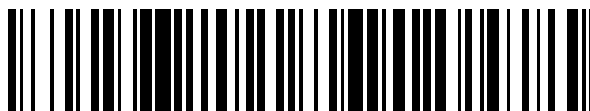


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 351**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011 PCT/PT2011/000046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12087174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11811184 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2655363**

54 Título: **Formas cristalinas y procedimientos para su preparación**

30 Prioridad:

**22.12.2010 US 201061426209 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.09.2017**

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)  
À Avenida da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**BELIAEV, ALEXANDER;  
LEARMONTH, DAVID ALEXANDER;  
BROADBELT, BRIAN;  
ALBERT, EKATERINA y  
ANDRES, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 632 351 T3**

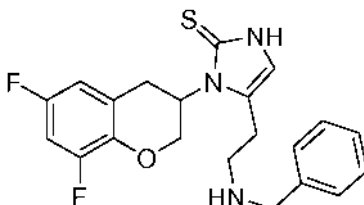
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas y procedimientos para su preparación

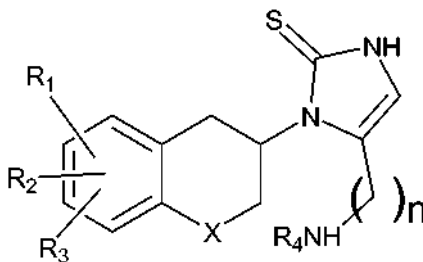
**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para purificar una innovadora forma cristalina de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona, es decir, el enantiómero *R* de

**Antecedentes y estado de la técnica**

10 El interés en el desarrollo de inhibidores de dopamina-β-hidroxilasa (DβH) se ha centrado en la hipótesis de que la inhibición de esta enzima puede proporcionar mejoras clínicas significativas en pacientes que padecen trastornos cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca crónica. La justificación del uso de los inhibidores de la DβH está basada en su capacidad para inhibir la biosíntesis de la noradrenalina, la cual se consigue vía hidroxilación enzimática de la dopamina. La activación de los sistemas neurohumorales, principalmente del sistema nervioso simpático, es la principal manifestación clínica de la insuficiencia cardíaca congestiva (Parmley, W.W., Clinical Cardiology, 18: 440-445, 1995). Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva poseen elevadas concentraciones de noradrenalina en plasma (Levine, T.B. y col., Am. J. Cardiol., 49:1659-1666, 1982), un flujo simpático central aumentado (Leimbach, W.N. y col., Circulation, 73: 913-919, 1986) y un excedente aumentado de la noradrenalina cardiorenal (Hasking, G.J. y col., Circulation, 73:615-621, 1966). La exposición prolongada y excesiva del miocardio a la noradrenalina puede conducir a la regulación a la baja de los adrenoreceptores cardíacos β<sub>1</sub>, al remodelado del ventrículo izquierdo, a arritmias y necrosis, pudiendo todo ello disminuir la integridad funcional del corazón. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que poseen elevadas concentraciones de noradrenalina en plasma tienen asimismo el pronóstico a largo plazo más desfavorable (Cohn, J.N. y col., N. Engl. J. Med., 311:819-823, 1984). Mayor importancia reviste la observación de que las concentraciones en plasma de noradrenalina están ya elevadas en los pacientes asintomáticos que no tienen insuficiencia cardíaca manifiesta y pueden predecir la mortalidad y mortalidad subsiguientes (Benedict, C.R. y col., Circulation, 94:690-697, 1996). Esto implica que el impulso simpático activado no es simplemente un marcador clínico de insuficiencia cardíaca congestiva, sino que puede contribuir al empeoramiento progresivo de la enfermedad.

25 Los potentes inhibidores de dopamina-β-hidroxilasa que tienen una elevada potencia y un acceso al cerebro significativamente reducido se desvelan en el documento WO 2008/136695. El documento WO 2008/136695 describe compuestos de fórmula I:



I

35 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, un grupo alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R<sub>4</sub> significa alquilarilo o alquilheteroarilo; X significa CH<sub>2</sub>, átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 2 o 3; incluyendo los enantiómeros (R) y (S) individuales o mezclas de enantiómeros de los mismos; e incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres, en el que el término alquilo significa cadenas de hidrocarburos, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidos por grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático. En particular, el documento WO 2008/136695 describe 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

Los procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I, y en particular 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona, se describen en el documento WO 2008/136695 y se incorporan por referencia en el presente documento.

5 Se conoce que las formas polimórficas del mismo fármaco pueden tener propiedades farmacéuticamente importantes esencialmente diferentes, tales como características de disolución y biodisponibilidad, así como estabilidad del fármaco. Además, diferentes formas pueden tener tamaños de partículas, dureza y temperatura de transición vítrea diferentes. De este modo, una forma puede proporcionar ventajas significativas sobre otras formas del mismo fármaco en procedimientos de fabricación de una forma de dosificación sólida, tal como una medición precisa de los principios activos, filtración más fácil o mayor estabilidad durante la granulación o el almacenamiento.  
10 Además, un procedimiento particular adecuado para una forma puede proporcionar a los fabricantes de fármacos diversas ventajas tales como disolventes o procedimientos económica o ambientalmente adecuados o mayor pureza o rendimiento del producto deseado.

**Sumario de la invención**

15 Se desvela en el presente documento polimorfos cristalinos de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona y procedimientos para su preparación. Las nuevas formas polimorfas de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona exhiben una elevada estabilidad en estrés mecánico y/o por vapor de agua. Se desvela asimismo en el presente documento una forma amorfa de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona y procedimientos para su preparación.

20 En adelante, 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona se referirá como tal o como "compuesto 2".

En la siguiente descripción de la presente invención, las formas polimórficas se describen teniendo un patrón de DRXP con picos en las posiciones enumeradas en las respectivas Tablas. Queda entendido que, en una realización, la forma polimórfica tiene un patrón de DRXP con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$  enumeradas  $\pm 0,2^{\circ}2\theta$  con cualquier valor de intensidad (% (I/I<sub>0</sub>)); o en otra realización, un patrón de DRXP con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$  enumeradas  $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ . Es preciso señalar que los valores de intensidad se incluyen únicamente para información y la definición de cada uno de los picos no debe interpretarse como limitada a valores de intensidad particular.

Se desvela en el presente documento una Forma cristalina A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

30 En una realización, la Forma cristalina A del compuesto 2 no es un solvato, es decir, la Forma A del compuesto 2 es una forma no solvatada.

De acuerdo con la presente invención, no solvatada significa que la curva termogravimétrica (TGA) de la Forma cristalina A del compuesto 2 muestra una pérdida de peso inferior a aproximadamente 1 % en peso, preferentemente inferior a aproximadamente 0,6 %, más preferentemente sin pérdida de peso por debajo de aproximadamente 200 °C.  
35

Se desvela en el presente documento que la Forma A del compuesto 2 tiene un patrón de DRXP con picos en 14,0, 16,1, 16,6, 19,2 y 20,4  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ . El patrón de DRXP puede tener picos adicionales en 15,6 y 18,4  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

La Forma A puede caracterizarse por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con picos presentados en la **Tabla 1**.

40

**Tabla 1**

$^{\circ}2\theta$	espacio d (Å)	Intensidad (%)
14,01	6,322 ± 0,045	24
15,58	5,688 ± 0,037	48
16,07	5,517 ± 0,034	100
16,63	5,330 ± 0,032	44
18,40	4,821 ± 0,026	31
19,19	4,625 ± 0,024	64
20,36	4,362 ± 0,021	27

## ES 2 632 351 T3

En una realización, la Forma A se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con uno o más de los picos presentados en la **Tabla 2**.

**Tabla 2**

<b>°2θ</b>	<b>espacio <i>d</i> (Å)</b>	<b>Intensidad (%)</b>
7,93	11,154 ± 0,142	6
8,01	11,038 ± 0,139	4
10,18	8,687 ± 0,086	1
11,80	7,498 ± 0,064	5
12,26	7,222 ± 0,059	3
12,74	6,949 ± 0,055	6
14,01	6,322 ± 0,045	24
14,54	6,090 ± 0,042	6
15,58	5,688 ± 0,037	48
16,07	5,517 ± 0,034	100
16,48	5,378 ± 0,033	13
16,63	5,330 ± 0,032	44
17,69	5,015 ± 0,028	2
18,40	4,821 ± 0,026	31
19,19	4,625 ± 0,024	64
19,61	4,528 ± 0,023	2
19,78	4,490 ± 0,023	2
20,36	4,362 ± 0,021	27
21,05	4,221 ± 0,020	2
21,33	4,166 ± 0,019	11
21,80	4,077 ± 0,019	8
22,05	4,032 ± 0,018	9
22,27	3,993 ± 0,018	15
23,38	3,804 ± 0,016	34
23,75	3,746 ± 0,016	67
24,20	3,677 ± 0,015	71
24,39	3,650 ± 0,015	6
24,92	3,573 ± 0,014	25
25,41	3,506 ± 0,014	13
25,67	3,470 ± 0,013	35
26,63	3,348 ± 0,012	36
26,91	3,313 ± 0,012	6
27,16	3,283 ± 0,012	47

(continuación)		
$2\theta$	espacio d (Å)	Intensidad (%)
27,43	3,252 ± 0,012	5
28,26	3,158 ± 0,011	19
28,58	3,123 ± 0,011	3
28,77	3,104 ± 0,011	2
29,33	3,045 ± 0,010	7

En otra realización, la Forma A tiene el patrón de DRXP como se muestra en la Figura 2.

5 Se desvela en el presente documento una Forma cristalina A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona que tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso con una temperatura de activación de 259 °C ± 5 °C. En una realización, el termograma TGA muestra una pérdida de peso con una temperatura de activación que oscila de aproximadamente 257 °C a aproximadamente 262 °C. En una realización, la Forma A tiene un termograma TGA que muestra una pérdida de peso con una temperatura de activación de aproximadamente 259 °C.

En una realización, la Forma A tiene el termograma TGA como se muestra en la Figura 3.

10 Se desvela en el presente documento la Forma cristalina A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (CBD) que muestra un pico endotérmico con una temperatura de activación de 192 °C ± 2 °C y un máximo de pico a 193 °C ± 2 °C. En una realización, el termograma CBD muestra un pico endotérmico con una temperatura de activación que oscila de aproximadamente 190 °C a aproximadamente 192 °C. En una realización, la  
15 CBD muestra un pico endotérmico con un máximo de pico que oscila de aproximadamente 193 °C a aproximadamente 194 °C. En una realización, la Forma A tiene un termograma CBD que tiene un pico endotérmico con una temperatura de activación de aproximadamente 192 °C y un máximo de pico a aproximadamente 193 °C. En una realización, el termograma CBD muestra un calor de fusión de 141 J/g ± 10 J/g. En una realización, el  
20 termograma CBD muestra un calor de fusión que oscila de aproximadamente 139 J/g a aproximadamente 147 J/g. En una realización, el termograma CBD muestra un calor de fusión de aproximadamente 147 J/g.

En una realización, la Forma A del compuesto 2 tiene un termograma CBD como se muestra en la Figura 4.

En una realización adicional, la Forma A del compuesto 2 es un material que exhibe baja higroscopicidad sobre un intervalo de humedad relativa (HR) del 5 % al 95 %. El material de baja higroscopicidad puede definirse como un material que exhibe <0,5 % en peso (p) de absorción de agua sobre un intervalo de humedad relativa especificado.

25 En una realización adicional, la Forma A exhibe una pérdida insignificante en el equilibrio a ~5 % de HR. En el contexto de la presente memoria descriptiva, "insignificante" significa inferior a 0,5 % en peso.

En otra realización, la Forma A demuestra aproximadamente 0,02 % en peso de ganancia entre aproximadamente 5 % a aproximadamente 75 % de HR. En una realización, la Forma A demuestra aproximadamente 0,19 % de ganancia entre aproximadamente 75% a aproximadamente 95% de HR. En otra realización, la Forma A demuestra  
30 aproximadamente 0,20 % de pérdida entre aproximadamente 95 % a aproximadamente 5 % de HR con histéresis entre 85 % a aproximadamente 45 % de RH tras desorción.

De forma ventajosa, la Forma A tiene una baja higroscopicidad y permanece estable como una forma cristalina tras estrés mecánico y por vapor de agua.

35 Se desvela asimismo en el presente documento la Forma cristalina B de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

La Forma cristalina B del compuesto 2 es un solvato de acetato de etilo. En una realización, la Forma B comprende entre 0,1 y 0,2 moles de acetato de etilo. En una realización, la Forma B comprende aproximadamente 0,1 moles de acetato de etilo. En otra realización, la forma B comprende aproximadamente 0,2 moles de acetato de etilo.

40 Se desvela en el presente documento la Forma B de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona, que es un solvato de acetato de etilo, que comprende preferentemente entre 0,1 y 0,2 moles de acetato de etilo y que tiene un patrón de DRXP con picos de 7,9 a 8,0, 14,0, 16,0 a 16,1, 19,2 y 20,4 °2θ ± 0,2 °2θ. El patrón de DRXP puede tener picos adicionales en 15,6, 16,7 y 18,4 °2θ ± 0,2 °2θ.

En otra realización, la Forma B del compuesto 2 se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo

(DRXP) con picos presentados en la **Tabla 3**.

**Tabla 3**

<b>°2θ</b>	<b>espacio d (Å)</b>	<b>Intensidad (%)</b>
(7,93-7,95)	11. 145 ± 0,142-11,121 ± 0,141	16-19
(14,00-14,04)	6,326 ± 0,045-6,308 ± 0,045	20-20
(15,59-15,60)	5,685 ± 0,036-5,681 ± 0,036	58-64
(16,02-16,05)	5,533 ± 0,035-5,521 ± 0,034	100-100
(16,65-16,66)	5,325 ± 0,032-5,323 ± 0,032	81-71
18,39	4,823 ± 0,026	48
(19,17-19,20)	4,630 ± 0,024-4,624 ± 0,024	99-92
20,37	4,361 ± 0,021	31

En una realización, la Forma B se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con uno o más de los picos presentados en la Tabla 4.

5

**Tabla 4**

<b>°2θ</b>	<b>espacio d (Å)</b>	<b>Intensidad (%)</b>
(7,93-7,95)	11,145 ± 0,142-11,121 ± 0,141	16-19
(11,79-11,85)	7,504 ± 0,064-7,468 ± 0,063	5-6
(12,26-12,30)	7,219 ± 0,059-7,196 ± 0,059	7-8
(12,71-12,75)	6,964 ± 0,055-6,943 ± 0,055	6-7
(14,00-14,04)	6,326 ± 0,045-6,308 ± 0,045	20-20
(14,52-14,53)	6,101 ± 0,042-6,095 ± 0,042	6-6
(15,59-15,60)	5,685 ± 0,036-5,681 ± 0,036	58-64
(16,02-16,05)	5,533 ± 0,035-5,521 ± 0,034	100-100
(16,65-16,66)	5,325 ± 0,032-5,323 ± 0,032	81-71
(17,61-17,69)	5,036 ± 0,029-5,013 ± 0,028	4-3
18,39	4,823 ± 0,026	48-58
(19,17-19,20)	4,630 ± 0,024-4,624 ± 0,024	99-92
20,37	4,361 ± 0,021	31-34
(21,27-21,30)	4,177 ± 0,020-4,171 ± 0,019	12-10
(21,82-21,84)	4,073 ± 0,019-4,070 ± 0,018	12-19
22,09	4,025 ± 0,018	15-21
(22,19-22,24)	4,005 ± 0,018-3,998 ± 0,018	15-20
23,34	3,811 ± 0,016	22-26
(23,72-23,76)	3,750 ± 0,016-3,745 ± 0,016	59-62
(24,18-24,19)	3,681 ± 0,015-3,679 ± 0,015	73-65

$2\theta$	(continuación) espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
(24,83-24,84)	3,586 $\pm$ 0,014-3,584 $\pm$ 0,014	25-29
25,38	3,510 $\pm$ 0,014	10-14
(25,61-25,62)	3,478 $\pm$ 0,013-3,477 $\pm$ 0,013	35-44
26,65	3,345 $\pm$ 0,012	41
(27,17-27,21)	3,282 $\pm$ 0,012-3,277 $\pm$ 0,012	49-58
(28,24-28,26)	3,161 $\pm$ 0,011-3,158 $\pm$ 0,011	16-18
(29,25-29,26)	3,053 $\pm$ 0,010-3,053 $\pm$ 0,010	8-7

Como puede apreciarse a partir de las Tablas 3 y 4, algunas posiciones de pico se enumeran como intervalos. Esto se debe a que el material es un solvato variable ( en una realización, entre 0,1 y 0,2 moles de acetato de etilo).

5 En una realización, la Forma B tiene el patrón de DRXP como se muestra en la Figura 5.

Se desvela en el presente documento la Forma cristalina B del compuesto 2 que tiene un termograma TGA que muestra una pérdida de peso con una temperatura de activación de 257 °C  $\pm$  5 °C y una pérdida de peso entre aproximadamente 130 °C y aproximadamente 200 °C. En una realización, el termograma TGA tiene además aproximadamente una pérdida de 2,3 % en peso entre aproximadamente 162 °C y aproximadamente 200 °C o aproximadamente una pérdida de 4,7 % en peso entre aproximadamente 138 °C y aproximadamente 190 °C.

En otra realización, la Forma B del compuesto 2 tiene un termograma TGA como se muestra en la Figura 6.

Se desvela en el presente documento la Forma cristalina B del compuesto 2 que tiene un termograma CBD que muestra un pico endotérmico con una temperatura de activación de aproximadamente 190 °C  $\pm$  2 °C y un máximo de pico a aproximadamente 190 °C  $\pm$  2 °C. En una realización, el termograma CBD muestra un calor de fusión a aproximadamente 141 J/g  $\pm$  10 J/g.

En una realización, la Forma B del compuesto 2 tiene un termograma CBD como se muestra en la Figura 7.

Se desvela en el presente documento la Forma cristalina B del compuesto 2 que tiene un espectro  $^1\text{H}$ -RMN que comprende picos atribuibles a acetato de etilo. En una realización, los picos atribuibles a acetato de etilo son aproximadamente 4,0 ppm, aproximadamente 2,0 ppm y aproximadamente 1,2 ppm. Como se entenderá por el experto en la materia, el espectro  $^1\text{H}$ -RMN comprenderá asimismo picos que son atribuibles a los protones de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

En una realización, la Forma cristalina B del compuesto 2 tiene un espectro  $^1\text{H}$ -RMN como se muestra en la Figura 8A. En una realización, el espectro  $^1\text{H}$ -RMN es el que se muestra en la Figura 8A a 8E.

Se desvela asimismo en el presente documento 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona en forma amorfa.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, "amorfo" significa "amorfo por rayos X" que significa que existe una ausencia de picos de difracción de rayos X en el patrón de DRXP del material. En una realización, los materiales amorfos de rayos X son:

- nanocristalinos;
- cristalinos con una densidad de defecto muy grande;
- un material amorfo cinético; o
- un material amorfo termodinámico;

o una combinación de los anteriores.

En una realización, la forma amorfa tiene un patrón de DRXP que exhibe un halo.

35 En una realización, la forma amorfa tiene un patrón de DRXP como se muestra en la Figura 9.

Se desvela en el presente documento 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona amorfa que tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso con una temperatura de activación de 258 °C  $\pm$  5 °C, y aproximadamente una pérdida de 1,2 % en peso entre aproximadamente 26 °C y aproximadamente 71 °C.

En una realización, la forma amorfa tiene un termograma TGA como se muestra en la Figura 10.

En una realización, 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-ona amorfa tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial cíclica (CBD cíclica) que muestra un cambio de etapa debido a la transición vítrea. En una realización, el cambio de etapa se produce a una temperatura de  $50\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ . En una realización, el ciclo consiste en 2 ciclos y la transición vítrea se exhibe en el ciclo 2.

En una realización, 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-ona amorfa tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial cíclica (CBD cíclica) que muestra un pico exotérmico con un máximo de pico entre aproximadamente  $115\text{ °C}$  y aproximadamente  $124\text{ °C}$ . En una realización, el ciclo consiste en 2 ciclos y el pico exotérmico se exhibe en el ciclo 2. En una realización, el procedimiento de cristalización produce la Forma A.

En una realización, la forma amorfa tiene un termograma de CBD cíclica como se muestra en las Figuras 11 y 12 (ciclos 1 y 2, respectivamente).

En una realización adicional, el compuesto 2 amorfo es un material que exhibe una higroscopicidad significativa entre aproximadamente  $5\text{ °C}$  y aproximadamente  $75\text{ °C}$  de HR. El material de higroscopicidad significativa puede definirse como un material que exhibe  $\geq 2,0\%$  en peso de absorción de agua sobre un intervalo de HR especificado.

En otra realización, el compuesto 2 amorfo exhibe aproximadamente  $0,08\%$  en peso de ganancia tras equilibrio a aproximadamente  $5\%$  de HR.

En una realización, el compuesto 2 amorfo demuestra aproximadamente  $1,2\%$  en peso de ganancia entre aproximadamente  $5\%$  y aproximadamente  $75\text{ °C}$  de HR. En una realización, el compuesto 2 amorfo demuestra aproximadamente  $8,7\%$  en peso de ganancia entre aproximadamente  $75\%$  y aproximadamente  $95\%$  de HR. En una realización, el compuesto 2 amorfo demuestra aproximadamente una pérdida del  $8,6\%$  en peso entre aproximadamente  $95\%$  y aproximadamente  $5\%$  de HR e histéresis en un intervalo de más del  $50\%$  de HR. La histéresis puede comprenderse entre aproximadamente  $85\%$  y aproximadamente  $15\%$  de HR tras desorción.

La forma amorfa es ventajosa en que es un producto intermedio versátil para su uso en la preparación de otras formas del compuesto 2. Por ejemplo, el compuesto 2 amorfo puede utilizarse para preparar la Forma B del compuesto 2 cuando se utiliza acetato de etilo como disolvente en el procedimiento de cristalización, y el compuesto 2 amorfo puede utilizarse para preparar la Forma A del compuesto 2 cuando se utilizan disolventes diferentes a acetato de etilo en el procedimiento de cristalización. Las formas amorfas son también materiales útiles, dada la baja solubilidad en agua de las formas cristalinas del compuesto 2. Cuando se solvatan, las formas amorfas no requieren la energía para alterar la red cristalina, algo que hacen sus contrapartes cristalinas, siendo así muy adecuadas para preparar composiciones farmacéuticas que demuestran una mayor solubilidad y una mayor biodisponibilidad.

Las Formas cristalinas A y B y la forma amorfa se han descrito anteriormente en relación con los datos de DRXP, datos de CBD, datos de TGA y/o datos de  $^1\text{H-RMN}$  (y datos del % en moles de solvato en el caso de la Forma B). Se entenderá que las formas pueden caracterizarse por cada uno de los conjuntos de datos individualmente o por una combinación de uno o más de los conjuntos de datos.

Se apreciará que posiciones de pico pueden variar respecto a un grado pequeño en función del aparato que se utilice para analizar una muestra. Por lo tanto, todas las definiciones de los polimorfos que se refieren a posiciones de pico en valores  $2\theta$  se entienden bajo la variación de  $\pm 0,2\text{ °}2\theta$ . A menos que se indique lo contrario (por ejemplo en las Tablas con valores de  $\pm$ ), los valores  $2\theta$  de las posiciones de pico son  $\pm 0,2\text{ °}2\theta$ .

De forma ventajosa, la Forma cristalina A como se describe en el presente documento, la Forma cristalina B como se describe en el presente documento y/o la forma amorfa como se describe en el presente documento del compuesto 2 pueden mostrar propiedades mejoradas adicionales, tales como, biodisponibilidad, solubilidad, higroscopicidad, tasa de disolución, perfil de seguridad, estabilidad (calor, aire, presión, luz), compatibilidad con excipientes en la formulación farmacéutica, (mayor) punto de fusión, densidad, dureza mejorados, inhibición de D $\beta$ H más extensa, mayor inhibición de D $\beta$ H y/o mayor selectividad periférica cuando se utiliza un medicamento sobre otras formas de compuesto 2. Asimismo, de forma ventajosa, la Forma cristalina A como se describe en el presente documento, la Forma cristalina B como se describe en el presente documento y/o la forma amorfa como se describe en el presente documento del compuesto 2 pueden mostrar propiedades mejoradas adicionales, tales como, estabilidad de almacenamiento, filtrabilidad durante el procedimiento (tamaño de cristales, distribución del tamaño de partículas), procesabilidad (p. ej., no adhesivo en el equipo), fácil secado, pureza y rendimiento y/o humectabilidad, en términos del procedimiento de fabricación sobre otras formas de compuesto 2.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para purificar la Forma cristalina A del compuesto 2 que comprende la recristalización del clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocromano-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona en al menos un disolvente orgánico. Preferentemente, el disolvente orgánico es una mezcla de tolueno y metanol. En una realización preferente, el tolueno y el metanol están presentes en la mezcla en una proporción de 62:38 p/p. En una realización, el disolvente orgánico se elimina por destilación y reemplaza con



tolueno.

5 El procedimiento de purificación comprende además la conversión de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona a (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona. La conversión de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona se consigue utilizando un hidróxido de metal alcalino. Preferentemente, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio. En una realización, la conversión se lleva a cabo en una mezcla de metanol y agua.

De forma ventajosa, la pureza de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona preparada por el procedimiento de purificación de la presente invención es de al menos 95 %, preferentemente al menos 98 %, más preferentemente  $\geq 99,0$  %.

10 Se desvela asimismo en el presente documento el uso de la Forma A como se describe en el presente documento, la Forma B como se describe en el presente documento, o la forma amorfa como se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La formulación farmacéutica puede incluir asimismo al menos otro principio activo farmacéutico.

15 Se desvela asimismo en el presente documento procedimientos para el tratamiento de trastornos en los que una reducción en la hidroxilación de dopamina a noradrenalina es de beneficio terapéutico, que comprende la administración a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de la Forma A como se describe en el presente documento, la Forma B como se describe en el presente documento, o la forma amorfa como se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

20 Se desvela asimismo en el presente documento el uso de la Forma A como se describe en el presente documento, la Forma B como se describe en el presente documento, o la forma amorfa como se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad, migrañas, trastornos cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica o congestiva, angina, arritmias y trastornos circulatorios como el fenómeno de Raynaud.

25 En los procedimientos anteriores, la Forma A que se describe en el presente documento, la Forma B que se describe en el presente documento, o la forma amorfa que se describe en el presente documento de [(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona para su uso en el tratamiento de trastornos de ansiedad, migrañas, trastornos cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica o congestiva, angina, arritmias y trastornos circulatorios como el fenómeno de Raynaud.

30 Se desvela asimismo en el presente documento el uso de la Forma A como se describe en el presente documento, la Forma B como se describe en el presente documento, o la forma amorfa como se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona en la fabricación de un medicamento para la inhibición de D $\beta$ H.

35 Se desvela asimismo en el presente documento la Forma A que se describe en el presente documento, la Forma B que se describe en el presente documento, o la forma amorfa que se describe en el presente documento de [(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona para su uso en la inhibición de D $\beta$ H.

40 Se desvela asimismo en el presente documento que la Forma A que se describe en el presente documento, la Forma B que se describe en el presente documento, o la forma amorfa que se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona pueden utilizarse en combinación con al menos otro principio activo farmacéutico.

45 Se desvela asimismo en el presente documento procedimientos para el tratamiento de trastornos en los que una reducción en la hidroxilación de dopamina a noradrenalina es de beneficio terapéutico, que comprende la administración a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de la Forma A como se describe en el presente documento, la Forma B como se describe en el presente documento, o la forma amorfa como se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

50 Se desvela asimismo en el presente documento procedimientos para el tratamiento de uno o más de las siguientes indicaciones: trastornos de ansiedad, migrañas, trastornos cardiovasculares, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica o congestiva, angina, arritmias y trastornos circulatorios como el fenómeno de Raynaud, que comprende la administración a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de la Forma A como se describe en el presente documento, la Forma B como se describe en el presente documento, o la forma amorfa como se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona.

En los procedimientos anteriores, la Forma A que se describe en el presente documento, la Forma B que se describe en el presente documento, o la forma amorfa que se describe en el presente documento de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona pueden administrarse en combinación con al menos otro principio activo farmacéutico.

- 5 El tratamiento de combinación o el uso descrito en el presente documento puede implicar la administración simultánea o escalonada.

Los trastornos de ansiedad incluyen pero no se restringen a trastornos de ansiedad generalizados, trastornos de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno de angustia aguda, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de pánico tales como ataques de pánico y fobias tales como agorafobia, fobias sociales, fobias específicas. Los trastornos de ansiedad tratables utilizando compuestos preparados de acuerdo con la presente invención pueden hallarse en las páginas 429-484 de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría: *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, 4ª edición, revisión del texto, Washington, DC, Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 2000.

15 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" y variaciones tales como "tratar" o "trato" se refieren a cualquier régimen que pueda beneficiar a un animal humano o no humano. El tratamiento puede ser con respecto a una afección existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos, curativos, de alivio o profilácticos.

### **Breve descripción de las figuras**

Se hace referencia a las figuras adjuntas en las cuales:

- 20 La Figura 1 muestra la solución de indexación tentativa para el compuesto 2 - las barras indican los reflejos permitidos en base a las dimensiones de celda unitaria y el grupo espacial asignado (P1, n.º 1)  
La Figura 2 muestra el patrón de DRXP de la Forma cristalina A del compuesto 2

#### PARÁMETROS:

25 Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro  
tubo de rayos X: Cu(1,54059 Å)  
Voltaje: 45 kV  
Intensidad de corriente: 40 mA  
Intervalo de barrido: 1,01-40,00 °2θ  
30 Tamaño de la etapa: 0,017 °2θ  
Tiempo de recogida: 1.940 s  
Velocidad de barrido: 1,2°/min  
Trayecto: Trayecto de divergencia (TD) antes del espejo: ½° trayecto de rayo incidente anti-dispersión (TDi): 1/4°  
35 Tiempo de revolución: 0,5 s  
Modo: transmisión  
Imagen de File Monkey v3.2.3

La Figura 3 muestra el termograma TGA de la Forma A del compuesto 2

Procedimiento: 00-350-10

Instrumento: AutoTGA 2950 V5.4A

40 Universal V4.4A TA Instruments

La Figura 4 muestra el termograma CBD de la Forma A del compuesto 2

Procedimiento: (-30)-250-10

Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Build 79

Universal V4.4A TA Instruments

45 La Figura 5 muestra el patrón de DRXP de la Forma B del compuesto 2

#### PARÁMETROS:

50 Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro  
tubo de rayos X: Cu(1,54059 Å)  
Voltaje: 45 kV  
Intensidad de corriente: 40 mA  
Intervalo de barrido: 1,01-39,99 °2θ  
Tamaño de la etapa: 0,017 °2θ  
Tiempo de recogida: 1.939 s

Velocidad de barrido: 1,2°/min  
 Trayecto: Trayecto de divergencia (TD) antes del espejo: 1/2° trayecto de rayo incidente anti-dispersión (TDi): 1/4°  
 Tiempo de revolución: 0,5 s  
 Modo: transmisión  
 Imagen de File Monkey v3.2.3

5

La Figura 6 muestra el termograma TGA de la Forma B del compuesto 2

Procedimiento: 00-350-10  
 Instrumento: AutoTGA 2950 V5.4A  
 Universal V4.4A TA Instruments

10

La Figura 7 muestra el termograma CBD de la Forma B del compuesto 2

Procedimiento: (-30)-250-10  
 Instrumento: 2920 MDSC V2.6A  
 Universal V4.4A TA Instruments

15

La Figura 8 muestra el espectro <sup>1</sup>H-RMN para la Forma B del compuesto 2

PARÁMETROS:  
 en DMSO-d6 con TMS referenciado como TMS a 0,0 ppm  
 Sonda: 5mm\_VIDP  
 Disolvente: DMSO  
 Temperatura ambiente

20

Tasa de rotación: 20 Hz  
 Secuencia de impulsos: s2pu1  
 Relajación: retraso: 5.000 s  
 Anchura de impulsos: 8,0 s (90,0 grados)  
 Tiempo de adquisición: 2.500 s  
 Anchura espectral: 6400,0 Hz (16,008 ppm)  
 40 barridos  
 Puntos adquiridos: 32000  
 Observar el núcleo: H1 (399,7957232 MHz)

25

30

PROCESAMIENTO DE DATOS:

Ensanchamiento de una línea: 0,2 Hz  
 Tamaño FT 131072

Índice de picos en la Figura 8A:

ÍNDICE	FRECUENCIA	PPM	ALTURA
1	2909,375	7,277	113,2
2	2908,203	7,274	137,0
3	2901,465	7,257	78,0
4	2692,480	6,735	87,1
5	1473,730	3,686	141,8
6	1330,664	3,328	80,8
7	-0,000	-0,000	64,0

35

La Figura 8B muestra una sección ampliada del espectro <sup>1</sup>H-RMN para la Forma B del compuesto 2 (como se muestra en la Figura 8A) Parámetros: al igual que para la Figura 8A

## ES 2 632 351 T3

Índice de picos en la Figura 8B:

ÍNDICE	FRECUENCIA	PPM	ALTURA
1	4034,277	12,092	132,0
2	3946,875	9,872	80,4

La Figura 8C muestra una sección ampliada del espectro <sup>1</sup>H-RMN para la Forma B del compuesto 2 (como se muestra en la Figura 8A) Parámetros: al igual que para la Figura 8A

Índice de picos en la Figura 8C:

ÍNDICE	FRECUENCIA	PPM	ALTURA
1	2917,871	7,290	11,5
2	2915,723	7,293	19,4
3	2913,477	7,287	10,9
4	2909,375	7,277	109,1
5	2908,203	7,274	132,0
6	2902,246	7,259	59,4
7	2901,465	7,257	75,2
8	2899,609	7,253	19,6
9	2895,605	7,243	13,4
10	2894,434	7,240	19,3
11	2893,652	7,238	22,4
12	2881,055	7,206	14,1
13	2879,004	7,201	21,0
14	2876,660	7,195	11,1
15	2875,293	7,192	13,1
16	2872,461	7,185	27,7
17	2867,773	7,173	9,2
18	2865,820	7,168	13,0
19	2863,965	7,164	15,2
20	2861,719	7,158	17,9
21	2859,002	7,151	11,2
22	2853,223	7,137	10,0
23	2850,195	7,129	9,3
24	2759,473	6,902	15,4
25	2750,408	6,800	15,5
26	2692,480	6,735	84,0

5 La Figura 8D muestra una sección ampliada del espectro <sup>1</sup>H-RMN para la Forma B del compuesto 2 (como se muestra en la Figura 8A) Parámetros: al igual que para la Figura 8A

## ES 2 632 351 T3

Índice de picos en la Figura 8D:

ÍNDICE	FRECUENCIA	PPM	ALTURA
1	2120,996	5,305	10,5
2	2070,215	5,178	29,7
3	1930,176	4,828	26,8
4	1783,984	4,462	13,7
5	1766,211	4,418	18,9
6	1719,141	4,300	117,4
7	1716,992	4,295	132,0
8	1710,645	4,279	116,1
9	1709,180	4,275	126,0
10	1706,934	4,270	108,8
11	1640,918	4,104	7,7
12	1636,035	4,092	7,3
13	1621,582	4,056	33,8
14	1614,453	4,038	100,1
15	1607,324	4,020	101,4
16	1600,195	4,003	35,0

La Figura 8E muestra una sección ampliada del espectro <sup>1</sup>H-RMN para la Forma B del compuesto 2 (como se muestra en la Figura 8A) Parámetros: al igual que para la Figura 8A

Índice de picos en la Figura 8E:

ÍNDICE	FRECUENCIA	PPM	ALTURA
1	1473,730	3,686	132,0
2	1330,664	3,328	75,2
3	1269,434	3,175	2,4
4	1264,648	3,163	2,7
5	1161,914	2,906	7,6
6	1156,738	2,893	8,6
7	1145,703	2,866	8,4
8	1140,527	2,853	7,4
9	1096,582	2,743	2,0
10	1080,965	2,724	7,2
11	1082,812	2,708	11,6
12	1078,125	2,697	27,7

(continuación)

ÍNDICE	FRECUENCIA	PPM	ALTURA
13	1074,609	2,688	44,4
14	1065,918	2,666	46,1
15	1058,594	2,648	12,9
16	1053,516	2,635	6,0
17	1048,145	2,622	2,0
18	1004,102	2,512	14,2
19	1002,246	2,507	29,9
20	1000,391	2,502	40,8
21	998,535	2,490	28,9
22	996,777	2,493	13,3
23	795,410	1,990	46,7
24	476,855	1,193	13,5
25	469,727	1,175	27,5
26	462,598	1,157	13,3

La Figura 9 muestra el DRXP del compuesto 2 en forma amorfa

La Figura 10 muestra el termograma TGA del compuesto 2 en forma amorfa

5 Procedimiento: 00-350-10  
Instrumento: TGA Q5000 V3.3  
Build 250 Universal V4.4A TA Instruments

La Figura 11 muestra el análisis de calorimetría de barrido diferencial cíclica del compuesto 2 en forma amorfa - ciclo 1

10 Procedimiento: (-50)-(70-(-50)-250)-20  
Instrumento: 2920 MDSC V2.6A  
Universal V4.4A TA Instruments

La Figura 12 muestra el análisis de calorimetría de barrido diferencial cíclica del compuesto 2 en forma amorfa - ciclo 2

15 Procedimiento: (-50)-(70-(-50)-250)-20  
Instrumento: 2920 MDSC V2.6A  
Universal V4.4A TA Instruments

La Figura 13 muestra el patrón de DRXP del Material C del compuesto 2

PARÁMETROS:

20 Bruker Discovery D8  
tubo de rayos X: Cu(1,54059 Å)  
Intervalo de barrido: 2,12-37,00 °2θ  
Tamaño de la etapa: 0,02 °2θ  
Tiempo de adquisición: 900 s  
Imagen de File Monkey v3.2.3

25 La Figura 14 muestra el patrón de DRXP del Material D del compuesto 2

PARÁMETROS:

INEL XRG-3000  
tubo de rayos X: 1,54187000 Å

Voltaje: 40 kV  
 Intensidad de corriente: 30 mA  
 Tamaño de la etapa: aproximadamente 0,03 °2θ  
 Tiempo de adquisición: 300 s  
 Capilar rotatorio  
 Imagen de File Monkey v3.2.3

### **Descripción detallada**

El análisis de la presente invención ha mostrado que la Forma A es un material no solvatado de baja higroscopicidad que se funde a ~187,9-192,2 °C, y la Forma B es un solvato de acetato de etilo no estequiométrico. Los datos para ambas formas eran acordes con los materiales compuestos principalmente por una única fase cristalina. La Forma A se caracterizó utilizando difracción de rayos X en polvo (DRXP), análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (CBD). La Forma B se caracterizó utilizando DRXP, TGA, CBD y espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN.

La Forma A permaneció estable como una forma cristalina tras estrés mecánico y por vapor de agua.

Para facilitar una mejor comprensión de la presente invención, se dan los siguientes ejemplos de ciertos aspectos de algunas realizaciones. De ninguna manera se deben leer los siguientes ejemplos para limitar o definir, el ámbito de la invención.

### **Parte experimental**

#### **Procedimientos experimentales**

##### **Preparación del compuesto 2**

Se prepararon seis lotes del compuesto 2 (designados como lotes 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Los materiales de partida se prepararon de acuerdo con los siguientes protocolos experimentales.

##### **Lote 1 (Forma A)**

A una suspensión de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona (6,23 g, 20 mmol) en una mezcla de diclorometano (DCM - 40 ml) y metanol (40,0 ml) se añadió BENZALDEHÍDO (2,230 ml, 22,00 mmol). A una solución transparente resultante se añadió CIANOBOROHIDRURO SÓDICO (1,9 g, 28,7 mmol) en porciones a 20-25 °C para evitar una formación de espuma intensiva y la solución se agitó a 20-25 °C durante 40 h. La solución se enfrió a 20-25 °C con HCl 1N (35 ml), se neutralizó con NaOH 3N (35 ml), la mezcla se extrajo con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se cristalizó a partir de 2-propanol (40 ml) a 20-25 °C durante un fin de semana. Los cristales se recogieron, se lavaron con 2-propanol, se secaron para dar 5,2 g del producto crudo. La recrystalización a partir de 2-propanol-DCM no ha eliminado todas las impurezas. Todo lo que se ha recogido, evaporado con sílice, se aplicó en una columna, se eluyó con acetato de etilo (AE)->AE-MeOH 9:1->4:1, 8-25 fracciones se recogieron para dar 3,8 g. Se recrystalizaron a partir de 2-propanol (45 ml) y DCM (120 ml, eliminado en un evaporador rotativo) para dar 2,77 g => lote inicial (a) (HPLC 98,3 % de área) y 0,3 g de producto correcto eliminado por filtrado sin disolver, por TLC. El lote inicial (a) se recrystalizó a partir de 2-propanol (35 ml) y DCM (95 ml, eliminado en un evaporador rotativo) para dar 2,51 g => lote inicial (b) (HPLC 98,3 % de área). Combinado con el producto sin disolver anterior, se recrystalizó a partir de acetonitrilo (200 ml, reflujo en baño de hielo) para dar 2,57 g => lote inicial (c) (HPLC 98,8 % de área). Recrystalizado a partir de acetonitrilo (180 ml, reflujo a 15 °C) para dar 2,25 g => Lote 1 (HPLC 99,2 % de área), pf 190-92 °C.

##### **Lote 2 (Forma A)**

(R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona (12 g, 29,9 mmol) se disolvió con calentamiento a reflujo en tetrahidrofurano (300 ml), la solución se enfrió a 5-10 °C, el agua (510 ml) se añadió gradualmente (aprox. 10 min) con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h, el sólido se recogió, se lavó con agua, se secó para dar 11,73 g de producto, por HPLC de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona al 1 % y 1 % de menos impureza polar. El producto se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml) con calentamiento a reflujo, se añadió 2-propanol (150 ml), la solución se concentró a aprox. 100 ml (cristalización producida), se agitó en hielo durante 1,5 h. El sólido se recogió, se lavó con 2-propanol, se secó para dar 11,2 g del producto, por HPLC de clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona al 0,8 % y 0,5 % de menos impureza polar. El producto se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml) con calentamiento a reflujo, se añadió 2-propanol (150 ml), la solución se concentró a aprox. 100 ml (cristalización producida), se agitó a 20-25 °C durante 1 h. El sólido se recogió, se lavó con 2-propanol, se secó para dar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona (10,22 g, 25,5 mmol, 85 % de rendimiento).

##### **Lote 3 (forma B)**

A (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona (2,36 g, 7,58 mmol) en una mezcla de diclorometano (15 ml) y metanol (15,00 ml) se añadió BENZALDEHÍDO (0,845 ml, 8,34 mmol). A una solución

transparente resultante se añadió CIANOBOROHIDRURO SÓDICO (0,702 g, 10,61 mmol) en porciones a 20-25 °C para evitar una formación de espuma intensiva y la solución se agitó a 20-25 °C durante 40 h. La solución se enfrió a 20-25 °C con HCl 1N (12 ml), se neutralizó con NaOH 3N (12 ml), la mezcla se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en una columna con AE-MeOH 9:1 como eluyente, las fracciones se recogieron, se concentraron a aprox. 20 ml, y se enfriaron en hielo. El precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo-éter de petróleo 1:1, se secó al aire para dar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (1,55 g, 3,86 mmol, 50,9 % de rendimiento).

#### Lote 4 (Forma A)

A un matraz de 500 ml configurado para destilación atmosférica se añadió (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (20 g, 49,8 mmol) y tetrahidrofurano (400 ml) para proporcionar una suspensión. La suspensión se calentó hasta conseguir una disolución completa (61 °C) tras lo cual se filtró. La solución resultante se calentó después a 66 °C con el fin de comenzar la destilación. Una mezcla de agua (125 ml), y 2-propanol (125 ml) se añadió a la misma velocidad a la que se recogió el destilado. La destilación se continuó hasta 400 ml de destilado recogido. La cristalización comenzó tras ~320 ml de destilado recogido. La suspensión se enfrió a 20 °C y se envejeció durante 45 min antes del filtrado y lavado con 2-propanol adicional (80 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante la noche para dar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (18,79 g, 94 %).

#### Lote 5 (Forma A)

A una mezcla de metanol (66 l) y agua (10 l) a 20 °C se añadió clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (4,37 kg, 9,98 mol) para proporcionar una suspensión. La mezcla de reacción se calentó después a 67 °C para afectar a la disolución completa, tras lo cual se añadió hidróxido sódico 1N (10,48 l, 10,48 mol, 1,05 eq) en una única porción. La mezcla de reacción se ajustó de nuevo a 67 °C y se mantuvo a 67 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 20 °C y se envejeció a 20 °C durante al menos 30 min. La reacción se filtró entonces y la torta de filtro se lavó con metanol acuoso (1:1 v/v, 20 l), se aspiró durante 15 minutos y luego se secó a 45 °C al vacío, para proporcionar (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona (3,855 kg, 96 °C) como un sólido cristalino tostado pálido.

#### Lote 6 (Forma A)

Un reactor de 250 l se cargó con 10,22 kg de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona purificado, se añadieron 113,0 kg de metanol y la mezcla de reacción se calentó a 47,3 °C con agitación a 120 rpm. Una solución de color marrón claro resultante se filtró en aire caliente a través de un filtro GAF en un tambor de 200 l y el filtro se enjuagó con 8,0 kg de metanol. El reactor se limpió con 45,0 kg de metanol, la solución de metanol filtrada se transfirió del tambor de 200 ml al reactor de 250 ml y la solución se calentó a 46,3 °C con agitación a 120 rpm. A esta temperatura, se añadieron 23,5 kg de agua durante 10 min, la solución se calentó a 64,3 °C durante 60 min (reflujo) y 26,1 kg de una solución de 1,2 kg de hidróxido de sodio en 30,6 kg se añadieron a 64,5-65,3 °C durante 90 min (reflujo; exoterma). La suspensión de color beige resultante se agitó a 65,2-66,9 °C durante 45 min, se enfrió a 58-60 °C y se muestreó para un control de pH (pH 11). La suspensión se enfrió a 24,8 °C durante 1 h 55 min, se agitó a esta temperatura durante 13 h. La suspensión se transfirió a la centrifuga (tipo tela filtrante: Lanz Anliker PP20) y se centrifugó en una porción. El reactor de 250 ml se cargó con 20,0 kg de agua y 16,0 kg de metanol y se agitó a 23,0 °C durante 10 min. La torta de filtro se lavó con la mezcla de metanol, el producto húmedo (8,84 kg) se transfirió al desecador de bandejas y se secó a 52,2 °C y 290-1 mbar durante 68 h 44 min para dar 8,45 kg de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona.

En el contexto de la presente solicitud de patente, el clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona purificado significa que el compuesto presenta una pureza de al menos 95 %, preferentemente al menos 98 %, más preferentemente  $\geq 99,0$  %.

#### A. Preparación de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona purificado:

##### Fase 1: (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona cruda "Compuesto 2 crudo"

Un reactor de 250 l se cargó con 12,25 kg de clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona, se añadieron 114,82 de 2-propanol y la mezcla se agitó a la máxima velocidad (140 rpm). A través de un embudo de adición, se añadieron 1,856 kg de benzaldehído seguido por 3,945 kg de triacetoxiborohidruro de sodio en cinco porciones a  $T_i = 20-25$  °C de acuerdo con el siguiente orden de adición:

1/5 de benzaldehído (cantidad 0,36 l);  
agitar durante 5-10 minutos;  
añadir 1/5 de triacetoxiborohidruro de sodio (cantidad 0,79 kg);  
agitar durante 20-30 minutos;



repetir el procedimiento 4 veces.

Se tomó una muestra para controles durante el procedimiento (CDP - sólo a título informativo) y se añadió otro 1,856 kg de benzaldehído a través de un embudo de adición seguido por 3,946 kg de triacetoxiborohidruro de sodio en cinco porciones a  $T_i = 20-25\text{ °C}$  de acuerdo con el siguiente orden de adición:

- 5        1/5 de benzaldehído (cantidad 0,36 l);  
           agitar durante 5-10 minutos;  
           añadir 1/5 de triacetoxiborohidruro de sodio (cantidad 0,79 kg);  
           agitar durante 20-30 minutos;  
           repetir el procedimiento 4 veces.

- 10        La mezcla se dejó a  $T_i = 22,1\text{ °C}$  durante 60 min.

El reactor de 250 l se cargó con 79,9 kg de agua y se agitó a 140 rpm, después se añadieron 4,48 kg de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó a 140 rpm y  $T_i = 24,8\text{ °C}$ ; durante 25 min para dar una solución transparente (exoterma). La solución de hidróxido de sodio se añadió con agitación a velocidad máxima (170 rpm) en un plazo de 90 minutos a  $T_i = 22,1-22,9\text{ °C}$  a la mezcla de reacción (exoterma débil y liberación de  $H_2$  al inicio de la adición) para dar una suspensión ligeramente marrón. La suspensión se agitó durante 60 minutos a  $T_i = 22,9-22,1\text{ °C}$  y 120 rpm, se enfrió a  $T_i = 3,2\text{ °C}$ , se agitó durante 16,5 h a esta temperatura a 120 rpm. La suspensión se transfirió a la centrifuga y se centrifugó en una porción.

- 20        El reactor de 250 l se cargó con 19,3 kg de 2-propanol y 24,3 kg de agua y se enfrió a  $T_i = 3,5\text{ °C}$ . La torta de filtro se lavó con la solución de 2-propanol/agua enfriada, el producto húmedo (18,4 kg) se transfirió al desecador de bandejas y se secó durante 2-3 días a  $T_e = 55\text{ °C}$ ,  $p = 400 \rightarrow 1\text{ mbar}$  durante 67 h 45 min). El producto seco (14,08 kg - compuesto crudo 2) se transfirió a un tambor de polietileno con revestimiento doble, se homogeneizó durante 1 hora a 6 rpm en una rueda de mezclado y se almacenó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón hasta su procesamiento posterior.

#### **Fase 2: Clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona crudo**

- 25        Un reactor de 400 l se cargó con 280,0 kg de agua y se agitó a  $T_i = 16,0 \rightarrow 21,0\text{ °C}$  y 120 rpm mientras se añadían 14,02 kg de compuesto 2 crudo a  $T_i = 21-21,1\text{ °C}$  para dar una suspensión. A la suspensión se añadieron 5,28 kg de HCl al 37 % en 3 porciones a  $T_i = 21,1-22,0\text{ °C}$  durante 23 minutos (exoterma débil), la mezcla se calentó a  $T_i = 81,5\text{ °C}$  durante 120 minutos y se agitó a  $T_i = 82,0\text{ °C}$  durante 60 min, después se enfrió mientras se agitaba a  $T_i = 47,1\text{ °C}$  en un plazo de 150-180 minutos con una velocidad de enfriamiento de  $0,2-0,25\text{ °C/min}$  y se agitó a una velocidad media a  $T_i = 47,0\text{ °C}$  durante 60 min. La suspensión se centrifugó y la torta de filtro se lavó con 64,5 kg de agua. El producto húmedo (33,5 kg) se transfirió al desecador de bandejas y se secó a  $T_e = 48 \rightarrow 53\text{ °C}$ ;  $p = 300 \rightarrow 1\text{ mbar}$  durante 68 h 20min. El producto seco (12,40 kg) se transfirió a un tambor de polietileno con revestimiento doble, se homogeneizó durante 3 horas a 13 rpm en una rueda de mezclado para dar 12,4 kg (81 %) de **clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona** crudo. Se almacenó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón hasta su procesamiento posterior.

#### **Fase 3: Clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona purificado**

- 40        Un reactor de 400 l se cargó con 12,3 kg de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona crudo, se añadieron 160,5 kg de tolueno y la mezcla se agitó a 130 rpm. Se añadieron 98,0 kg de metanol y la mezcla se calentó a  $T_i = 62\text{ °C}$  durante 1 h y luego se calentó gradualmente a reflujo ( $T_i = 65,9\text{ °C}$ ). El disolvente se eliminó por destilación (17,5-21 l/horas en un plazo de 6-7 horas) y se reemplazó simultáneamente con tolueno (17,5-21 l/horas en un plazo de 6-7 horas). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 120 rpm a  $T_i = 63,9\text{ °C}$ , dando lugar a una suspensión ligeramente gris. La suspensión se enfrió a  $T_i = 23,0\text{ °C}$  durante 90 min, se agitó a esta temperatura durante 10 h (noche).
- 45        La suspensión se transfirió a la centrifuga (tipo tela filtrante: Lanz Anliker PP20) y se centrifugó en una porción, la torta de filtro se lavó con una mezcla de 48,0 kg de tolueno y 5,0 kg de metanol (premezclados en un reactor a  $T_i = 20-25\text{ °C}$  durante 5-20 minutos). El producto húmedo (17,8 kg) se llenó en un tambor de polietileno con un revestimiento plástico bajo atmósfera de argón, se transfirió a un desecador de bandejas (utilizar revestimientos plásticos para evitar el contacto del metal) y se secó a  $T_i = 48-53\text{ °C}$ ;  $p = 300 \rightarrow 1\text{ mbar}$  durante 67 h y luego se secó adicionalmente a  $T_e = 50\text{ °C}$ ;  $p = 300 \rightarrow 1\text{ mbar}$  durante 47 h 20 min. El producto (10,286 kg) se descargó y se llenó en un tambor de polietileno de 30 l con revestimiento doble de plástico. El producto seco (clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona purificado) se homogeneizó en una rueda de mezclado (7 rpm) durante 2 horas y se almacenó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón hasta su procesamiento posterior. (Pureza por HPLC  $\geq 99,0\%$ )

#### **55 B. Preparación del material amorfo del compuesto 2**

Se prepararon tres muestras del material amorfo del compuesto 2 por liofilización utilizando ~100 mg, -500 mg y g ~1

5 del lote 5 del compuesto 2. Las soluciones del material de partida se prepararon en 1,4-dioxano a temperatura elevada (~70-71° C) a aproximadamente 7 mg/ml. Las soluciones se filtraron con calor utilizando un filtro de nylon de 0,2 µm y se dejaron enfriarse a ambiente gradualmente apagando el dispositivo calentador. Las soluciones ambientales se congelaron en un baño de hielo/acetona y se transfirieron a un secador por congelación establecido a -50 °C y equipado con una bomba de vacío. Las muestras generadas a -100 mg, -500 mg de escala de material de partida se secaron durante aproximadamente 2 días. La muestra preparada utilizando -1 g de escala del material de partida se secó durante -5 días. Tras el secado, los sólidos resultantes se almacenaron en un congelador sobre un desecante.

#### Detalles experimentales

##### 10 1. Detección del polimorfo - experimentos a mediana escala

Los experimentos de detección del polimorfo se llevaron a cabo utilizando principalmente el lote 5 del compuesto 2 como material de partida. Los experimentos de cristalización adicionales se realizaron utilizando tres muestras de material amorfo generado durante la detección (n.º de muestra 1,2 y 3). Los experimentos se llevaron a cabo normalmente a ~10-80 mg. Los sólidos producidos se recuperaron normalmente por filtración al vacío y se observaron bajo luz polarizada.

15

##### a. Experimentos de evaporación

Las soluciones de material de partida se prepararon a ambiente por adición de un sistema disolvente dado para disolver sólidos. Las soluciones se filtraron utilizando normalmente un filtro de nylon de 0,2 µm. Los disolventes se eliminaron utilizando un evaporador rotativo a temperatura ambiente o elevada (evaporación rotativa, ER) o se les permitió evaporarse a ambiente en un vial abierto (evaporación rápida, ER) o en un vial cubierto con papel de aluminio que contiene poros (evaporación lenta, EL).

20

##### b. Experimentos de enfriamiento rápido, lento y golpe de frío

Las muestras del material de partida se pusieron en contacto con un sistema disolvente dado y ante una temperatura elevada utilizando un baño de aceite. Las soluciones resultantes se filtraron con calor utilizando normalmente un filtro de nylon de 0,2 µm. Las soluciones se eliminaron de la fuente de calentamiento para permitir un enfriamiento rápido a temperatura ambiente (RE), se dejaron un baño de aceite con el dispositivo de calor apagado para el enfriamiento lento a temperatura ambiente (EL) o se colocaron en un baño de hielo seco/acetona para el golpe de frío (GF). Si los sólidos no se produjeron, las soluciones se sometieron normalmente a ultrasonidos y/o se colocaron en un refrigerador o congelador.

25

##### 30 c. Experimentos de lechada

Las soluciones se prepararon por adición de un disolvente o una mezcla de disolventes al material de partida con un exceso de sólidos presente. Las mezclas se agitaron en viales sellados o bien a temperatura ambiente o a una temperatura establecida. Para la agitación a temperatura subambiente, el disolvente refrigerado se añadió y la mezcla se transfirió inmediatamente a un congelador. Tras una cantidad de tiempo determinada, los sólidos se aislaron.

35

##### d. Experimentos de estrés por vapor de agua

Las muestras del material de partida se expusieron a ~85 % y ~97 % de humedad relativa a temperatura ambiente y ~75 % de humedad a -40 °C durante una duración especificada.

##### e. Experimentos de estrés por vapor orgánico

40 Las muestras del material de partida se expusieron a vapores de un disolvente orgánico especificado durante una cantidad de tiempo determinada colocando los viales abiertos con sólidos sometidos a ensayo en viales de 20 ml que contienen disolvente. Los experimentos de estrés por vapor orgánico se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

##### f. Experimentos de precipitación antidisolvente

45 Las soluciones del material de partida se prepararon a temperatura ambiente o elevada por adición de una cantidad mínima de un disolvente (D) dado. Las soluciones se filtraron/filtraron con calor directamente en un exceso de antidisolvente (AD) o un antidisolvente se añadió rápidamente a las soluciones filtradas. Los sólidos precipitados se aislaron o agitaron inmediatamente. Si los sólidos no se produjeron, las soluciones se sometieron normalmente a ultrasonidos y/o se colocaron en un refrigerador o congelador.

##### 50 g. Experimentos de difusión de vapor

Las soluciones del material de partida se prepararon a temperatura ambiente por adición de una cantidad mínima de un disolvente apropiado. Las muestras se filtraron utilizando normalmente un filtro de nylon de 0,2 µm. Los viales

abiertos con soluciones filtradas se colocaron en viales de 20 ml que contienen un antidisolvente apropiado. Los viales de 20 ml se taparon y se dejaron inalterados.

#### h. Experimentos de estrés mecánico

- 5 Las muestras del material de partida se colocaron en un molino de bolas Retsch y se molieron durante dos ciclos de cinco minutos sin disolvente (molienda en seco) o con una pequeña cantidad de disolvente añadido (molienda en húmedo) raspando los sólidos entre los ciclos. Se utilizaron ciclos de diez minutos para el molido de una muestra seleccionada sin adición de disolvente.

#### i. Experimentos de estrés térmico

- 10 Las muestras del material amorfo se colocaron en hornos de calentamiento a temperatura ajustada por debajo o por encima de la transición vítrea, o se agitaron en un bloque agitador a temperatura elevada durante una duración dada.

#### j. Enfriamiento lento del experimento de fusión

Las muestras del material amorfo se calentaron en una placa térmica a temperatura superior a la de transición vítrea. La muestra se dejó enfriar lentamente a ambiente desconectando el dispositivo calentador.

- 15 2. Detección del polimorfo - experimentos en placas de pocillos (sin BPFa)

Los experimentos a microescala se llevaron a cabo utilizando una placa de 96 pocillos. Los experimentos no se llevaron a cabo en condiciones de BPFa. Los sólidos resultantes se observaron bajo luz polarizada.

- 20 Las soluciones madre del lote 5 del compuesto 2 se prepararon en hexafluoroisopropanol (~22 mg/ml). Se añadieron 100  $\mu$ l de la solución madre a cada pocillo de una microplaca (~2,2 mg del compuesto 2 por pocillo). Se realizó una adición de un segundo y un tercer disolventes en la cantidad de 25  $\mu$ l para cada disolvente. Se realizó una adición de 50  $\mu$ l de un segundo disolvente cuando no se utilizó un tercer disolvente. La rápida evaporación se permitió en los pocillos que quedaron sin cubrir. Para los experimentos de evaporación lenta, los pocillos se cubrieron utilizando papel de aluminio perforado con un poro por pocillo.

- 25 En el contexto de la presente memoria descriptiva, la temperatura ambiente es lo mismo que la temperatura ambiental. Convenientemente, la temperatura ambiente es una temperatura entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 35 °C, preferentemente entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C, más preferentemente entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C.

### Técnicas instrumentales

#### 3. Difracción de rayos X en polvo (DRXP),

- 30 a. Inel

- Los patrones de DRXP seleccionados se recogieron con un difractómetro XRG-3000 de Inel. Un haz incidente de radiación Cu-K $\alpha$  se produjo utilizando un tubo de enfoque fino y un espejo de múltiples capas graduado parabólicamente. Antes del análisis, un nivel de silicio (NIST SRM c 640) se analizó para verificar la posición pico Si 111. Un espécimen de la muestra se envasó en un capilar vítreo de pared fina, y se utilizó un tope de haz para minimizar el antecedente del aire. Los patrones de difracción se recogieron en geometría de transmisión utilizando software Windif v. 6.6 y un detector Equinox sensible de posición curvada con un intervalo  $2\theta$  de 120°. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran en la sección anterior "Breve descripción de las figuras".

#### b. Bruker

- 40 Los patrones de DRXP seleccionados se recogieron utilizando un difractómetro D8 DISCOVER de Bruker y un sistema de difracción detector de un área general de Bruker (SDDAG, v. 4.1.20). Un microhaz incidente de radiación Cu-K $\alpha$  se produjo utilizando un tubo de enfoque fino largo (40 kV, 40 mA), un espejo de múltiples capas graduado parabólicamente, y un colimador de doble orificio estenopeico de 0,5 mm. Antes del análisis, un nivel de silicio (NIST SRM c 640) se analizó para verificar la posición pico Si 111. Un espécimen de la muestra se envasó entre películas de 3  $\mu$ m de grosor para formar un espécimen portable con forma de disco. El espécimen preparado se cargó en un soporte fijado a una fase de traslación. Una cámara de vídeo y un láser se utilizaron para posicionar el área de interés para intersectar el haz incidente en la geometría de transmisión. El haz incidente se barrió y/o rasterizó para optimizar las estadísticas de muestreo y orientación. Un tope de haz se utilizó para minimizar el antecedente del aire. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector de área HISTAR™ ubicado a 15 cm de la muestra y se procesaron utilizando SDDAG. La intensidad en la imagen por SDDAG del patrón de difracción se integró y mostró como una función de  $2\theta$ . Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran en la sección anterior "Breve descripción de las figuras".

## c. Brucker (Soporte de la placa de pocillos)

Los patrones de DRXP para las muestras en microplacas se recogieron utilizando un difractor D8 DISCOVER de Bruker y un sistema de difracción detector de un área general de Bruker (SDDAG, v 4.1.20). Un microhaz incidente de radiación Cu-K $\alpha$  se produjo utilizando un tubo de enfoque fino largo (40 kV, 40 mA), un espejo de múltiples capas graduado parabólicamente, y un colimador de doble orificio estenopeico de 0,5 mm. Antes del análisis, un nivel de silicio (NIST SRM c 640) se analizó para verificar la posición pico Si 111. Las muestras se posicionaron para el análisis fijando la placa de pocillos a la fase de traslación y moviendo cada muestra para intersectar el haz incidente en la geometría de transmisión. El haz incidente se barrió y rasterizó durante el análisis para optimizar las estadísticas de orientación. Un tope de haz se utilizó para minimizar el antecedente del aire. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector de área HISTAR™ ubicado a 15 cm de la muestra y se procesaron utilizando SDDAG. La intensidad en la imagen por SDDAG del patrón de difracción se integró y mostró como una función de 2 $\theta$ . El instrumento se operó en condiciones sin BPF y los resultados son sin BPF. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran en la sección anterior "Breve descripción de las figuras".

## d. PANalytical

Los patrones de DRXP seleccionados se recogieron con un difractor X'Pert PRO MPD de PANalytical utilizando un haz incidente de radiación Cu producido utilizando una fuente de enfoque fino largo de Optix. Se utilizó un espejo de múltiples capas graduado parabólicamente para enfocar los rayos X Cu-K $\alpha$  a través del espécimen y sobre el detector. Antes del análisis, un espécimen de silicio (NIST SRM c 640) se analizó para verificar la posición pico Si 111. Un espécimen de la muestra se intercaló entre películas de 3  $\mu$ m de grosor y se analizó en geometría de transmisión. Un tope de haz, una extensión antidispersión corta, y normalmente una atmósfera de helio se utilizaron para minimizar el antecedente generado por el aire. Los trayectos Solter para los haces incidente y difractados se utilizaron para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector sensible de posición de barrido (X'Celerator) ubicado a 240 mm del espécimen y software recopilador de datos v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran en la sección anterior "Breve descripción de las figuras" que incluye el trayecto de divergencia (TD) antes del espejo y el trayecto de rayo incidente anti-dispersión (TDi).

## a. Indexación

La indexación y el refinamiento estructural son estudios computacionales que no se realizan bajo normas BPFa.

El patrón de DRXP del compuesto 2 se indexó utilizando un software propietario. Las soluciones indexadas se verificaron e ilustraron utilizando la versión CheckCell 01/11/04. (LMGP-Suite Suite of Programs for the interpretation of X-ray Experiments, de Jean Laugier y Bernard Bochu, ENSP/Laboratoire des Materiaux et du Genie Physique, BP 46. 38042 Saint Martin d'Hères, Francia. www: <http://www.inpg.fr/LMGP> y <http://www.ccp14.ac.uk/tutorial/lmgp/>)

## 4. Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis TGA se realizaron utilizando un analizador termogravimétrico TA Instruments 2950 y Q5000. El calibrado de la temperatura se realizó utilizando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una cuba de aluminio e insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo una purga de nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos se muestran anteriormente en cada termograma.

El código del procedimiento para el termograma (mostrado por el listado de Figuras en la sección anterior "Breve descripción de las figuras") es una abreviatura para la temperatura de activación y fin, así como la velocidad de calentamiento; *p. ej.*, 25-350-10 significa "de 25 °C a 350 °C, a 10 °C/min".

## 5. Análisis termogravimétrico - infrarrojo (TG-IR) correlacionado

El análisis termogravimétrico-infrarrojo (TG-IR) se realizó en un analizador termogravimétrico (TG) TA Instruments modelo 2050 interconectado a un espectrofotómetro de transformada de Fourier infrarrojo (FT-IR) Magna-IR 560® (Thermo Nicolet) equipado con una fuente de IR medio/lejano, un divisor de haz de bromuro de potasio (KBr) y un detector de mercurio cadmio telurio (MCT-A). La verificación de la longitud de onda por FT-IR se realizó utilizando poliestireno, y los niveles de calibrado TG fueron níquel y Alumel™. La muestra se colocó en una cuba de muestra de aluminio e insertó en el horno TG. El instrumento TG se inició en primer lugar, seguido inmediatamente por el instrumento FT-IR. El instrumento TG se operó bajo un flujo de helio a 90 y 10 cc/min para la purga y el equilibrio, respectivamente. El horno se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 20°C/minuto a una temperatura final de 250°C. Los espectros IR se recogieron aproximadamente cada 32 segundos durante aproximadamente 13 minutos. Cada espectro IR representa 32 barridos coañadidos recogidos a una resolución espectral de 4 cm<sup>-1</sup>. Los volátiles se identificaron mediante biblioteca espectral Nicolet para búsquedas en fase de vapor de alta resolución.

## 6. Calorimetría de barrido diferencial (CBD)

CDB se realizó utilizando un calorímetro de barrido diferencial de TA Instruments 2920 o Q2000. El calibrado de

temperatura se realizó utilizando un metal indio rastreado NIST. La muestra se colocó en una cuba de aluminio de CBD, se cubrió con una tapa, y el peso se registró con precisión. Una cuba de aluminio pesada configurada como la cuba de muestra se colocó en el lado de referencia de la celda. Los parámetros de adquisición de datos y la configuración de la cuba para cada termograma se muestran en la imagen de cada uno de los termogramas.

- 5 El código del procedimiento en el termograma es una abreviatura para la temperatura de activación y fin, así como la velocidad de calentamiento; *p. ej.*, 25-250-10 significa "de 25°C a 250 °C, a 10 °C/min".

7. Calorimetría de barrido diferencial cíclica (CBD cíclica)

10 Para estudios de la temperatura de transición vítrea ( $T_v$ ) del material amorfo, la celda de muestra se equilibró a -50 °C, después se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 20 °C/min hasta 70 °C y se equilibró a esa temperatura. La celda de muestra se le permitió entonces enfriarse y equilibrarse a -50 °C. Se calentó de nuevo a una velocidad de 20 °C/min a una temperatura final de 250 °C. La  $T_v$  se notificó a partir de la media altura de la transición (punto de inflexión).

8. Microscopía de platina caliente (MPC)

15 La microscopía de platina caliente se realizó utilizando un platina caliente Linkam (FTIR 600) montada sobre un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara digital de color de SPOT Insight™. Los calibrados de temperatura se realizaron utilizando las normas de punto de fusión USP. Las muestras se colocaron en un cubreobjetos, y un segundo cubreobjetos se colocó en la parte superior de la muestra. A medida que se calentó cada platina, cada muestra se observó visualmente utilizando un objetivo 20x con polarizadores cruzados y un compensador de rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron utilizando software SPOT (v. 4.5.9).

20 9. Análisis de sorción de humedad

25 Los datos de sorción/desorción de humedad se recogieron en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. NaCl y PVP se utilizaron como niveles de calibrado. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los datos de sorción y desorción se recogieron en un intervalo de 5 a 95 % de HR a incrementos del 10 % de HR bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio utilizado para el análisis era inferior a un cambio de 0,0100 % en peso en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 3 horas. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras.

10. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de solución de protones ( $^1\text{H}$  RMN)

Todas las muestras se prepararon en DMSO deuterado. Los parámetros de adquisición específica se enumeran en la sección anterior "Breve descripción de las figuras" de la Figura 8A.

- 30 Los datos de caracterización para los lotes 1, 2, 3, 4, 6 y 5 del compuesto 2 se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Caracterización física de los materiales del compuesto 2

Muestra	Técnica analítica	Resultados
Lote 1 (muestra n.º 4)	DRXP (alta resolución)	Cristalino, designado como Forma A del compuesto 2
	TGA	pérdida de peso aguda a ~258°C (activación)
	CBD	endo agudo a ~191,4 °C (activación) con pico máximo a ~193,2 °C. Calor de fusión ~141,7 J/g
Lote 2 (muestra n.º 5)	DRXP (alta resolución)	Cristalino, designado como Forma A del compuesto 2
	TGA	~0,6 % en peso de pérdida entre ~185 °C y ~200 °C Pérdida de peso aguda a ~257 °C (activación)
	CBD	endo agudo a ~191,7 °C (activación) con pico máx. a ~193,0 °C. Calor de fusión ~139,8 J/g

(continuación)

Muestra	Técnica analítica	Resultados
Lote 3 (muestra n.º 6)	DRXP (alta resolución)	Cristalino, designado como Forma B del compuesto 2
	TGA	~2,3 % en peso de pérdida entre ~162 °C y ~200 °C Pérdida de peso aguda a ~260 °C (activación)
	CBD	Asimétrico ligeramente, endo agudo a ~189,5 °C (activación) con pico máx. a ~191,9 °C. Calor de fusión ~140,6 J/g
	RMN	Acorde con la estructura química del compuesto 2 Contiene ~0,13 moles de acetato de etilo en base a picos a ~4,03 ppm, ~1,99 ppm y ~1,18 ppm Picos pequeños sin identificar a ~9,87 ppm, ~5,31 ppm, ~4,09 ppm, y ~3,17 ppm <sup>a</sup>
Lote 4 (muestra n.º 7)	DRXP (alta resolución)	Cristalino, designado como Forma A del compuesto 2
	TGA	pérdida de peso aguda a ~258 °C (activación)
	CBD	endo agudo a ~191,9 °C (activación) con pico máx. a ~193,5 °C. Calor de fusión ~138,7 J/g
Lote 6 (muestra n.º 8)	DRXP (alta resolución)	Cristalino, designado como Forma A del compuesto 2
	TGA	Pérdida de peso aguda a ~262 °C (activación)
	CBD	endo agudo a ~192,0 °C (activación) con pico máx. a ~193,8 °C. Calor de fusión ~139,8 J/g
Lote 5 (muestra n.º 9)	DRXP (alta resolución)	Cristalino, designado como Forma A del compuesto 2
	TGA	Pérdida de peso aguda a ~259 °C (activación)
	CBD	endo agudo a ~192,0 °C (activación) con pico máx. a ~192,6 °C. Calor de fusión ~147,1 J/g
	HSM	24,4 °C - birrefringente inicial, con extinción 143,0 °C - sin cambio señalado 187,9 °C - comienzo de la transición sólido-líquido 189,2 °C - durante la transición sólido-líquido 192,2 °C - transición sólido-líquido completa. Enfriamiento (incontrolado) 35,6 °C - sin recristalización observada
	Sorción humedad	Pérdida insignificante en el equilibrio a ~5 % de HR ~0,02 % en peso de ganancia entre ~5 % y ~75 % de HR ~0,19 % en peso de ganancia entre ~75% y ~95% de HR ~0,20 % en peso de ganancia entre ~95% y ~5% de HR. Histéresis pequeña entre ~85 % y ~45% de HR tras desorción
<sup>a</sup> Picos a -2,5 ppm y -3,3 ppm se deben a DMSO parcialmente deuterado y agua, respectivamente		

Los materiales se caracterizaron por la difracción de rayos X en polvo (DRXP) de alta resolución, termogravimetría (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (CBD). La microscopía de platina caliente y el análisis de sorción de humedad se realizaron en el lote 5. El lote 3 se caracterizó adicionalmente por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H-RMN). El patrón de DRXP del compuesto 4 se indexó. No se realizó intento alguno de envase molecular para confirmar la solución de indexación provisional.

Una solución de indexación provisional para el lote 4 se ilustra en la Figura 1. Los grupos espaciales acordes con el símbolo de extinción asignado, parámetros de celdas únicas, y cantidades derivadas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Solución de indexación provisional y cantidades derivadas de los materiales del compuesto 2

<b>Forma/Patrón</b>	<b>Forma A (lote 4)</b>	<b>Forma B (lote 3)</b>
<b>Familia y grupo espacial</b>	Triclínico P1 (n.º 1)	Triclínico P1 (n.º 1)
<b>Z'/Z</b>	2/2	2/2
<b>a (Å)</b>	7,664	7,677
<b>b (Å)</b>	11,208	11,216
<b>c (Å)</b>	11,581	11,590
<b>α (grado)<sup>a</sup></b>	100,16 o 79,84	100,19 o 79,81
<b>β (grado)<sup>a</sup></b>	102,06 o 77,94	102,29 o 77,71
<b>γ (grado)</b>	90,00	90,00
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>/celda)</b>	956,8	959,0
<b>V/Z (Å<sup>3</sup>/unidad asimétrica)</b>	478,4	479,5
<b>Composición supuesta<sup>b</sup></b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS
<b>Densidad (g/cm<sup>3</sup>)<sup>b</sup></b>	1,394	1,390
<b>Peso del disolvente de la fracción (%)<sup>b</sup></b>	N/A	N/A

En general, los datos para los lotes 1, 4, 6 y 5 indican que los materiales no son solvatados y se componen principalmente de la misma forma sólida designada como la Forma A. Los datos para el lote 3 son acordes con un solvato de acetato de etilo no estequiométrico del compuesto 2, designado como la Forma B. El lote 2 es acorde con la Forma A en base a DRXP, sin embargo, se sugiere algún grado de solvatación del material en base a TGA. Los seis lotes, en general, se componen principalmente de una única fase cristalina.

El patrón de DRXP exhibido por el lote 4 se indexó de manera exitosa indicando que el material se compone principalmente de una única fase cristalina (Tabla 6). El acuerdo entre las posiciones de pico permitidas y los picos observados apunta a una determinación de la celda unitaria consistente (Figura 1). Dos ángulos se proporcionan para los ángulos  $\alpha$  y  $\beta$ . El ángulo  $\gamma$  debe ser ligeramente inferior a  $90^\circ$ , después los ángulos agudos deben utilizarse para  $\alpha$  y  $\beta$ . Cuando el ángulo  $\gamma$  sea ligeramente superior o igual a  $90^\circ$ , los ángulos agudos deben utilizarse para  $\alpha$  y  $\beta$ . Las celdas tanto agudas como no agudas se proporcionan debido al ángulo y refinado a  $90,00^\circ$  pero podrían ser centésimas de un grado por debajo de  $90^\circ$  en el error.

Las curvas termogravimétricas (TGA) para los lotes 1-4, 6 y 5 fueron similares y no mostraron pérdidas de peso por debajo de  $-257$ - $262^\circ\text{C}$ , lo que indica que los materiales son solvatados. El lote 3, sin embargo, exhibió una pérdida de  $\sim 2,3\%$  en peso entre  $-162^\circ\text{C}$  y  $-200^\circ\text{C}$  asociada con la liberación de  $\sim 0,13$  moles de acetato de etilo en base a los datos de RMN para el lote y los datos de TG-IR adquiridos en el material generado durante la detección. La elevada temperatura de la liberación sugiere la incorporación del disolvente en la red cristalina. Se observaron diferencias similares pero menos pronunciadas tras el calentamiento del lote 2. El material demostró una pérdida de peso más pequeña ( $\sim 0,6\%$  en peso) entre  $-185^\circ\text{C}$  y  $-200^\circ\text{C}$ . Las pérdidas de peso agudas se observaron a  $-257$ ,- $262^\circ\text{C}$  para los seis lotes atribuibles a la descomposición de los materiales.

Los termogramas CBD obtenidos en los lotes 1 a 5 exhibieron endotermas agudas en el intervalo  $-191,9$ - $193,8^\circ\text{C}$  (máximo del pico) acorde con la fusión, como se confirmó por los datos de microscopía de platina caliente adquiridos en el lote 5. Se observó una leve asimetría de la endoterma mostrada por el lote 3, posiblemente debido a la superposición con un evento de desolvatación, como se sugiere por los datos de TGA, así como los datos de RMN que muestran la presencia de acetato de etilo en el material.

Los datos de microscopía en platina caliente se adquirieron como material de partida primario para la detección del polimorfo. El material mostró inicialmente birrefringencia con extinción, indicativo de su cristalinidad. No se apreciaron cambios visuales tras calentamiento por debajo de  $\sim 143,0^\circ\text{C}$ . Se observó una transición sólido-líquido en el intervalo de temperatura de  $\sim 187,9$ - $192,2^\circ\text{C}$  que indica la fusión del material. No se observó cristalización tras el enfriamiento a  $-35,6^\circ\text{C}$ .

5 Los datos del análisis de sorción de humedad se adquirieron en el lote 5. Los datos son acordes con un material de baja higroscopicidad. El material mostró una pérdida insignificante de peso tras el equilibrio a ~5 % de HR. Una ganancia insignificante (~0,02 % en peso) se observó por debajo de ~75 % de HR, por encima del cual el material ganó ~0,19 % en peso adicional, con una absorción total de agua de ~0,21 % en peso entre ~5 % y ~95 % de HR. Se produjo casi una desorción completa con una pequeña histéresis entre ~85 % y ~45 % de HR al disminuir la humedad relativa. (~0,20 % en peso de pérdida entre ~95 % y ~5 % de HR).

10 Un espectro de RMN de protones se adquirió en el lote 3 para ayudar a comprender las diferencias observadas del material comparado con otros lotes. Los desplazamientos químicos de RMN y los valores integrales para el material son acordes con la estructura química del compuesto 2. El espectro exhibe picos adicionales en -4,03 ppm, -1,99 ppm y -1,18 ppm atribuibles a ~0,13 moles de acetato de etilo, cuya presencia se esperaba en base a las condiciones de generación. Se observaron asimismo pequeños picos sin identificar a ~9,87 ppm, -5,31 ppm, -4,09 ppm y -3,17 ppm debido probablemente a la presencia de impurezas.

#### C. Detección del polimorfo del compuesto 2

15 Se analizaron sólidos aislados por difracción de rayos X en polvo (DRXP), y los patrones se compararon entre sí y el patrón de DRXP del lote 5 se designó como Forma A. El patrón adquirido en el lote 3 y designado como Forma A también se utilizó como referencia.

Las condiciones y resultados de los experimentos de cristalización a microescala y mediana escala realizados en disolventes orgánicos utilizando el lote 5 del compuesto 2 se resumen en la Tabla 7 y en la Tabla 8, respectivamente. La Tabla 9 presenta resultados del estrés por vapor orgánico y mecánico del material.

20 Cada uno de los procedimientos siguientes que resulta en la Forma A del compuesto 2 es otro aspecto de la presente invención, y cada uno de los procedimientos siguientes que resulta en la Forma B del compuesto 2 es otro aspecto de la presente invención.

**Tabla 7:** Cristalización del compuesto 2 a partir de los disolventes orgánicos utilizando el lote 5 (Forma A) (evaporación a microescala)

Pocillo	Condiciones <sup>a</sup>	Observación por microscopio	Resultados de DRXP
A1	HFIPA/Acetona/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A2	HFIPA/Acetona/EtOH, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A3	HFIPA/Acetona/Heptano, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A4	HFIPA/Acetona/IPA, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A5	HFIPA/Acetona/IPE, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A6	HFIPA/Acetona/MeOH, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A7	HFIPA/Acetona/MCH, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE en una part. única	Forma A
A8	HFIPA/Acetona/Nitrometano, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE en una part. única	Forma A
A9	HFIPA/Acetona/MTBE, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE en una part. única	Forma A
A10	HFIPA/Acetona/Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
A11	HFIPA/Acetona/TFE, 100/25/25	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
A12	HFIPA/Acetona, 100/50	MD, cierta cantidad de BE	Forma A
B1	HFIPA/ACN/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
B2	HFIPA/ACN/EtOH, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
B3	HFIPA/ACN/Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A



(continuación)

Pocillo	Condiciones <sup>a</sup>	Observación por microscopio	Resultados de DRXP
B4	HFIPA/ACN/IPA, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
B5	HFIPA/ACN/IPE, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
B6	HFIPA/ACN/MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
B7	HFIPA/ACN/MCH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
B8	HFIPA/ACN/Nitrometano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
B9	HFIPA/ACN/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
B10	HFIPA/ACN/Agua, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
B11	HFIPA/ACN/TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
B12	HFIPA/ACN, 100/50	MD, sin BE	Forma A
C1	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C2	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /EtOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C3	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C4	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /IPA, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C5	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /IPE, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
C6	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C7	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /MCH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A + pico <sup>b</sup>
C8	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /Nitrometano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C9	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C10	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C11	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> /TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
C12	HFIPA/CHCl <sub>3</sub> , 100/50	MD, sin BE	Forma A
D1	HFIPA/EtOAc/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D2	HFIPA/EtOAc/EtOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D3	HFIPA/EtOAc/Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D4	HFIPA/EtOAc/IPA, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D5	HFIPA/EtOAc/IPE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D6	HFIPA/EtOAc/MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D7	HFIPA/EtOAc/MCH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D8	HFIPA/EtOAc/TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D9	HFIPA/EtOAc/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
D10	HFIPA/EtOAc/Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A

(continuación)

Pocillo	Condiciones <sup>a</sup>	Observación por microscopio	Resultados de DRXP
D11	HFIPA/EtOAc/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
D12	HFIPA/EtOAc, 100/50	MD, sin BE	Forma A
E1	HFIPA/MEK/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
E2	HFIPA/MEK/EtOH, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E3	HFIPA/MEK/Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E4	HFIPA/MEK/IPA, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E5	HFIPA/MEK/IPE, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E6	HFIPA/MEK/MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E7	HFIPA/MEK/MCH, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E8	HFIPA/MEK/Nitrometano, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E9	HFIPA/MEK/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E10	HFIPA/MEK/Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E11	HFIPA/MEK/TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
E12	HFIPA/MEK, 100/50	MD, sin BE	Desordenado
F1	HFIPA/THF/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
F2	HFIPA/THF/EtOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F3	HFIPA/THF/Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F4	HFIPA/THF/IPA, 100/25/25	MD, sin BE	Desordenado
F5	HFIPA/THF/IPE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F6	HFIPA/THF/MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F7	HFIPA/THF/MCH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F8	HFIPA/THF/Nitrometano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F9	HFIPA/THF/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F10	HFIPA/THF/Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F11	HFIPA/THF/TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
F12	HFIPA/THF, 100/50	MD, sin BE	Desordenado
G1	HFIPA/Tolueno/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G2	HFIPA/Tolueno/EtOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G3	HFIPA/Tolueno/Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G4	HFIPA/Tolueno/IPA, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
G5	HFIPA/Tolueno/IPE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G6	HFIPA/Tolueno/MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A

(continuación)

Pocillo	Condiciones <sup>a</sup>	Observación por microscopio	Resultados de DRXP
G7	HFIPA/Tolueno/MCH, 100/25/25	MD, muy pocas part. con cierta cantidad de BE	Forma A
G8	HFIPA/Tolueno/Nitrometano, 100/25/25	Película	Sin picos
G9	HFIPA/Tolueno/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G10	HFIPA/Tolueno/Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G11	HFIPA/Tolueno/TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
G12	HFIPA/Tolueno, 100/50	MD, sin BE	Forma A
H1	HFIPA/DCM/1,4-Dioxano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H2	HFIPA/DCM/EtOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H3	HFIPA/DCM/Heptano, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H4	HFIPA/DCM/IPA, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H5	HFIPA/DCM/IPE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H6	HFIPA/DCM/MeOH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H7	HFIPA/DCM/MCH, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H8	HFIPA/DCM/Nitrometano, 100/25/25	Película	Sin picos
H9	HFIPA/DCM/MTBE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H10	HFIPA/DCM/Agua, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H11	HFIPA/DCM/TFE, 100/25/25	MD, sin BE	Forma A
H12	Blanco	-	-

<sup>a</sup>X/Y/Z, x/y/z: x µl de solución X (lote 5 del compuesto 2 en HFIPA, 3981-84-01), y µl de disolvente Y, y z µl de disolvente Z se añadieron de manera consecutiva a cada pocillo (muestra n.º 9). La lenta evaporación se permitió para filas A a D. La rápida evaporación se permitió para las filas E a H

HFIPA - hexafluoroisopropanol; ACN - acetonitrilo; MTBE - éter metil *tert*-butílico; IPA - alcohol isopropílico; IPE - éter isopropílico; MCH - metilciclohexano; TFE - 2,2,2-trifluorometanol; EtOAc - acetato de etilo; MEK - metil etil cetona; DCM - diclorometano; MD - morfología desconocida; BE - birrefringencia y extinción; c - con; part. - partícula/partículas.

<sup>b</sup> Un pico presente no aparente en otros patrones de DRXP para la Forma A pero acorde con la Forma A en base a la solución de indexación para el material.

**Tabla 8:** Cristalización del compuesto 2 a partir de los disolventes orgánicos utilizando el lote 5 (Forma A) (mediana escala)

Disolvente <sup>a</sup> (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
Acetona	Lechada, TA, 5 días	11	DRXP	Forma A
			MO	MD, BE
Acetona/tolueno	Intento de D/AD sol. caliente a 70 °C en AD TA (transparente). Mantener a -25 a 10 °C, 6 días	12	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, agujas finas, BE
ACN	Lechada, 60 °C, 3 días	13	DRXP	Forma A

(continuación)

Disolventea (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
Dioxano	Liofilización, -50 °C (disol. a 71 °C, EL a TA)	14	DRXP	Sin picos
			MO	MD, sin BE
DMF/ACN	Intento de D/AD AD en sol. (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente). Mantener a -25 a 10 °C, 1 semana	15	DRXP	Forma A
			MO	part. en láminas, aglo., BE
DMF/ACN	DV, TA	16	-	Sin sólidos
DMF/DEE	DV, TA	17	-	Sin sólidos
DMF/EtOAc	Intento de D/AD AD en sol. (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente). Mantener a -25 a -10 °C	18	-	Sin sólidos
DMSO/ACN (1/1)	Intento ER a partir de 70 °C a TA (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente). Mantener a 2-8 °C, 1 día	19	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., cierta cantidad de BE en una part. única
DMSO/MeOH	Intento de D/AD AD en sol. (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente). Mantener a 2-8 °C	20	DRXP	Forma A
			MO	Similar a una placa, BE
DMSO/MTBE	DV, TA	21	-	Sin sólidos
DMSO/tolueno	Intento de D/AD AD en sol. (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente). Mantener a 2-8 °C	22	-	Sin sólidos
CHCl <sub>3</sub>	Lechada, TA, 5 días	23	DRXP	Forma A
			MO	MD, BE
			DRXP	Forma A
EtOAc	Lechada, 50 °C, 3 días	24	MO	MD, cierta cantidad de aglo. BE
EtOAc	a partir de la muestra n.º 1. Lechada, TA, 3 días	25	DRXP	Forma A
			MO	MD, sin BE
HFIPA	ER, TA a 40 °C	1	DRXP	Sin picos
			MO	Opaco a vítreo, sin BE
HFIPA/CHCl <sub>3</sub>	DV, TA	26	-	Sin sólidos
HFIPA/IPE	Intento de D/AD AD en sol. (transparente)	27	DRXP	Forma A

ES 2 632 351 T3

(continuación)

Disolventea (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
	sometido a ultrasonidos			
	(transparente). ELP		MO	partículas alargadas, aglo., BE
			DRXP	Forma A
IPA	Lechada, 60 °C, 3 días	28	MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
IPA/DMSO	Intento en EL a partir de 70 °C a TA, sometido a ultrasonidos (transparente)	29	DRXP	Forma A
(2,5/1)	Sólidos en 1 semana		MO	Laminar, aglo., BE
MEK			DRXP	Forma A
	Lechada, 50 °C, 3 días	30	MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
MEK	Intento ER a partir de 70 °C a TA (transparente), sometido a ultrasonidos	31	-	Sin sólidos
			DRXP	Forma A
MEK	Intento en GF (hielo seco/acetona) a partir de 70 °C (una poca cantidad de precip.). Mantener en hielo seco/acetona, 2 h. Mantener a -25 a 10 °C, 1 día. ER, ~½ vol., 50 °C. Mantener a -25 °C a -10 °C, 1 semana <sup>c</sup>	32	MO	MD, aglo., BE en part. más pequeñas sin aglo.
-	Filtrado a partir de la muestra n.º 32 ER, ~½ vol., 40°C.	33	DRXP	Forma A
	Mantener a -25 a 10 °C, 2 semanas		MO	Similar a gránulos, part. muy pequeñas con BE
MEK/heptano	A partir de la muestra n.º 31	34	DRXP	Forma A
	D/AD. AD en sol. (turbio), constante, 1 día (precip.)		MO	MD, part. fina sin BE
MEK/tolueno (3/1)	Lechada, 68 °C, 9 días	35	DRXP	Forma A
			MO	Similar a una placa, BE
MEK/tolueno (4/1)	Intento ER a partir de 70 °C a TA (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente).	36	DRXP	Material D (desordenado)
	Mantener a -25 a 10 °C, 4 días <sup>d</sup>		MO	Laminar, BE
MEK/tolueno (4/1)	Intento ER a partir de 70 °C a TA (transparente)	37	DRXP	Forma A

(continuación)

Disolventea (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
	Mantener a -25 a 10 °C, 5 días		MO	Blanquecino, partículas finas, BE
MeOH/CHCl <sub>3</sub> (1/1)	Lechada, TA, 5 días	38	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
MeOH/DMF (~2/1)	Intento GF (hielo seco/IPA) a partir de 59 °C (transparente), sometido a ultrasonidos (transparente). Mantener a -25 a -10 °C	39	-	Sin sólidos
Nitrometano	Lechada, 60 °C, 3 días	40	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
TFE	Lechada, TA, 5 días	41	DRXP	Forma A
			MO	MD, BE
TFE	FE	42	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., opaco, sin BE + MO, BE
TFE	EL a partir de 70 °C a TA (transparente), sometido a ultrasonidos (turbio después precip.)	43	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., cierta cantidad de BE en una part. única
THF	Lechada, TA, 5 días	44	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
THF	FE	45	DRXP	Forma A (desordenada)
			MO	MD, aglo., sin BE
THF	Intento ER a partir de 55 °C a TA, sometido a ultrasonidos	46	-	Sin sólidos
THF/CHCl <sub>3</sub> (1/4)	Intento GF a partir de 58 °C a TA (transparente). Mantener a -25 a 10 °C, 4 días	47	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., sin BE
THF/EtOAc	Dis. en THF a 50 °C. ER a TA. Ad. EtOAc (transparente). ER parcial (cierta cantidad de precip.). Dejar a TA, durante la noche	48	DRXP	Forma B
			MO	Blanquecino, placas irregulares

(continuación)

Disolvente <sup>a</sup> (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
				pequeñas, BE
THF/EtOH (1/1)	Lechada, TA, 5 días	49	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
THF/heptano	A partir de la muestra n.º 46	50	DRXP	Forma A
	D/AD. AD en sol. (precip., sólidos pegajosos), sometido a ultrasonidos		MO	MD, sin BE
Tolueno	Lechada, 60 °C, 3 días	51	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña

<sup>a</sup>(X/Y) = radio aproximado de disolventes por volumen.  
<sup>b</sup>La temperatura y duración de los experimentos son aproximados  
<sup>c</sup>Material de partida, un material potencialmente amorfo, exhibido sin picos en su patrón de DRXP <sup>c</sup> Realizado a -500 mg de escala en el intento para aumentar la escala del material D en condiciones subambiente  
<sup>d</sup> Se observaron sólidos formados a temperatura subambiente para disolverse a temperatura ambiente y se volvieron a precipitar cuando regresaron a temperatura subambiente. El material se filtró al vacío mientras se enfrió inmediatamente después de la eliminación del congelador DMSO - dimetilsulfóxido; DEE - éter dietílico; DMF - dimetilformamida; TA - temperatura ambiente; dis. - disolución/disuelto; ad. - adición/añadido; aglo. - aglomerados; precip. - precipitación; sol. - solución/soluciones; D/AD - precipitación de disolvente/antidisolvente; MO - microscopía óptica; DV - difusión de vapor; ELP - evaporación lenta parcial.

**Tabla 9:** Estrés por vapor orgánico y estrés mecánico del compuesto 2 utilizando el lote 5 (Forma A)

Condiciones <sup>a</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
EtOAc, estrés por vapor, 11 días	52	DRXP	Forma A
		MO	Similar a una placa, BE
CHCl <sub>3</sub> , estrés por vapor, 11 días	53	DRXP	Forma A
		MO	Similar a una placa, aglo., BE o part. sin aglo.
Molienda en seco, ciclos de 2x5 min, raspado entre ciclos	54	DRXP	Forma A (desordenada)
		MO	MD, sin BE
Molienda en seco, ciclos de 2x10 min, raspado entre ciclos	55	DRXP	Forma A (desordenada)
		MO	MD, sin BE
Acetona, molienda en húmedo, ciclos de 2x5 min, raspado entre ciclos	56	DRXP	Forma A
		MO	MD, muy pocas part. con BE
DMF, molienda en húmedo, ciclos de 2x5 min, raspado entre ciclos	57	DRXP	Forma A
		MO	MD, muy pocas part. con BE

(continuación)

Condiciones <sup>a</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
MEK, molienda en húmedo, ciclos de 2x5 min, raspado entre ciclos	58	DRXP	Forma A
		MO	MD, muy pocas part. con BE
THF, molienda en húmedo, ciclos de 2x5 min, raspado entre ciclos	59	DRXP	Forma A
		MO	MD, sin BE
TFE, molienda en húmedo, ciclos de 2x5 min, raspado entre ciclos	60	DRXP	Forma A
		MO	MD, muy pocas part. con BE

<sup>a</sup>La duración de los experimentos es aproximada

Las condiciones y resultados de la cristalización en medios no acuosos, el estrés por vapor orgánico y el estrés térmico utilizando varias muestras de compuesto 2 amorfo como material de partida se presentan en la Tabla 10, Tabla 11 y Tabla 12, correspondientemente.

5 **Tabla 10:** Cristalización del compuesto 2 a partir de los disolventes orgánicos utilizando material amorfo

Disolvente <sup>a</sup> (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
ACN	Precip. espontáneo, lechada, 50 °C, 6 días	61	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., una cierta cantidad BE en una part. más pequeña.
Heptano	Lechada, 50 °C, 6 días	62	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., cierta cantidad de BE
IPA	Precip. espontáneo, lechada, 50 °C, 6 días	63	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., sin BE + similar a una roseta, BE
MCH <sup>c</sup>	Lechada, 35 °C, 1 día	64	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., sin BE
MEK	Precip. espontáneo, lechada, TA, 6 días	65	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., sin BE
MEK <sup>d</sup>	FE	66	DRXP	Sin picos
			MO	mayoría opaca sin BE + muy poco con BE
MEK <sup>c,d</sup>	Agitación-lechada, -25 a 10 °C, 1 día	67	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., part. única con BE
MEK/tolueno (4/1) <sup>c</sup>	Lechada, TA, 5 días.	68	DRXP	Forma A <sup>e</sup>



(continuación)

Disolvente <sup>a</sup> (X/Y)	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
	Lavado con MEK/tolueno (4/1)		MO	Blanquecino, partículas finas, sin BE
MeOH	Precip. espontáneo, lechada, TA, 6 días	69	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., una cierta cantidad de BE en una part. más pequeña.
MTBE	Precip. espontáneo, lechada, TA, 6 días	70	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., sin BE
Nitrometano <sup>e</sup>	Inicialmente transparente luego precip. espontáneo, lechada, 35°C, 1 días	71	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., sin BE
TFE <sup>c</sup>	Inicialmente ligeramente turbio, lechada, TA, 1 día (precip.)	72	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	MD, aglo., cierta cantidad de BE
THF	Inicialmente transparente luego precip. espontáneo, lechada, TA, 3 días (transparente). FE (película, raspado, sólidos)	73	DRXP	Rayos X amorfos
			MO	MD, opaco, sin BE
Tolueno	Inicialmente transparente luego espontáneo precip., lechada, 50 °C, 6 días	74	DRXP	Forma A <sup>e</sup>
			MO	Agujas, aglo., cierta cantidad de BE
Tolueno <sup>c,d</sup>	Agitación-lechada, -25 a 10 °C, 1 día	75	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., part. única con BE

<sup>a</sup>(X/Y) = radio aproximado de disolventes por volumen  
<sup>b</sup>Material de inicio - n.º de muestra 2 a menos que se indique lo contrario. La temperatura y duración de los experimentos son aproximados  
<sup>c</sup>Material de partida - muestra n.º 3  
<sup>d</sup>El disolvente refrigerado se añadió dando como resultado una solución transparente. La muestra se transfirió inmediatamente a la temperatura subambiente y se agitó <sup>d</sup> Material de partida - muestra n.º 14  
<sup>e</sup>Los desplazamientos menores de pico son atribuibles al instrumento de rayos X utilizado

Tabla 11: Estrés por vapor orgánico del material amorfo del compuesto 2

Condiciones <sup>a</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
IPE, 2 días <sup>b</sup>	76	DRXP	Forma A
		MO	similar a agujas, aglo., cierta cantidad de BE
Acetona, 1 día	77	DRXP	Forma A
		MO	MD, aglo., part. única con BE

(continuación)

Condiciones <sup>a</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
CHCl <sub>3</sub> , 1 día	78	DRXP	Forma A
		MO	MD, aglo., part. única con BE
EtOAc, 1 día	79	DRXP	Forma B
		MO	MD, aglo., part. única con BE
<sup>a</sup> Material de inicio - n.º de muestra 2 a menos que se indique lo contrario. La duración de los experimentos es aproximada <sup>b</sup> Material de partida - muestra n.º 3			

**Tabla 12:** Estrés térmico del material amorfo del compuesto 2 y enfriamiento a partir de la fusión

Condiciones <sup>a</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
36 °C, 1 día <sup>b</sup>	80	DRXP	Desordenado, Forma A
		MO	MD, aglo., sin BE
40 °C, 3 h	81	DRXP	Mezcla amorfa/Forma A
		MO	MD, aglo., sin BE
50 °C, 3 h	82	DRXP	Mezcla amorfa/Forma A
		MO	MD, aglo., opaco, sin BE
60 °C, 3 h	83	DRXP	Desordenado, Forma A
		MO	Similar a fibras, cierta cantidad de BR, sin E
77 °C, EL a TA	84	DRXP	Mezcla amorfa/Forma A
		MO	MD, similar a fusión sin BE
80 °C, 1 día	85	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
		MO	MD, opaco, sin BE
80 °C, 3 h	86	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
		MO	MD, similar a fusión + una part. muy pequeña con BE
<sup>a</sup> Material de partida - muestra n.º 3. La temperatura y duración de los experimentos son aproximados <sup>b</sup> Calentamiento con agitación <sup>c</sup> Los desplazamientos menores de pico son atribuibles al instrumento de rayos X utilizado con BR; Birrefringencia; E - extinción			

5 Las series de experimentos dirigidos a la formación de hidrato utilizando tanto el lote 5 como el material amorfo generados durante la detección como material de partida se presentan en la Tabla 13 a la Tabla 16. En particular, La Tabla 13 y la Tabla 15 presentan los resultados de varios experimentos de lechada de actividad en agua. Las condiciones y los resultados de la precipitación antisolvente con agua utilizando el lote 5 se resumen en la Tabla 14. La Tabla 16 presenta los resultados de los experimentos de estrés por vapor acuoso.

**Tabla 13:** Cristalización del compuesto 2 en condiciones acuosas utilizando el lote 5 (Forma A) - Lechadas con actividad en agua

Condiciones <sup>a</sup>	Actividad en agua (a) <sub>b</sub>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
Acetona/agua (80/20) TA, 5 días	0,82	87	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
Acetona/agua (20/80) TA, 5 días	0,96	88	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
Acetona/agua (10/90) TA, 5 días	0,97	89	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
ACN/agua (67/33) 60 °C, 3 días	0,91	90	DRXP	Forma A
			MO	MD, aglo., BE en part. más pequeña
Dioxano/agua (50/50) 68 °C, 9 días	0,98	91	DRXP	Forma A
			MO	Similar a una placa, BE
DMF/agua (20/80) TA, 5 días. Lavado con agua	0,93	92	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
DMF/agua (10/90) TA, 5 días. Lavado con agua	0,96	93	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
DMSO/agua (20/80) TA, 5 días. Lavado con agua	0,92	94	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
DMSO/agua (10/90) TA, 5 días. Lavado con agua	0,97	95	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
EtOH/agua (20/80) TA, 5 días. Lavado con EtOH	0,95	96	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
EtOH/agua (10/90) TA, 5 días. Lavado con EtOH	0,97	97	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE
EtOH/agua (10/90) 40 °C, 4 días	0,97	98	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas romboicas, BE

<sup>a</sup>Porcentaje por relación volumen a disolvente, la temperatura y la duración de los experimentos son aproximados  
<sup>b</sup>Las actividades en agua se calcularon utilizando la calculadora UNIFAC (v. 3.0) a 25 °C. Las estimaciones no se realizaron bajo BPFa

**Tabla 14:** Cristalización del compuesto 2 en condiciones acuosas utilizando el lote 5 (Forma A) - precipitación disolvente (D)/antisolvente (AD)

Condiciones <sup>a</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
DMSO/agua Dis. a 50 °C, ER a TA, sol. a TA en AD refrigerado (precip.)	99	DRXP	Forma A <sup>b</sup>
		MO	Blanco, MD, sin BE
THF/agua Dis. a 50 °C, ER a TA, sol. a TA en AD refrigerado (precip., sustancia pegajosa). Lechada, TA, 4 h	100	DRXP	Forma A <sup>b</sup>
		MO	Amarillo pálido, MD, sin BE
DMF/AD en agua en sol. (precip.)	101	DRXP	Forma A
		MO	MD, aglo., opaco, sin BE
DMF/agua Dis. a 50 °C, ER a TA, sol. a TA en AD refrigerado (precip.)	102	DRXP	Forma A <sup>b</sup>
		MO	Blanco, MD, sin BE
Dioxano/agua sol. caliente a 70 °C en AD TA (precip.). Centrifugado, decantado, secado con N <sub>2</sub>	103	DRXP	Forma A
		MO	MD, aglo., sin BE + agujas muy pequeñas, BE

<sup>a</sup>La temperatura y la duración de los experimentos son aproximados <sup>b</sup>Los desplazamientos de picos menores son atribuibles al instrumento de rayos X utilizado

**Tabla 15:** Cristalización del compuesto 2 en condiciones acuosas utilizando el material amorfo - lechadas con actividad en agua

Condiciones <sup>a</sup>	Actividad del agua (a <sub>a</sub> ) <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
Acetona/agua (88/12)	0,73	104	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, part. fina BE
Acetona/agua (82/18)	0,80	105	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, part. fina, BE
Acetona/agua (60/40)	0,89	106	DRXP	Forma A
			MO	Blanco, placas irregulares, BE y MO, sin BE
Acetona/agua (33/67) lavado con acetona/agua (33/67)	0,93	107	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, MD, BE parcial
Acetona/agua (25/75)	0,95	108	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, MD, sin BE
Etanol/agua (80/20)	0,70	109	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, placas irregulares pequeñas, BE

(continuación)

Condiciones <sup>a</sup>	Actividad del agua (aa) <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
Etanol/agua (70/30)	0,80	110	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, placas y láminas, BE y MO, sin BE
EtOH/agua (67/33) 40 °C, 2 días	0,82	111	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, placas diminutas, BE y MO, sin BE
Etanol/agua (47/53)	0,90	112	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, MD, BE parcial
Etanol/agua (20/80)	0,95	113	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, part. fina, BE
IPA/agua (50/50) 40 °C, 2 días	0,96	114	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, láminas diminutas, BE y MO, sin BE
DMF/agua (9/91) TA, 5 días. Lavado con agua	0,98	115	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, MD, sin BE
DMSO/agua (10/90) TA, 5 días. Lavado con agua	0,97	116	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, MD, sin BE
MeOH/agua (50/50) lavado con MeOH/agua (50/50)	0,75	117	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, part. fina, BE y MO, sin BE
THF/agua (50/50) lavado con THF/agua (50/50). HV, TA, 1 h.	1,03	118	DRXP	Forma A <sup>c</sup>
			MO	Blanco, MD, sin BE
Agua, 50 °C, 3 días <sup>b</sup>	1	119	DRXP	Material C (próximo a la Forma A + picos)
			MO	MD, aglo., sin BE
		120	TGA <sup>e</sup>	~1,0 % en peso de pérdida entre ~28 °C y ~192 °C Pérdida de peso aguda a ~256 °C (activación)
Agua, TA, 4 días <sup>c</sup>	1	121	DRXP	Forma A
			MO	MD, sin BE

<sup>a</sup>Material de inicio - n.º de muestra 3 a menos que se indique lo contrario. Porcentaje de relación volumen a disolvente, la temperatura y la duración de los experimentos son aproximados. Los experimentos se llevaron a cabo a condiciones ambiente durante 6 días a menos que se indique lo contrario

<sup>b</sup>Las actividades en agua se calcularon utilizando la calculadora UNIFAC (v. 3.0) a 25 °C. Las estimaciones no se realizaron bajo BPFa

(continuación)

Condiciones <sup>a</sup>	Actividad del agua (aa) <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
<sup>b</sup> Material de partida - muestra n.º 2 <sup>c</sup> Los desplazamientos menores de pico son atribuibles al instrumento de rayos X utilizado <sup>e</sup> El tensioactivo se utilizó como agente humectante <sup>d</sup> Las actividades en agua se calcularon utilizando la calculadora UNIFAC (v. 3.0) a 25 °C. Las estimaciones no se realizaron bajo BPFa <sup>e</sup> TGA se adquirió en el material post rayos X (n.º de muestra 120) HV - horno al vacío				

Tabla 16: Estrés por vapor acuoso del compuesto 2

Material de partida <sup>a</sup>	Condiciones <sup>b</sup>	N.º muestra	Técnica Analítica	Resultados
Forma A	85 % de HR, 2 días	122	DRXP	Forma A
			MO	MD, BE
	75 % de HR, 40 °C, 2 días	123	DRXP	Forma A
			MO	MD, BE
Amorfo	75 % de HR, 40 °C, 1 día	124	DRXP	Desordenado, Forma A
			MO	MD, aglo., cierta cantidad de BR, sin E
	n.º de muestra 14 85 % de HR, 3 días	125	DRXP	Sin picos
			MO	MD, sin BE
	97 % de HR, TA, 6 días	126	DRXP	Mezcla amorfa/Forma A
			MO	Blanco, partículas finas, BE parcial
<sup>a</sup> Material de partida, Forma A - lote 5 del compuesto 2, amorfo - n.º de muestra 3 a menos que se indique lo contrario <sup>b</sup> Humedad relativa, la temperatura y la duración de los experimentos son aproximados <sup>c</sup> Muestra sin BPFa debido a la documentación insuficiente para un recipiente de HR <sup>d</sup> A partir de la muestra n.º 127 - una submuestra de la muestra n.º 14				

En el contexto de la presente memoria descriptiva, cristalino "desordenado" significa que el patrón de DRXP para el material tiene picos amplios (relativos a las anchuras de pico instrumental) y/o dispersión difusa fuerte (relativa a los picos). En una realización, los materiales desordenados son:

- 5
- microcristalinos;
  - cristalinos con una densidad de defecto muy grande; o
  - mezclas de fases amorfas cristalinas y de rayos x; o

o una combinación de los anteriores.

a. Material C

- 10 El material C se produjo en condiciones exclusivas mediante lechada acuosa de material amorfo a temperatura elevada (~50 °C). Las condiciones experimentales y los datos TGA para el Material C sugirieron que la formación de material hidratado podría ser posible. Sin embargo, cualquier experimento adicional en medios acuosos incluyendo lechadas en mezclas de disolvente orgánico/agua con varias actividades en agua así como lechada en agua utilizando tensioactivo no produjeron el Material C, pero dio como resultado la Forma A. La naturaleza del Material C es, por lo tanto, desconocida. El material podría ser potencialmente un degradante cristalino del compuesto 2
- 15 obtenido por lechada acuosa a temperatura elevada. Como alternativa, El material C podría ser un hidrato inestable del compuesto 2 que se degrada rápidamente a temperatura ambiente. El análisis de DRXP del material amorfo en

una cámara de humedad relativa variable no se intentó pero podría tener un interés potencial.

b. Material D

El material D se produjo en un sólo experimento mediante enfriamiento rápido de una solución de metil etil cetona/tolueno (~4/1) a temperatura subambiente. Los sólidos se formaron inicialmente a temperatura subambiente para disolverse tras equilibrio en condiciones ambientales y se volvieron a precipitar cuando regresaron a temperatura subambiente. La exclusividad de las condiciones de disolvente sugirió que la formación de material podría ser posible. En particular, el frío aislado y la birrefringencia inicialmente exhibida con extinción indicativa de cristalinidad, el material demostró un patrón de DRXP desordenado cuando se analizó a temperatura ambiente (no se intentó DRXP a temperatura subambiente). Esto sugiere una pérdida parcial de cristalinidad potencial debido a la rápida pérdida de disolvente durante el almacenamiento en condiciones ambientales. La naturaleza solvatada del Material D no se confirmó puesto que los experimentos adicionales que se dirigen al material, incluyendo la cristalización del material amorfo y el lote sometido del compuesto 2 a partir de diversas mezclas de metil etil cetona/tolueno así como los correspondientes disolventes individualmente no produjeron Material D pero dieron como resultado la Forma A.

15 D. Preparación y caracterización del material amorfo del compuesto 2

El material amorfo generado inicialmente durante la detección del polimorfo aumentó de escala hasta proporcionar un material de partida alternativo para la detección. Los experimentos aumentados de escala se realizaron a ~500 mg y ~1 g de escala del material de partida utilizando el lote 5 del compuesto 2. Las dos muestras se produjeron por liofilización de una solución de 1,4-dioxano, preparadas inicialmente a temperatura elevada para facilitar la disolución y enfriadas a ambiente.

La muestra n.º 2 se caracterizó por DRXP, TGA, CBD (convencional y cíclica), microscopía de platina caliente, análisis de sorción de humedad, y solución de <sup>1</sup>H-RMN. CBD cíclica se adquirió en la muestra n.º 3 para verificar si el material era amorfo. Las condiciones de aumento de escala se resumen en la Tabla 17. Los datos de caracterización se presentan en la Tabla 18.

25 Tabla 17: Aumento de escala del amorfo del compuesto 2

Condiciones <sup>a</sup>	ID de muestra	Técnica analítica	Resultados
escala de 500 mg	2	DRXP	halo(s) amorfo(s)
Dis. en 1,4-dioxano a 70 °C, EL a TA. Liofilización, -50 °C		MO	MD, agregados opacos, sin BE
escala de 1 g	3	MO	MD, agregados opacos, sin BE
Dis. en 1,4-dioxano a 70 °C, Liofilización de EL a TA, -50 °C		CBD <sup>b</sup> (cíclica)	Ciclo 1: etapa pequeña/evento endo a ~57,2 °C (pico máx.). Ciclo 2: cambio de etapa a ~50,6 °C (entre ~46,6 °C y 50,0 °C). Exo a ~123,7 °C por endo aguda a ~195,0 °C (pico máx.)

<sup>a</sup>Material de partida - lote 5 del compuesto 2. La escala y la temperatura son aproximadas  
<sup>b</sup>Ciclo 1: calor a partir de -50 °C a 70 °C, ciclo 2: frío a partir de 70 °C de nuevo a -50 °C después calor a 250 °C

Tabla 18: Caracterización física del amorfo del compuesto 2 aumentado de escala

N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
2	DRXP	halo(s) amorfo(s)
	TGA	~1,2 % en peso de pérdida entre ~26 °C y ~71 °C. Pérdida de peso aguda a ~258 °C (activación)
	CBD	etapa pequeña/evento endo a ~54,3 °C (pico máx.), entre ~34 °C y ~68 °C. Exo a ~111,7 °C seguido por endo aguda a ~190,7 °C (pico máx.)

(continuación)

N.º muestra	Técnica analítica	Resultados
	CBD <sup>a</sup> (cíclica)	Ciclo 1: etapa pequeña/evento endo a ~54,5 °C (pico máx.) Ciclo 2: cambio de etapa a ~48,8 °C (entre ~44,4 °C y ~53,2 °C). Exo a ~114,8 °C seguido por endo aguda a ~194,5 °C (pico máx.)
	HSM	24,1 °C - calentamiento anterior 31,2 °C - calentamiento, 10 °C/min. 41,4 °C - sin cambio señalado 48,9 °C - sin cambio señalado 60,2 °C - sin cambio señalado 70,1 °C - sin cambio señalado 79,6 °C - sin cambio señalado 90,5 °C - 105,4 °C - sin cambio señalado 116,2 °C - sin cambio señalado 160,5 °C - sin cambio señalado 183,5 °C - unas pocas partículas aparecen birrefringente 186 °C - comienzo del sólido-líquido 186,6 °C - sólido-líquido completo, enfriamiento 27,5 °C - sin recristalización señalada
	Sorción de humedad	~0,08 % en peso de ganancia hasta equilibrio a ~5 % de HR ~1,18 % en peso de ganancia entre ~5 % y ~75 % de HR ~8,69 % en peso de ganancia entre ~75 % y ~95 % de HR ~8,56 % en peso de pérdida entre ~95 % y ~5 % de HR. Gran histéresis entre ~85 % y ~15 % de HR hasta desorción
2	<sup>1</sup> H-RMN:	Acorde con la estructura química del compuesto 2 Contiene probablemente dioxano residual en base al pico a ~3,57 ppm. Picos pequeños sin identificar a ~5,08 ppm, ~1,36 ppm, ~1,23 ppm, y ~0,85 ppm <sup>a</sup>
3	CBD <sup>b</sup> (cíclica)	Ciclo 1: etapa pequeña/evento endo a ~57,2 °C (pico máx.) Ciclo 2: cambio de etapa a ~50,6 °C (entre ~46,6 °C y 55,0 °C). Exo a ~123,7 °C seguido por endo aguda a ~195,0 °C (pico máx.)
<sup>a</sup> Ciclo 1: calor a partir de -50 °C a 70 °C, ciclo 2: frío a partir de 70 °C de nuevo a -50 °C después calor a 250 °C		
<sup>a</sup> Picos a ~2,5 ppm y ~3,3 ppm se deben a DMSO parcialmente deuterado y agua, respectivamente		
<sup>b</sup> Ciclo 1: calor a partir de -50 °C a 70 °C, ciclo 2: frío a partir de 70 °C de nuevo a -50 °C después calor a 250 °C		

En general, los datos de las dos muestras son acordes con el material amorfo que exhibe una transición vítrea en el intervalo de temperatura de ~49-51 °C. Los datos adicionales adquiridos en la muestra n.º 2 sugieren que el material contiene disolvente residual y exhibe higroscopicidad significativa, que retiene una cantidad de humedad significativa hasta la desorción sobre un amplio intervalo de humedad relativa (~85-15 % de HR).

#### a. Muestra n.º 2

Los datos de DRXP para esta muestra son acordes con el material amorfo que exhibe halos característicos en su patrón y que no demuestra ninguna evidencia de picos agudos.

- 10 Los datos térmicos son acordes con el material que contiene un disolvente residual. La curva TGA mostró una pérdida de ~1,2 % en peso ~26 °C y ~71 °C que podría estar asociada con la pérdida de humedad retenida, en base a la higroscopicidad del material. La liberación del dioxano residual puede contribuir igualmente a la pérdida de peso, cuando la presencia de una pequeña cantidad de dioxina fue confirmada por RMN. La pérdida de peso aguda se observó a ~258 °C (activación) debido probablemente a la descomposición del material.
- 15 El termograma CBD exhibió un pequeño evento endotérmico amplio a ~54,3 °C (pico máximo) en el intervalo de ~34,0-68,0 °C simultáneo con la pérdida de TGA. El evento puede asociarse con la desolvatación del material superpuesto con el evento de transición vítrea, potencialmente con relajación según lo sugerido por la temperatura de CBD cíclica. Una exoterma ligeramente ampliado a ~111,7 °C (pico máximo) seguido por una endoterma aguda a ~190,7 °C (pico máximo) se observó debido a la cristalización seguida de fusión en base a los datos de microscopía de platina caliente. Los resultados de los experimentos de estrés térmico con material amorfo así como los datos de CBD adquiridos en la Forma A indican que el material se recristaliza como la Forma A.
- 20

La temperatura de la curva de CBD cíclica demostró una pequeña endoterma amplia a ~54,5 °C (pico máximo) durante el primer ciclo de calentamiento atribuible a desolvatación en base a los datos de TGA. La temperatura de transición vítrea ( $T_v$ ) del material se observó a ~48,8 °C (punto medio) como un cambio de etapa de la línea de base



durante el segundo ciclo de calentamiento. Además, el termograma exhibió una exoterma ampliada a -114,8 °C (pico máximo) seguido por una endoterma aguda a ~194,5 °C (pico máximo) debido a la cristalización de la Forma A seguido por su fusión, como se ha sugerido previamente.

5 La microscopía de platina caliente no mostró cambios visuales por debajo de -183,5 °C debido posiblemente al pequeño tamaño de partículas esperado para una sustancia amorfa. Una determinada birrefringencia apreciada a -183,5 °C es acorde con la cristalización de la Forma A en base a los datos de CBD y a los resultados de los experimentos de estrés térmico realizados con el material amorfo. La transición sólido-líquido se observó entre ~186,0 °C y ~186,6 °C debido a la fusión del material recristalizado.

10 Los datos del análisis de sorción de humedad son acordes con un material de higroscopicidad significativo. ~0,1 % en peso de ganancia se observó hasta el equilibrio a ~5 % de HR. El material ganó aproximadamente 1,2 % en peso de agua por debajo de -75 % de humedad relativa y mostró una absorción de agua adicional de ~8,7 % en peso tras el aumento de la humedad relativa hasta el ~95 %, con un total de ganancia de ~9,9 % en peso. La desorción parcial ocurrió al disminuir la humedad a ~5 % (~8,6 % en peso de ganancia entre ~95 % y ~5 % de HR) [5]. Una gran histéresis se observó tras desorción entre ~85 % y ~15 % de HR lo que indica que el material retiene una importante cantidad de humedad (~3,6-5,8 % en peso) sobre un amplio intervalo de humedad relativa. Este comportamiento puede ser indicativo de la existencia de un hidrato. Sin embargo, los experimentos dirigidos a una forma hidratada (Material C) no tuvieron éxito, debido posiblemente a la existencia de un hidrato inestable. No se alcanzó el equilibrio entre el ~85 % y ~95 % de HR y entre ~15 % y ~5 % de HR lo que sugiere que absorciones de agua incluso mayores podrían ser posibles.

20 Los desplazamientos químicos de RMN y los valores integrales para el material son acordes con la estructura química del compuesto 2. El espectro exhibió un pequeño pico adicional a ~3,57 ppm atribuible a dioxano residual. Se observaron pequeños picos sin identificar a ~5,08 ppm, ~1,36 ppm, ~1,23 ppm y ~0,85 ppm debido probablemente a la presencia de impurezas.

b. Muestra n.º 3

25 Los datos de temperatura de CBD cíclica para esta muestra fueron similares a los datos adquiridos para la muestra n.º 2. La curva de temperatura de CBD cíclica exhibió una pequeña endoterma amplia a ~57,2 °C (pico máximo) durante el primer ciclo de calentamiento debido posiblemente a la desolvatación. La temperatura de transición vítrea (T<sub>v</sub>) del material se observó a -50,6 °C (punto medio) como un cambio de etapa de la línea de base durante el segundo ciclo de calentamiento. Además, el termograma demostró una exoterma ampliada a -123,7 °C (pico máximo) seguido por una endoterma aguda a ~195,0 °C (pico máximo) debido a la cristalización de la Forma A seguido por su fusión como se ha sugerido previamente.

E. Caracterización adicional de la Forma B del compuesto 2 (solvato de acetato de etilo)

35 Además de la caracterización física de la Forma B (lote 3), se realizó la caracterización parcial de las muestras de la Forma B generadas durante la detección. Los datos adicionales se adquirieron en el material producido por estrés por vapor orgánico del material amorfo en acetato de etilo (muestra n.º 79) y el material se obtuvo por cristalización de una solución de la Forma A en tetrahidrofurano/acetato de etilo seguido de evaporación rotativa parcial (muestra n.º 48). Los dos materiales se caracterizaron por DRXP. La Forma B preparada a partir de un amorfo (muestra n.º 79) se caracterizó asimismo por análisis TGA y de espectroscopía termogravimétrica-infrarrojo (TG-IR) correlacionado. Los datos se presentan en la Tabla 19.

40 Tabla 19: Caracterización física adicional de la Forma B del compuesto 2 (solvato de acetato de etilo)

N.º	Técnica analítica	Resultados
Forma B (muestra n.º 79)	DRXP	Cristalino acorde con la Forma B del compuesto 2
	TGA	~4,7 % en peso de pérdida entre ~138 °C y ~190 °C Pérdida de peso aguda a -254 °C (activación)
	TG-IR	(TGA) ~4,8 % en peso de pérdida entre ~144 °C y ~190 °C (IR) Acorde con la pérdida de acetato de etilo. Antecedente de agua debido a la purga insuficiente de helio
Forma B (muestra n.º 48)	DRXP	Cristalino acorde con la Forma B del compuesto 2

En general, los datos de las dos muestras son acordes con la Forma B previamente caracterizada, un solvato de acetato de etilo no estequiométrico cristalino del compuesto 2.

Los datos de DRXP para las muestras exhibieron una resolución de picos indicativa de material cristalino. Los dos

materiales demostraron patrones acordes con el patrón del lote 3 previamente caracterizado que se confirmó por espectroscopía de RMN por contener acetato de etilo.

5 Los datos de TGA son acordes con un material solvatado. La curva TGA para el material mostró una pérdida de ~4,7 % en peso entre ~138 °C y ~190 °C asociada con la liberación del acetato de etilo en base a los datos de TG-IR. Como se ha sugerido previamente para el lote 3, la elevada temperatura de la liberación es acorde con la incorporación del disolvente a la red cristalina. Se observó una pérdida de peso aguda a ~254 °C (activación) atribuible a la descomposición.

10 Los datos de TG-IR correlacionado son acordes con un solvato de acetato de etilo no estequiométrico. Los datos correlacionados de TGA y la gráfica Gram-Schmidt mostraron la pérdida de volátiles durante el calentamiento. La gráfica Gram-Schmidt demostró un máximo de intensidad a -9,1 minutos debido a los volátiles liberados. La curva TGA exhibió una pérdida de peso de ~4,8 % entre ~144 °C y ~190 °C atribuible a la pérdida de aproximadamente 0,23 moles de acetato de etilo por mol del compuesto 2 como se confirmó por el espectro vinculado a IR a ~9,1 minutos.

#### F. Caracterización parcial del Material C

15 Los datos de caracterización parcial se adquirieron en el material producido por lechada acuosa del material amorfo a ~50 °C (muestra n.º 119). El material se caracterizó por DRXP y TGA. Los datos se resumen en la Tabla 15.

20 Los datos de DRXP para el material exhibieron una resolución de picos indicativa del material cristalino designado como Material C. El parecido del patrón de DRXP de la Forma A, el patrón para el Material C exhibió picos agudos adicionales indicativo de una posible mezcla con un nuevo material cristalino. Los datos TGA mostraron una pequeña pérdida de peso de ~1,0 % en peso entre ~28 °C y ~192 °C. Aunque la naturaleza de la pérdida no se confirmó, se asocia probablemente a la liberación de agua en base a las condiciones de la generación del material lo que sugiere que cierto grado de hidratación puede ser posible. Se observó una pérdida de peso aguda a ~256 °C (activación) atribuible a la descomposición.

Los picos observados y prominentes de DRXP para el Material C se dan en las Tablas 20 y 21 a continuación.

25 **Tabla 20.** Picos observados para el Material C

$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$8,0 \pm 0,1$	$11,079 \pm 0,140$	21
$8,3 \pm 0,1$	$10,602 \pm 0,128$	22
$9,8 \pm 0,1$	$9,062 \pm 0,094$	26
$10,3 \pm 0,1$	$8,622 \pm 0,085$	28
$10,9 \pm 0,1$	$8,087 \pm 0,074$	14
$11,8 \pm 0,1$	$7,475 \pm 0,063$	40
$13,1 \pm 0,1$	$6,769 \pm 0,052$	38
$14,1 \pm 0,1$	$6,290 \pm 0,045$	26
$14,7 \pm 0,1$	$6,034 \pm 0,041$	25
$15,7 \pm 0,1$	$5,652 \pm 0,036$	51
$16,1 \pm 0,1$	$5,498 \pm 0,034$	66
$16,7 \pm 0,1$	$5,321 \pm 0,032$	84
$17,6 \pm 0,1$	$5,051 \pm 0,029$	40
$17,9 \pm 0,1$	$4,966 \pm 0,028$	100
$18,5 \pm 0,1$	$4,791 \pm 0,026$	43
$19,3 \pm 0,1$	$4,609 \pm 0,024$	55
$19,6 \pm 0,1$	$4,534 \pm 0,023$	28

(continuación)

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
20,6 ± 0,1	4,312 ± 0,021	48
21,5 ± 0,1	4,126 ± 0,019	43
22,4 ± 0,1	3,976 ± 0,018	78
23,5 ± 0,1	3,786 ± 0,016	57
23,9 ± 0,1	3,720 ± 0,015	96
24,0 ± 0,1	3,702 ± 0,015	95
24,5 ± 0,1	3,639 ± 0,015	69
25,0 ± 0,1	3,562 ± 0,014	59
25,7 ± 0,1	3,464 ± 0,013	40
26,2 ± 0,1	3,401 ± 0,013	29
26,7 ± 0,1	3,339 ± 0,012	57
27,3 ± 0,1	3,269 ± 0,012	50
28,7 ± 0,1	3,113 ± 0,011	29

**Tabla 21.** Picos prominentes para el Material C

$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
11,8 ± 0,1	7,475 ± 0,063	40
13,1 ± 0,1	6,769 ± 0,052	38
15,7 ± 0,1	5,652 ± 0,036	51
16,1 ± 0,1	5,498 ± 0,034	66
16,7 ± 0,1	5,296 ± 0,032	86
17,9 ± 0,1	4,966 ± 0,028	100
19,3 ± 0,1	4,609 ± 0,024	55

5 El material C se produjo en condiciones exclusivas mediante lechada acuosa de material amorfo a temperatura elevada (~50 °C). El parecido del patrón de DRXP de la Forma A, el patrón para el Material C exhibió picos agudos adicionales indicativo de una posible mezcla con un nuevo material cristalino. Una pequeña pérdida de peso (~1,0 % en peso) observada tras el calentamiento, junto con las condiciones de la generación de material sugirió que el Material C era el hidratación del compuesto 2. Sin embargo, la naturaleza de la pérdida no se confirmó al igual que cualquier otros experimentos en medios acuosos que se dirigen al Material C, incluyendo lechadas en mezclas de disolvente orgánico/agua con varias actividades en agua así como lechada en agua utilizando un tensioactivo que dio lugar a la Forma A.

10 El Material D se produjo en condiciones exclusivas, específicamente por cristalización a partir de una solución de metil etil cetona/tolueno (~4/1) a temperatura subambiente. La exclusividad del sistema disolvente sugirió que la formación de material solvatado podría ser posible. La pérdida parcial de cristalinidad tras el almacenamiento debido a la rápida pérdida del disolvente se sugirió para el Material D en base a los datos de DRXP, pero no se confirmó puesto que los experimentos adicionales que se dirigen al material, incluyendo cristalización a partir de mezclas de metil etil cetona/tolueno así como los disolventes correspondientes individualmente dieron lugar a la Forma A.

Los picos observados y prominentes de DRXP para el Material D se dan en las Tablas 22 y 23 a continuación.

**Tabla 22.** Picos observados para el Material D

<b>°2θ</b>	<b>espacio <i>d</i> (Å)</b>	<b>Intensidad (%)</b>
8,9 ± 0,1	9,925 ± 0,112	69
10,0 ± 0,1	8,828 ± 0,089	56
12,7 ± 0,1	6,992 ± 0,055	23
15,5 ± 0,1	5,713 ± 0,037	62
16,1 ± 0,1	5,512 ± 0,034	94
19,7 ± 0,1	4,511 ± 0,023	75
21,4 ± 0,1	4,154 ± 0,019	100
24,2 ± 0,1	3,676 ± 0,015	85
25,3 ± 0,1	3,522 ± 0,014	55
25,8 ± 0,1	3,453 ± 0,013	53
27,4 ± 0,1	3,253 ± 0,012	46

**Tabla 23.** Picos prominentes para el Material D

<b>°2θ</b>	<b>espacio <i>d</i> (Å)</b>	<b>Intensidad (%)</b>
8,9 ± 0,1	9,925 ± 0,112	69
10,0 ± 0,1	8,828 ± 0,089	56
16,1 ± 0,1	5,512 ± 0,034	94
19,7 ± 0,1	4,511 ± 0,023	75
21,4 ± 0,1	4,154 ± 0,019	100

Se apreciará que la invención pueda modificarse en el ámbito de las reivindicaciones anexas.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para purificar la forma cristalina A de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona  
5 que comprende la recristalización de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona en al menos un disolvente orgánico, en el que el procedimiento de purificación comprende además la conversión de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona a (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona utilizando un hidróxido de metal alcalino, en el que la Forma A es una forma no solvatada y tiene un patrón de DRXP con picos en 14,0, 16,1, 16,6, 19,2 y 20,4  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la Forma A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona tiene un patrón de DRXP con picos adicionales en 15,6 y 18,4  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .
- 15 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la Forma A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona tiene un patrón de DRXP como se muestra en la Figura 2.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que la Forma A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso con una temperatura de activación de 259  $^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ .
- 20 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la Forma A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona tiene un termograma TGA como se muestra en la Figura 3.
- 25 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la Forma A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (CBD) que muestra un pico endotérmico con una temperatura de activación de 192  $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y un máximo de pico a 193  $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .
7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la Forma A de 1-[(3R)-6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-5-[2-[(fenilmetil)amino]etil]-2H-imidazol-2-tiona tiene un termograma CBD como se muestra en la Figura 4.
- 30 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente orgánico es una mezcla de tolueno y metanol.
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente orgánico se elimina por destilación y se reemplaza con tolueno.
- 35 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la conversión de clorhidrato de (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona a (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona se lleva a cabo en presencia de una mezcla de metanol y agua.
11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.

Fig. 1

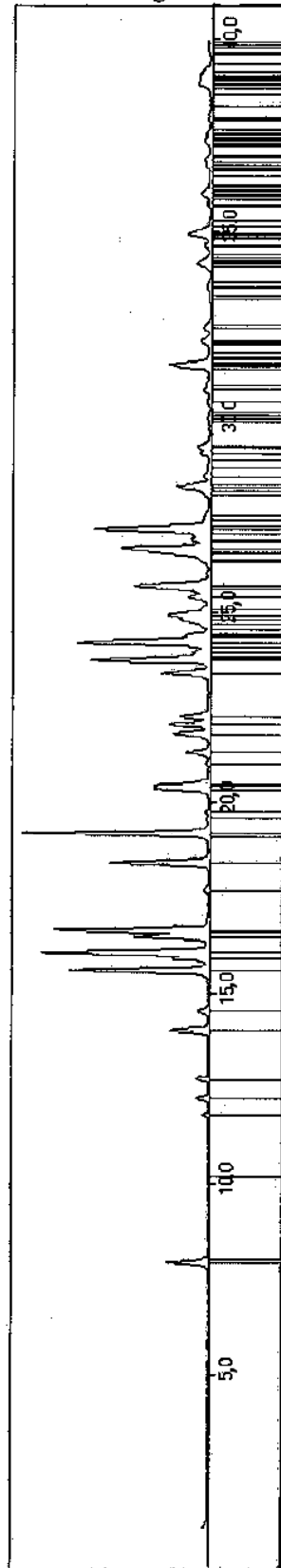


Fig. 2

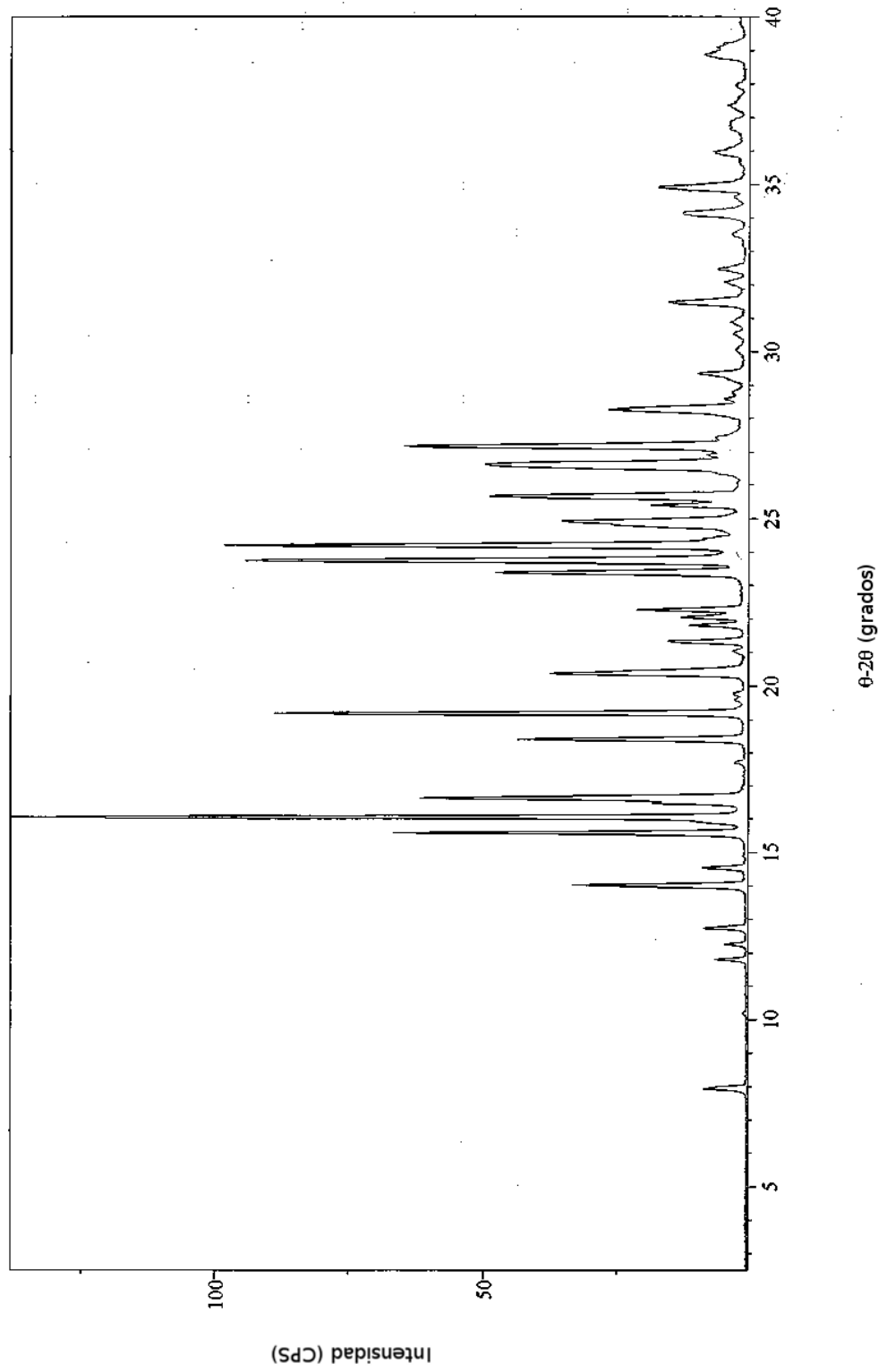


Fig. 3

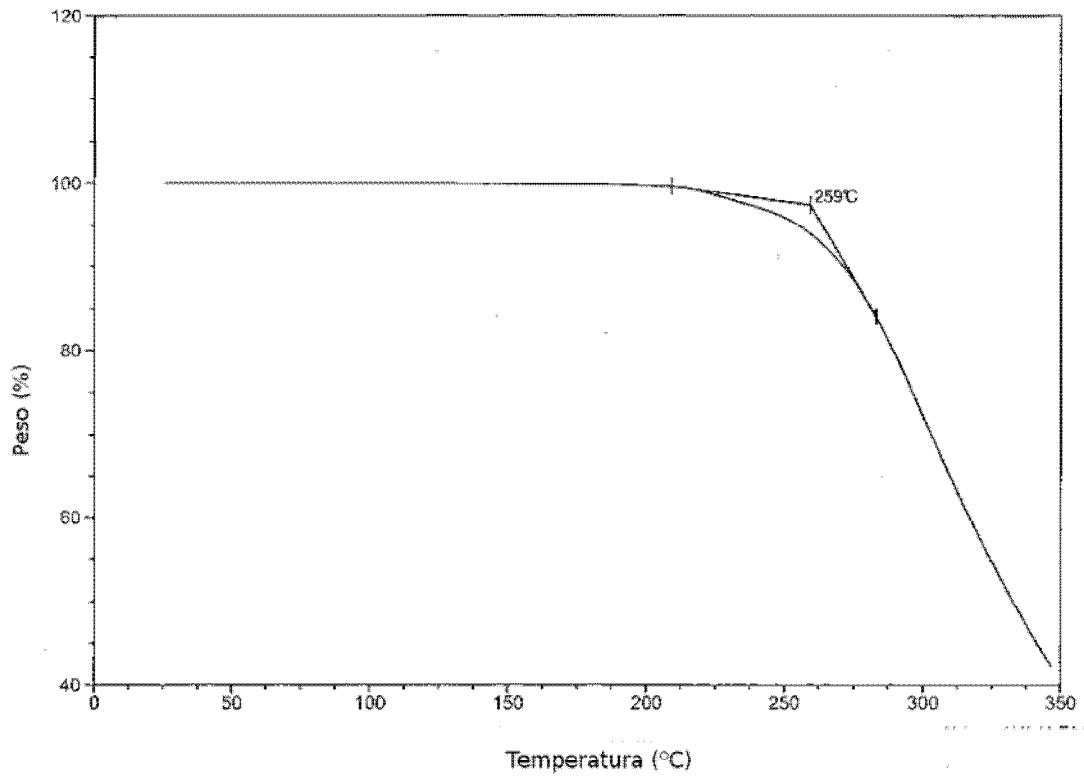




Fig. 4

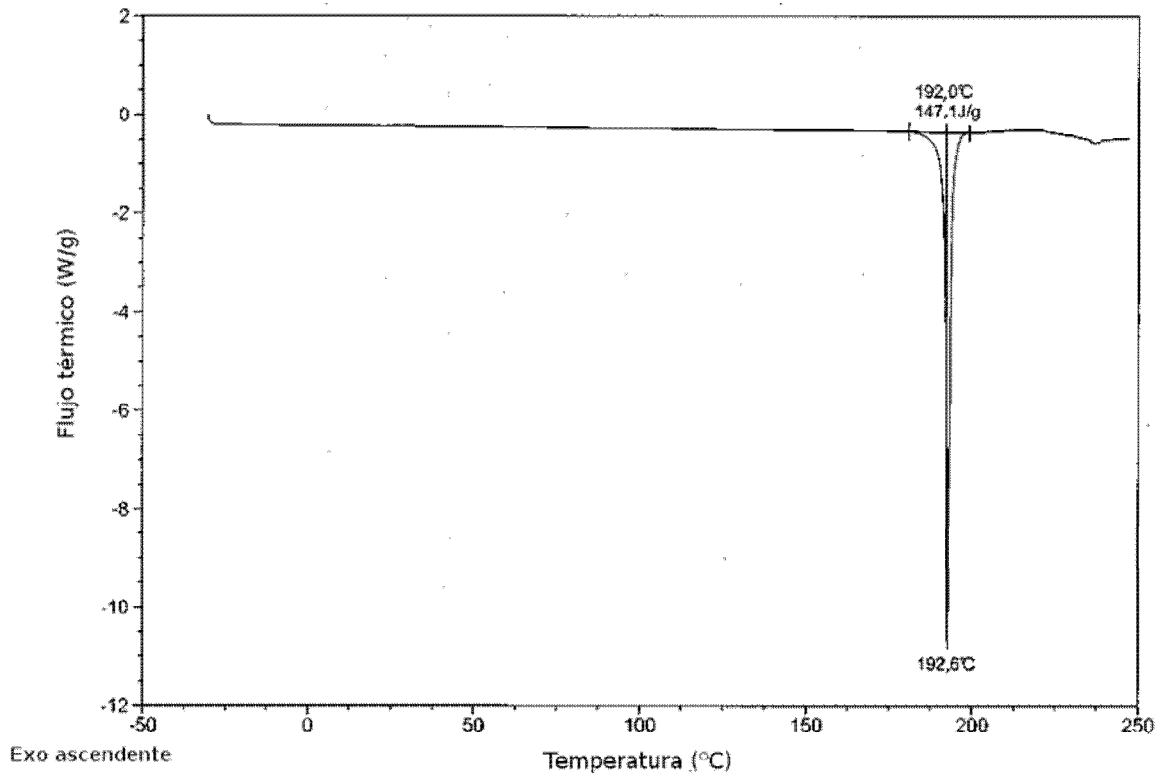


Fig. 5

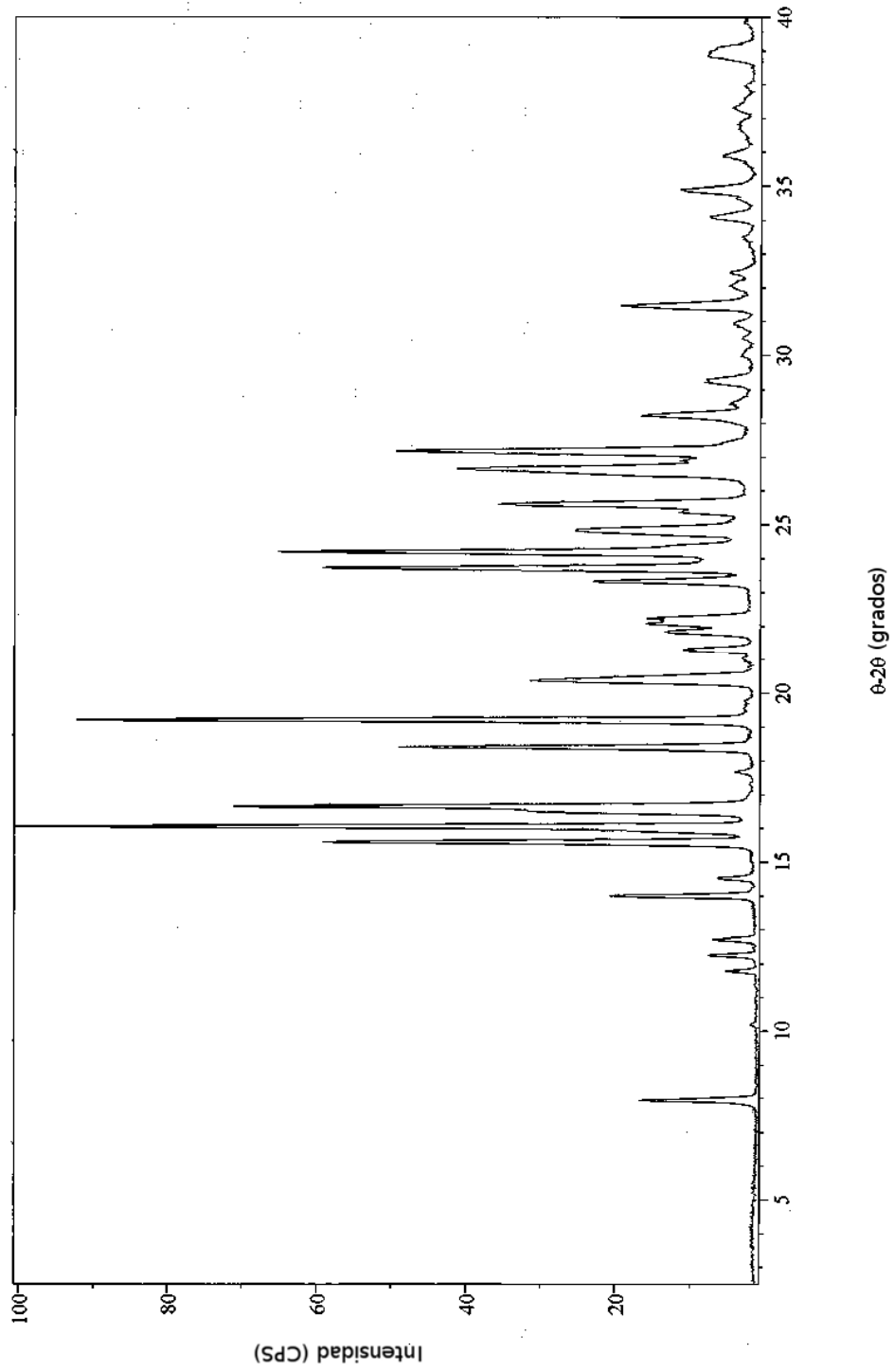


Fig. 6

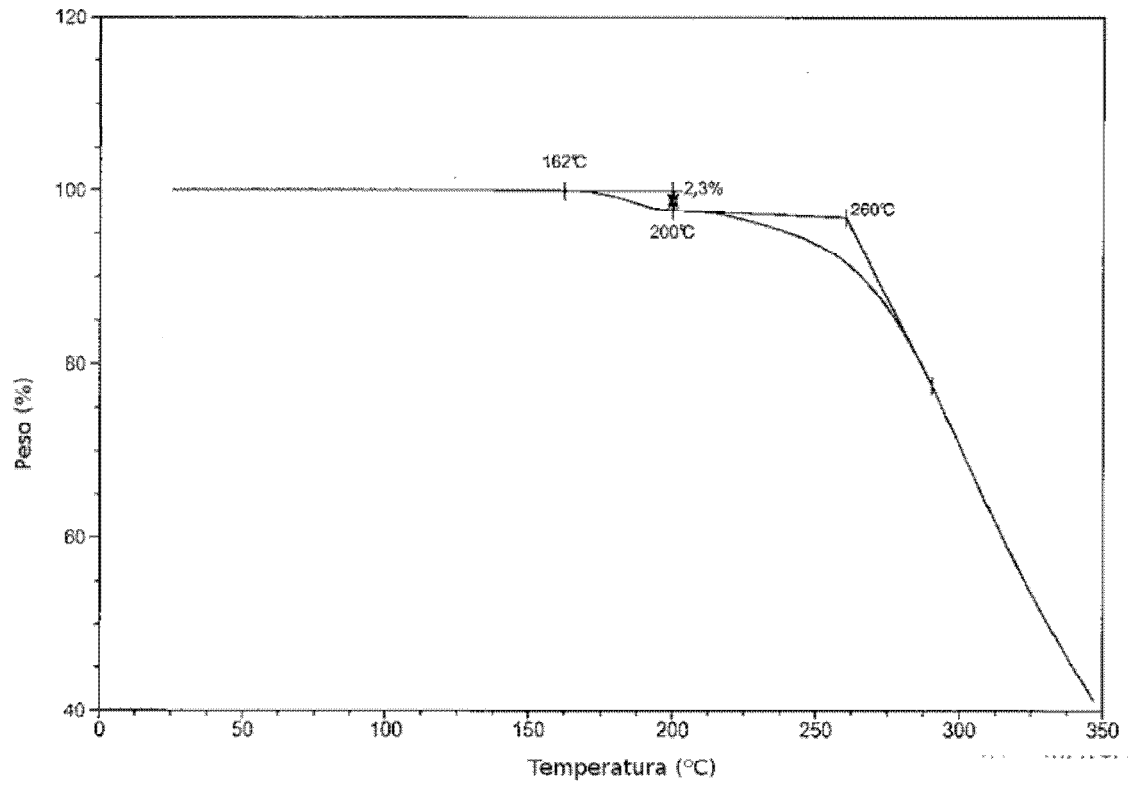


Fig. 7

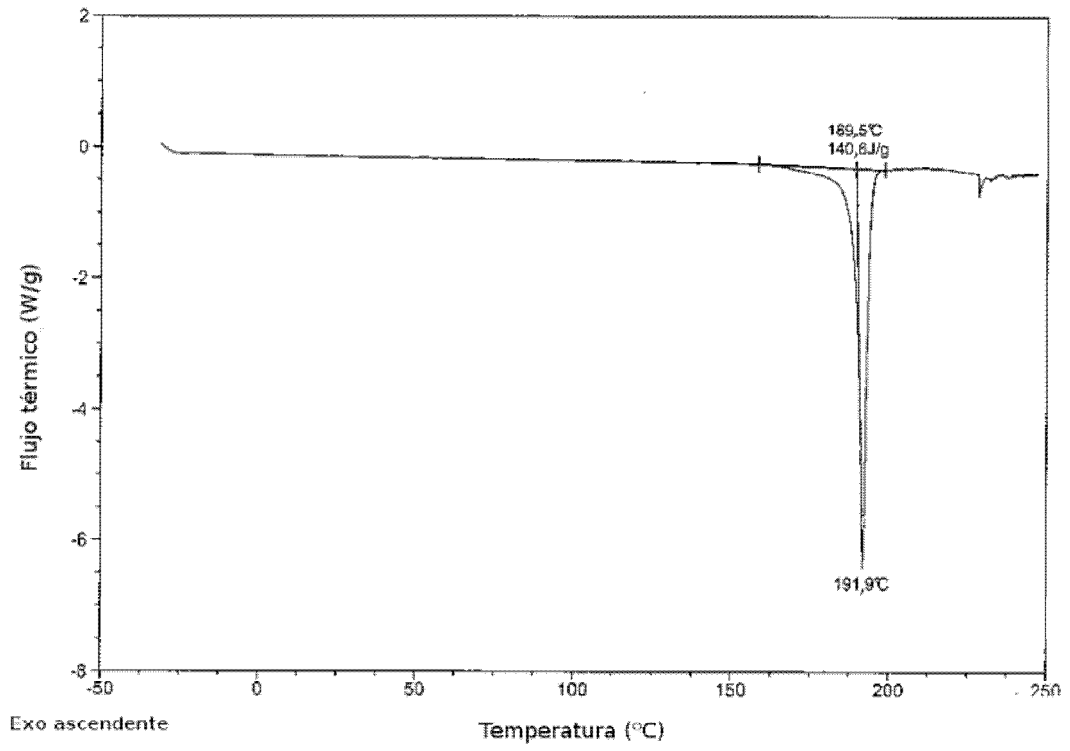


Fig. 8A

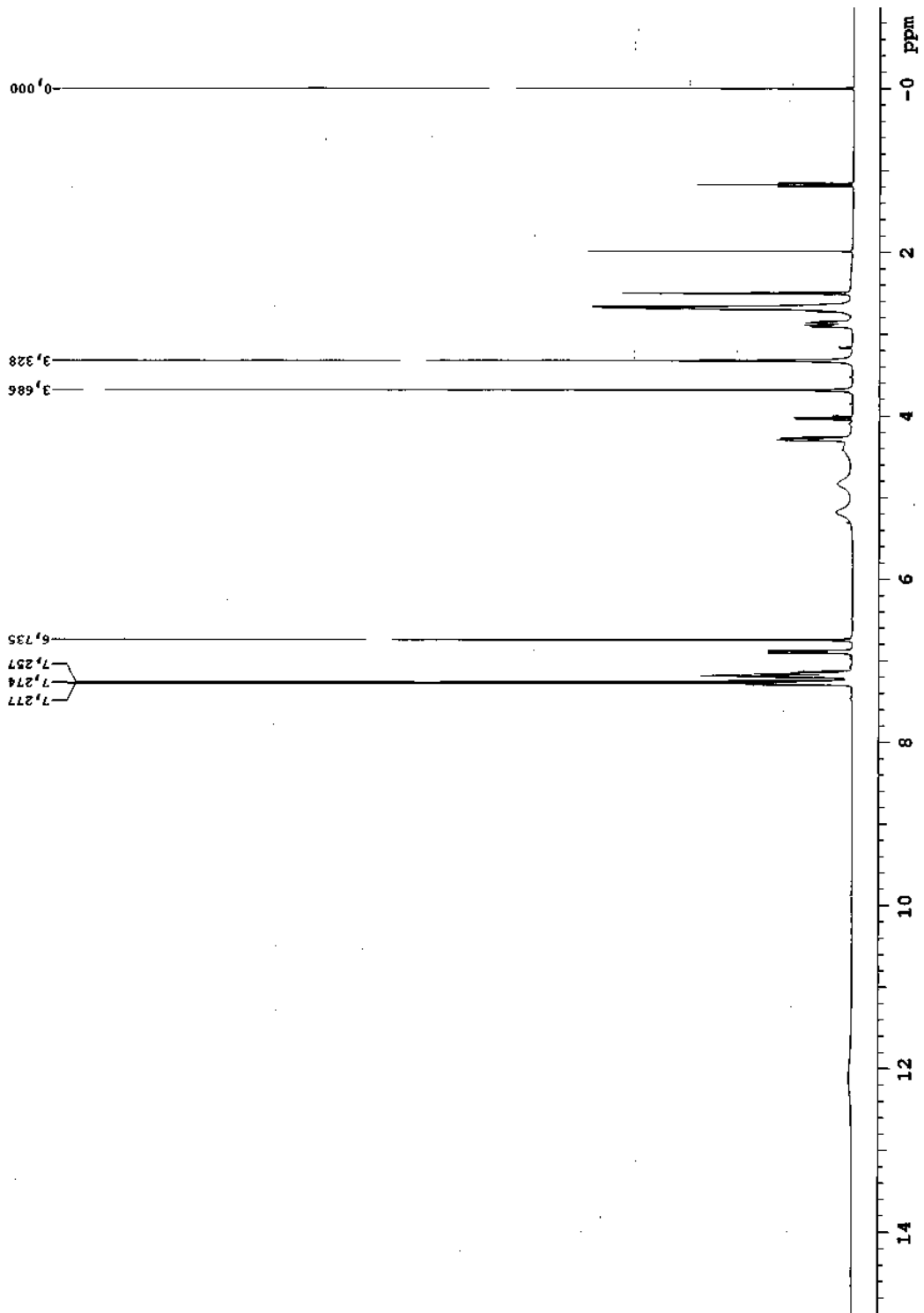


Fig. 8B

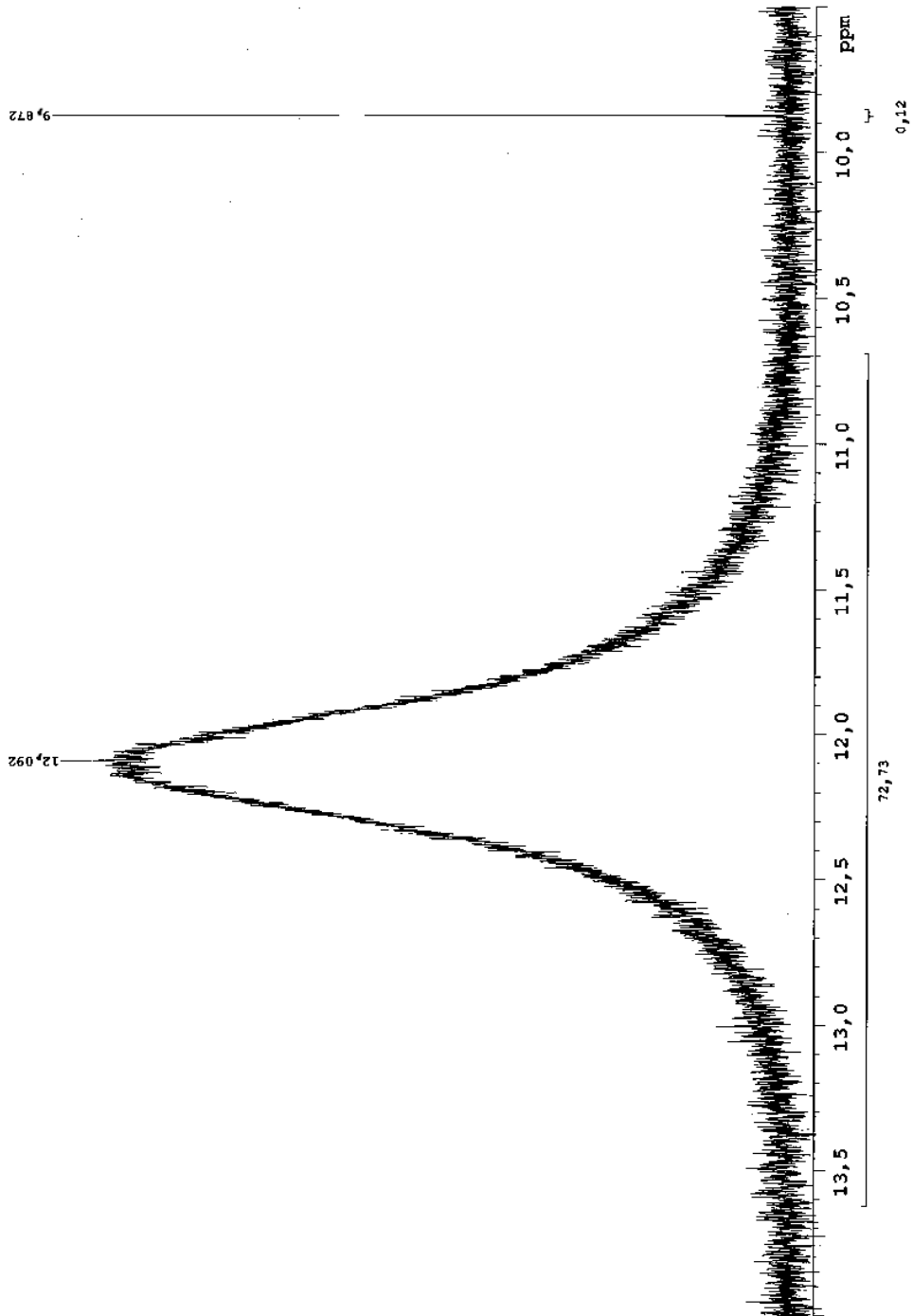


Fig. 8C

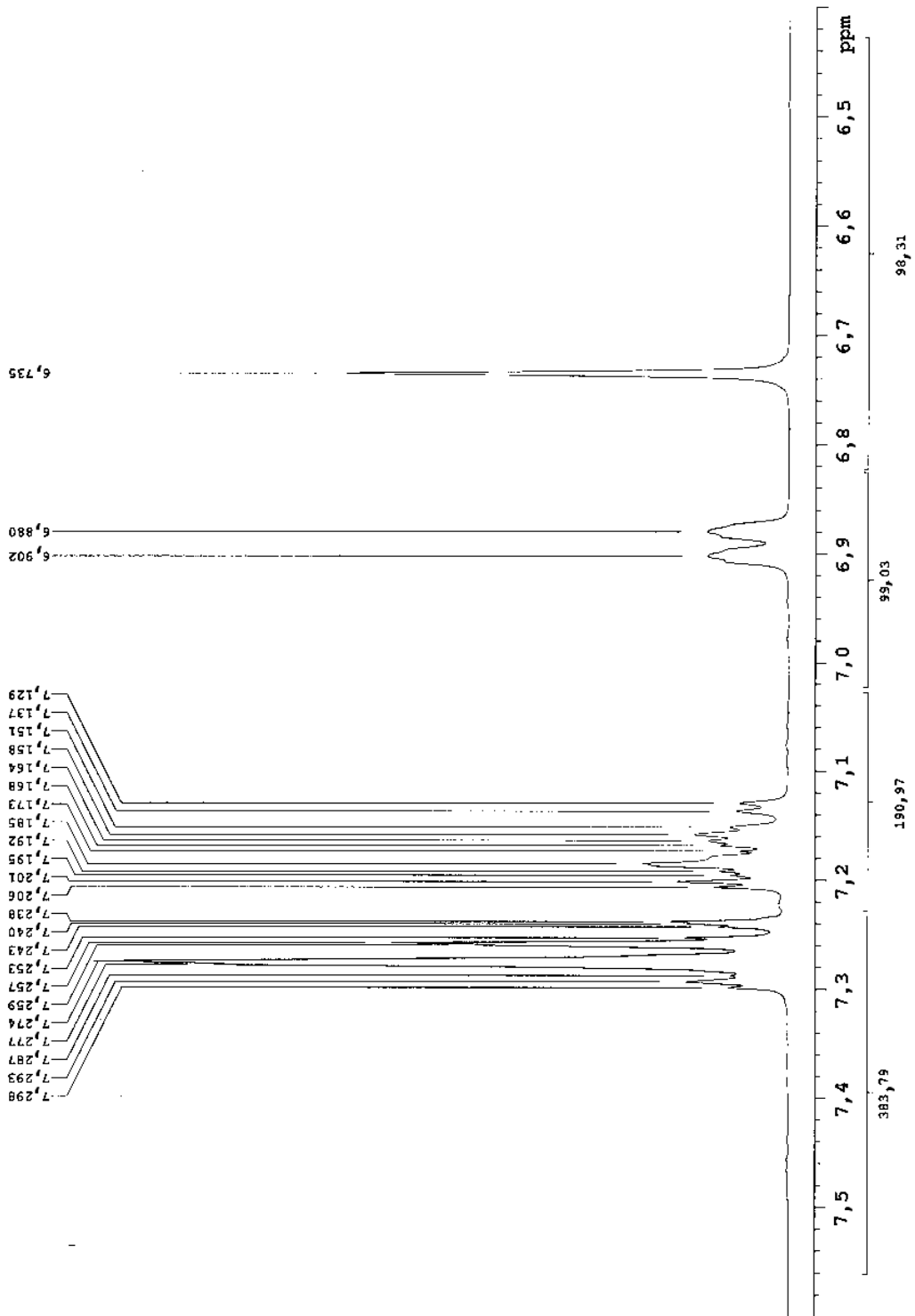


Fig. 8D

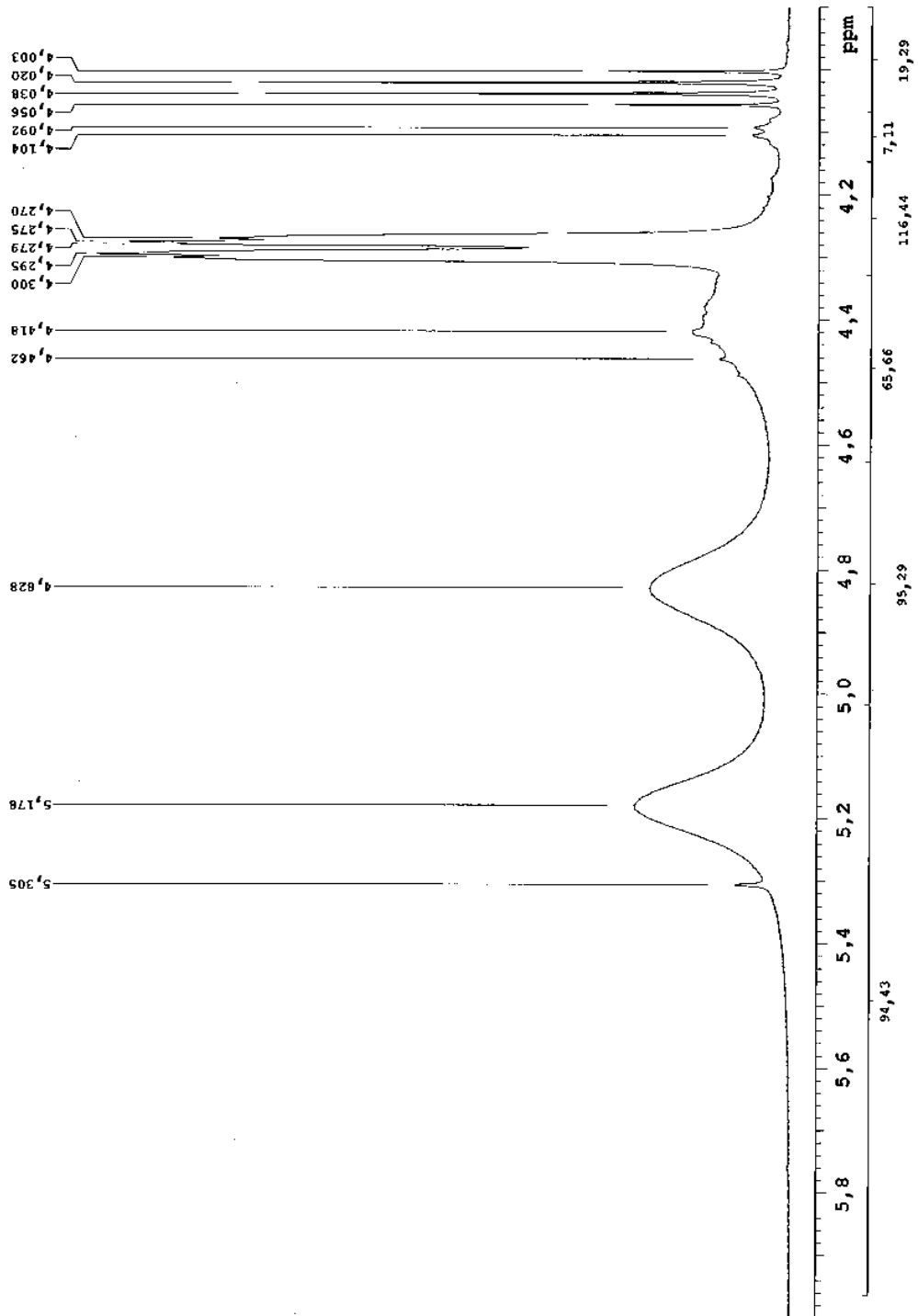




Fig. 8E

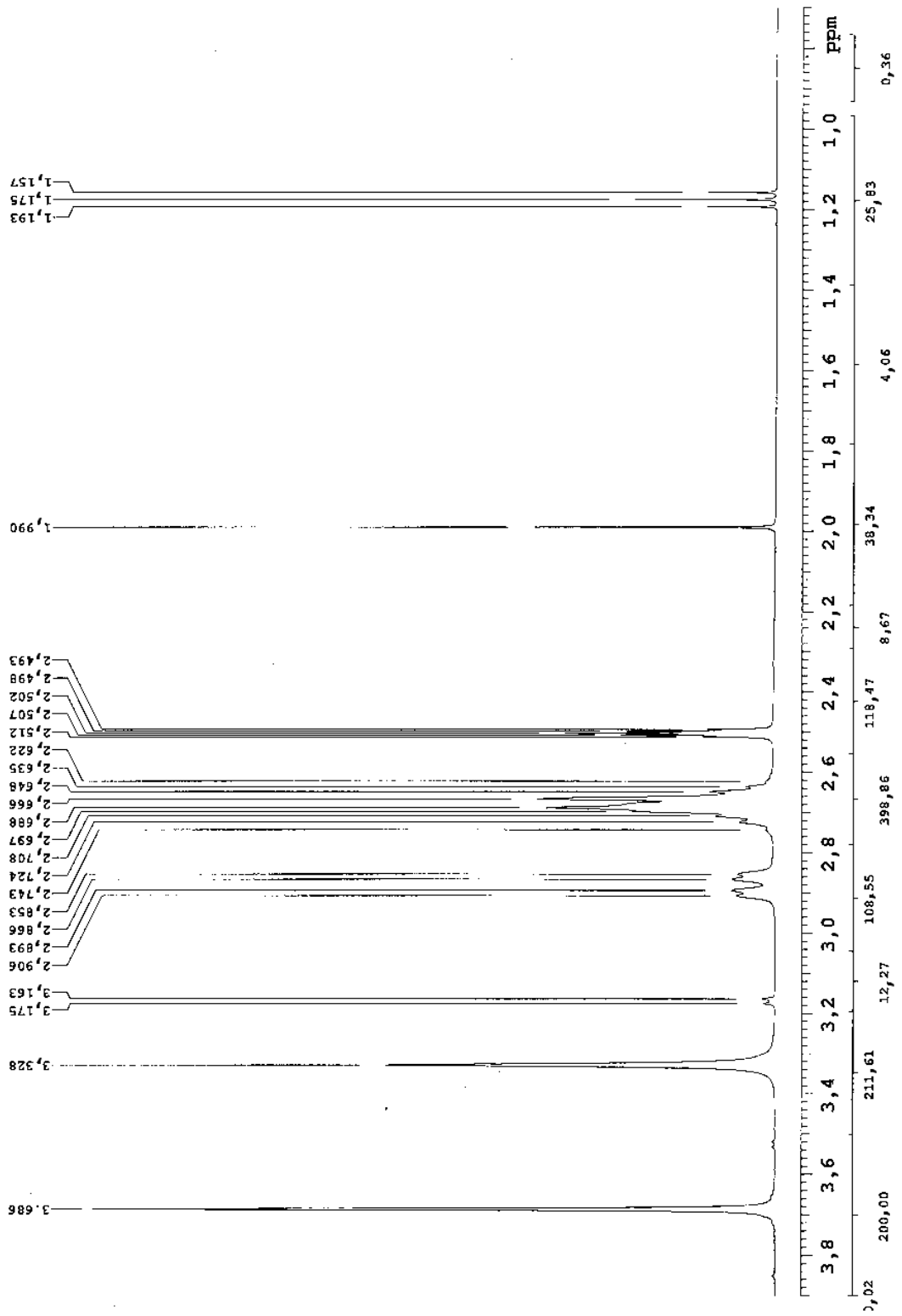


Fig. 9

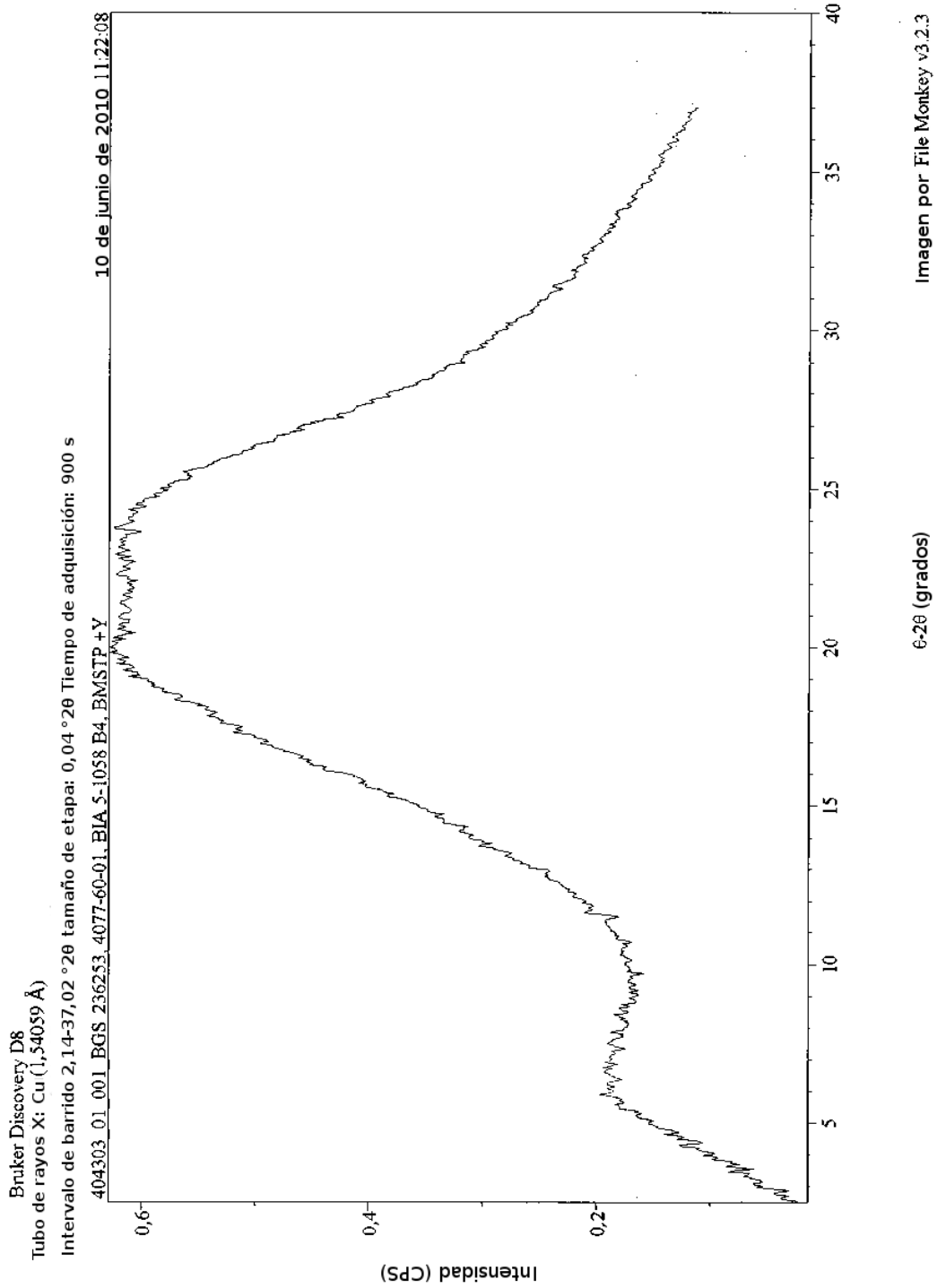


Fig. 10

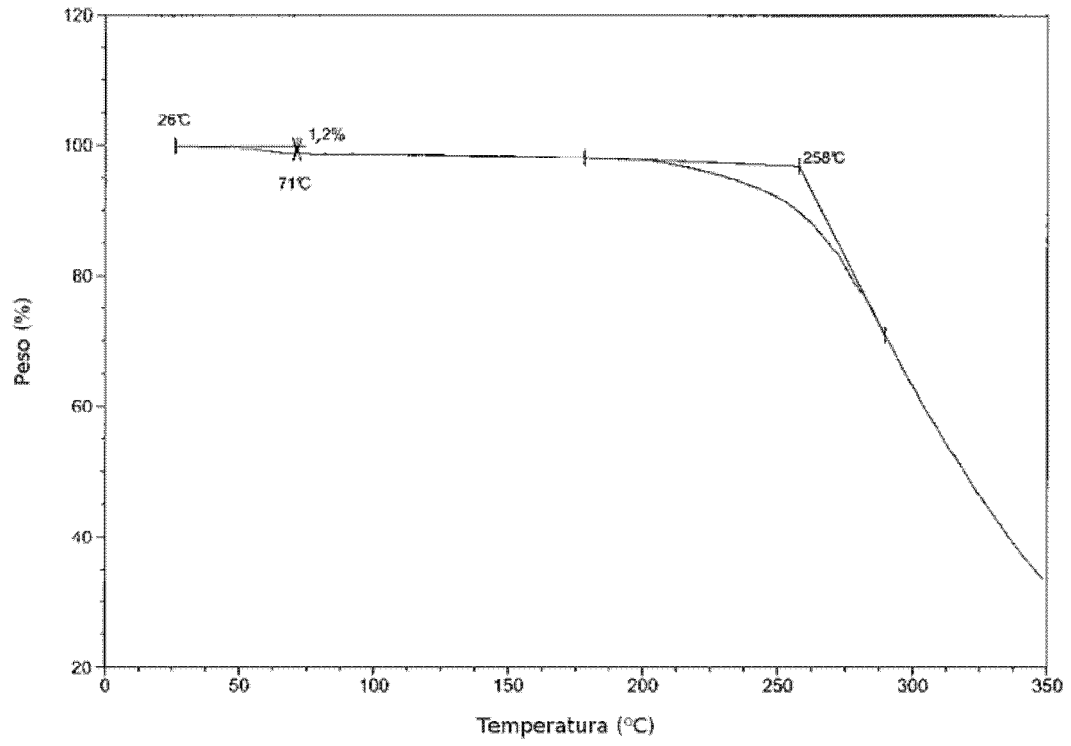


Fig. 11

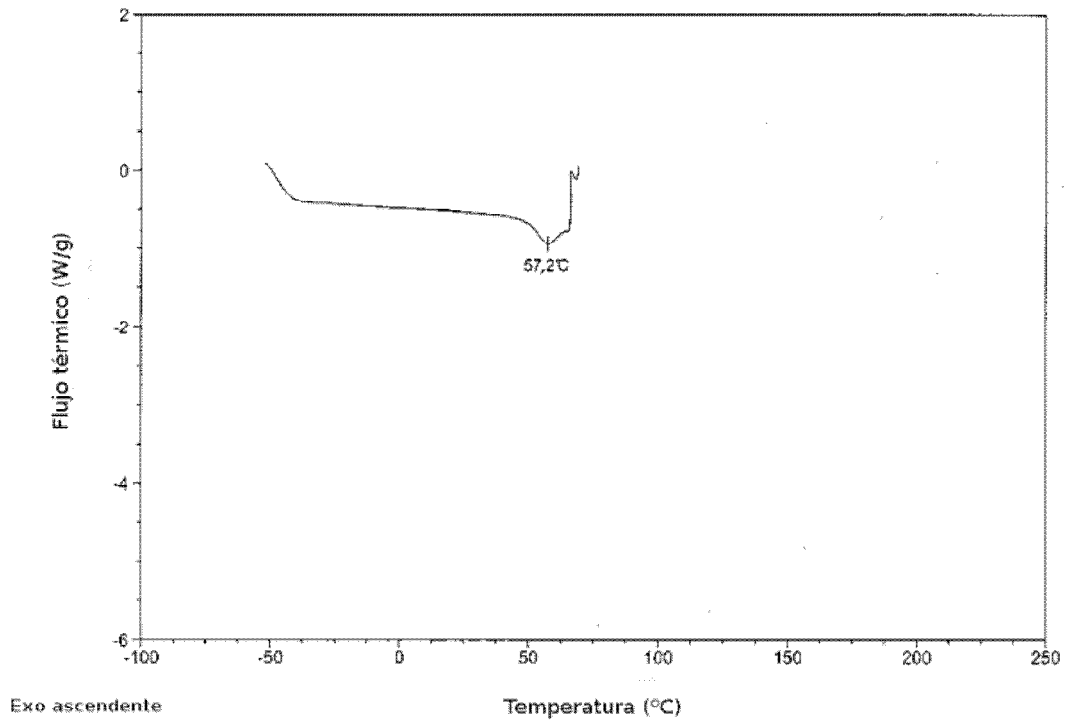


Fig. 12

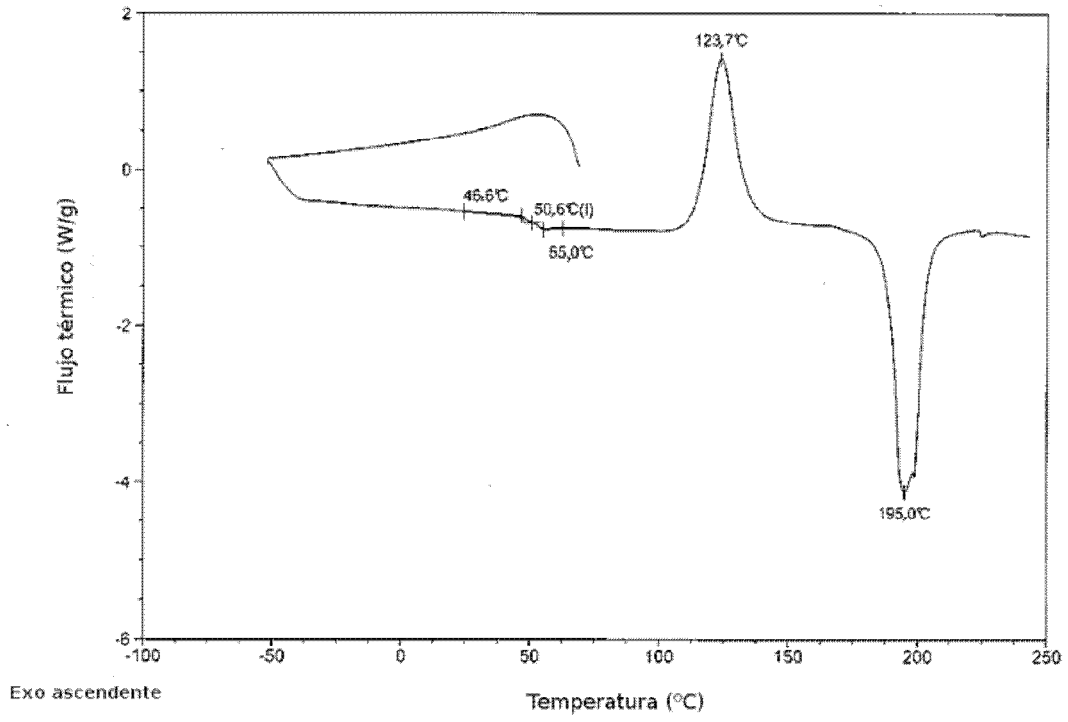


Fig. 13

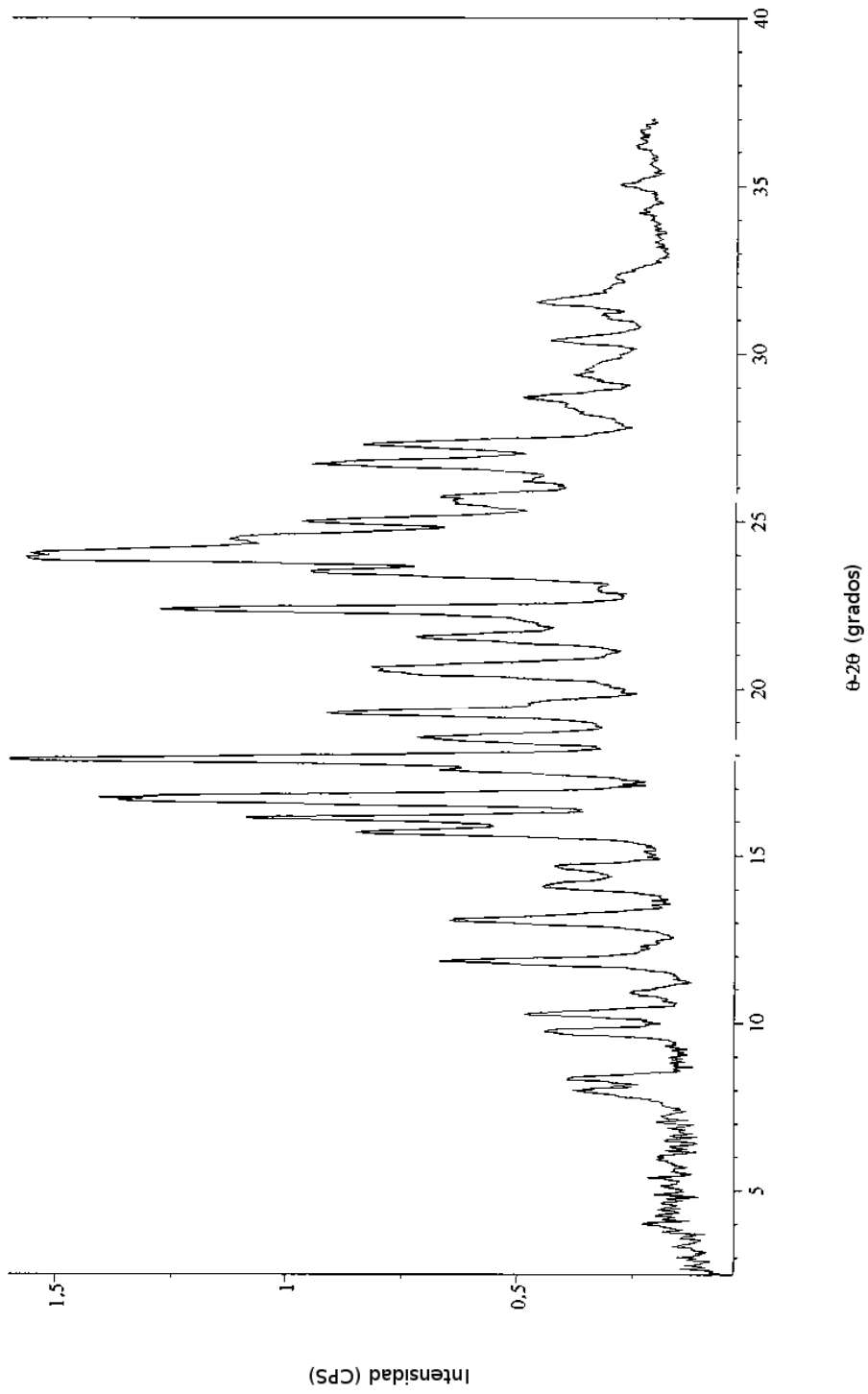


Fig. 14

