0,06	0,08 0,19 < 0,05 0,06
Impurezas totales (%)	≤ 2,0 %	0,40	0,44	0,33
Agua (%)	Resultados del informe	0,36	0,15	0,49
Pureza quiral (% área)	≥ 99,0 %	> 99,9	> 99,9	> 99,9
Cristalinidad	Conforme a la Forma C	Conforme a la Forma C	Conforme a la Forma C	Conforme a la Forma C

Forma 2 del ácido L-tartárico

Se evaluó la estabilidad (Tabla 18 y Tabla 19) del cocrystal de la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I). El cocrystal se almacenó en bolsas dobles de polietileno selladas con bridas de nylon con dos (2) paquetes de desecante de gel de sílice de 0,5 g en medio, y dentro de un recipiente de polietileno tapado que contenía cuatro (4) paquetes de desecante de gel de sílice de 33 g. Las condiciones de almacenamiento fueron condiciones a largo plazo 25 °C /60 % RH o condiciones aceleradas 40 °C /75 % RH. Se analizó la apariencia, la valoración, las sustancias relacionadas, la pureza quiral, el contenido de agua y la cristalinidad de las muestras.

Tabla 18. Estabilidad para la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I) a 25 °C/60 % RH

Prueba	Criterio de aceptación	Tiempo (meses)		
		0	3	6
Descripción	Resultado del informe	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino
Pureza química Valoración (% en peso)	96,0-103,0 % (ASFB)	99,3	99,6	99,3
Sustancias relacionadas (%): Impurezas individuales -Impureza No. 1	≤ 0,5 % cada una	0,25	0,25	0,26
Impurezas totales (%)	≤ 3,0 %	0,25	0,25	0,26
Agua (%)	Resultados del informe	1,59	1,58	1,55
Pureza quiral (% área)	≥ 99,0 %	> 99,9	NT	> 99,9
Cristalinidad	Conforme a la Forma 2	Conforme a la Forma 2	Conforme a la Forma 2	Conforme a la Forma 2

NT = no probado en el momento.

Tabla 19. Estabilidad para la Forma 2 del ácido L-tartárico de la Fórmula (I) a 40 °C/75 % RH

Prueba	Criterio de aceptación	Tiempo (meses)		
		0	3	6
Descripción	Resultado del informe	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino	Polvo blanquecino
Pureza química Valoración (% en peso)	96,0-103,0 % (ASFB)	99,3	99,3	100,0

Prueba	Criterio de aceptación	Tiempo (meses)		
		0	3	6
Sustancias relacionadas (%) ^a : Impurezas individuales -Impureza No. 1	≤ 0,5 % cada una	0,25	0,25	0,25
Impurezas totales (%)	≤ 3,0 %	0,25	0,25	0,25
Agua (%)	Resultados del informe	1,59	1,56	1,60
Pureza quiral (% área)	≥ 99,0 %	> 99,9	NT	> 99,9
Cristalinidad	Conforme a la Forma 2	Conforme a la Forma 2	Conforme a la Forma 2	Conforme a la Forma 2

NT = no probado en el momento.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y Ejemplos para fines de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que pueden practicarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en la presente se incorpora por referencia en su totalidad en la misma medida que si cada referencia se incorporara individualmente por referencia. En caso de conflicto entre la presente solicitud y una referencia incluida en la presente, prevalecerá la presente solicitud.