

FORMAS SÓLIDAS DE 2-(TER-BUTILAMINO)-4-((1R,3R,4R)-3-HIDROXI-4-METILCICLOHEXILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA, COMPOSICIONES DE LA MISMA Y MÉTODOS PARA SU USO

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/933,636, presentada el 30 de enero de 2014 y reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/025,161, presentada el 16 de julio de 2014, de cada una de las cuales todo el contenido se incorpora en la presente para referencia.

CAMPO

[0002] Se proporcionan en la presente métodos de elaboración y formas sólidas de 2-(*ter*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida, composiciones de la misma, métodos para su uso para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o padecimiento, y las formas sólidas para su uso en tales métodos.

ANTECEDENTES

[0003] La identificación y selección de una forma sólida de un compuesto farmacéutico son complejas, dado que un cambio de la forma sólida puede afectar una variedad de propiedades físicas y químicas, las cuales pueden proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, formulación, estabilidad, biodisponibilidad, almacenamiento, manejo (por ejemplo, envío), entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos útiles incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos, dependiendo del producto y su modo de administración. Los sólidos amorfos se caracterizan por una carencia de orden estructural de largo alcance, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por su periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos a veces se seleccionan con base en *por ejemplo*, un perfil de disolución intensificado, mientras que pueden desearse sólidos cristalinos para propiedades tales como, *por ejemplo*, estabilidad física o química (véase, *por ejemplo*, S. R. Vippagunta et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, (2001) 48: 3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48: 27-42).

[0004] Aunque las formas sólidas cristalinas o amorfas de un compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente o de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente del compuesto

farmacéutico o ingrediente activo en ausencia de otros compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente pueden surgir potencialmente del fenómeno de polimorfismo, en donde existen múltiples disposiciones tridimensionales para un compuesto farmacéutico particular (véase, por ejemplo, S. R: Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). La importancia de descubrir polimorfos fue resaltada por el caso de Ritonavir™, un inhibidor de proteasa VIH que se formuló como cápsulas de gelatina suave. Alrededor de dos años después, el producto fue lanzado, la precipitación no anticipada de un nuevo polimorfo menos soluble en la formulación requirió del retiro del producto del mercado hasta que se desarrollara una formulación más consistente (véase S. R. Chemburkar *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4: 413-417).

[0005] De forma notable, no es posible predecir *a priori* si las formas cristalinas de un compuesto aún existen dejando únicamente cómo prepararlos de forma exitosa (véase, por ejemplo, Braga y Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a Green route to cristal engineering and polymorphism", *Chem. Commun.*: 3635-3645 (con respecto al diseño del cristal, si las instrucciones no son muy precisas y/o si otros factores externos afectan el proceso, el resultado puede ser no predecible); Jones *et al.*, 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement", *MRS Bulletin* 31: 875-879 (en la actualidad, por lo general no es posible predecir por computadora el número de polimorfos que pueden observarse de incluso las moléculas más simples); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical cristal structures and polymorphism", *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319 ("Price"); y Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism", *ACA Transactions* 39: 14-23 (aún necesita aprenderse y hacerse una gran cantidad antes de que uno pueda establecer con cualquier grado de confianza la capacidad de predecir una estructura de cristal de formas mucho menos polimórficas)).

[0006] El compuesto llamado químicamente 2-(*ter*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida (llamado alternativamente 2-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-[[1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]-5-pirimidincarboxamida) y tautómeros del mismo (denominados colectivamente en la presente como "Compuesto 1") se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, y la Publicación Internacional No. WO2012/145569, la totalidad de cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia.

[0007] La variedad de formas sólidas posibles crea una diversidad potencial en las propiedades físicas y químicas para un compuesto farmacéutico dado. El

descubrimiento y selección de formas sólidas son de gran importancia en el desarrollo de un producto farmacéutico efectivo, estable y que puede comercializarse.

[0008] La conexión entre la fosforilación de proteínas anormal y la causa o consecuencia de las enfermedades se ha conocido por más de 20 años. En consecuencia, las proteínas cinasas se han vuelto un grupo muy importante de fármacos objetivo. (Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel *et al Curr.Med.Chem.*14: 2214-223 (2007); Grimminger *et al Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)). Diversos inhibidores de proteína cinasa se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis. (Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)).

[0009] JNK es una serina/treonina cinasa expresada de forma ubicua que pertenece junto con ERK (cinasa extracelular regulada) y p38, a la familia de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK). (Kyriakis JM, *Sci. STKE* (48):pel (2000); Whitmarsh AJ, *et al. Sci. STKE* (1):pel (1999); Schramek H, *News Physiol. Sci.* 17:62-7 (2002); Ichijo H, *Oncogene* 18(45):6087-93 (1999)). Las MAPK son mediadores importantes de transducción de señal desde la superficie celular hasta el núcleo, que utilizan cascadas de fosforilación para generar una respuesta coordinada por una célula hacia un estímulo externo por fosforilación de proteínas intracelulares seleccionadas, incluyendo factores de transcripción. Adicionalmente, JNK también fosforila proteínas no nucleares, por ejemplo, miembros de la familia IRS-1, y Bcl-2. (Davis RJ, *Trends Biochem. Sci.* 9(11):470-473 (1994); Seger R *et al., FASEB J.*; 9(9):726-35 (1995); Fanger GR *et al, Curr. Opin. Genet. Dev.*; 7(1):67-74 (1997)).

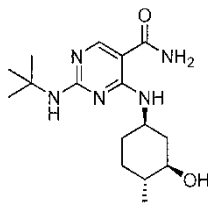
[0010] La aclaración de la complejidad de las rutas de proteína cinasa y la complejidad de la relación e interacción en medio y entre las diversas proteínas cinasas y las rutas de la cinasa resaltan la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de proteínas cinasas, que tiene actividad benéfica sobre múltiples rutas de cinasa. En consecuencia, existe una necesidad para moduladores de cinasas nuevas, por ejemplo, moduladores JNK, y en particular formas sólidas de aquellos moduladores de cinasas.

[0011] La cita o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no deberá interpretarse como una admisión de que la referencia es la técnica anterior de la presente solicitud.

COMPENDIO

[0012] Se proporcionan en la presente formas sólidas del Compuesto 1:

que tienen el nombre 2-(*ter*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-



1

metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida, incluyendo tautómeros de la misma. También se proporcionan métodos para preparar, aislar y caracterizar las formas sólidas.

[0013] En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar ciertos compuestos, incluyendo el Compuesto 1 como se describe en la presente, así como intermediarios útiles en tales métodos.

[0014] En ciertos aspectos, las formas sólidas del Compuesto 1 son útiles para inhibir una cinasa en una célula que expresa la cinasa, por ejemplo JNK1 o JNK2. En otros aspectos, las formas sólidas del Compuesto 1 son útiles para tratar o prevenir una condición que puede tratarse o prevenirse por inhibición de una ruta JNK, como se describe en la presente. En otro aspecto, las formas sólidas del Compuesto 1 son útiles para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados a partir de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus. Incluso en otro aspecto, las formas sólidas del Compuesto 1 son útiles para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, o diabetes y/o síndrome metabólico que lleva a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en la presente.

[0015] Las presentes modalidades pueden entenderse más completamente por referencia a la descripción detallada y ejemplos, los cuales pretenden ejemplificar modalidades no limitantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0016] La FIGURA 1 representa una superposición de un patrón de difractograma en polvo por rayos X (XRPD)(parte superior) y un patrón de XRPD simulado (parte inferior) de la Forma A.

[0017] La FIGURA 2 representa un patrón de empacado de cristal y un esquema de enlace H de la Forma A.

[0018] La FIGURA 3 representa una imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM) de la Forma A.

[0019] La FIGURA 4 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma A.

5 **[0020]** La FIGURA 5 representa un termograma de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de la Forma A.

[0021] La FIGURA 6 representa un gráfico de la isoterma de absorción dinámica de vapor (DVS) de la Forma A.

10 **[0022]** La FIGURA 7 representa un espectro de resonancia magnética nuclear (NMR) ^1H de la Forma A.

[0023] La FIGURA 8 representa una superposición de los patrones de XRPD de la Forma A antes y después de DVS (parte superior e inferior).

[0024] La FIGURA 9 representa un patrón de XRPD de la Forma A después de la compresión de 2000-psi durante 1 minuto.

15 **[0025]** La FIGURA 10 representa un patrón de XRPD de la Forma B.

[0026] La FIGURA 11 representa un termograma TGA de la Forma B.

[0027] La FIGURA 12 representa un termograma DSC de la Forma B.

[0028] La FIGURA 13 representa un espectro ^1H NMR de la Forma B.

[0029] La FIGURA 14 representa un patrón de XRPD de la Forma C.

20 **[0030]** La FIGURA 15 representa un termograma TGA de la Forma C.

[0031] La FIGURA 16 representa un termograma DSC de la Forma C.

[0032] La FIGURA 17 representa un espectro ^1H NMR de la Forma C.

[0033] La FIGURA 18 representa un patrón de XRPD de la Forma D.

[0034] La FIGURA 19 representa un termograma TGA de la Forma D.

25 **[0035]** La FIGURA 20 representa un termograma DSC de la Forma D.

[0036] La FIGURA 21 representa un espectro ^1H NMR de la Forma D.

[0037] La FIGURA 22 representa un patrón de XRPD de la Forma E.

[0038] La FIGURA 23 representa un termograma TGA de la Forma E.

[0039] La FIGURA 24 representa un termograma DSC de la Forma E.

30 **[0040]** La FIGURA 25 representa un espectro ^1H NMR de la Forma E.

[0041] La FIGURA 26 representa un patrón de XRPD de la Forma F.

[0042] La FIGURA 27 representa un termograma TGA de la Forma F.

[0043] La FIGURA 28 representa un termograma DSC de la Forma F.

[0044] La FIGURA 29 representa un espectro ^1H NMR de la Forma F.

35 **[0045]** La FIGURA 30 representa un patrón de XRPD de la Forma G.

[0046] La FIGURA 31 representa un termograma TGA de la Forma G.

[0047] La FIGURA 32 representa un termograma DSC de la Forma G.

[0048] La FIGURA 33 representa un espectro ^1H NMR de la Forma G.

[0049] La FIGURA 34 representa un patrón de XRPD de la Forma H.

[0050] La FIGURA 35 representa un termograma TGA de la Forma H.

[0051] La FIGURA 36 representa un termograma DSC de la Forma H.

5 **[0052]** La FIGURA 37 representa una superposición de patrones de XRPD de la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G y Forma H.

[0053] La FIGURA 38 representa un patrón de XRPD de la Forma I.

[0054] La FIGURA 39 representa un termograma DSC de la Forma I.

[0055] La FIGURA 40 representa un espectro ^1H NMR de la Forma I.

10 **[0056]** La FIGURA 41 representa un patrón de XRPD del sólido amorfo.

[0057] La FIGURA 42 representa un termograma DSC del sólido amorfo.

[0058] La FIGURA 43 representa un espectro ^1H NMR del sólido amorfo.

[0059] La FIGURA 44 representa una Cromatografía Líquida con Espectroscopia de Masas del sólido amorfo.

15 **[0060]** La FIGURA 45 representa un mapa de forma de las Formas A y H del Compuesto 1 en % de agua en DMSO contra temperatura.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

20 **[0061]** Como se utiliza en la presente, y en la especificación y los dibujos acompañantes, los artículos indefinidos “un” y “uno” y el artículo definido “el” incluye los referentes plural así como el singular, a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

[0062] Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo,
25 los términos “alrededor” y “aproximadamente”, cuando se utilizan junto con las dosis, cantidades o por cientos en peso, de los ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significa una dosis, cantidad o por ciento en peso que se reconoce por alguien de experiencia ordinaria en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente a aquel obtenido de la dosis, cantidad o por ciento
30 en peso especificados. En ciertas modalidades, los términos “alrededor” y “aproximadamente”, cuando se utilizan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o por ciento en peso dentro de 30%, dentro de 20%, dentro de 15%, dentro de 10%, o dentro de 5%, de la dosis, cantidad o por ciento en peso especificados.

[0063] Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo,
35 los términos “alrededor” y “aproximadamente”, cuando se utilizan junto con un valor numérico o margen de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, *por ejemplo*, una temperatura específica o margen de temperatura, tal

como, por ejemplo, que describe una temperatura de fusión, deshidratación, desolvatación o de transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio en masa como una función de la temperatura o humedad; un contenido de solvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición pico, tal como, por ejemplo, en el análisis de, por ejemplo, espectroscopia IR o Raman o XRPD; indican que el valor o margen de valores puede desviarse a un grado que se considere razonable para aquel con experiencia ordinaria en la técnica mientras que aún describen la forma sólida. Las técnicas para caracterizar las formas de cristal t sólidos amorfos incluyen, pero no se limitan a, análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría por barrido diferencial (DSC), difractometría en polvo por rayos X (XRPD), difractometría de rayos X de un solo cristal, espectroscopia vibratoria, *por ejemplo*, espectroscopia infrarroja (IR) y Raman, espectroscopia por resonancia magnética nuclear (NMR) en estado sólido y solución, microscopia óptica, microscopia óptica en platina caliente, microscopia electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA), análisis de área de superficie, estudios de solubilidad, y estudios de disolución. En ciertas modalidades, cuando se utilizan los términos “alrededor” y “aproximadamente”, en este contexto, indican que el valor numérico o margen de valores puede variar dentro de 30%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, o 0.25% del valor mencionado o margen de valores. Por ejemplo, en algunas modalidades, el valor de una posición pico de XRPD puede variar por hasta $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (o ± 0.2 grados 2θ) mientras que aún describe el pico de XRPD particular.

[0064] Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, un cristalino que es “puro”, es decir, sustancialmente libre de otros sólidos cristalinos o amorfos, contiene menos de alrededor de 10% en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos diferentes, menos de alrededor de 5% en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos diferentes, menos de alrededor de 3% en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos diferentes, o menos de alrededor de 1% en peso de uno o más sólidos cristalinos o amorfos diferentes.

[0065] Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, una forma sólida que se encuentra “sustancial y físicamente pura” se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas. En ciertas modalidades, una forma de cristal que se encuentra sustancial y físicamente pura contiene menos de alrededor de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, o 0.01% de una o más formas sólidas diferentes en una base en peso. La detección de otras formas sólidas puede lograrse por cualquier método aparente

para una persona con experiencia ordinaria en la técnica, que incluye, pero no se limita a, análisis de difracción, análisis térmico, análisis de combustión elemental y/o análisis espectroscópico.

5 **[0066]** Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otro modo, una forma sólida que se encuentra “sustancial y químicamente pura” se encuentra sustancialmente libre de otros compuestos químicos (*es decir*, impurezas químicas). En ciertas modalidades, una forma sólida que se encuentra sustancial y químicamente pura contiene menos de alrededor de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.05%, o 0.01% de uno o más
10 compuestos químicos diferentes en una base en peso. La detección de otros compuestos químicos puede lograrse por cualquier método aparente para una persona de experiencia ordinaria en la técnica, que incluye, pero no se limita a, métodos de análisis químicos, tales como, *por ejemplo*, análisis de espectrometría de masa, análisis espectroscópico, análisis térmico, análisis de combustión elemental
15 y/o análisis cromatográfico.

[0067] Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otro modo, un compuesto químico, forma sólida, o composición que se encuentra “sustancialmente libre” de otro compuesto químico, forma sólida, o composición significa que el compuesto, forma sólida, o composición contiene, en ciertas modalidades, menos de
20 alrededor de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 0.1%, 0.05%, o 0.01% en peso del otro compuesto, forma sólida, o composición.

[0068] A menos que se especifique de otro modo, los términos “solvato” y “solvatado”, como se utilizan en la presente, se refiere a una forma sólida de una sustancia que contiene solvente. Los términos “hidrato” e “hidratado” se refiere a un
25 solvato en donde el solvente es agua. “polimorfos de solvatos” se refiere a la existencia de más de una forma sólida para una composición de solvato particular. De forma similar, “polimorfos de hidratos” se refiere a la existencia de más de una forma sólida para una composición de hidrato particular. El término “solvato desolvatado”, como se utiliza en la presente, se refiere a una forma sólida de una
30 sustancia que puede hacerse al retirar el solvente e un solvato. Los términos “solvato” y “solvatado”, como se utilizan en la presente, también pueden referirse a un solvato de una sal, cocrystal, o complejo molecular. Los términos “hidrato” e “hidratado”, como se utilizan en la presente, también pueden referirse a un hidrato de una sal, cocrystal, o complejo molecular.

35 **[0069]** Un grupo “alquilo” es una cadena recta saturada, parcialmente saturada o insaturada o hidrocarburo ramificado no cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas modalidades, de 1 a 6, 1 a 4, o

de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -ter-butilo, -isopentilo, -neopentilo, -ter-pentilo, -2-metilfenilo, -3-metilfenilo, -4-metilfenilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, entre otros. Un grupo alquilo puede sustituirse o no sustituirse. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en la presente se “sustituyen”, pueden sustituirse con cualquier sustituyente o sustituyentes como aquellos encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritas en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; $\text{B}(\text{OH})_2$, u O (alquil) amino carbonilo.

[0070] Un grupo “cicloalquilo” es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un anillo cíclico sencillo o múltiples anillos puenteados o condensado que pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras modalidades, el número de átomos de carbono en el anillo oscila de 3 a 5, de 3 a 6, o de 3 a 7. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a manera de ejemplo, estructuras de anillo simple tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o múltiples estructuras de anillo o puenteados tales como 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede sustituirse o no sustituirse. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a manera de ejemplo, ciclohexanol y similares.

[0071] Un grupo “arilo” es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un anillo simple (*por ejemplo*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo o antrilo). En algunas modalidades, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de

carbono en las porciones del anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede sustituirse o no sustituirse. La frase “grupos arilo” también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillo aromático-alifático fusionados (*por ejemplo*, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

[0072] Un grupo “heteroarilo” es un sistema de anillo arilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos en el anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen de 3 a 6 átomos en el anillo, y en otros de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas modalidades, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (*por ejemplo*, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (*por ejemplo*, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (*por ejemplo*, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo, y quinazolinilo.

[0073] Un “heterociclilo” es un cicloalquilo aromático (también denominado como heteroarilo) o no aromático en el cual de uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo se remplazan independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste de O, S y N. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros de tales grupos de 3 a 5, de 3 a 6, o de 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclilos también pueden enlazarse a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede sustituirse o no sustituirse. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo saturado, parcialmente saturado e insaturado, tales como *por ejemplo*, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillo fusionado, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, *por ejemplo*, 1- y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo),

bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillo policíclico puenteado que contienen un heteroátomo tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclilo, incluyen, pero no se limitan a,

5 grupos aziridinilo, azetidinilo, acepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (*por ejemplo*, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo,

10 isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (*por ejemplo*, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (*por ejemplo*, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (*por ejemplo*, indolil-2-

15 onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo (*por ejemplo* 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (*por ejemplo*, 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo,

20 benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (*por ejemplo*, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (*por ejemplo*, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (*por ejemplo*, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo),

25 quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo,

30 tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies fusionadas en el anillo que comprenden un grupo aromático fusionado. Ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidinilo, acepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (*por ejemplo*, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo,

35 tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (*por ejemplo*, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (*por ejemplo*, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, ditianilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo,

homopiperazinilo, quinuclidilo, o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero no limitados a, grupos piridilo o morfolinilo, los cuales se encuentran 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-sustituidos, o disustituidos con diversos sustituyentes tal como aquellos listados más adelante.

[0074] Un grupo “cicloalquilalquilo” es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son como se definen en lo anterior. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden sustituirse en las porciones alquilo, cicloalquilo, o ambas de alquilo y cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen pero no se limitan a metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, propilciclopentilo, propilciclohexilo y similares.

[0075] Un grupo “aralquilo” es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde alquilo y arilo son como se define en lo anterior. Los grupos aralquilo sustituidos pueden sustituirse en las porciones alquilo, arilo, o ambos de alquilo y arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen pero no se limitan a grupos bencilo y fenetilo y a grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados tales como 4-etil-indanilo.

[0076] Un grupo “heterociclilalquilo” es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo se definen en lo anterior. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden sustituirse en las porciones alquilo, heterociclilo, o ambas de alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen pero no se limitan a 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-iletilo, e indol-2-ilpropilo. Cuando se dice que los grupos descritos en la presente, con excepción del grupo alquilo, se “sustituyen”, pueden sustituirse con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son aquellos encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritas en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amina; alquilamina; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)₂, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, que pueden ser monocíclicos o policíclicos fusionados o no fusionados (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiazinilo); arilo

o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo) ariloxi; aralquiloxi; heterocicliloxi; y heterociclilalcoxi.

[0077] Un “halógeno” es cloro, yodo, bromo, o flúor.

[0078] Un grupo “hidroxialquilo” es un grupo alquilo como se describe en lo anterior sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

[0079] Un grupo “alcoxi” es -O-(alquilo), en donde alquilo se define en lo anterior.

[0080] Un grupo “alcoxialquilo” es -(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo se define en lo anterior.

[0081] Un grupo “amina” es un radical de la fórmula: -NH_2 .

[0082] Un grupo “hidroxilamina” es un radical de la fórmula: $\text{-N(R}^\#)\text{OH}$ o -NHOH , en donde $\text{R}^\#$ es un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido como se define en la presente.

[0083] Un grupo “alcoxiamina” es un radical de la fórmula: $\text{-N(R}^\#)\text{O-alquilo}$ o -NHO-alquilo , en donde $\text{R}^\#$ es como se define en lo anterior.

[0084] Un grupo “aralcoxiamina” es un radical de la fórmula: $\text{-N(R}^\#)\text{O-arilo}$ o -NHO-arilo , en donde $\text{R}^\#$ es como se define en lo anterior.

[0085] Un grupo “alquilamina” es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquil)_2 , en donde cada alquilo es independientemente como se define en lo anterior.

[0086] Un grupo “aminocarbonilo” es un radical de la fórmula: $\text{-C(=O)N(R}^\#)_2$, $\text{-C(=O)NH(R}^\#)$ o -C(=O)NH_2 , en donde cada $\text{R}^\#$ es como se define en lo anterior.

[0087] Un “acilamino” es un radical de la fórmula: $\text{-NHC(=O)(R}^\#)$ o $\text{-N(alquil)C(=O)(R}^\#)$, en donde cada alquilo y $\text{R}^\#$ son independientemente como se define en lo anterior.

[0088] Un grupo “O(alquil)aminocarbonilo” es un radical de la fórmula: $\text{-O(alquil)C(=O)N(R}^\#)_2$, $\text{-O(alquil)C(=O)NH(R}^\#)$ o $\text{-O(alquil)C(=O)NH}_2$, en donde cada $\text{R}^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[0089] Un grupo “N-óxido” es un radical de la fórmula: $\text{-N}^+\text{-O}^-$.

[0090] Un grupo “carboxi” es un radical de la fórmula: -C(=O)OH .

[0091] Un grupo “cetona” es un radical de la fórmula: $\text{-C(=O)(R}^\#)$, en donde $\text{R}^\#$ es como se define en lo anterior.

[0092] Un grupo “aldehído” es un radical de la fórmula: -CH(=O) .

[0093] Un grupo “éster” es un radical de la fórmula: $\text{-C(=O)O(R}^\#)$ o $\text{-OC(=O)(R}^\#)$, en donde $\text{R}^\#$ es como se define en lo anterior.

[0094] Un grupo “urea” es un radical de la fórmula: $-N(\text{alquil})C(=O)N(R^\#)_2$, $N(\text{alquil})C(=O)NH(R^\#)$, $-N(\text{alquil})C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)N(R^\#)_2$, $-NHC(=O)NH(R^\#)$, o $-NHC(=O)NH_2$, en donde cada alquilo y $R^\#$ son independientemente como se define en lo anterior.

5 **[0095]** Un grupo “imina” es un radical de la fórmula: $-N=C(R^\#)_2$ o $-C(R^\#)=N(R^\#)$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[0096] Un grupo “imida” es un radical de la fórmula: $-C(=O)N(R^\#)C(=O)(R^\#)$ o $-N((C=O)(R^\#))_2$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

10 **[0097]** Un grupo “uretano” es un radical de la fórmula: $-OC(=O)N(R^\#)_2$, $-OC(=O)NH(R^\#)$, $-N(R^\#)C(=O)O(R^\#)$, o $-NHC(=O)O(R^\#)$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[0098] Un grupo “amidina” es un radical de la fórmula: $-C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$, $-C(=N(R^\#))NH(R^\#)$, $-C(=N(R^\#))NH_2$, $-C(=NH)N(R^\#)_2$, $-C(=NH)NH(R^\#)$, $-C(=NH)NH_2$, $-N=C(R^\#)N(R^\#)_2$, $-N=C(R^\#)NH(R^\#)$, $-N=C(R^\#)NH_2$, $-N(R^\#)C(R^\#)=N(R^\#)$, $-NHC(R^\#)=N(R^\#)$, $-N(R^\#)C(R^\#)=NH$, o $-NHC(R^\#)=NH$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[0099] Un grupo “guanidina” es un radical de la fórmula: $-N(R^\#)C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$, $-NHC(=N(R^\#))N(R^\#)_2$, $-N(R^\#)C(=NH)N(R^\#)_2$, $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH(R^\#)$, $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH_2$, $-NHC(=NH)N(R^\#)_2$, $-NHC(=N(R^\#))NH(R^\#)$, $-NHC(=N(R^\#))NH_2$, $-NHC(=NH)NH(R^\#)$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-N=C(N(R^\#))_2$, $-N=C(NH(R^\#))_2$, o $-N=C(NH_2)_2$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[00100] Un grupo “enamina” es un radical de la fórmula: $-N(R^\#)C(R^\#)=C(R^\#)_2$, $-NHC(R^\#)=C(R^\#)_2$, $-C(N(R^\#)_2)=C(R^\#)_2$, $-C(NH(R^\#))=C(R^\#)_2$, $-C(NH_2)=C(R^\#)_2$, $-C(R^\#)=C(R^\#)(N(R^\#)_2)$, $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH(R^\#))$ o $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH_2)$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[00101] Un grupo “oxima” es un radical de la fórmula: $-C(=NO(R^\#))(R^\#)$, $-C(=NOH)(R^\#)$, $-CH(=NO(R^\#))$, o $-CH(=NOH)$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

30 **[00102]** Un grupo “hidrazida” es un radical de la fórmula: $-C(=O)N(R^\#)N(R^\#)_2$, $-C(=O)NHN(R^\#)_2$, $-C(=O)N(R^\#)NH(R^\#)$, $-C(=O)N(R^\#)NH_2$, $-C(=O)NHNH(R^\#)_2$, o $-C(=O)NHNH_2$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[00103] Un grupo “hidrazina” es un radical de la fórmula: $-N(R^\#)N(R^\#)_2$, $-NHN(R^\#)_2$, $-N(R^\#)NH(R^\#)$, $-N(R^\#)NH_2$, $-NHNH(R^\#)_2$, o $-NHNH_2$, en donde cada $R^\#$ es independientemente como se define en lo anterior.

[00104] Un grupo “hidrazona” es un radical de la fórmula: $-C(=N-N(R^\#)_2)(R^\#)_2$, -

$C(=N-NH(R^{\#}))(R^{\#})_2$, $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$, $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#})_2)$, o $-NH(N=C(R^{\#})_2)$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se define en lo anterior.

[00105] Un grupo “azida” es un radical de la fórmula: $-N_3$.

[00106] Un grupo “isocianato” es un radical de la fórmula: $-N=C=O$.

5 **[00107]** Un grupo “isotiocianato” es un radical de la fórmula: $-N=C=S$.

[00108] Un grupo “cianato” es un radical de la fórmula: $-OCN$.

[00109] Un grupo “tiocianato” es un radical de la fórmula: $-SCN$.

[00110] Un grupo “tioéter” es un radical de la fórmula: $-S(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se define en lo anterior.

10 **[00111]** Un grupo “tiocarbonilo” es un radical de la fórmula: $-C(=S)(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se define en lo anterior.

[00112] Un grupo “sulfinilo” es un radical de la fórmula: $-S(=O)(R^{\#})$, en donde $R^{\#}$ es como se define en lo anterior.

[00113] Un grupo “sulfona” es un radical de la fórmula: $-S(=O)_2(R^{\#})$, en donde
15 $R^{\#}$ es como se define en lo anterior.

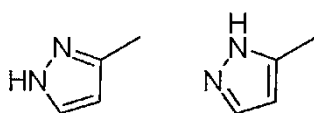
[00114] Un grupo “sulfonilamino” es un radical de la fórmula: $-NHSO_2(R^{\#})$ o $-N(\text{alquilo})SO_2(R^{\#})$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ se definen en lo anterior.

[00115] Un grupo “sulfonamida” es un radical de la fórmula: $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$, o $-S(=O)_2NH(R^{\#})$, o $-S(=O)_2NH_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se
20 define en lo anterior.

[00116] Un grupo “fosfonato” es un radical de la fórmula:
 $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$, $-P(=O)(OH)_2-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$, o
 $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se define en lo
anterior.

25 **[00117]** Un grupo “fosfina” es un radical de la fórmula:
 $-P(R^{\#})_2$, en donde cada $R^{\#}$ es independientemente como se define en lo anterior.

[00118] “Tautómeros” se refiere a formas isoméricas de un compuesto que se encuentran en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y puede ser diferente
30 dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o es una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden mostrar las siguientes formas isoméricas, las cuales se denominan como tautómeros de entre sí:



[00119] Como se entenderá fácilmente por aquel con experiencia en la técnica,
35 una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras puede mostrar

tautomerismo y todos los tautómeros del Compuesto 1 se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

[00120] A menos que se especifique de otro modo, el término “composición” como se utiliza en la presente, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por “farmacéuticamente aceptable”, significa un diluyente, excipiente, o portador en una formulación que puede ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

[00121] El término “forma sólida” se refiere a una forma física que no se encuentra de forma predominante en un estado líquido o gaseoso. Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, cuando se utiliza en la presente el término “forma sólida”, para referirse al Compuesto 1, se refiere a una forma física que comprende el Compuesto 1 que no se encuentra en forma predominante en un estado líquido o gaseoso. Una forma sólida puede ser una forma cristalina o una mezcla de la misma. En ciertas modalidades, una forma sólida puede ser un cristal líquido. En ciertas modalidades, el término “las formas sólidas que comprenden el Compuesto 1” incluye formas de cristal que comprenden el Compuesto 1. En ciertas modalidades, la forma sólida del Compuesto 1 es la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma I, el sólido amorfo, o una mezcla de los mismos.

[00122] Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otro modo, cuando se utiliza el término “cristalino” para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique de otro modo, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino como se determina por difracción de rayos X. Véase, *por ejemplo*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD (2005); La Farmacopea de los Estados Unidos, 23^a ed., 1843-1844 (1995).

[00123] El término “forma de cristal” o “forma cristalina” se refiere a una forma sólida que es cristalina. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede encontrarse sustancialmente libre de sólidos amorfos y/u otra formas de cristal. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede contener menos de alrededor de 1%, menos de alrededor de 2%, menos de alrededor de 3%, menos de alrededor de 4%, menos de alrededor de 5%, menos de alrededor de 6%, menos de alrededor de 7%, menos de alrededor de 8%, menos de

alrededor de 9%, menos de alrededor de 10%, menos de alrededor de 15%, menos de alrededor de 20%, menos de alrededor de 25%, menos de alrededor de 30%, menos de alrededor de 35%, menos de alrededor de 40%, menos de alrededor de 45%, o menos de alrededor de 50% en peso de uno o más sólidos amorfos y/u otras formas de cristal. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, una forma de cristal de una sustancia puede ser alrededor de 99%, alrededor de 98%, alrededor de 97%, alrededor de 96%, alrededor de 95%, alrededor de 94%, alrededor de 93%, alrededor de 92%, alrededor de 91%, o alrededor de 90% física y/o químicamente pura.

[00124] A menos que se especifique de otro modo, el término “amorfo” o “sólido amorfo” significa que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino como se determina por difracción de rayos X. En particular, el término “sólido amorfo” describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de un orden cristalino de largo alcance. En ciertas modalidades, un sólido amorfo de una sustancia puede encontrarse sustancialmente libre de otros sólidos amorfos y/o formas de cristal. En ciertas modalidades, un sólido amorfo de una sustancia puede contener menos de alrededor de 1%, menos de alrededor de 2%, menos de alrededor de 3%, menos de alrededor de 4%, menos de alrededor de 5%, menos de alrededor de 10%, menos de alrededor de 15%, menos de alrededor de 20%, menos de alrededor de 25%, menos de alrededor de 30%, menos de alrededor de 35%, menos de alrededor de 40%, menos de alrededor de 45%, o menos de alrededor de 50% en peso de uno o más de otros sólidos amorfos y/o formas de cristal en una base en peso. En ciertas modalidades, un sólido amorfo de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas modalidades, un sólido amorfo de una sustancia puede ser alrededor de 99%, alrededor de 98%, alrededor de 97%, alrededor de 96%, alrededor de 95%, alrededor de 94%, alrededor de 93%, alrededor de 92%, alrededor de 91%, o alrededor de 90% física y/o químicamente pura.

[00125] “JNK” significa una proteína o una isoforma de la misma expresada por un gen JNK1, JNK2, o JNK3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. y Davis, R.J. *The EMBO J.* 15:2760-2770(1996)).

[00126] “Tratar” como se utiliza en la presente, significa una mejora, en su totalidad o en parte, de un trastorno, enfermedad o padecimiento, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o padecimiento, o la ralentización o interrupción del avance adicional o empeoramiento de esos síntomas, o mejorar o erradicar las causas del trastorno, enfermedad o padecimiento en sí mismo. En una

modalidad, el trastorno es un padecimiento que puede tratarse o prevenirse por inhibición de una ruta JNK, como se describe en la presente. En otra modalidad, el trastorno se selecciona a partir de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus. En aún otra modalidad, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes y/o síndrome metabólico que lleva a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en la presente. En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, o fibrosis hepática coincidente con ingestión de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (*por ejemplo*, infección viral tal como VHC), con trasplante de hígado, o con lesión hepática inducida por fármaco (*por ejemplo*, toxicidad por acetaminofén). En algunas modalidades, “tratar” significa una mejora, en todo o en parte, de un trastorno, enfermedad o padecimiento, o síntomas asociados con diabetes o síndrome metabólico que lleva a trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir hígado graso), hepatitis o cirrosis, o una ralentización o interrupción del avance adicional o empeoramiento de aquellos síntomas. En una modalidad, el síntoma es ictericia.

[00127] “Prevenir” como se utiliza en la presente, significa un método para retardar y/o impedir el inicio, recurrencia o propagación, en todo o en parte, de un trastorno, enfermedad o padecimiento; salvar a un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o padecimiento; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o padecimiento. En una modalidad, el trastorno es un padecimiento que puede tratarse o prevenirse por inhibición de una ruta JNK, como se describe en la presente. En otra modalidad, el trastorno se selecciona a partir de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus. En una modalidad, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes o síndrome metabólico que lleva a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe en la presente, o síntomas del mismo.

[00128] El término “cantidad efectiva” junto con una forma sólida del Compuesto 1 significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o padecimiento, o síntomas del mismo, descrito en la presente.

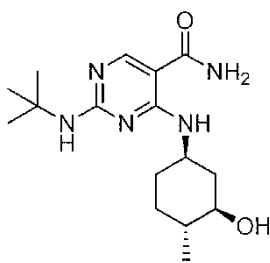
[00129] “Paciente” o “sujeto” se define en la presente para incluir animales, tales como mamíferos, incluidos, pero no limitados a, primates (*por ejemplo*, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, monos, pollos, pavos, codornices, o conejillos de indias y similares, en una modalidad un mamífero,

en otra modalidad un humano. En una modalidad, un sujeto es un humano que tiene o se encuentra en riesgo de tener fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus. En otra, un sujeto es un humano que tiene o se encuentra en riesgo de tener

5 trastornos fibróticos hepáticos o diabetes o síndrome metabólico que lleva a trastornos fibróticos hepáticos, o un padecimiento, que puede tratarse o prevenirse por inhibición de una ruta JNK, o un síntoma del mismo.

COMPUESTO 1

10 **[00130]** Las formas sólidas, formulaciones y métodos de uso proporcionados en la presente se relacionan con las formas sólidas (*por ejemplo*, polimorfos) del Compuesto 1:



1

que tiene los nombres alternativos 2-(*ter*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida o 2-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-[[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]-5-pirimidincarboxamida, incluyendo

15 tautómeros del mismo.

[00131] En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar ciertos compuestos, incluyendo el Compuesto 1 como se describe en la presente, así como intermediarios útiles en tales métodos.

20 **[00132]** El Compuesto 1 puede prepararse utilizando reactivos y métodos conocidos en la técnica, incluyendo los métodos proporcionados en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2013/0029987, publicada el 31 de enero de 2013, y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2012/145569, todo el contenido de cada una de las cuales se incorpora en la

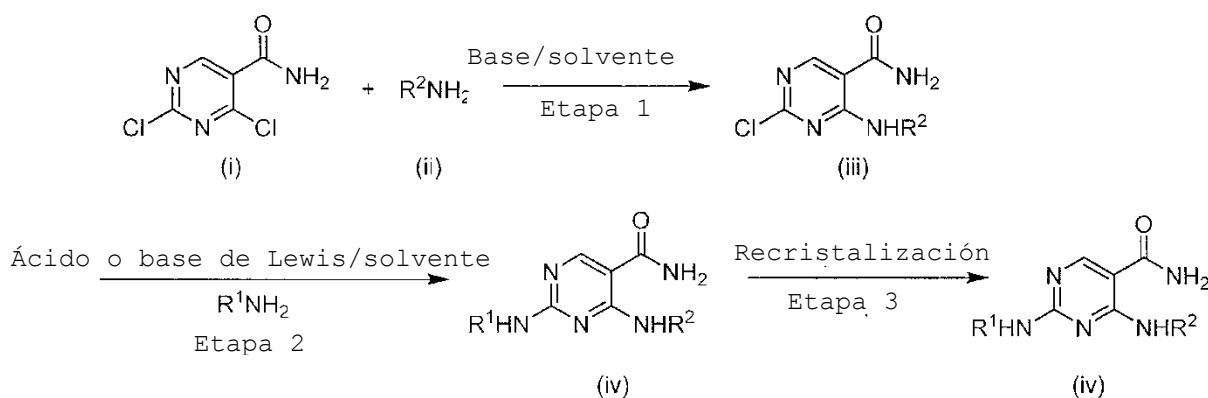
25 presente para referencia.

[00133] Deberá observarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado a la estructura, se acordará que la estructura representada es la que tendrá más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas

30 negritas o discontinuas, se interpretará que la estructura o porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de ésta.

MÉTODOS PARA ELABORAR EL COMPUESTO 1

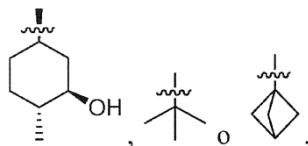
[00134] A manera de ejemplo y no de limitación, los Compuestos de Diaminopirimidina de la fórmula (iv) puede prepararse como se indica en el Esquema 1 mostrado a continuación, así como en los ejemplos establecidos en la presente.



[00135] En ciertas modalidades de la fórmula (iv), R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades de la fórmula (iv), R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

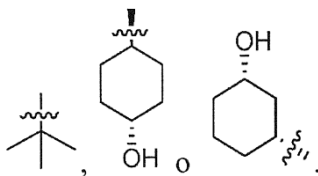
[00136] En algunas modalidades, R^2 es (1R,3R,4R)-3-hidroxil-4-metil-ciclohexilo, *ter*-butilo o 1-biciclo[1.1.1]pentilo.

[00137] En algunas modalidades, R^2 es



[00138] En algunas modalidades, R^1 es *ter*-butilo, *trans*-4-hidroxil-ciclohexilo o (1R,3S)-3-hidroxil-ciclohexilo.

[00139] En algunas modalidades, R^1 es

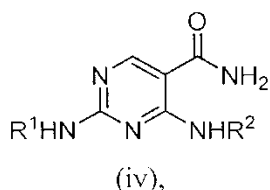


[00140] En una modalidad, el compuesto de la fórmula (iv) es el Compuesto 1.

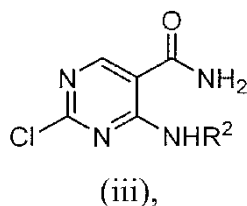
[00141] El tratamiento de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida (i) con R^2NH_2 (ii) en un solvente (*por ejemplo*, tetrahidrofurano (THF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) o agua) en presencia de una base (*por ejemplo*, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico o bicarbonato de sodio) de alrededor de 0°C a alrededor de 25°C proporciona la introducción de la cadena lateral R^2 para producir compuestos de la fórmula (iii). El compuesto

regioisomérico deseado además se deriva por el tratamiento posterior con R^1NH_2 en un solvente orgánico (*por ejemplo*, acetonitrilo, EtOAc, THF, NMP, dimetilsulfóxido (DMSO) o sulfolano) en presencia de una base (*por ejemplo*, *t*-butilamina o carbonato de sodio) o un ácido de Lewis (*por ejemplo*, $ZnCl_2$) a temperatura elevada (*por ejemplo*, de alrededor de $60^\circ C$ a alrededor de $85^\circ C$), opcionalmente bajo presión de nitrógeno, lo cual proporciona la introducción de la cadena lateral R_1 para producir compuestos de la fórmula (iv). La recrystalización de los compuestos de la fórmula (iv) en un sistema de solvente (*por ejemplo*, 2-propanol/agua o etanol/agua) proporciona los compuestos de la fórmula (iv) con pureza mejorada.

10 **[00142]** En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (iv):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (iii)



15 con R^1NH_2 en presencia de una base o un ácido de Lewis en un solvente;

en donde R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido; y

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido.

20 **[00143]** En algunas modalidades, el solvente es DMSO, sulfolano, acetonitrilo, DMF, DMAc, NMP, EtOH, *n*-PrOH, IPA, *n*-BuOH, *t*-BuOH, EtOAc, IPAc, tolueno, 2-MeTHF, THF, DCM, o solventes mezclados, tales como: THF/agua, THF/NMP, sulfolano/agua, DMSO/agua, IPA/agua, EtOF/agua. En algunas modalidades, el solvente es acetonitrilo, EtOAc, THF, NMP, DMSO o sulfolano.

25 **[00144]** En algunas modalidades, la base es *N,N*-diisopropiletilamina, DBU, trietilamina, *ter*-butilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, acetato de sodio, o fosfato de potasio. En algunas modalidades, la base es *t*-butilamina o carbonato de sodio.

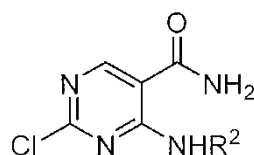
[00145] En algunas modalidades, el ácido de Lewis es $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $AlCl_3$,

$\text{Zn}(\text{OTf})_2$. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es ZnCl_2 .

[00146] En algunas modalidades, poner en contacto se realiza a temperatura elevada, *por ejemplo*, de alrededor de 60°C a alrededor de 85°C .

[00147] En algunas modalidades, poner en contacto se realiza bajo presión de nitrógeno.

[00148] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (iii)

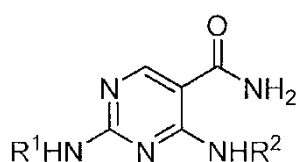


(iii),

los métodos comprenden el contacto de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida (i) con R^2NH_2 (ii) en presencia de una base en un solvente.

[00149] En algunas modalidades, el solvente es THF, NMP, agua o solventes mezclados, tales como THF/agua o NMP/agua. En una modalidad, el solvente es THF, NMP o THF/agua. En algunas modalidades, la base es N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico o bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, la base es N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, o bicarbonato de sodio. En algunas modalidades, poner en contacto se realiza de alrededor de 0°C a alrededor de 25°C .

[00150] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para purificar un compuesto de la fórmula (iv):



(iv),

en donde R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido,

el método comprende 1) disolver el compuesto de la fórmula (iv) en un primer solvente a una primera temperatura; 2) agregar un segundo solvente en la solución resultante; 3) enfriar la solución a una segunda temperatura; y 4) recolectar un sólido.

[00151] En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente sembrar con la Forma A. En ciertas modalidades, el método comprende

adicionalmente sembrar con la Forma A después de la etapa 2) y antes de la etapa 3). En ciertas modalidades, el método comprende adicionalmente sembrar con la Forma A durante la etapa 3). En ciertas modalidades, el método comprende adicionalmente sembrar con la Forma A después de la etapa 3) y antes de la etapa 4). En algunas de tales modalidades, se microniza la Forma A. En ciertas modalidades, el método comprende adicionalmente sembrar con la Forma A micronizada después de la etapa 2) y antes de la etapa 3).

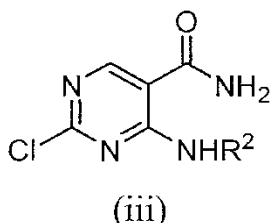
[00152] En algunas modalidades, el primer solvente es: i) una mezcla de 2-propanol y agua (*por ejemplo*, en donde la relación por volumen de 2-propanol y agua en la mezcla es alrededor de 3:1); ii) DMSO; o iii) etanol.

[00153] En algunas modalidades, el segundo solvente es agua.

[00154] En algunas modalidades, la primera temperatura es de alrededor de 60°C a alrededor de 70°C.

[00155] En algunas modalidades, la segunda temperatura es de alrededor de 0°C a alrededor de 25°C.

[00156] Se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente fórmula (iii):

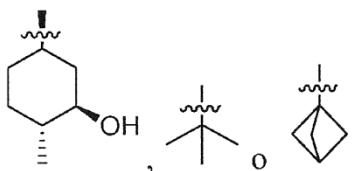


y tautómeros de los mismos,

en donde R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

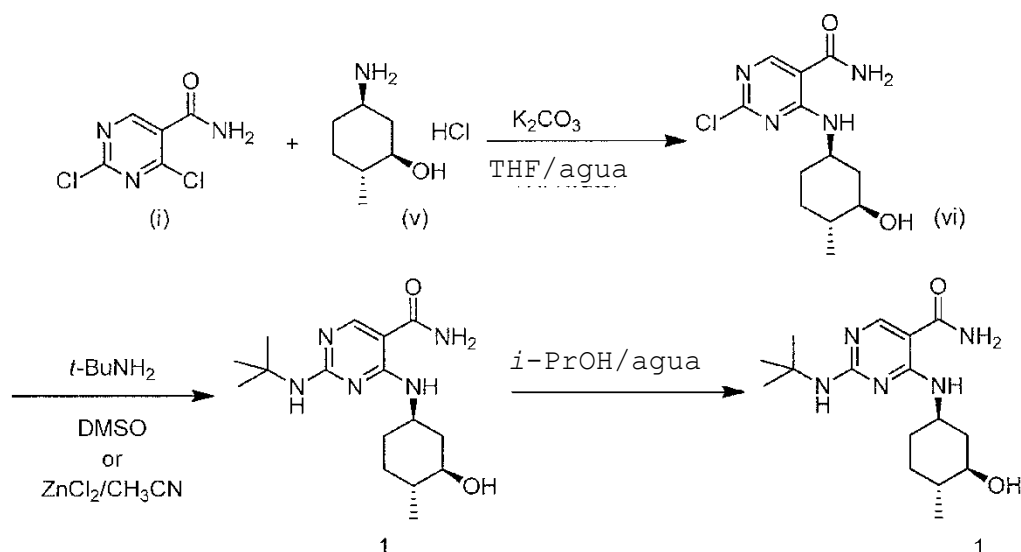
[00157] En ciertas modalidades de la fórmula (iii), R^2 es (1R,3R,4R)-3-hidroxil-4-metil-ciclohexilo, *ter*-butilo o 1-biciclo[1.1.1]pentilo.

[00158] En ciertas modalidades de la fórmula (iii), R^2 es **[00159]** En una modalidad, se proporciona en la presente un método para preparar el Compuesto 1 como se describe en el Esquema 2 mostrado a continuación, así como en los



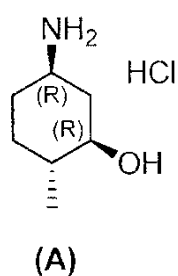
ejemplos establecidos en la presente.

Esquema 2

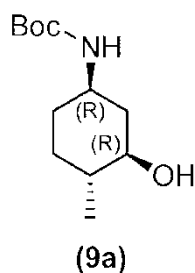


[00160] En una modalidad, el tratamiento de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida (i) con clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (v) en THF en presencia de carbonato de potasio en alrededor de 0°C a alrededor de 25°C proporciona la introducción de la cadena lateral de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol para producir compuesto (vi). El tratamiento posterior con *t*-BuNH₂ en DMSO en alrededor de 68°C o con *t*-BuNH₂ en presencia de ZnCl₂ en ACN proporciona la introducción de la cadena lateral de *t*-BuNH₂ para producir el Compuesto 1. La recrystalización del Compuesto 1 en una mezcla de IPA y agua en alrededor de 70°C proporciona el Compuesto 1 con pureza mejorada.

[00161] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9a):

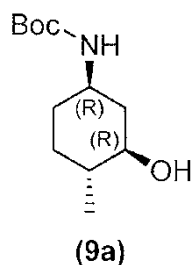


con ácido clorhídrico en un solvente.

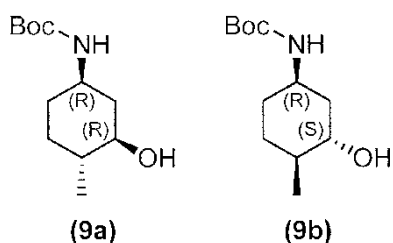
[00162] En algunas modalidades, el solvente es metanol, 2-propanol, éter o

dioxano.

[00163] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9a):



5 los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):

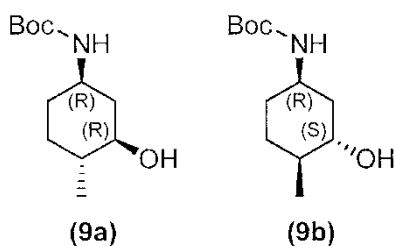


al emplear un método de separación quiral.

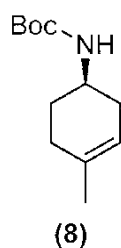
10 **[00164]** En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recrystalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC). En una modalidad, la mezcla diastereoisomérica es una mezcla 1:1.

15 **[00165]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



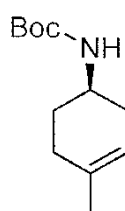
fórmula (8):



con un agente hidroborante, seguido por el tratamiento con un oxidante, en un solvente, en presencia de una base.

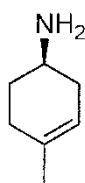
[00166] En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF . En una modalidad, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En otra, el oxidante es H_2O_2 . En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra modalidad, el solvente es THF. En aún otra modalidad, la base es NaOH.

[00167] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (8):



(8)

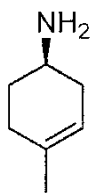
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (7):



(7)

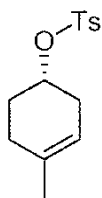
con Boc_2O en un solvente orgánico, opcionalmente en presencia de una base. En una modalidad, el solvente orgánico es DCM o éter. En una modalidad, la base es trietilamina.

[00168] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (7):



(7)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (6):

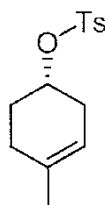


(6)

con un agente de azidación en un solvente orgánico, seguido al reducir la azida resultante derivada en un solvente orgánico.

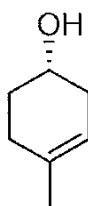
[00169] En una modalidad, el agente de azidación es NaN_3 . En otra, el agente reductor es LiAlH_4 . En algunas modalidades, el solvente se selecciona de DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter.

[00170] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (6):



(6)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (5):

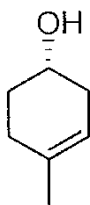


(5)

con cloruro de tosilo en un solvente orgánico, en presencia de una base.

[00171] En algunas modalidades, el solvente orgánico se selecciona de DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter. En otras, la base es trietilamina o piridina.

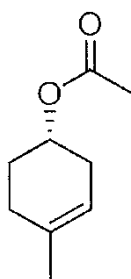
[00172] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (5):



(5)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (4):

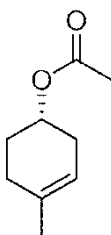
con un agente reductor en un solvente.



(4)

[00173] En algunas modalidades, el agente reductor es LiAlH_4 . En otras, el solvente es THF o éter.

[00174] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (4):

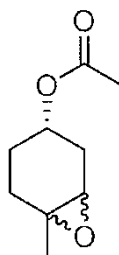


(4)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (3):

con Zn y NaI, en presencia de ácido acético.

[00175] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (3):

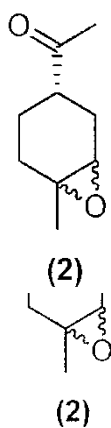


(3)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (2):

con un perácido, en un solvente.

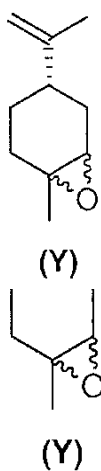
[00176] En algunas modalidades, el perácido es m-CPBA. En otras, el solvente es DCM.



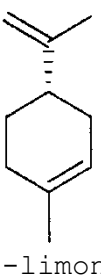
[00177] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (2):

los métodos comprenden ozonolizar un compuesto de la fórmula (Y):
en presencia de ozono.

10 **[00178]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (Y):



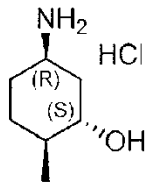
los métodos comprenden poner en contacto (-)-limoneno que tiene una fórmula:



con un perácido, en un solvente.

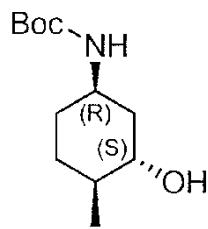
[00179] En algunas modalidades, el perácido es m-CPBA. En otras, el solvente es DCM.

[00180] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (10):



(10)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9b):

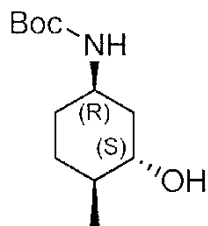


(9b)

5 con ácido clorhídrico en un solvente.

[00181] En algunas modalidades, el solvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

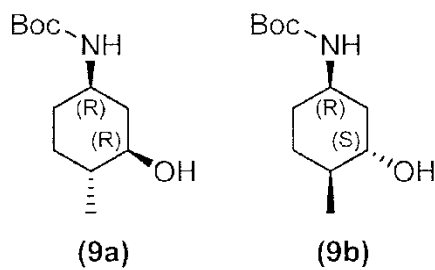
[00182] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9b):



(9b)

10

los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):



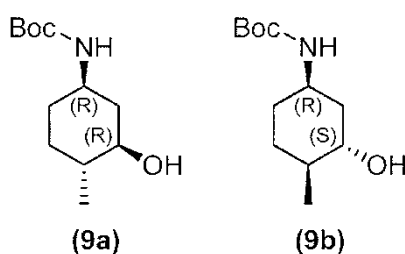
(9a)

(9b)

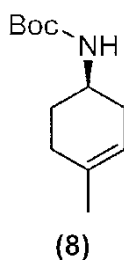
al emplear un método de separación quiral.

[00183] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC). En una modalidad, la mezcla diastereoisomérica es una mezcla 1:1.

[00184] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la

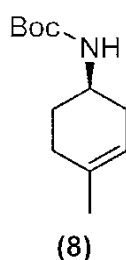


fórmula (8):

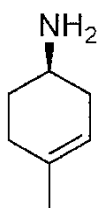
con un agente hidroborante seguido por el tratamiento con un oxidante, en presencia de una base, en un solvente.

[00185] En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF . En una modalidad, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En otra, el oxidante es H_2O_2 . En aún otra modalidad, la base es NaOH . En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra modalidad, el solvente es THF.

[00186] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (8):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (7):

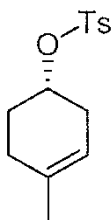


(7)

con Boc_2O en un solvente orgánico, opcionalmente en presencia de una base. En una modalidad, el solvente orgánico es DCM o éter. En una modalidad, la base es trietilamina.

[00187] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (7):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (6):

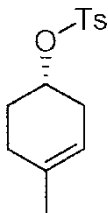


(6)

con un agente de azidación en un solvente orgánico, seguido al reducir la azida resultante derivada en un solvente orgánico.

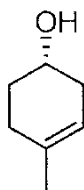
[00188] En una modalidad, el agente de azidación es NaN_3 . En otra, el agente reductor es LiAlH_4 . En algunas modalidades, el solvente se selecciona de DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter.

[00189] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (6):



(6)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (5):

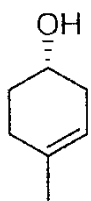


(5)

con cloruro de tosilo en un solvente orgánico, en presencia de una base.

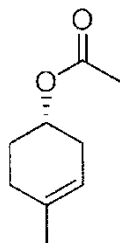
[00190] En algunas modalidades, el solvente orgánico se selecciona de DMF, tolueno, ACN, DCM, THF, o éter. En otras, la base es trietilamina o piridina.

5 **[00191]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (5):



(5)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (4):

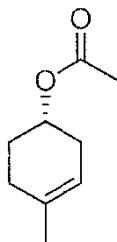


(4)

con un agente reductor en un solvente.

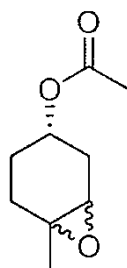
10 **[00192]** En algunas modalidades, el agente reductor es LiAlH_4 . En otras, el solvente es THF o éter.

[00193] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (4):



(4)

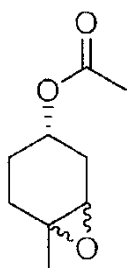
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (3):



(3)

con Zn y NaI, en presencia de ácido acético.

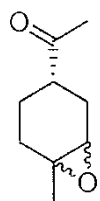
[00194] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (3):



(3)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (2):

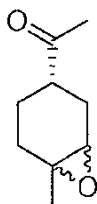
con un perácido en un solvente.



(2)

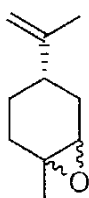
[00195] En algunas modalidades, el perácido es m-CPBA. En otras, el solvente es DCM.

[00196] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (2):



(2)

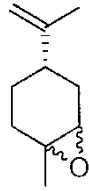
los métodos comprenden ozonolizar un compuesto de la fórmula (Y): en presencia de ozono.



(Y)

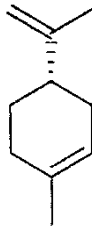
[00197] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (Y):

5



(Y)

los métodos comprenden poner en contacto (-)-limoneno que tiene una fórmula:

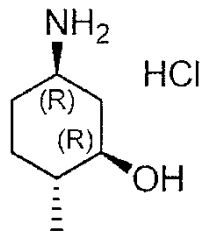


(-)-limoneno

con un perácido en un solvente.

10 **[00198]** En algunas modalidades, el perácido es m-CPBA. En otras, el solvente es DCM.

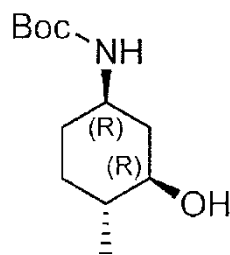
[00199] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

15

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9a):



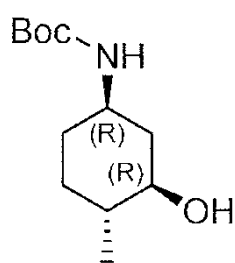
(9a)

con ácido clorhídrico en un solvente.

[00200] En algunas modalidades, el solvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

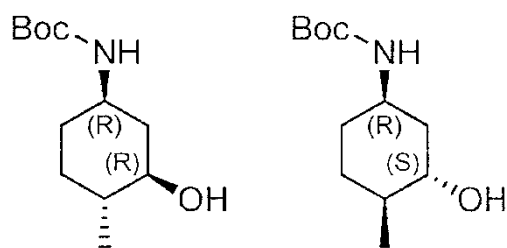
20

[00201] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9a):



(9a)

los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):



(9a)

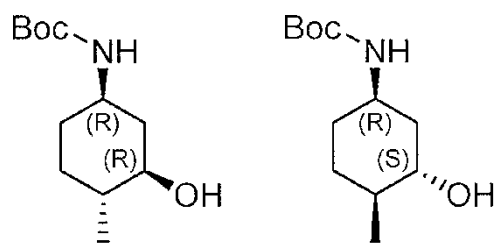
(9b)

5 al emplear un método de separación quiral.

[00202] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), HPLC quiral, LC quiral, recristalización, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es la recristalización en un solvente, y el solvente es MTBE.

10 **[00203]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):

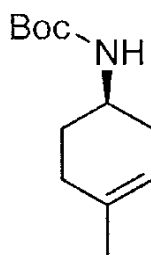
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



(9a)

(9b)

fórmula (8):

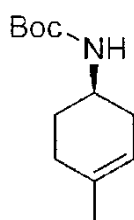


(8)

con un agente hidroborante, seguido por el tratamiento con un oxidante, en un solvente, en presencia de una base acuosa.

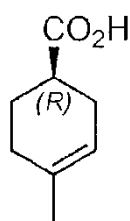
[00204] En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente hidroborante es (+)-diisopinocanfenilborano. En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra, el solvente es THF. En algunas modalidades, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En algunas modalidades, el oxidante es H_2O_2 . En otras, la base es NaOH.

[00205] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (8):



(8)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (18):

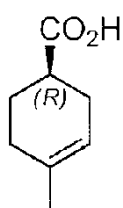


(18)

con difenilfosforilazida en un solvente orgánico, en presencia de una base, seguida por la adición de t-butanol y CuCl .

[00206] En algunas modalidades, el solvente orgánico es tolueno. En otras, la base es trietilamina.

[00207] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (18):



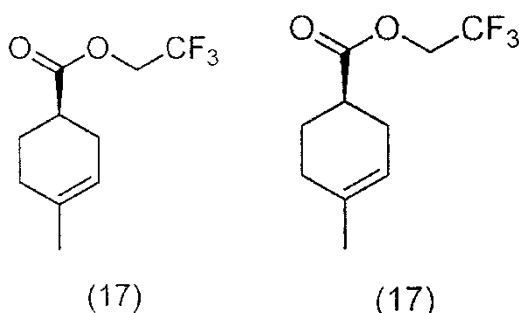
(18)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (17):

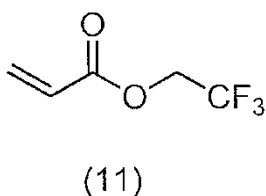
con una base acuosa, en un solvente.

[00208] En una modalidad, la base es LiOH o NaOH. En otra, el solvente es MeOH.

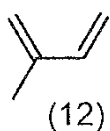
[00209] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (17):



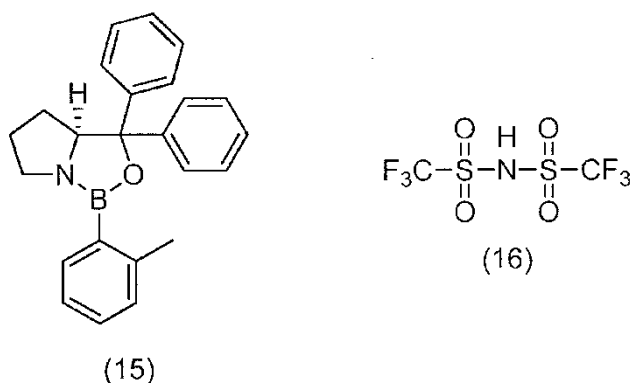
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (11):



con un compuesto de la fórmula (12):

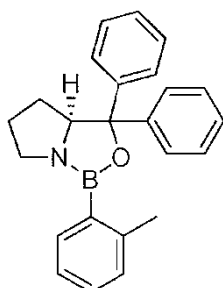


en un solvente, en presencia de los catalizadores de las fórmulas (15 y 16):



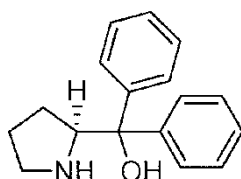
[00210] En una modalidad, la cantidad de catalizador (16) utilizada en la reacción es menor que la cantidad de catalizador (15). En otra, la carga de catalizador (15) se encuentra entre 5-20 mol%. En algunas modalidades, el solvente es tolueno. En otras, poner en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de 0°C. En aún otra modalidad, poner en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de -15°C.

[00211] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (15):



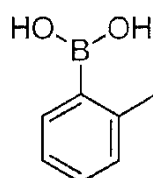
(15)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (13):



(13)

con un compuesto de la fórmula (14):

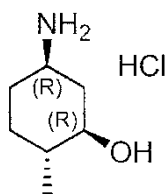


(14)

5 en un solvente.

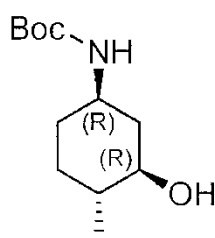
[00212] En una modalidad, el solvente es tolueno. En otra, poner en contacto se realiza a temperatura en reflujo.

[00213] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

10 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9a):

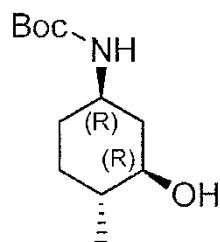


(9a)

con ácido clorhídrico en un solvente.

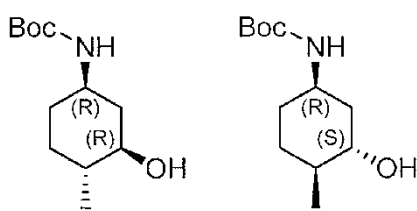
[00214] En algunas modalidades, el solvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

[00215] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9a):



(9a)

5 los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):



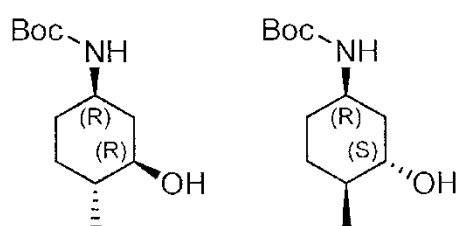
(9a)

(9b)

al emplear un método de separación quiral.

[00216] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es recristalización en un solvente. En una modalidad the solvente de recristalización es MTBE.

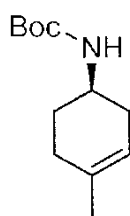
[00217] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):



(9a)

(9b)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (8):



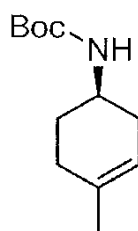
(8)

con un agente hidroborante, seguido por el tratamiento con un oxidante,

en un solvente, en presencia de una base.

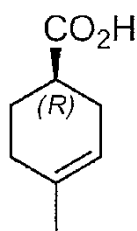
[00218] En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente hidroborante es B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En otra, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra modalidad, el solvente es THF. En aún otra modalidad, la base es NaOH.

[00219] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (8):



(8)

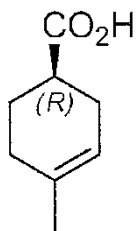
los métodos comprenden realizar redistribución de Curtius de un compuesto de la fórmula (18):



(18)

utilizando CDI, NH_2OH , y $t\text{-BuOH}$.

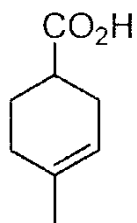
[00220] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (18):



(18)

los métodos comprenden la resolución de un compuesto de la fórmula

(20):

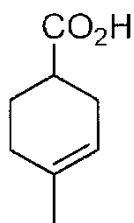


(20)

al emplear una amina quiral.

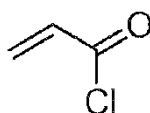
[00221] En una modalidad, la amina quiral es (S)-feniletanamina o (R)-feniletanamina.

[00222] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (20):



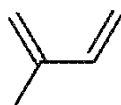
(20)

fórmula (19):



(19)

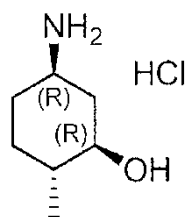
con un compuesto de la fórmula (12):



(12)

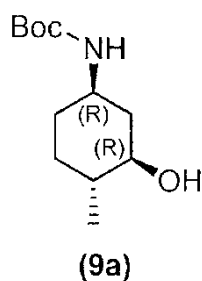
seguido por el tratamiento con una base, después por un diagnóstico diferencial ácido. En una modalidad, la base es NaOH. En otra, el diagnóstico diferencial ácido se realiza con H₂SO₄. En algunas modalidades, poner en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 25°C.

[00223] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

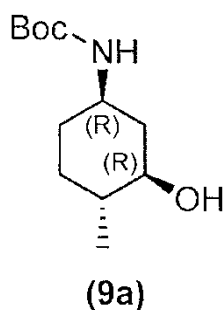
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9a):



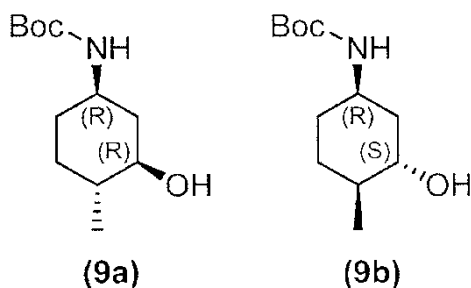
con ácido clorhídrico en un solvente.

[00224] En algunas modalidades, el solvente es 2-propanol, metanol, éter o dioxano.

[00225] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9a):



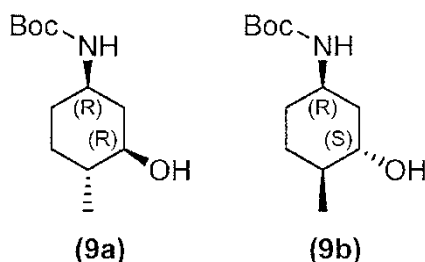
los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):



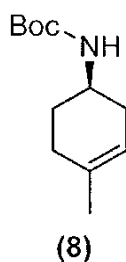
al emplear un método de separación quiral.

[00226] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es recristalización en un solvente. En una modalidad, el solvente de recristalización es MTBE.

[00227] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a y 9b):

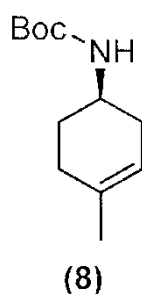


los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (8):



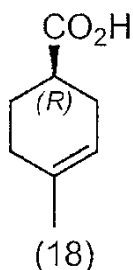
con un agente hidroborante, seguido por el tratamiento con un oxidante, en un solvente, en presencia de una base.

- 5 **[00228]** En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente hidroborante es B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (H)-diisopinocanfenilborano. En otra, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra modalidad, el solvente es THF. En aún otra modalidad, la base es NaOH.
- 10 **[00229]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (8):



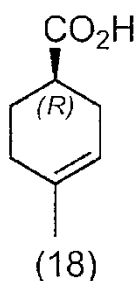
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (18):

con difenilfosforilazida en un solvente orgánico, en presencia de una base, seguida por la adición de t-butanol y CuCl .

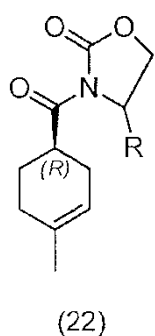


- 15 **[00230]** En algunas modalidades, el solvente orgánico es tolueno. En otras, la base es trietilamina.

[00231] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (18):



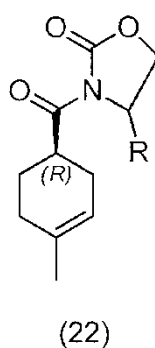
los métodos comprenden hidrolizar un compuesto de la fórmula (22):



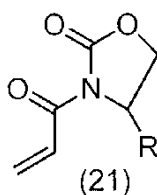
por el tratamiento con una base y un oxidante.

5 **[00232]** En una modalidad, R es ⁱPr o CH₂Ph. En una modalidad la base es LiOH. En otra modalidad, el oxidante es H₂O₂.

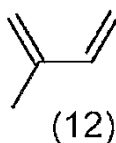
[00233] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (22):



10 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (21):

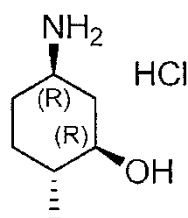


con un compuesto de la fórmula (12):



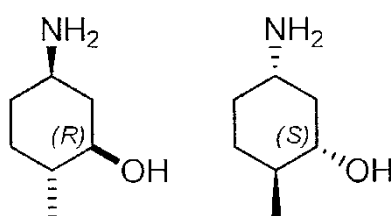
bajo condiciones adecuadas para una reacción de Diels Alder.

[00234] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

los métodos comprenden separar enantiómeros de las fórmulas (26a y 26b):



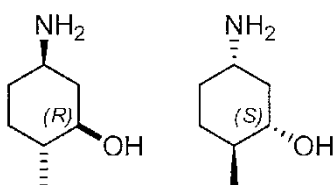
(26a)

(26b)

5 al emplear un método de separación quiral.

[00235] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) o resolución quiral.

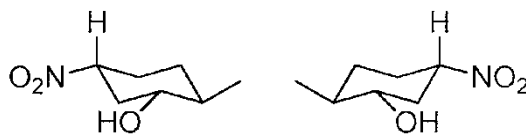
10 **[00236]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla de enantiómeros de las fórmulas (26a y 26b):



(26a)

(26b)

los métodos comprenden poner en contacto una mezcla de enantiómeros de la fórmula (25a y 25b):



(25a)

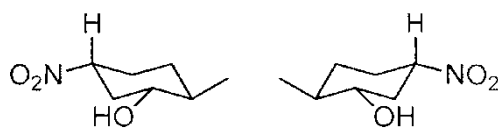
(25b)

con un agente reductor.

15 **[00237]** En una modalidad, el agente reductor es hidrógeno en presencia de Pd/C. En otra, el agente reductor es Zn en EtOH en presencia de ácido acético.

[00238] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar

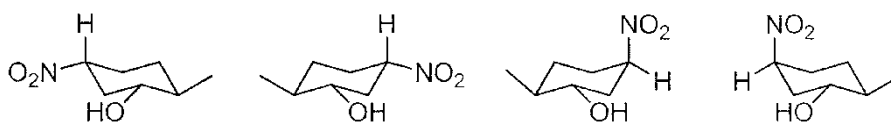
una mezcla de enantiómeros de las fórmulas (25a y 25b):



(25a)

(25b)

5 los métodos comprenden racemizar una mezcla de cuatro diastereoisómeros de las fórmulas (25a, 25b, 25c, y 25d):



(25a)

(25b)

(25c)

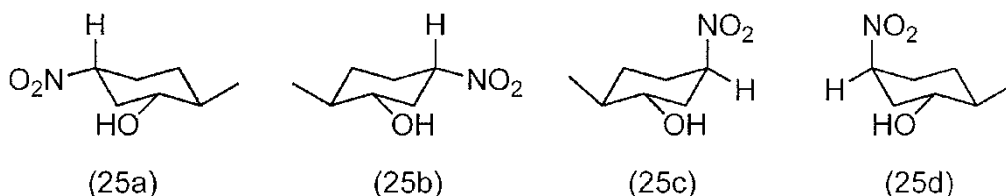
(25d)

por tratamiento con una base.

[00239] En algunas modalidades, la base se selecciona de NaOH, NaOEt, o tBuOK.

10 **[00240]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla de cuatro diastereoisómeros de las fórmulas (25a, 25b, 25c, y 25d):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (24):

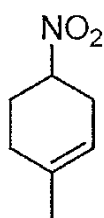


(25a)

(25b)

(25c)

(25d)

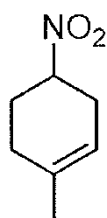


(24)

con un agente hidroborante, seguido por el tratamiento con un oxidante, en un solvente, en presencia de una base.

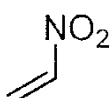
15 **[00241]** En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3 . En otra, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En otra, el oxidante es H_2O_2 . En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra modalidad, el solvente es THF. En aún otra modalidad, la base es NaOH.

20 **[00242]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (24):



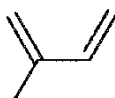
(24)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (23):



(23)

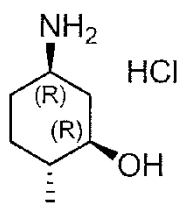
con un compuesto de la fórmula (12):



(12)

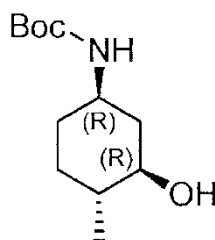
bajo las condiciones adecuadas para una reacción de Diels-Alder.

- 5 **[00243]** En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9a):

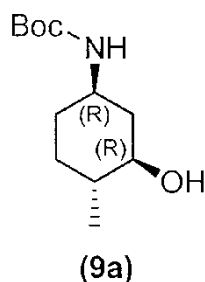


(9a)

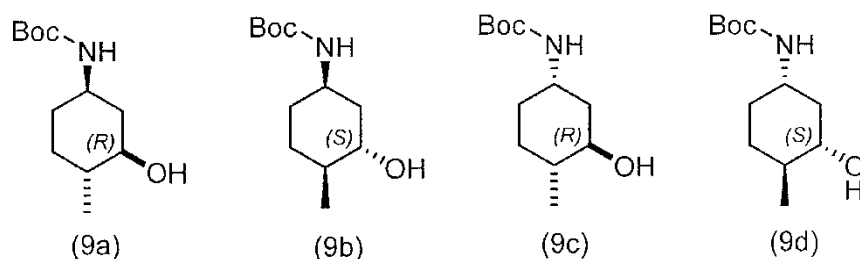
con ácido clorhídrico en un solvente.

- 10 **[00244]** En algunas modalidades, el solvente es 2-propanol, metanol, éter, o dioxano.

[00245] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9a):



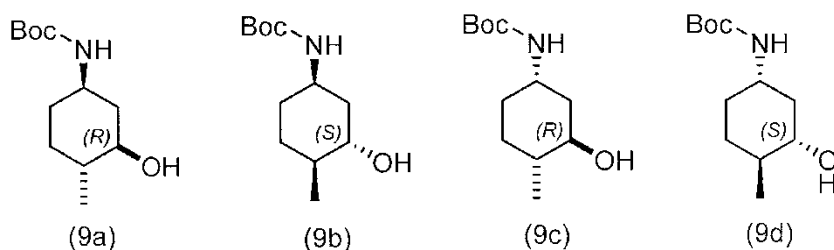
los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a, 9b, 9c, y 9d):



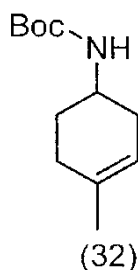
al emplear un método de separación quiral.

- 5 **[00246]** En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC).

- 10 **[00247]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de las fórmulas (9a, 9b, 9c, y 9d):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (32):



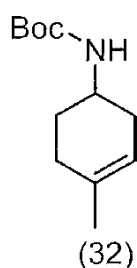
con un agente hidroborante, seguido por el tratamiento con un oxidante, en un solvente, en presencia de una base.

- 15 **[00248]** En una modalidad, el agente hidroborante es BH_3/THF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$, o (+)-diisopinocanfenilborano. En una modalidad, el agente

hidroborante es BH_3 . En otra modalidad, el solvente es THF o EtOH. En otra, el solvente es THF. En otra, el oxidante es H_2O_2 u oxona. En algunas modalidades, el oxidante es H_2O_2 . En otra, la base es NaOH. En aún otra modalidad, el solvente es EtOH.

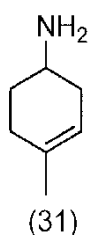
- 5 **[00249]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (32):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



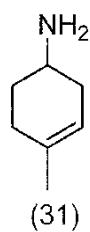
fórmula (31):

con Boc_2O en un solvente, opcionalmente en presencia de una base.

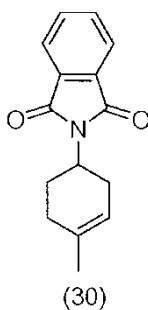


- 10 **[00250]** En una modalidad, el solvente es DCM. En otra, la base es trietilamina.

[00251] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (31):



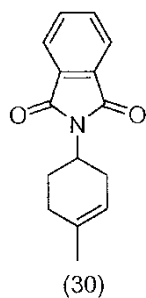
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (30):



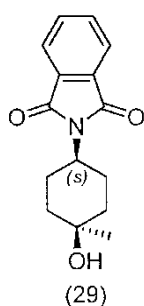
- 15 con hidrazina.

[00252] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un

compuesto de la fórmula (30):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (29):

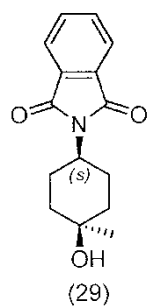


5 con un agente deshidratante.

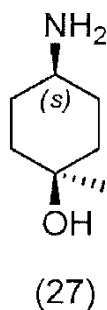
[00253] En una modalidad, el agente deshidratante es KHSO_4 o H_2SO_4 .

[00254] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (29):

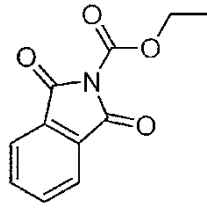
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



10 fórmula (27):



con un compuesto de la fórmula (28):

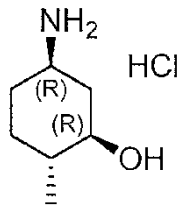


(28)

en presencia de una base.

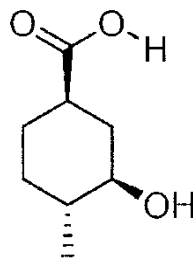
[00255] En una modalidad, la base es K_2CO_3 .

[00256] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

5 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (36):

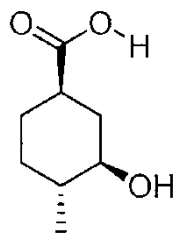


(36)

con difenilfosforilazida en presencia de agua.

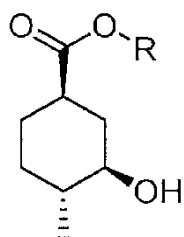
10 **[00257]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (36):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



(36)

fórmula (35):



(35)

con una base,

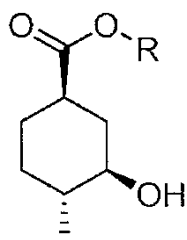
en donde R = Me o iPr.

[00258] En algunas modalidades la base es NaOH.

[00259] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un

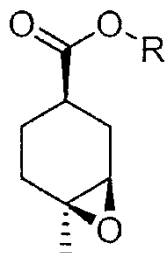
5 compuesto de la fórmula (35):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



(35)

fórmula (34):

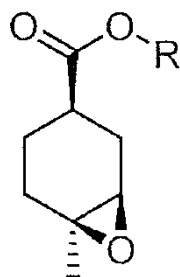


(34)

con $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Mg, y TMS-Cl,

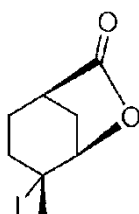
en donde R = Me o iPr.

10 **[00260]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un
compuesto de la fórmula (34):



(34)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (33):

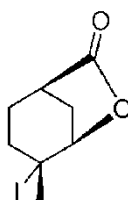


(33)

con un alcóxido.

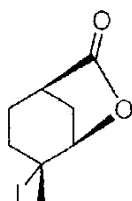
[00261] En una modalidad el alcóxido es NaOMe o NaOiPr.

- 5 **[00262]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de las fórmulas (33):



(33)

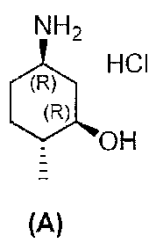
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (18):



(33)

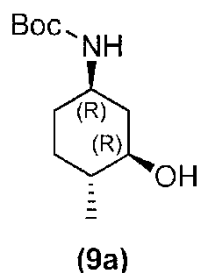
con KI_3 en presencia de NaHCO_3 .

- 10 **[00263]** En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

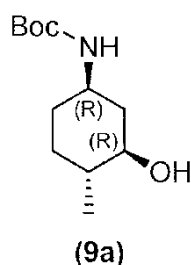
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (9a):



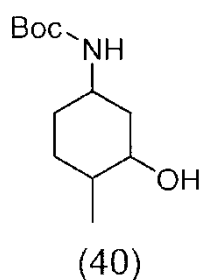
con ácido clorhídrico en un solvente.

5 **[00264]** En algunas modalidades, el solvente es 2-propanol, metanol, éter, o dioxano.

[00265] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (9a):



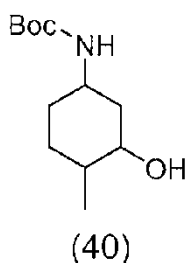
10 los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de compuestos de la fórmula (40):



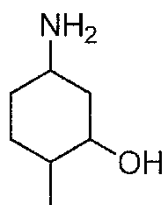
al emplear un método de separación quiral.

15 **[00266]** En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC).

[00267] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (40):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (39):

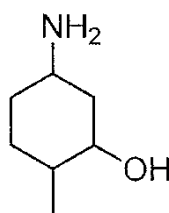


(39)

con Boc_2O en un solvente, opcionalmente en presencia de una base.

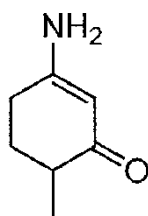
[00268] En una modalidad, el solvente es DCM. En otra, la base es trietilamina.

5 **[00269]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (39):



(39)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (38):

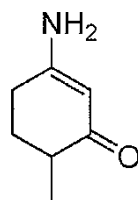


(38)

con un agente reductor.

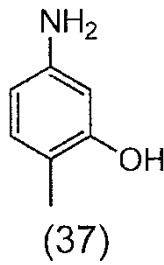
10 **[00270]** En una modalidad, el agente reductor es NaBH_4 .

[00271] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (38):



(38)

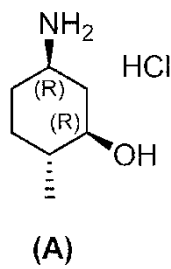
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (37):



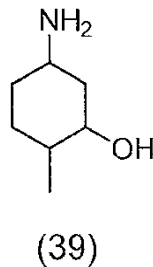
con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

[00272] En algunas modalidades, el catalizador es Pd/C o Pd(OH)₂/C.

[00273] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



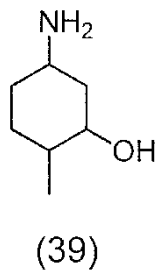
5 los métodos comprenden purificar un compuesto de la fórmula (39):



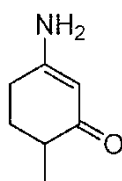
al emplear un método de separación quiral.

10 **[00274]** En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC).

[00275] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (39):



15 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (38):

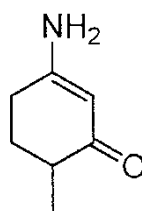


(38)

con un agente reductor.

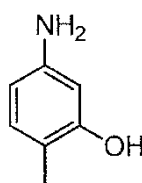
[00276] En una modalidad, el agente reductor es NaBH_4 .

[00277] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (38):



(38)

5 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (37):



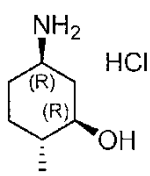
(37)

con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

[00278] En algunas modalidades, el catalizador es Pd/C o $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$.

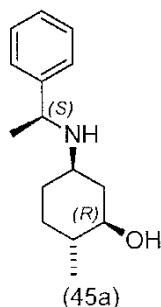
[00279] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar

10 un compuesto de la fórmula (A):



(A)

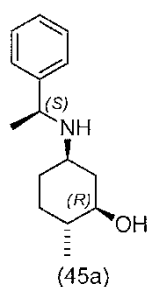
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (45a):



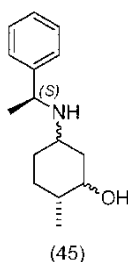
con hidrógeno, en presencia de un catalizador.

[00280] En algunas modalidades, el catalizador es Pd/C.

[00281] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (45a):



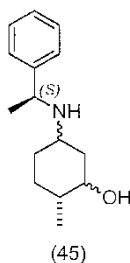
5 los métodos comprenden separar diastereoisómeros de un compuesto de la fórmula (45):



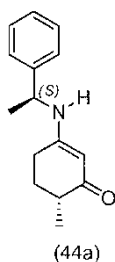
al emplear un método de separación quiral.

[00282] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC).

[00283] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (45):



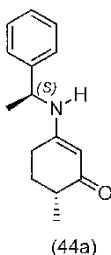
15 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (44a):



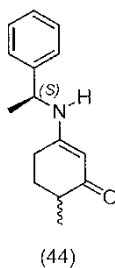
con un agente reductor.

[00284] En una modalidad, el agente reductor es NaBH_4 .

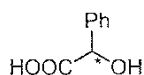
[00285] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (44a):



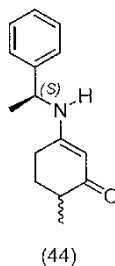
5 los métodos comprenden separar una mezcla diastereoisomérica de un compuesto de la fórmula (44):



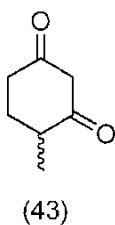
al emplear resolución con un compuesto de la fórmula:



[00286] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (44):



10 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (43):

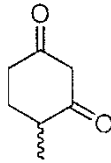


con una amina quiral.

[00287] En una modalidad, la amina quiral es (S)-feniletanamina o (R)-feniletanamina.

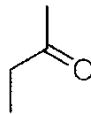
15

[00288] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (43):



(43)

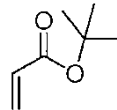
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (42):



(42)

5

con un compuesto de la fórmula (41):

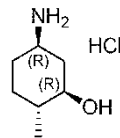


(41)

en presencia de una base.

[00289] En una modalidad, la base es KOtBu.

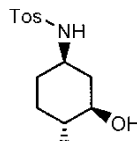
[00290] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la fórmula (A):



(A)

10

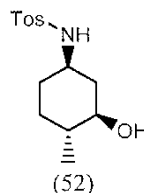
los métodos comprenden detosilar un compuesto de la fórmula (52):
por tratamiento con una base y tiofenol.



(52)

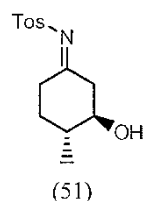
[00291] En una modalidad, la base es K_2CO_3 o DBU.

[00292] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (52):



(52)

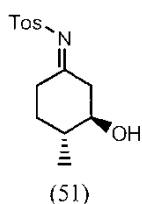
los métodos comprenden reducir de forma asimétrica un compuesto de la fórmula (51):



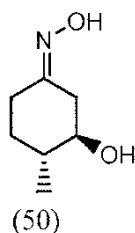
por tratamiento con $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ y S-SegPhos bajo una atmósfera de hidrógeno, en un solvente.

5 **[00293]** En una modalidad, el solvente es TFE.

[00294] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (51):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (50):

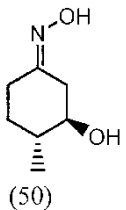


10 Con TosCN en un solvente, en presencia de una base.

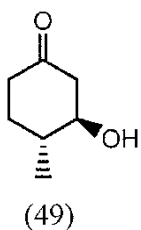
[00295] En algunas modalidades, el solvente es CCl_4 . En otras, la base es trietilamina. En algunas modalidades, el método se realiza a una temperatura de alrededor de -23°C .

[00296] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (50):

15



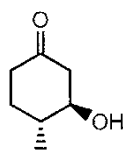
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (49):



con NH_4Cl y Amberlyst A21, en un solvente.

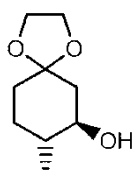
[00297] En algunas modalidades, el solvente es etanol.

[00298] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (49):



(49)

5 los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (48a):

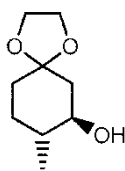


(48a)

con FeCl_3 , en un solvente.

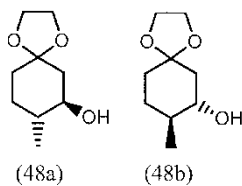
[00299] En algunas modalidades, el solvente es DCM.

[00300] En algunas modalidades, los métodos además comprenden purificar un
10 compuesto de la fórmula (48a):



(48a)

los métodos comprenden separar una mezcla de compuestos de las fórmulas (48a y 48b):



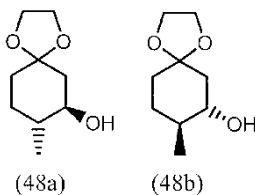
(48a)

(48b)

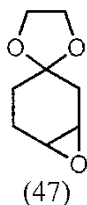
al emplear un método de separación quiral.

[00301] En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de
15 fluido supercrítico quiral (SFC), recristalización, HPLC quiral, LC quiral, o resolución quiral. En una modalidad, el método de separación quiral es cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) o resolución quiral.

[00302] En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar una mezcla de compuestos de las fórmulas (48a y 48b):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula (47):

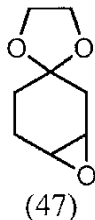


con MeLi, en presencia de AlMe_3 , en un solvente.

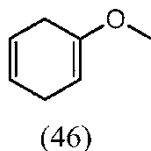
[00303] En una modalidad, el solvente es heptanos.

5 **[00304]** En algunas modalidades, los métodos además comprenden preparar un compuesto de la fórmula (47):

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la



fórmula (46):



con una cantidad catalítica de p-TsOH, en un solvente, seguido por el
10 tratamiento con un oxidante.

[00305] En una modalidad, el oxidante es m-CPBA. En algunas modalidades, el solvente es DCM.

FORMAS SÓLIDAS DEL COMPUESTO 1

15 **[00306]** En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente las formas sólidas del Compuesto 1. En ciertas modalidades, la forma sólida es cristalina. En ciertas modalidades, la forma sólida es una forma sólida de un solo componente. En ciertas modalidades, la forma sólida es un solvato.

[00307] Mientras que no se pretenda limitar por alguna teoría particular, ciertas
20 formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, apropiadas para formas de dosificación farmacéuticas y terapéuticas. Más aún, mientras que no se desee estar limitado por

alguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas (*por ejemplo*, densidad, capacidad de compresión, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, captación de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física, y estabilidad química) que afectan procesos particulares (*por ejemplo*, producción, filtración, lavado, secado, molido, mezclado, tableteado, capacidad de flujo, disolución, formulación, y liofilización) lo cual hace ciertas formas sólidas adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades pueden determinarse utilizando técnicas químicas analíticas particulares, incluyendo técnicas analíticas en estado sólido (*por ejemplo*, difracción de rayos X, microscopia, espectroscopia y análisis térmico), como se describe en la presente y se conoce en la técnica.

[00308] Las formas sólidas proporcionadas en la presente (*por ejemplo*, Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G, Forma H, Forma I, y el sólido amorfo del Compuesto 1) pueden caracterizarse utilizando un número de métodos conocidos por una persona con experiencia en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a, difracción de rayos X de cristal simple, difracción en polvo por rayos X (XRPD), microscopia (*por ejemplo*, microscopia electrónica de barrido (SEM)), análisis térmico (*por ejemplo*, calorimetría por barrido diferencial (DSC), absorción dinámica de vapor (DVS), análisis termogravimétrico (TGA), y microscopia en platina caliente), espectroscopia (*por ejemplo*, infrarroja, Raman, y resonancia magnética nuclear en estado sólido), cromatografía líquida de ultra alto desempeño (UHPLC), y espectro por resonancia magnética nuclear de protones (^1H NMR). El tamaño de partícula y distribución de tamaño de la forma sólida proporcionada en la presente puede determinarse por métodos convencionales, tales como la técnica de dispersión de luz láser.

[00309] La pureza de las formas sólidas proporcionadas en la presente pueden determinarse por métodos analíticos estándar, tales como cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía de gases, cromatografía líquida de ultra alto desempeño (UHPLC), y espectrometría de masas (MS).

[00310] Deberá entenderse que los valores numéricos de los picos de un patrón de difracción en polvo por rayos X puede variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, y de este modo los valores calculados no se interpretan como absolutos, sino con una variabilidad permisible, tal como $\pm 0.2^\circ$ 2θ (véase Farmacopea de los Estados Unidos, página 2228 (2003)).

[00311] En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una

suspensión de la Forma A en un solvente; 2) agitar la suspensión durante un período de tiempo (*por ejemplo*, alrededor de 24 h) a una cierta temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 25°C o alrededor de 50°C); y 3) recolectar sólidos de la suspensión por filtración y opcionalmente secar. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una suspensión de la Forma A en un solvente; 2) agitar la suspensión for
alrededor de 24 h en alrededor de 25°C o alrededor de 50°C; y 3) recolectar sólidos de la suspensión por filtración a través de filtros de jeringa de PTFE de 0.45 µm y opcionalmente secar con aire. En ciertas modalidades, los métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de equilibrio, tal como experimentos de suspensión.

[00312] En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) disolver Forma A en un solvente para producir una solución; 2) filtrar a solución si la Forma A no se disuelve completamente; y 3) evaporar la solución bajo cierta presión de aire (*por ejemplo*, alrededor de 1 atm) a una cierta temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 25°C o alrededor de 50°C) para producir un sólido. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) disolver la Forma A en un solvente para producir una solución; 2) filtrar una solución a través de filtros de jeringa de PTFE de 0.45 µm si la Forma A no se disuelve completamente; y 3) evaporar la solución bajo alrededor de 1 atm de presión de aire en alrededor de 25°C o alrededor de 50°C bajo nitrógeno para producir un sólido. En ciertas modalidades, los métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de evaporación.

[00313] En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un solvente a una primera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 60°C); 2) agitar la solución a la primera temperatura durante un período de tiempo (*por ejemplo*, 10 minutos); 3) filtrar la solución; 4) enfriar la solución lentamente a una segunda temperatura (*por ejemplo*, alrededor de -5°C a alrededor de 15°C); y 5) aislar sólidos de la solución y opcionalmente secar. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un solvente en alrededor de 60°C; 2) agitar la solución en alrededor de 60°C durante 10 minutos; 3) filtrar a solución a través de filtros de jeringa de PTFE de 0.45 µm; 4) enfriar la solución lentamente a alrededor de 5°C; y 5) aislar sólidos de la solución y opcionalmente secar con aire. En ciertas modalidades, los métodos para

elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de recristalización en frío.

[00314] En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un solvente a una primera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 60°C); 2) agregar un anti-solvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (*por ejemplo*, alrededor de -5°C a alrededor de 15°C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secar.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de la Forma A en un solvente en alrededor de 60°C; 2) agregar un anti-solvente en la solución saturada en alrededor de 60°C; 3) enfriar a alrededor de 5°C; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secar con aire. En ciertas modalidades, la relación por volumen de solvente y anti-solvente es alrededor de 1:9. En ciertas modalidades, los métodos para elaborar una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de recristalización anti-solvente.

[00315] En ciertas modalidades, el solvente es acetona, DCM, EtOAc, EtOH, EtOH/H₂O (alrededor de 1:1), H₂O, heptano, IPA, ACN, ACN/H₂O (alrededor de 1:1), MEK, MeOH, MTBE, n-BuOH, THF, THF/H₂O (alrededor de 1:1), tolueno o sulfolano.

[00316] En ciertas modalidades, el anti-solvente es ACN, heptano, MTBE, o agua.

Forma A

[00317] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma A.

[00318] En una modalidad, la Forma A es una forma sólida del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma A es una forma sólida del hidrato del canal no estequiométrico del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma A es cristalina.

[00319] En ciertas modalidades, la Forma A proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación y experimentos de recristalización anti-solvente (véase Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3). En ciertas modalidades, la Forma A se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo MTBE, heptano, agua, EtOH/H₂O (alrededor de 1:1), MeOH con agua como anti-solvente, EtOH con agua como anti-solvente, EtOH con MTBE como anti-solvente, e IPA con heptano como anti-solvente.

[00320] En una modalidad, un método para preparar la Forma A comprende las

etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de solvente (*por ejemplo*, DMSO) que contiene agua (*por ejemplo*, al menos alrededor de 70% por volumen de agua); 2) agitar a una temperatura (*por ejemplo*, de alrededor de 20°C a alrededor de 25°C, tal como alrededor de 22°C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como alrededor de 3 horas); y 3) recolectar sólidos y opcionalmente secar.

[00321] En una modalidad, un método para preparar la Forma A comprende las etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de solvente (*por ejemplo*, DMSO) que contiene agua (*por ejemplo*, al menos alrededor de 50% por volumen de agua); 2) calentar a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 60°C a alrededor de 100°C, tal como alrededor de 60°C o alrededor de 70°C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como alrededor de 3 horas); 3) enfriar a una segunda temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 10°C a alrededor de 40°C, tal como alrededor de 25°C); y 4) recolectar sólidos y opcionalmente secar.

[00322] En una modalidad, un método para preparar la Forma A comprende las etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de solvente (*por ejemplo*, DMSO) que contiene agua (*por ejemplo*, al menos alrededor de 70% por volumen de agua); 2) calentar la mezcla resultante a una primera temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 60°C a alrededor de 100°C, tal como alrededor de 60°C o alrededor de 70°C) durante un período de tiempo (*por ejemplo*, de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como 3 horas); 3) enfriar la mezcla a una segunda temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 10°C a alrededor de 40°C, tal como alrededor de 25°C); y 4) recolectar sólidos y opcionalmente secar.

[00323] En otra modalidad, un método para preparar la Forma A comprende las etapas de 1) mezclar la Forma H con una mezcla de solvente (*por ejemplo*, DMSO) que contiene al menos alrededor de 70% por volumen de agua; 2) calentar la mezcla resultante a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 60°C a alrededor de 100°C, tal como alrededor de 60°C o alrededor de 70°C) de alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, tal como alrededor de 3 horas; 3) enfriar la mezcla a una temperatura (*por ejemplo*, de entre alrededor de 10°C a alrededor de 40°C, tal como alrededor de 25°C); y 4) recolectar sólidos y opcionalmente secar.

[00324] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, *por ejemplo*, la Forma A, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma A tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 1. En una modalidad, la Forma A tiene uno o más picos de

difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.74, 10.55, 11.86, 12.98, 13.61, 15.90, 16.41, 17.20, 17.85, 18.04, 18.54, 19.29, 19.56, 19.84, 20.19, 21.37, 21.83, 22.90, 23.46, 23.84, 24.36, 24.88, 25.29, 26.14, 26.92, 27.83, 28.30, 28.69, 29.21, 30.50, 31.63, 32.11, 32.63, 33.17, 34.32, 34.74, 36.00, 36.56, 36.95, 37.26, 37.61, 38.40, 39.07, 39.34 o 39.64° 2 θ como se representa en la FIGURA 1. En una modalidad específica, la Forma A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 10.55, 13.61, 17.20, 17.85, 18.04, 19.84, 22.90 o 24.36° 2 θ . En otra modalidad, la Forma A tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 10.55, 13.61, 17.20 o 19.84° 2 θ . En otra modalidad, la Forma A tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres, cuarenta y cuatro o cuarenta y cinco picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 8.

[00325] La Tabla 7 presenta un resumen de los datos cristalográficos de una determinación de estructura de un solo cristal. En una modalidad, la Forma A tiene un patrón de empacado de cristal sustancialmente como se muestra en la FIGURA 2. En una modalidad, la Forma A es una forma sólida que se cristaliza en el grupo de espacio P2(1)2(1)2(1). En una modalidad, la Forma A es un hidrato de canal no estequiométrico.

[00326] En una modalidad, la Forma A tiene una imagen SEM sustancialmente como se muestra en la FIGURA 3.

[00327] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma A que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 4. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 0.45% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 150°C cuando se calienta de aproximadamente 20°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde de alrededor de 0.1% a alrededor de 5%, por ejemplo, alrededor de 0.45% o alrededor de 3.3%, de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C.

[00328] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma A que tiene

un termograma DSC sustancialmente como se representa en la FIGURA 5 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00329] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma A que tiene un gráfico de isoterma DVS sustancialmente como se representa en la FIGURA 6.

[00330] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma A que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 7.

[00331] En incluso otra modalidad, la Forma A es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma A sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma A sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5% no menor que alrededor de 99% no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma B

[00332] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma B.

[00333] En una modalidad, la Forma B es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma B es cristalina. En una modalidad, la Forma B es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma B es una forma solvatada de acetona del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma B es una forma hemi-solvatada de acetona del Compuesto 1.

[00334] En ciertas modalidades, la Forma B proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación y experimentos de recristalización anti-solvente (véase *Tabla 1*, *Tabla 2* y *Tabla 3*). En ciertas modalidades, la Forma B se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo acetona, MEK, DCM, THF, THF/H₂O (alrededor de 1:1), y IPA con heptano como anti-solvente.

[00335] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, *por ejemplo*, la Forma B, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, mediante mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma B tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 10. En una modalidad, la Forma B tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.80, 10.30, 12.23, 14.62, 16.70, 17.29, 18.23, 18.59, 19.61, 20.19, 20.66, 20.94, 21.74, 23.03, 23.84, 24.32, 24.58, 25.88, 26.27, 26.86, 27.52, 28.35, 28.62, 29.63, 30.55, 30.87, 31.44, 32.12, 33.71, 33.95, 34.96, 35.94, 36.14, 36.56, 37.22 o 38.76° 2 θ como se representa en la FIGURA 10. En una modalidad específica, la Forma B tiene uno,

dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.80, 10.30, 14.62, 17.29, 18.23, 20.66, 21.74 o 30.55° 2 θ . En otra modalidad, la Forma B tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.80, 17.29, 18.23 o 21.74° 2 θ . En otra modalidad, la Forma B tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco o treinta y seis picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 9.

[00336] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 11. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 8.5% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 175°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 8.5% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C. En ciertas modalidades, la forma cristalina contiene equivalentes de 0.5 molar de solvente en la retícula de cristal que corresponde a aproximadamente 0.5 moles de acetona por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de acetona de un hemi-solvato de acetona del Compuesto 1 es de 8.3% por peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. En ciertas modalidades, la forma cristalina es un hemi-solvato de acetona del Compuesto 1.

[00337] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 12 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 147°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00338] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 12 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00339] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma B que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 13.

[00340] En incluso otra modalidad, la Forma B es sustancialmente pura. En

ciertas modalidades, la Forma B sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma B sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que
 5 alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma C

[00341] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma C.

10 **[00342]** En una modalidad, la Forma C es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma C es cristalina. En una modalidad, la Forma C es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma C es una forma solvatada de etanol del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma C es una forma hemi-solvatada de etanol del Compuesto 1.

15 **[00343]** En ciertas modalidades, la Forma C proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación, experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización anti-solvente (*véase Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3*). En ciertas modalidades, la Forma C se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo ACN, ACN/H₂O (alrededor de 1:1),
 20 EtOH, EtOH/H₂O (alrededor de 1:1), IP A, MEK, EtOH con MTBE como anti-solvente, EtOH con heptano como anti-solvente, EtOH con ACN como anti-solvente y IPA con heptano como anti-solvente.

[00344] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, *por ejemplo*, la Forma C, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*,
 25 por mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma C tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 14. En una modalidad, la Forma C tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.83, 10.21, 12.16, 14.66, 15.52, 16.50, 17.26, 17.61, 17.91, 18.18, 18.65, 19.67, 19.99, 20.46, 21.86, 23.32,
 30 23.78, 24.44, 25.65, 25.81, 26.28, 26.72, 27.46, 28.04, 28.30, 28.60, 29.56, 30.47, 30.70, 31.29, 31.77, 32.16, 32.94, 33.55, 34.00, 34.85, 35.14, 35.57, 35.90, 36.62, 37.76 o 38.93° 2 θ como se representa en la FIGURA 14. En una modalidad específica, la Forma C tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.83, 10.21,
 35 12.16, 17.26, 17.61, 18.18, 20.46 o 21.86° 2 θ . En otra modalidad, la Forma C tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.83, 10.21, 17.26 o 21.86° 2 θ . En otra modalidad, la Forma C

tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno o cuarenta y dos picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 10.

[00345] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 15. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 7.3% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 175°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 7.3% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C. En ciertas modalidades, la forma cristalina contiene equivalentes de 0.5 molar de solvente en la retícula de cristal que corresponde a aproximadamente 0.5 moles de etanol por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de etanol de un hemi-solvato de etanol del Compuesto 1 es de 6.7% por peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. En ciertas modalidades, la forma cristalina es un hemi-solvato de etanol del Compuesto 1.

[00346] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 16 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 143°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00347] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 16 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 224°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00348] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma C que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 17.

[00349] En incluso otra modalidad, la Forma C es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma C es sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma C sustancialmente pura no es menor que

alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

5

Forma D

[00350] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma D.

[00351] En una modalidad, la Forma D es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma D es cristalina. En una modalidad, la Forma D es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma D es una forma solvatada de metanol del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma D es una forma hemi-solvatado de metanol del Compuesto 1.

[00352] En ciertas modalidades, la Forma D proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación, experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización anti-solvente (véase *Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3*). En ciertas modalidades, la Forma D se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo MeOH y MeOH con MTBE como anti-solvente.

[00353] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, *por ejemplo*, la Forma D, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, por mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma D tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 18. En una modalidad, la Forma D tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 10.37, 12.85, 13.41, 15.68, 16.25, 17.02, 17.54, 17.73, 18.34, 19.52, 19.93, 20.78, 21.09, 21.54, 22.47, 23.11, 23.55, 23.92, 24.51, 24.99, 25.81, 26.47, 26.88, 27.33, 27.83, 28.19, 28.64, 30.08, 30.82, 31.20, 31.60, 32.02, 32.50, 33.58, 34.25, 35.39, 35.87, 36.55, 36.81, 37.06, 37.77 o 38.60° 2 θ como se representa en la FIGURA 18. En una modalidad específica, la Forma D tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 10.37, 13.41, 17.54, 17.73, 19.52, 21.54, 22.47 o 23.92° 2 θ . En otra modalidad, la Forma D tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 10.37, 13.41, 19.52 o 22.47° 2 θ . En otra modalidad, la Forma D tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y

cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 11.

[00354] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 19. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 4% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 160°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 4% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C. En ciertas modalidades, la forma cristalina contiene equivalentes de 0.5 molar de solvente en la retícula de cristal que corresponde a aproximadamente 0.5 moles de metanol por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de metanol de un hemi-solvato de metanol del Compuesto 1 es de 4.7% por peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. En ciertas modalidades, la forma cristalina es un hemi-solvato de metanol del Compuesto 1.

[00355] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 20 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 170°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00356] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 20 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00357] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma D que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 21.

[00358] En incluso otra modalidad, la Forma D es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma D sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma D sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma E

[00359] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma E.

[00360] En una modalidad, la Forma E es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma E es cristalina. En una modalidad, la Forma E es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma E es una forma solvatada de n-butanol del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma E es una forma hemi-solvatada de n-butanol del Compuesto 1.

[00361] En ciertas modalidades, la Forma E proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio y experimentos de evaporación (véase Tabla 1 y Tabla 2). En ciertas modalidades, la Forma E se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo n-butanol.

[00362] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, por ejemplo, la Forma E, es sustancialmente cristalina, como se indica, por ejemplo, por mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma E tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 22. En una modalidad, la Forma E tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 8.70, 9.92, 10.36, 11.97, 14.50, 15.51, 16.39, 17.29, 18.37, 19.55, 20.10, 21.81, 23.21, 23.45, 24.17, 24.61, 25.44, 25.83, 26.23, 26.45, 26.61, 27.64, 28.48, 29.19, 29.97, 30.39, 30.81, 31.36, 31.66, 32.62, 33.67, 34.75, 35.24, 35.96, 36.48, 37.20, 37.62, 38.93 o 39.20 ° 2 θ como se representa en la FIGURA 22. En una modalidad específica, la Forma E tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.92, 10.36, 11.97, 14.50, 17.29, 18.37, 20.10 o 21.81° 2 θ . En otra modalidad, la Forma E tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.92, 17.29, 18.37 o 21.81° 2 θ . En otra modalidad, la Forma E tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho o treinta y nueve picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 12.

[00363] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 23. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 10.3% de la masa total de la muestra

entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 175°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 10.3% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C. En ciertas modalidades, la forma cristalina contiene equivalentes de 0.5 molar de solvente en la retícula de cristal que corresponde a aproximadamente 0.5 moles de n-butanol por mol del Compuesto 1. EL contenido teórico de n-butanol de u hemi-solvato de n-butanol del Compuesto 1 es de 10.3% por peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. En ciertas modalidades, la forma cristalina es un hemi-solvato de n-butanol del Compuesto 1.

[00364] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 24 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 124°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00365] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 24 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 224°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00366] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma E que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 25.

[00367] En incluso otra modalidad, la Forma E es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma E sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma E sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma F

[00368] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma F.

[00369] En una modalidad, la Forma F es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma F es cristalina. En una modalidad, la Forma F es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma F es una forma solvatada de tolueno del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma F es una forma solvatada de tolueno 0.3 molar del Compuesto 1.

[00370] En ciertas modalidades, la Forma F proporcionada en la presente se

obtiene por experimentos de equilibrio (véase Tabla 1). En ciertas modalidades, la Forma F se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo tolueno.

[00371] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, *por ejemplo, la Forma F*, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo,*

5 *por* mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma F tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 26. En una modalidad, la Forma F tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 8.07, 9.21, 10.58, 10.88, 12.06, 14.56, 14.87, 16.28, 17.45, 17.79, 18.53, 19.65, 20.05, 20.85, 21.10, 23.72, 10 24.41, 25.11, 25.98, 26.61, 27.94, 29.25, 30.40, 32.00, 34.06, 35.72, 36.58 o 37.59° 2 θ como se representa en la FIGURA 26. En una modalidad específica, la Forma F tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 8.07, 9.21, 12.06, 17.45, 17.79, 18.53, 20.85 o 21.10° 2 θ . En otra modalidad, la Forma F tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 17.45, 18.53, 15 20.85 o 21.10° 2 θ . En otra modalidad, la Forma F tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete o veintiocho picos de difracción en polvo por rayos X 20 característicos como se establece en la Tabla 13.

[00372] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 27. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una 25 pérdida de masa total de aproximadamente 6.9% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 175°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 6.9% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C.

30 **[00373]** En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 28 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 113°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00374] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina 35 del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 28 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a

aproximadamente 300°C.

[00375] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma F que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 29. En una modalidad, el espectro ^1H NMR de la Forma F muestra que la Forma F contiene
5 alrededor de 0.3 equivalentes molares de tolueno. En ciertas modalidades, la Forma F es un solvato de tolueno con 0.3 equivalentes molares del Compuesto 1.

[00376] En incluso otra modalidad, la Forma F es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma F sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la
10 pureza de la Forma F sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma G

[00377] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma G.

[00378] En una modalidad, la Forma G es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma G es cristalina. En una modalidad, la Forma G es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma G es una forma
20 solvatada de EtOAc del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma G es una forma hemi-solvatada de EtOAc del Compuesto 1.

[00379] En ciertas modalidades, la Forma G proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación y experimentos de recristalización anti-solvente (*véase Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3*). En ciertas
25 modalidades, la Forma G se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo EtOAc.

[00380] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, *por ejemplo*, la Forma G, es sustancialmente cristalina, como se indica, *por ejemplo*, *por* mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma G
30 tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 30. En una modalidad, la Forma G tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 8.63, 9.51, 10.34, 12.14, 14.43, 16.44, 16.94, 17.33, 17.90, 18.58, 19.10, 20.09, 20.41, 20.80, 21.28, 22.66, 23.62, 24.33, 25.55, 25.65, 26.42, 26.89, 27.00, 27.78, 28.83, 29.86, 31.22, 31.77, 32.67, 33.90, 34.28, 35.04, 35.44, 36.24, 36.57, 37.59, 38.00 o 38.76° 2 θ como se
35 representa en la FIGURA 30. En una modalidad específica, la Forma G tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X

característicos en aproximadamente 9.51, 10.34, 16.94, 17.33, 17.90, 21.28, 28.83 o 31.22° 2 θ . En otra modalidad, la Forma G tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.51, 10.34, 17.90 o 21.28° 2 θ . En otra modalidad, la Forma G tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete o treinta y ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 14.

[00381] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 31. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 11.9% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 175°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 11.9% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C. En ciertas modalidades, la forma cristalina contiene equivalentes de 0.5 molar de solvente en la retícula de cristal que corresponde a aproximadamente 0.5 moles de EtOAc por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de EtOAc de un hemi-solvato de EtOAc del Compuesto 1 es 12.1% por peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. En ciertas modalidades, la forma cristalina es un hemi-solvato de EtOAc del Compuesto 1.

[00382] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 32 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 116°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00383] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 32 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 223°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00384] En una modalidad, se proporciona en la presente la Forma G que tiene un espectro ^1H NMR sustancialmente como se representa en la FIGURA 33. En una modalidad, el espectro ^1H NMR de la Forma G muestra que la Forma G contiene

alrededor de 0.5 equivalentes molares de EtOAc. En ciertas modalidades, la Forma G es un hemi-solvato de EtOAc del Compuesto 1.

[00385] En incluso otra modalidad, la Forma G es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma G sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma G sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma H

[00386] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma H.

[00387] En una modalidad, la Forma H es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma H es cristalina. En una modalidad, la Forma H es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma H es una forma solvatada de DMSO del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma H es una forma hemi-solvatada de DMSO del Compuesto 1.

[00388] En ciertas modalidades, la Forma H proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de equilibrio, experimentos de evaporación, experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización anti-solvente. En ciertas modalidades, la Forma H se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo DMSO.

[00389] En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para preparar la Forma H que comprende las etapas de 1) mezclar 2-cloro-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida con *ter*-butilamina y DMSO; 2) calentar a una temperatura (por ejemplo, de entre alrededor de 55 a alrededor de 80°C, tal como alrededor de 68 °C) durante un período de tiempo (por ejemplo, de alrededor de 40 horas a alrededor de 80 horas, tal como alrededor de 60 horas); 3) enfriar a temperatura ambiente; 4) agregar agua; y 5) recolectar sólidos y opcionalmente secar. En una modalidad, la temperatura es de entre alrededor de 55 a alrededor de 80°C, tal como alrededor de 68 °C. En una modalidad, el período de tiempo es de alrededor de 40 horas a alrededor de 80 horas, tal como alrededor de 60 horas. En otra modalidad, se agrega agua durante alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas, tal como alrededor de 2 horas.

[00390] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, por ejemplo, la Forma H, es sustancialmente cristalina, como se indica, por ejemplo, por mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma H

tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 34. En una modalidad, la Forma H tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 8.69, 9.74, 10.23, 12.17, 14.64, 15.38, 16.33, 17.22, 18.04, 18.55, 20.10, 20.62, 21.76, 23.10, 24.18, 25.65, 26.18, 26.78, 27.27, 27.83, 28.43, 29.50, 30.00, 30.54, 31.03, 32.07, 32.65, 33.41, 33.74, 34.86, 35.25, 35.77, 36.22, 36.62, 37.08, 37.59 o 38.78° 2 θ como se representa en la FIGURA 34. En una modalidad específica, la Forma H tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.74, 10.23, 14.64, 17.22, 18.04, 18.55, 21.76 o 24.18° 2 θ . En otra modalidad, la Forma H tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 9.74, 17.22, 18.04 o 21.76° 2 θ . En otra modalidad, la Forma H tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis o treinta y siete picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 15.

[00391] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termógrafo TGA que corresponde sustancialmente con el termograma TGA representativo como se representa en la FIGURA 35. En ciertas modalidades, la forma cristalina muestra un termograma TGA que comprende una pérdida de masa total de aproximadamente 11.2% de la masa total de la muestra entre aproximadamente 75°C y aproximadamente 175°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C. De este modo, en ciertas modalidades, la forma cristalina pierde alrededor de 11.2% de su masa total cuando se calienta de alrededor de temperatura ambiente a alrededor de 300°C. En ciertas modalidades, la forma cristalina contiene equivalentes de 0.5 molar de solvente en la retícula de cristal que corresponde a aproximadamente 0.5 moles de DMSO por mol del Compuesto 1. El contenido teórico de hemi-solvato de DMSO del Compuesto 1 es de 10.8% por peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. En ciertas modalidades, la forma cristalina es un hemi-solvato de DMSO del Compuesto 1.

[00392] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 36 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 160°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00393] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina

del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 36 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 222 °C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

5 **[00394]** En incluso otra modalidad, la Forma H es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, La Forma H sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de La Forma H sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%,
10 no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Forma I

15 **[00395]** En ciertas modalidades, se proporciona en la presente la Forma I.

[00396] En una modalidad, la Forma I es una forma sólida del Compuesto 1. En otra modalidad, la Forma I es cristalina. En una modalidad, la Forma I es una forma solvatada del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma I es una forma solvatada de sulfolano del Compuesto 1. En una modalidad, la Forma I es una forma solvatada de sulfolano 0.75 molar del Compuesto 1.
20

[00397] En ciertas modalidades, la Forma I proporcionada en la presente se obtiene por experimentos de recristalización por enfriamiento y experimentos de recristalización anti-solvente. En ciertas modalidades, la Forma I se obtiene a partir de ciertos sistemas de solvente incluyendo sulfolano y agua. En ciertas modalidades, la Forma I se obtiene a partir de una mezcla de solvente de sulfolano y agua (por ejemplo, alrededor de 1:1).
25

[00398] En ciertas modalidades, una forma sólida proporcionada en la presente, por ejemplo, la Forma I, es sustancialmente cristalina, como se indica, por *ejemplo*, por mediciones de difracción en polvo por rayos X. En una modalidad, la Forma I tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 38. En una modalidad, la Forma I tiene uno o más picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 7.94, 10.50, 10.80, 11.86, 13.54, 13.92, 14.79, 16.00, 17.26, 18.27, 18.82, 19.48, 19.78, 20.65, 21.31, 21.78, 22.83, 23.53, 24.12, 24.75, 25.66, 26.29, 27.71, 28.18, 28.73, 29.17, 30.01, 30.52, 31.18, 31.60, 31.85, 32.36, 32.93, 33.59, 34.20, 34.76, 35.42, 36.56 o 37.67° 2 θ
30 como se representa en la FIGURA 38. En una modalidad específica, la Forma I tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho picos de difracción en polvo por rayos

X característicos en aproximadamente 7.94, 10.50, 11.86, 16.00, 17.26, 18.27, 20.65 o 24.12° 2θ. En otra modalidad, la Forma I tiene uno, dos, tres, o cuatro picos de difracción en polvo por rayos X característicos en aproximadamente 7.94, 16.00, 18.27 o 20.65° 2θ. En otra modalidad, la Forma I tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho o treinta y nueve picos de difracción en polvo por rayos X característicos como se establece en la Tabla 16.

[00399] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 39 que comprende un evento endotérmico con un máximo en alrededor de 118 °C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00400] En una modalidad, se proporciona en la presente una forma cristalina del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 39 que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de alrededor de 213°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C.

[00401] En incluso otra modalidad, la Forma I es sustancialmente pura. En ciertas modalidades, la Forma I sustancialmente pura se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, sólido amorfo. En ciertas modalidades, la pureza de la Forma I sustancialmente pura no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

Sólido amorfo

[00402] En ciertas modalidades, se proporciona en la presente un sólido amorfo del Compuesto 1.

[00403] En ciertas modalidades, el sólido amorfo proporcionada en la presente se obtiene por tratamiento térmico de la Forma A. En ciertas modalidades, el proceso de tratamiento térmico comprende: (1) equilibrar la temperatura de la Forma A a una temperatura particular (*por ejemplo*, alrededor de 25°C); (2) calentar a una primera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 235°C) a una primera velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 10°C por minuto); (3) mantener isotérmicamente durante un primer período de tiempo (*por ejemplo*, alrededor de 2 minutos); (4) enfriar a una segunda

temperatura (*por ejemplo*, alrededor de -10°C) a una segunda velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 30°C por minuto); (5) modular la temperatura a una tercera velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 0.64°C cada 40 segundos); (6) mantener isotérmicamente durante un segundo período de tiempo (*por ejemplo*, alrededor de 5 minutos); (7) calentar a una tercera temperatura (*por ejemplo*, alrededor de 213°C) a una cuarta velocidad (*por ejemplo*, alrededor de 3°C por minuto); y (8) recolectar el sólido que resulte.

[00404] En una modalidad, el sólido amorfo tiene un espectro de difracción en polvo por rayos X sustancialmente como se muestra en la FIGURA 41.

[00405] En una modalidad, se proporciona en la presente un sólido amorfo del Compuesto 1 que tiene un termograma DSC como se representa en la FIGURA 42 que comprende una temperatura de transición vítrea de 106.6°C cuando se calienta de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C .

[00406] En incluso otra modalidad, el sólido amorfo del Compuesto 1 es sustancialmente puro. En ciertas modalidades, el sólido amorfo sustancialmente puro del Compuesto 1 se encuentra sustancialmente libre de otras formas sólidas, *por ejemplo*, la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, y Forma I. En ciertas modalidades, la pureza del sólido amorfo sustancialmente puro no es menor que alrededor de 95%, no menor que alrededor de 96%, no menor que alrededor de 97%, no menor que alrededor de 98%, no menor que alrededor de 98.5%, no menor que alrededor de 99%, no menor que alrededor de 99.5%, o no menor que alrededor de 99.8%.

MÉTODOS DE USO

[00407] Las formas sólidas del Compuesto 1 tienen utilidad como farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar padecimientos en animales o humanos. Además, las formas sólidas del Compuesto 1 son activas contra proteínas cinasas, en particular JNK1 y/o JNK2. En consecuencia, se proporcionan en la presente muchos usos de las formas sólidas del Compuesto 1, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades establecidas a continuación. Los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de una cantidad efectiva de una o más formas sólidas del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

[00408] En un aspecto se proporcionan en la presente métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa la cinasa, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. En una modalidad, la cinasa es JNK1, JNK2, o mutantes o isoformas de los mismos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, la forma sólida del Compuesto A es la

Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, la Forma I, el sólido amorfo o una mezcla de los mismos. En un aspecto adicional, se proporcionan en la presente las formas sólidas del Compuesto 1 para su uso en tales métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa la cinasa.

5 **[00409]** En otro aspecto se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados a partir de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. En
10 algunas de tales modalidades, el lupus es lupus eritematoso (tal como lupus eritematoso discoide, o lupus eritematoso cutáneo) o lupus sistémico. En un aspecto adicional, se proporcionan en la presente las formas sólidas del Compuesto 1 para su uso en tales métodos para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados a partir de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía
15 de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus.

[00410] En otro aspecto se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, y fibrosis hepática coincidente con
20 ingestión de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (*por ejemplo*, infección viral tal como VHC), con trasplante de hígado, o con lesión hepática inducida por fármaco (*por ejemplo*, toxicidad por acetaminofén), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. En algunos de tales aspectos, se proporcionan en
25 la presente métodos para tratar o prevenir diabetes o síndrome metabólico que lleva un trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, y hepatitis, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. En un aspecto
30 adicional, se proporcionan en la presente las formas sólidas del Compuesto 1 para su uso en tales métodos.

[00411] En otro aspecto se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir padecimientos que pueden tratarse o prevenirse por inhibición de JNK1 y/o JNK2, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una
35 cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1. Los ejemplos de tales padecimientos incluyen artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis

quística; enfermedad de intestino inflamatorio; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerativa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes Tipo II; obesidad; aterosclerosis; restenosis después de angioplastia; hipertrofia ventricular izquierda; infarto al miocardio; aneurisma; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo a trasplante de órgano agudo o crónico; conservación del órgano por trasplante; falla del órgano o pérdida de extremidad (por ejemplo, incluida pero no limitada a, lo que resulte de lesión por isquemia-reperfusión, trauma, lesión corporal grave, accidente automovilístico, lesión por compresión o falla de trasplante); enfermedad de huésped contra injerto; choque por endotoxinas; falla de múltiples órganos; psoriasis; quemaduras por exposición al fuego, químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; padecimientos isquémicos asociados con cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente de vehículo, herida por arma de fuego o aplastamiento de extremidad); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bactericida o viral; caquexia; enfermedades proliferativas y angiogénicas; tumor sólido; y cánceres de una variedad de tejidos tales como de colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cérvix, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o uterino. En un aspecto adicional, se proporcionan en la presente las formas sólidas del Compuesto 1 para su uso en tales métodos. Generalmente, todos los compuestos de la presente invención se pretenden para su uso en un método de tratamiento de todas las enfermedades descritas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

[00412] Las formas sólidas del Compuesto 1 pueden administrarse a un sujeto de forma oral, tópica o parenteral en la forma convencional de las preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, tabletas, gránulos, polvo, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aspersiones, soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse por métodos comúnmente empleados utilizando aditivos orgánicos o inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (*por ejemplo*, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (*por ejemplo*, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (*por ejemplo*, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida,

bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (*por ejemplo*, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente saborizante (*por ejemplo*, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo naranja), un conservador (*por ejemplo*, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (*por ejemplo*, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (*por ejemplo*, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (*por ejemplo*, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (*por ejemplo*, agua), y cera base (*por ejemplo*, mantequilla de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol). La cantidad efectiva de las formas sólidas del Compuesto 1 en la composición farmacéutica puede ser a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, alrededor de 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para su administración oral y parenteral.

[00413] La dosis de una forma sólida del Compuesto 1 que va a administrarse a un sujeto es bastante y ampliamente variable y puede estar sujeto al juicio de un profesional del cuidado de la salud. En general, las formas sólidas del Compuesto 1 pueden administrarse de una a cuatro veces al día de alrededor de 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior puede hacerse variar de forma apropiada dependiendo de la edad, peso corporal y padecimiento médico del sujeto y el tipo de administración. En una modalidad, la dosis es alrededor de 0.01 mg/kg de peso corporal de un sujeto a alrededor de 5 mg/kg de peso corporal de un sujeto, alrededor de 0.05 mg/kg de peso corporal de un sujeto a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal de un sujeto, alrededor de 0.1 mg/kg de peso corporal de un sujeto a alrededor de 0.75 mg/kg de peso corporal de un sujeto o alrededor de 0.25 mg/kg de peso corporal de un sujeto a alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal de un sujeto. En una modalidad, se proporciona una dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad de la forma sólida del Compuesto 1 administrado dependerá de tales factores como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración. En una modalidad, la aplicación de una concentración tópica proporciona exposiciones o concentraciones intracelulares de alrededor de 0.01 - 10 μ M.

[00414] En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 0.375 mg/día a alrededor de 750 mg/día, alrededor de 0.75 mg/día a alrededor de 375 mg/día, alrededor de 3.75 mg/día a alrededor de 75 mg/día, alrededor de 7.5 mg/día a alrededor de 55 mg/día o alrededor de 18

mg/día a alrededor de 37 mg/día de una forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

5 **[00415]** En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 1 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 100 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 400 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 600 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 400 mg/día a alrededor de 800 mg/día, alrededor de 60 mg/día a alrededor de 720 mg/día, alrededor de 240 mg/día a alrededor de 720 mg/día o alrededor de 600 mg/día a alrededor de 800 mg/día de una forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo. En una modalidad particular, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de una forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

15 **[00416]** En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 10 mg/día a alrededor de 720 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 480 mg/día, alrededor de 60 mg/día a alrededor de 720 mg/día o alrededor de 240 mg/día a alrededor de 720 mg/día de una forma sólida del Compuesto 1 a un sujeto en necesidad del mismo.

20 **[00417]** En otra modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre alrededor de 10 mg y 100 mg, alrededor de 1 mg y 200 mg, alrededor de 35 mg y alrededor de 1400 mg, alrededor de 125 mg y alrededor de 1000 mg, alrededor de 250 mg y alrededor de 1000 mg, o alrededor de 500 mg y alrededor de 1000 mg de una forma sólida del Compuesto 1.

[00418] En una modalidad particular, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden alrededor de 100 mg o 400 mg de una forma sólida del Compuesto 1.

30 **[00419]** En otra modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden alrededor de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 100 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 240 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 480 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 720 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de una forma sólida del Compuesto 1.

35 **[00420]** En otra modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones de dosificación unitaria que comprenden alrededor de 10 mg, 30 mg o 100 mg de una forma sólida del Compuesto 1.

[00421] Una forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse una vez, dos,

tres, cuatro o más veces al día. En una modalidad particular, se administran dosis de 600 mg o menos como una dosis una vez al día y se administran dosis de más de 600 mg dos veces al día en una cantidad igual a una mitad de la dosis diaria total. En una modalidad, una forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse una vez al día durante 14 días.

[00422] Una forma sólida del Compuesto 1 puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una modalidad, cuando se administra de forma oral, una forma sólida del Compuesto 1 se administra con un alimento y agua. En otra modalidad, la forma sólida del Compuesto 1 se distribuye en agua o jugo (*por ejemplo*, jugo de manzana o jugo de naranja) y se administra de forma oral como una suspensión.

[00423] La forma sólida del Compuesto 1 también puede administrarse de forma intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosal, por inhalación, o tópica en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional del cuidado de la salud, y puede depender en parte del sitio del padecimiento médico.

[00424] En una modalidad, se proporcionan en la presente cápsulas que contienen una forma sólida del Compuesto 1 sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

[00425] En otra modalidad, se proporcionan en la presente composiciones que comprenden una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente, o una mezcla de los mismos. En una modalidad, la composición es una composición farmacéutica.

[00426] Las composiciones pueden encontrarse en forma de tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, lo cual puede ser una tableta o cápsula sencilla o volumen conveniente de un líquido. En una modalidad, se preparan las soluciones a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse al mezclar una forma sólida del Compuesto 1 con un portador o diluyente adecuado y rellenar con la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes usuales incluyen,

pero no se limitan a, sustancias en polvo inerte tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de granos y polvos comestibles similares.

5 **[00427]** Las tabletas pueden prepararse por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco. Sus formulaciones incorporan usualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegradores así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato de calcio o sulfato, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y
10 azúcar en polvo. También son útiles derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de tableta típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes gomas naturales y sintéticas, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

15 **[00428]** Un lubricante puede ser necesario en una formulación de tableta para evitar que la tableta y los punzones se peguen en el colorante. También puede elegirse el lubricante de tales sólidos lubricantes como talco, estearato de calcio y magnesio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegradores de tableta son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper la tableta
20 y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginatos y gomas. Más en particular, pueden utilizarse almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítrico y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse con azúcar
25 como un sabor y sellador, o con agentes protectores de formación de película para formar las propiedades de disolución de la tableta. Las composiciones también pueden formularse como tabletas masticables, por ejemplo, al utilizar sustancias tales como manitol en la formulación.

[00429] Cuando se desee administrar una forma sólida del Compuesto 1 como
30 un supositorio, pueden utilizarse bases típicas. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, que puede modificarse por adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión por adición de ceras. Las bases de supositorio miscibles en agua comprenden en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares que son de uso amplio.

35 **[00430]** En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma A, incluyendo sustancialmente la Forma A pura.

[00431] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma B, incluyendo sustancialmente la Forma B pura.

[00432] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma C, incluyendo sustancialmente la Forma C pura.

[00433] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma D, incluyendo sustancialmente la Forma D pura.

[00434] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma E, incluyendo sustancialmente la Forma E pura.

[00435] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma F, incluyendo sustancialmente la Forma F pura.

[00436] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma G, incluyendo sustancialmente la Forma G pura.

[00437] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma H, incluyendo sustancialmente la Forma H pura.

[00438] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden la Forma I, incluyendo sustancialmente la Forma I pura.

[00439] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden el sólido amorfo, incluyendo el sólido amorfo sustancialmente puro.

[00440] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden una mezcla de una o más formas sólidas del Compuesto 1, incluyendo la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E, la Forma F, la Forma G, la Forma H, la Forma I y el sólido amorfo, en donde es posible cada combinación posible de las formas sólidas del Compuesto 1.

EJEMPLOS

[00441] Los siguientes Ejemplos se presentan a manera de ilustración, no de limitación. Las siguientes abreviaturas se utilizan en las descripciones y ejemplos:

ACN: Acetonitrilo

	Am:	Amorfo
	AmPhos:	p-Dimetilaminofenildibutylfosfina
	API:	Ingrediente Farmacéutico Activo
	Boc:	ter-butoxicarbonilo
5	n-BuOH:	n-Butanol
	dba:	Dibencilidenacetona
	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM:	Diclorometano
	DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina
10	DM Ac:	N,N-dimetilacetamida
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	DMSO:	Dimetilsulfóxido
	DSC:	Calorimetría por barrido diferencial
	DVS:	Absorción dinámica de vapor
15	EDTA:	Tetraacetato de etilendiamina
	ESI:	Ionización por aspersión de electrones
	EtOAc:	Acetato de etilo
	EtOH:	Etanol
	FTIR:	Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier
20	HPLC:	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
	IPA:	2-propanol
	IPAc:	Acetato de isopropilo
	LCMS:	Cromatografía Líquida con Espectroscopia de Masas
	MEK:	Metil etil cetona
25	MeOH:	Metanol
	2-MeTHF:	2-metil tetrahidrofurano
	mp:	Punto de fusión
	MS:	Espectrometría de masas
	MTBE:	ter-butil metil éter
30	NBS:	N-bromosuccinimida
	NMP:	N-metil-2-pirrolidona
	NMR:	Resonancia magnética nuclear
	RH:	Humedad Relativa
	RT:	Temperatura ambiente
35	Rx	Recristalización
	S:	Solvente
	SDTA:	Análisis Térmico Diferencial Simple

SM: Material de partida

S-SegPhos (S)-(-)-5,5-Bis(difenilfosfino)-4,4-bi-1,3-benzodioxol

TA: Análisis Térmico

Tf: Triflate o trifluorometansulfonilo

5 TFA: Ácido trifluoroacético

TFE: 2,2,2-trifluoroetanol

TGA: Análisis Termogravimétrico

TGA-MS/TG-MS: Análisis Termogravimétrico acoplado con Espectroscopia de Masas

10 THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía de capa fina

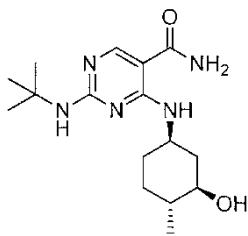
XRPD: Difracción en Polvo por Rayos X

EJEMPLOS SINTÉTICOS

15 **[00442]** Los siguientes ejemplos no limitantes muestran métodos para la preparación del Compuesto 1. Se utilizó ACD/NAME (Advanced Chemistry Development, Inc., Ontario, Canadá) para generar nombres para las estructuras químicas y Chemdraw (Cambridgesoft, Perkin Elmer, Waltham, MA) dibujó las estructuras químicas.

20

Ejemplo 1: 2-(ter-butilamino)-4-[[[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]pirimidin-5-carboxamida



[00443] 2-cloro-4-[[[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]pirimidin-

5-carboxamida: Se agregó a un reactor clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (16.0 kg), 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida (19.0 kg), K₂CO₃ (14.9 kg) y THF (160 L) a 25°C. El lote se enfrió a 0°C, y se agregó agua (160 L). El lote se agitó durante una hora adicional a 0°C, se calentó a 25°C y se mantuvo durante 16 h. Se agregó agua (288 L) al lote mientras que se mantuvo el lote a 25°C, y el lote se enfrió a 15°C y se agitó por 4 h adicionales. El lote se filtró, se lavó dos veces con agua (2X80 L), y se secó en un horno de vacío a 40°C con purga de nitrógeno durante 24 h para dar 2-cloro-4-[[[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino]pirimidin-5-carboxamida como un polvo blanco (23.3 kg, 86% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.93 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.97- 1.29 (m,4H),

30

1.63- 1.68 (m, 1H), 1.75- 1.88 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 9.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

[00444] 2-(ter-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-

5 **metilciclohexil]amino}pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 1):** Se cargó en un reactor 2-cloro-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidin-5-carboxamida (41 kg), t-butilamina (105.3 kg) y DMSO (205 L). El lote se calentó a 68 °C bajo 10 psig de presión de nitrógeno, se mantuvo durante 80 h, y se enfrió a 25°C. El lote se filtró a través de un filtro en línea de 0.45 µm en un segundo reactor. El lote
10 se calentó a 60°C, y agua (205 L) se cargó a través de un filtro en línea de 0.45 µm. El lote se sembró con el Compuesto 1 micronizado (820 g) se agitó a 60°C durante una hora, y se cargó agua (615 L) al lote a través de un filtro en línea de 0.45 µm durante 3 h a 60°C. El lote se agitó durante 1 h a 60°C, se enfrió a 25°C durante 6 h, se filtró y lavó con agua (410 mL), el cual se filtró a través de un filtro en línea de 0.45
15 µm. Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 40°C con purga de nitrógeno durante más de 72 h para dar 2-(ter-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidin-5-carboxamida como la Forma A y un sólido blanco (43.5 kg, 94% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.95 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.97-1.28 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.60- 1.75 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.06-2.26 (m, 1H),
20 2.86-3.07 (m, 1H), 3.74-4.01 (m, 1H), 4.59 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 7.03 (br. s., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

[00445] Recristalización de 2-(ter-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 1): Se cargó en un reactor 2-(ter-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidin-5-

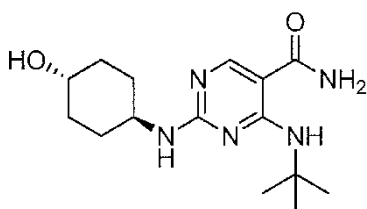
25 carboxamida (30 g), 2-propanol (203 mL) y agua (67.5 mL). El lote se calentó a 35°C y se filtró a través de un filtro en línea de 0.45 µm a 35°C en un segundo reactor. El primer reactor y líneas de transferencia se enjuagaron con una mezcla de 2-propanol (33.75 mL) y agua (11.25 mL) que se filtraron a través de filtro de 0.45 µm. El lote se calentó a 70°C, y se cargó agua (360 mL) a través de un filtro en línea de 0.45 µm al
30 lote para mantener una temperatura de lote de 70°C. El lote se enfrió a 60°C, se sembró con una suspensión del Compuesto 1 (0.9 g) en una mezcla de 2-propanol:agua (9 mL; 1:9 v/v) a 60°C. El lote se agitó a 60°C durante 30 min, se enfrió a 0°C, se agitó a 0°C durante 14 h, se filtró y lavó con una mezcla de 2-propanol:agua (60 mL; 1:9 v/v 60 mL) mediante un filtro en línea de 0.45 µm. El lote
35 se secó en un horno al vacío a 40°C con purga de nitrógeno durante 72 h para dar 2-(ter-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil]amino}pirimidin-5-carboxamida como la Forma A y un sólido blanco (26 g, 85% de rendimiento). ¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 0.95 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.97- 1.28 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.60- 1.75 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.06-2.26 (m, 1H), 2.86-3.07 (m, 1H), 3.74-4.01 (m, 1H), 4.59 (d, $J= 5.7$ Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 7.03 (br. S., 1H), 7.57 (br. s., 1H), 8.36 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

5

Ejemplo 2: 4-(*ter*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida

[00446] 4-(*ter*-butilamino)-2-cloropirimidin-5-carboxamida: Una mezcla de



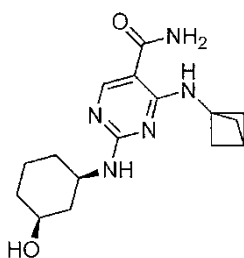
2,4-dicloro- pirimidin-5-carboxamida (10.0 g), DIPEA (11 mL) en NMP (30 mL) se agitó a 25°C. Se cargó *ter*-butilamina (6.6 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla a 25°C. La mezcla se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró, lavó con agua (50 mL) y se secó en un horno al vacío a 40°C con una purga de nitrógeno durante 24 h para dar 4-(*ter*-butilamino)-2-cloropirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco (8.7g, 84%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 1.42 (s, 9H).

[00447] 4-(*ter*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida: una mezcla de 4-(*ter*-butilamino)-2-cloropirimidin-5-carboxamida (0.5 g), clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (0.40 g), Na_2CO_3 (0.28 g) en NMP (3.5 mL) se calentó a 85°C y se mantuvo durante 6 h. La mezcla se enfrió a 35°C, y se agregó agua (10 mL). Después de 30 minutos, el lote se enfrió a 25°C y se mantuvo durante 1 h. La suspensión se filtró, lavó con agua (2.5 mL) y secó en un horno al vacío a 40°C con una purga de nitrógeno durante 24 h para dar 4-(*ter*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco (0.6 g, 89%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.17 (amplios, 1 H), 8.32 (s, 1H), 7.01 (amplios, 1H), 4.52 (d, $J - 4.5$ Hz, 1H), 3.70-3.25 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.16 (m, 4H).

[00448] Recristalización de 4-(*ter*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida: una mezcla de 4-(*ter*-butilamino)-2-((*trans*-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida (0.2 g) en etanol (1.0 mL) se calentó a 60°C y se mantuvo durante 30 minutos. Se cargó agua (4 mL) durante 1 h. La mezcla se enfrió a 25°C durante 1 h y se mantuvo durante 1 h. La suspensión se filtró, lavó con agua (4 mL), y secó en un horno al vacío a 40°C con una purga de nitrógeno durante 24 h para dar 4-(*ter*-butilamino)-2-((*trans*-4-

hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida (0.18 g, 90% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.17 (amplios, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.01 (amplios, 1H), 4.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.70-3.25 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.16 (m, 4H).

5 Ejemplo 3: **4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida**



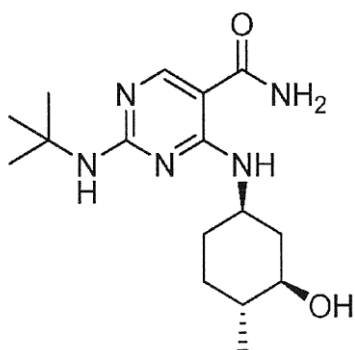
[00449] 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-cloropirimidin-5-carboxamida:

una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidin-5-carboxamida (2 g), clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1.18 g), bicarbonato de sodio (1.75 g), y NMP (10 mL) se agitó a 25°C durante 24 h. Se cargó agua (10 mL) manteniendo la temperatura de reacción menor que 30°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La suspensión se filtró y lavó con NMP:agua (1:1 10 mL), después con agua (2 x 10 mL), y secó en un horno al vacío a 40°C con barrido de nitrógeno para dar 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-cloropirimidin-5-carboxamida como un sólido blanco (1.97 g, 83% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.14 (s, 6H), 2.51-2.53 (m, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).

[00450] 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-

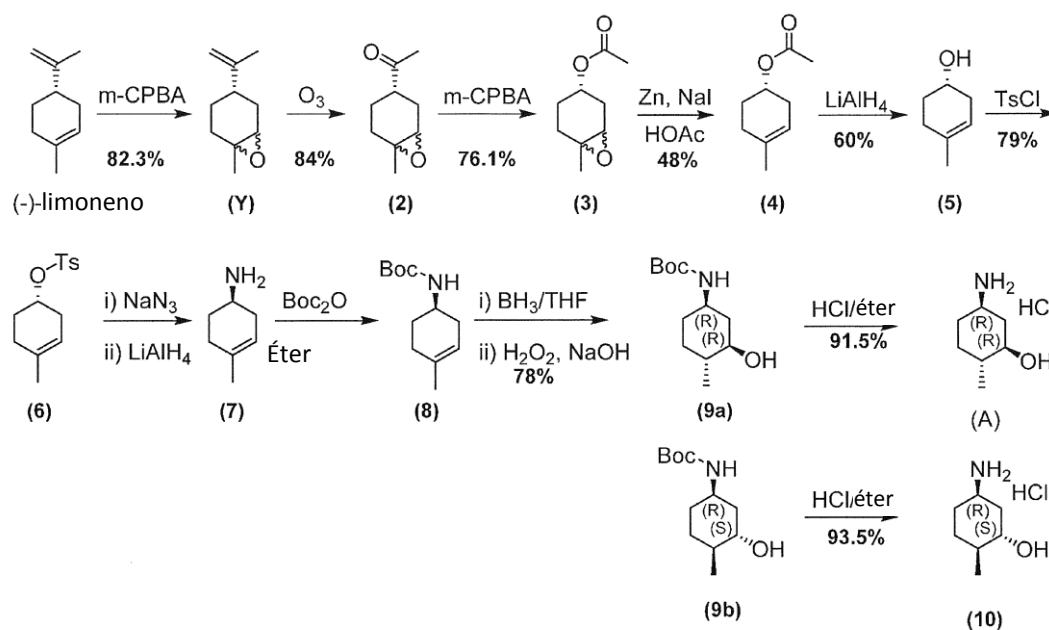
hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida: una mezcla de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-cloropirimidin-5-carboxamida (44 g), (1S,3R)-3-aminociclohexanol (27.6 g), carbonato de potasio (38.2 g) y DMSO (300 mL) se calentó a 85°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua (2L) y una mezcla de THF y EtOAc (1:1, 2 L). La fase acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (2L). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el producto sin procesar como una espuma púrpura que se trituroó con acetonitrilo caliente (1L). Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se filtró y lavó con acetonitrilo (200mL). Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 50°C para dar 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanquecino (4 g, 79% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.91-1.31 (m, 4H), 1.60-1.89 (m, 3H), 2.01-2.20 (m, 7H), 3.34 (s, 1H), 3.37-3.52 (m, 1H), 3.58-3.85 (m, 1H), 4.65 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), [9.23 (s, 0.14 H)], 9.41 (s, 0.86 H).

Ejemplo 4: 2-(*ter*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida



[00451] Una mezcla de 2-cloro-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (4 g), *ter*-butilamina (14 mL) y DMSO (20 mL) se calentó a 68°C y se mantuvo durante 60 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (20 X vol, 80 mL) durante 2 horas. La suspensión se agitó durante 2 horas y el producto sin procesar se recolectó como el hemi-solvato de DMSO de 2-(*ter*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida (Forma H) por filtración por succión.

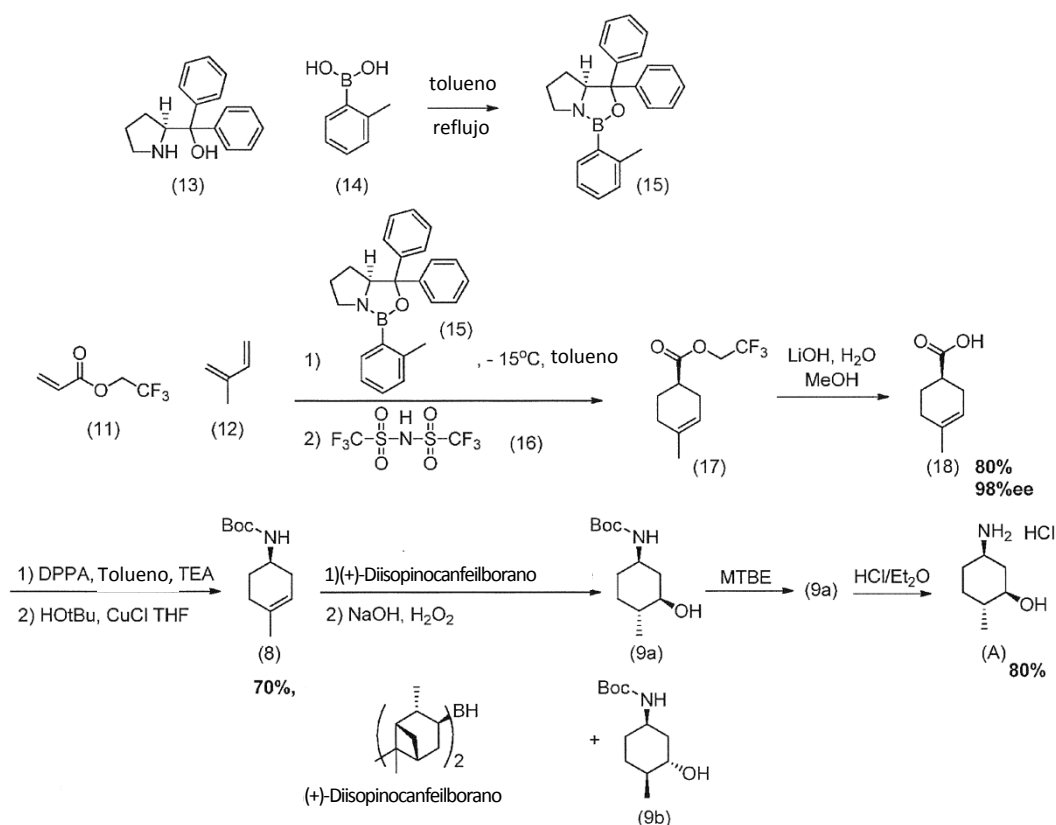
Ejemplo 5: Ruta 1 para la síntesis de (1*R*,2*R*,5*R*)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



[00452] La Ruta 1 se ha utilizado para elaborar (1*R*,2*R*,5*R*)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de Limoneno. La epoxidación de (-)-Limoneno con *m*-CPBA produjo el compuesto (Y). La escisión del doble enlace en el compuesto (Y) con O₃, seguida por la oxidación de Baeyer-Villiger proporcionó el compuesto (3). El epóxido del Compuesto (3) se convirtió de Nuevo al alqueno (4). La hidrólisis reductora del grupo acetilo en el compuesto (4) proporcionó el alcohol

(5). El centro quiral del Compuesto (5) se invirtió por una secuencia de tosilación, adición de azida, y reducción, para dar el compuesto (7). La protección del Compuesto (7) con Boc_2O produjo el compuesto (8). El grupo hidroxilo trans se instaló por hidroboración/oxidación del Compuesto (8) para dar una mezcla 1:1 de diastereoisómeros del Compuesto (9a) y (9b). Los diastereoisómeros se separaron por SFC quiral para dar el compuesto (9a). La desprotección del Compuesto (9a) con ácido, tal como HCl, proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

Ejemplo 6: Ruta 2 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



[00453] La Ruta 2 se utilizó para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de isopreno. La Ruta 2 comparte un compuesto (8) intermediario común como en la Ruta 1. La reacción asimétrica de Diels-Alder del isopreno (12) y éster (11) en presencia de los catalizadores (15) y (16) proporcionó el compuesto (17) en >98% ee. El catalizador (15) se formó a partir de la reacción del Compuesto (13) y compuesto (14). La hidrólisis del Compuesto (17) con una base, tal como LiOH o NaOH, produjo el ácido (18). La redistribución de Curtius de (18) con difenilfosforilazida (DPPA), seguida de la adición de t-butanol llevó al compuesto (8) con retención de estereoquímica. El grupo hidroxilo trans se instaló por hidroboración/oxidación del Compuesto (8) para dar una mezcla de

diastereoisómeros del Compuesto (9a) y (9b). Cuando (+)-diisopinocanfenilborano, el cual se prepara a partir de (-)-alfa-pineno y sulfuro de borano-metilo, se utilizó como un agente de hidroboración, se obtuvo una relación de 5-8:1 de los Compuestos 9a y 9b. Los diastereoisómeros se separaron por 5 recristalización con MTBE para dar el compuesto 9a. La desprotección del Compuesto 9a con ácido proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A). La pureza enantiomérica puede purificarse aún más al recristalizar en 2-propanol.

[00454] Diversas condiciones de reacción afectaron la selectividad 10 enantiomérica durante la formación del Compuesto (17):

[00455] Carga de triflimida (16): La carga de triflimida (16) debe ser menor que la carga de catalizador (15). Como se muestra en la siguiente tabla, la enantio- 15 selectividad y conversión fue alta con catalizador (15) en exceso en relación con triflimida (16), tal como 0.3 eq:0.2 eq, 0.24 eq:0.20 eq, y 0.24 eq:0.15 eq respectivamente. Sin embargo, solo se cargan 0.05 eq de triflimida para las reacciones completadas en lo anterior que resultan en el compuesto (17) en diversos % ee. Mientras que la cantidad total de triflimida (16) fue menor que la del catalizador (15) como en la columna 1 y 2, no se observó la erosión de ee. Mientras que la 20 cantidad total de triflimida (16) fue mayor que el catalizador (15) como en las columnas 3 y 4, el ee del Compuesto (17) se redujo a 50% a la hora y después a 0% después de 2.5 h. Mientras que la cantidad de catalizador (15), (0.18 eq) fue menor que triflimida (16) (0.20 eq) al comienzo de la reacción, el compuesto (17) tuvo 50% ee en el punto de tiempo de 1 h, y se racemizó completamente después de 16 h. (columna 5).

Compuesto (15)	0.24 eq	0.30 eq	0.24 eq	0.24 eq	0.18 eq
triflimida (16)	0.15 eq	0.20 eq	0.20 eq	0.20 eq	0.20 eq
aditivo	n/a	n/a	3% prolinol (13)	5% ácido borónico (14)	n/a
conversión (%e.e.)	100 (98%)	100 (98%)	100 (98%)	100 (98%)	100 (0%)
Triflimida (16) agregada	0.05 eq	0.05 eq	0.05 eq	0.05 eq	
%e.e., 1 h 0°C	98%	98%	50%	50%	
%e.e., 2.5 h rt	98%	98%	0%	0%	

[00456] Carga catalítica: La carga de catalizador (15) se encontró entre 5-20% 25 moles. Cuando se preformó la reacción a -20°C, el compuesto (17) tuvo 99% ee independiente de la carga de catalizador.

Catalizador (15) (% de moles)	Tiempo de reacción (h)	Conversión (%)	Producción de la solución (%)	% ee del Compuesto (17)
20	9	98	83	99
10	18	97	84	99
5	24	94	82	99

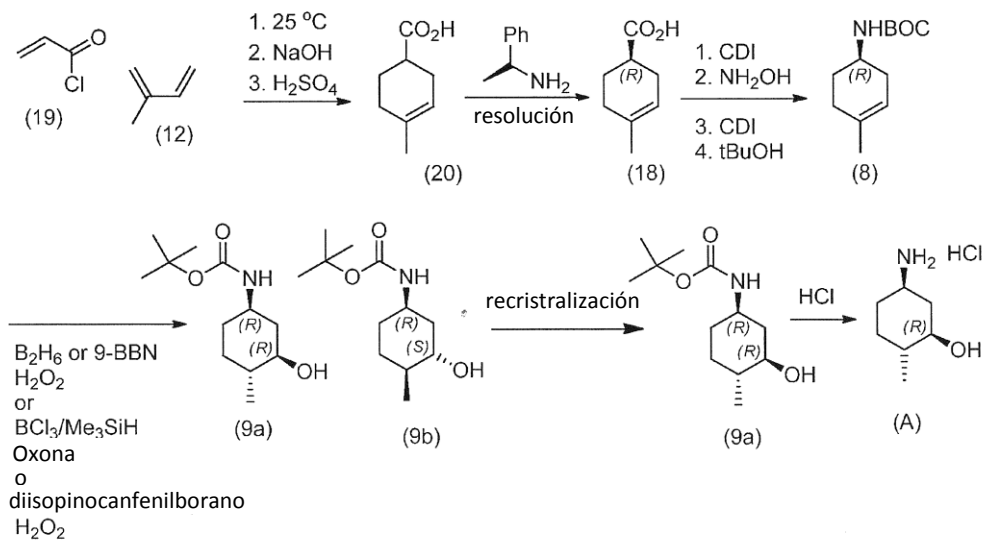
[00457] Temperatura de reacción: Una temperatura de reacción mayor llevó a una enantio-selectividad menor. Se prefiere que la reacción corra debajo de -20 - 0°C para obtener el % ee > 98%.

Temperatura de reacción	% ee del Compuesto (17)
-20°C	99
0°C	98
20°C	97

5

Ejemplo 7: Ruta 3 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl

[00458]



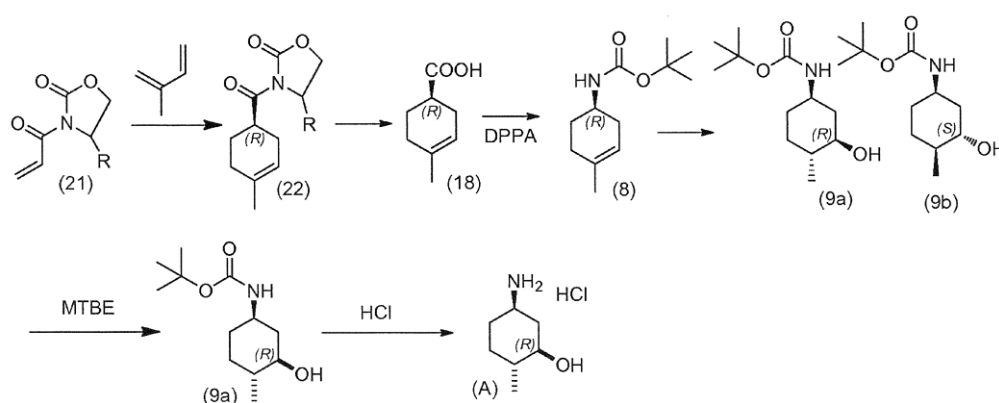
10

15

La Ruta 3 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de isopreno. La reacción de Diels-Alder de isopreno y cloruro de acilo (19) dio el compuesto (20) racémico. La resolución del Compuesto (20) con una amina quiral, tal como (S)- o (R)-feniletanamina, produjo el ácido (18) enantioméricamente enriquecido. Después del procedimiento de la Ruta 2, la redistribución de Curtis de (18) llevó al compuesto (8) con retención de la estereoquímica. Pueden utilizarse otros reactivos diferentes que difenilfosforilazida, tales como CDI/NH₂OH/tBuOH en la reacción de redistribución de Curtis. El grupo hidroxilo trans se instaló por hidroboración/oxidación del Compuesto (8) para dar una mezcla de diastereoisómeros del Compuesto (9a) y (9b). Cuando se utiliza

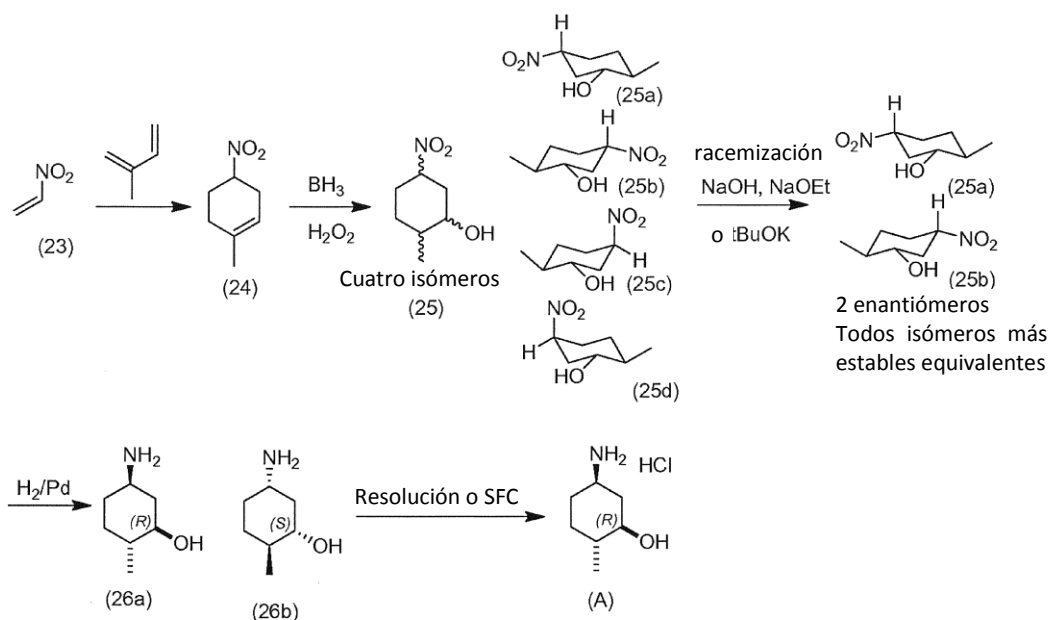
diisopinocanfenilborano como agente de hidroboración, se obtiene una relación de ~5-8:1 del Compuesto (9a) y (9b). Los diastereoisómeros se separaron por recristalización con MTBE para dar el compuesto (9a). La desprotección del Compuesto (9a) con ácido, tal como HCl, proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

Ejemplo 8: Ruta 4 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



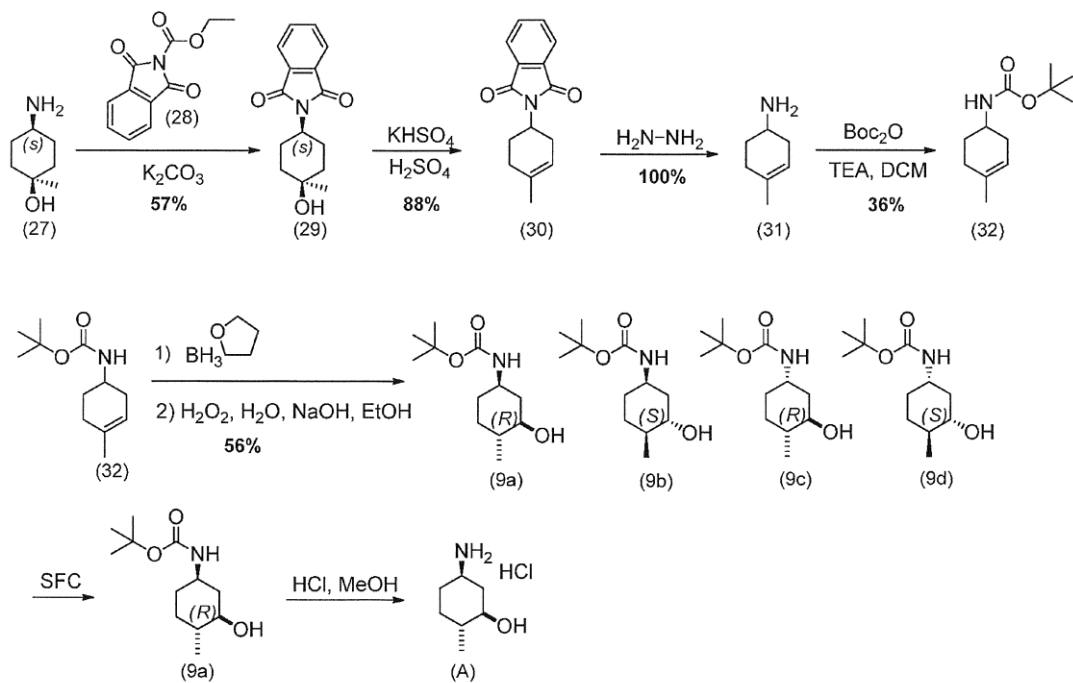
[00459] La Ruta 4 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de isopreno. La reacción de Diels-Alder del compuesto (21) quiral ($R = iPr, CH_2Ph$) e isopreno dio el compuesto (22). La hidrólisis del Compuesto (22) dio el compuesto (18) intermedio. La redistribución de Curtius de (18) dio (8) como en la Ruta 2. El grupo hidroxilo trans se instaló por hidroboración/oxidación del Compuesto (8) para dar una mezcla de diastereoisómeros del Compuesto (9a) y (9b). Cuando se utilizó (+)-diisopinocanfenilborano como agente de hidroboración, se obtuvo una relación de ~5-8:1 del Compuesto (9a) y (9b). Los diastereoisómeros se separaron por recristalización con MTBE para dar el compuesto (9a). La desprotección del Compuesto 5 con ácido proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

Ejemplo 9: Ruta 5 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



[00460] La Ruta 5 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de nitroeteno (23) e isopreno. La reacción de Diels-Alder de nitroeteno (23) e isopreno dio el compuesto (24) racémico. El grupo hidroxilo trans se instaló por hidroboración/oxidación del Compuesto (24) para dar una mezcla de cuatro diastereoisómeros (25 a-d). Los diastereoisómeros (25) se trataron con una base, tal como NaOH, NaOEt o K_{Ot}Bu, para dar una mezcla de dos enantiómeros (25a) y (25b). La reducción del grupo nitro de (25a) y (25b) dio aminas (26a) y (26b). Los compuestos (26a) y (26b) se separaron por resolución o SFC quiral para dar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl (A).

Ejemplo 10: Ruta 6 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl

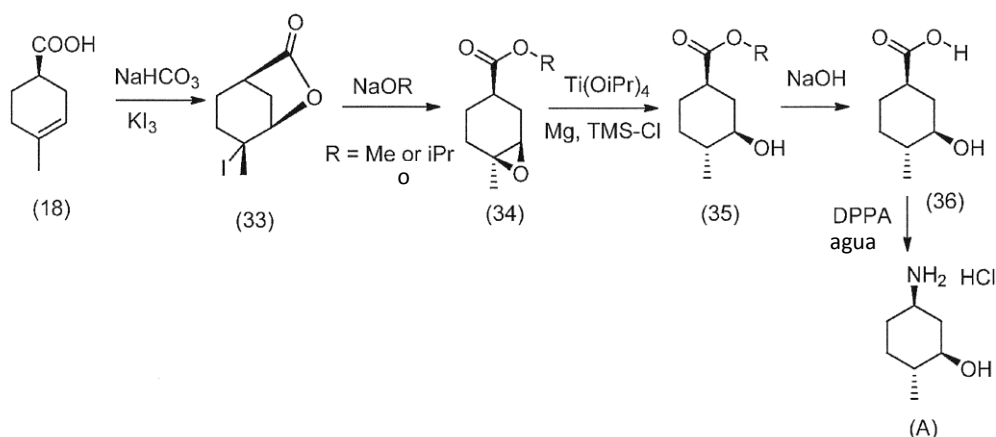


[00461] La Ruta 6 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de amina (27). Como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO2012/145569, la protección de la amina (27) con el compuesto (28) dio ftalimida (29). La

5 deshidratación con ácido, tal como $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KHSO}_4$ dio alqueno (30). La desprotección de (30) produjo la amina (31). La amina se protegió para dar el racémico (32). El grupo hidroxilo trans se instaló por hidrobioración/oxidación del Compuesto (32) para dar una mezcla de cuatro diastereoisómeros (9 a-d). El compuesto 9a se purificó por SFC quiral como se describe en la Ruta 1. La desprotección del Compuesto 9a con

10 ácido, tal como HCl, proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

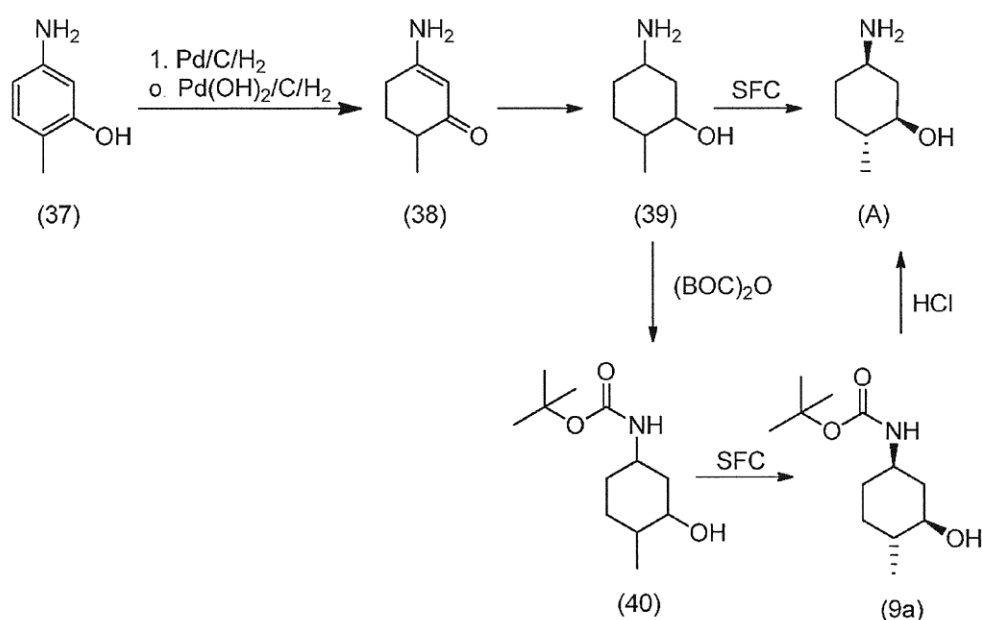
Ejemplo 11: Ruta 7 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



[00462] La Ruta 7 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir del (R)-ácido (18), el cual puede prepararse como se describe en la Ruta 2. La yodolactonización de (18) dio lactona (33). La reacción de (33) con un alcóxido, tal como NaOMe o NaOiPr, proporcionó el epóxido (34). El epóxido se abrió por $\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{Mg}/\text{TMS-Cl}$ para dar (35). La hidrólisis

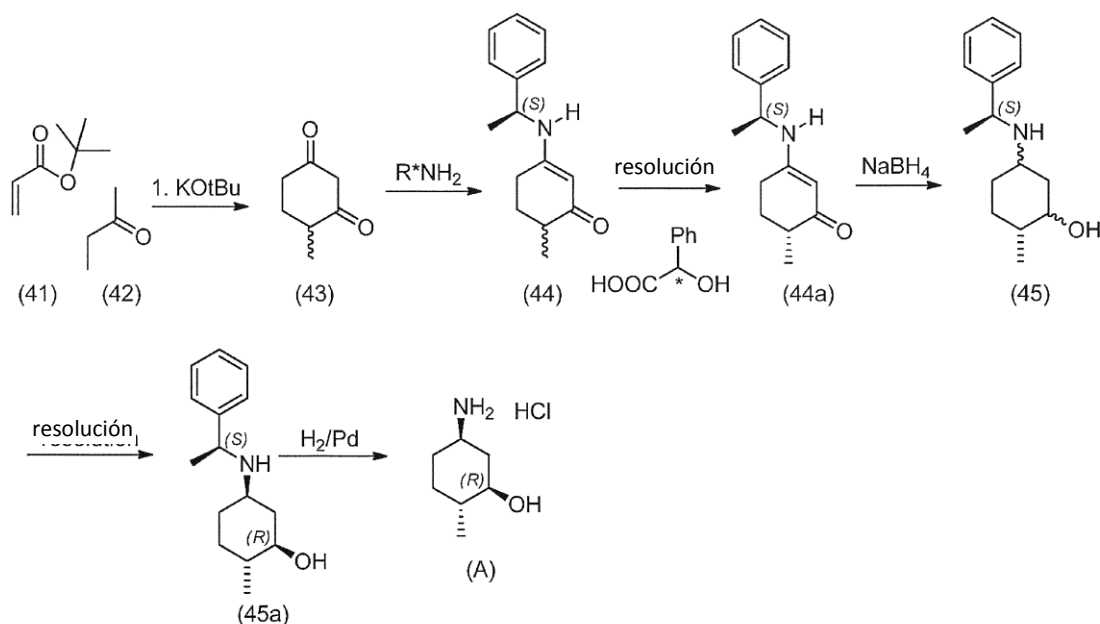
20 de (35), seguida después por la redistribución de Curtius de (36) proporcionó (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl.

Ejemplo 12: Ruta 8 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



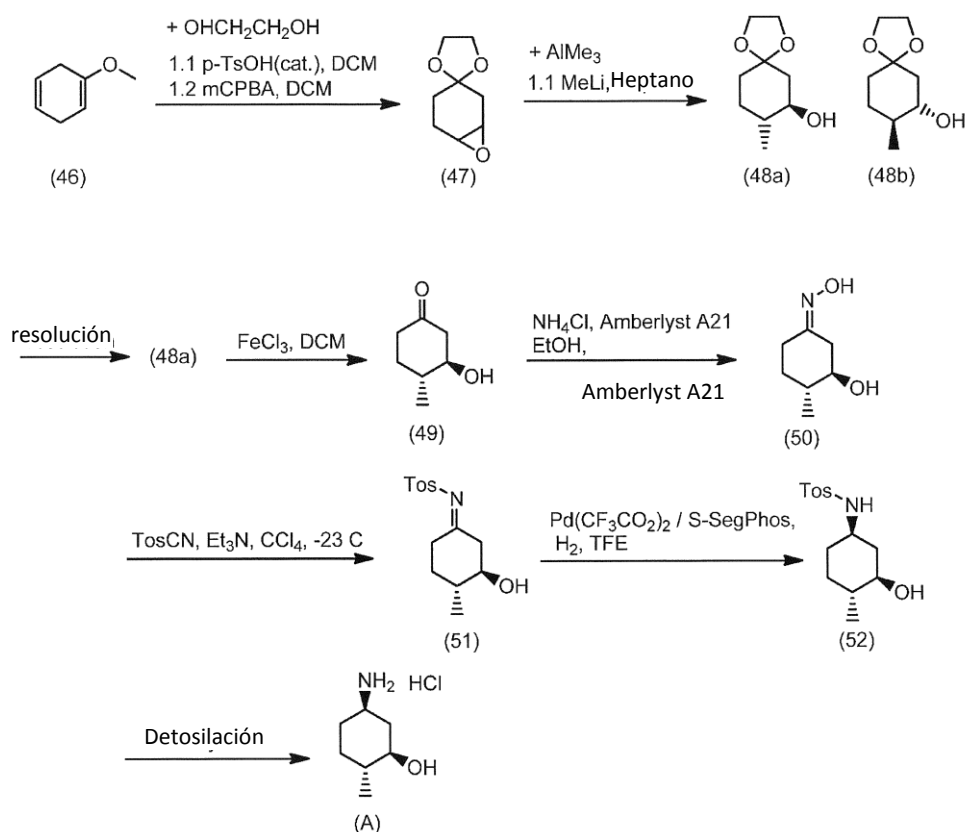
[00463] La Ruta 8 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de anilina (37). La reducción de (37) por hidrogenación catalítica dio el compuesto (38). La reducción de (38) con un agente reductor, tal como NaBH₄, produjo el compuesto (39). La purificación del Compuesto (39) con SFC quiral proporcionó (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl (A). Alternativamente, la amina del Compuesto (39) se protegió con un grupo Boc para dar una mezcla de diastereoisómeros (40). El Compuesto (40) se purificó por SFC quiral para dar el compuesto (9a). La desprotección del Compuesto (9a) con un ácido tal como HCl proporcionó la sal de HCl de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (A).

Ejemplo 13: Ruta 9 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



[00464] La Ruta 9 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir de metiletilcetona. La reacción de (41) y (42) dio dicetona (43). Se agregó una amina quiral, tal como (S)-feniletanamina o (R)-feniletanamina a la cetona para dar (44). La resolución de (44) dio (44a) enantioméricamente enriquecido. La reducción del Compuesto (44a) dio una mezcla de diastereoisómeros (45). El Compuesto (45a) se purificó por cualquiera de SFC quiral o resolución. La desprotección por hidrogenación del Compuesto (45a) proporcionó (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal de HCl (A).

Ejemplo 14: Ruta 10 para la síntesis de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl



[00465] La Ruta 10 puede utilizarse para elaborar (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol y su sal de HCl de partida, a partir del compuesto (46). La formación cetal seguida por la epoxidación de (46) dio (47). El alcohol trans se instaló al abrir el epóxido con AlMe₃/MeLi para dar (48a) y (48b). El Compuesto (48a) se purificó por cualquiera de SFC quiral o resolución. La desprotección de (48a) dio la cetona (49). La reacción de (49) con hidroxilamina produjo hidroxilimina (50). La tosilación de (50) dio tosilimina (51). La reducción asimétrica de (51) con Pd(CF₃CO₂)₂/S-SegPhos/H₂/TFE u otros catalizadores quirales, dio la tosilamina (52). La desprotección del Compuesto (52) proporcionó (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol o su sal (A).

FORMAS SÓLIDAS

MÉTODOS ANALÍTICOS

[00466] Se realizó una selección del polimorfo del Compuesto 1 para investigar si podrían generarse formas sólidas diferentes bajo diversas condiciones, tales como solventes diferentes, cambios de temperatura y humedad.

[00467] Los solventes utilizados en la selección del polimorfo fueron de grado HPLC o reactivo, incluyendo n-BuOH, acetona, ACN, ACN/agua, DCM, DMSO, EtOAc, EtOH, EtOH/agua, heptano, heptanos, IPA, MEK, MeOH, MTBE, THF, THF/agua, tolueno y agua.

[00468] Todas las muestras sólidas generadas en la selección del polimorfo se analizaron por XRPD. El análisis XRPD se llevó a cabo en un PANalytical Empirean o un difractómetro en polvo por rayos X Thermo ARL X'TRA utilizando una radiación de Cu $K\alpha$ a 1.54 Å.

[00469] El instrumento PANalytical Empirean se equipó con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del generador de rayos X se estableció a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia se establecieron a 1/16° y 1/8°, y las ranuras receptoras se establecieron a 1/16°. La radiación difractada se midió utilizando un detector Pixel 2D. Un escaneo continuo teta dos teta se estableció en la etapa de dimensionamiento de 0.013 o 0.026 de 3° a 40° 2 θ con una tasa de giro de la muestra en 4. Se utilizó un estándar de alúmina sinterizada para comprobar las posiciones del pico.

[00470] El instrumento Thermo ARL X'TRA se equipó con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del generador de rayos X se ajustó a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia se ajustaron a 4 mm y 2 mm y las ranuras de medición se ajustaron a 0.5 mm y 0.2 mm. La radiación difractada se midió utilizando un detector en estado sólido de Si (Li) enfriado con Peltier. Se utilizó un escaneo continuo teta dos teta en 2.40°/min (etapa de 0.5 seg/0.02°) de 1.5° a 40° 2 θ . Se utilizó un estándar de alúmina sinterizado para comprobar las posiciones del pico.

[00471] Se realizaron análisis DSC sobre un Calorímetro de Barrido Diferencial TA Discovery. Se utilizó indio como el estándar de calibración. Se colocaron aproximadamente 2-5 mg de la muestra en una bandeja DSC. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una tasa de 10°C/min, hasta una temperatura final de 300°C. Los puntos de fusión se reportaron como las temperaturas de inicio extrapoladas.

[00472] Se realizaron análisis TGA sobre un Analizador Termogravimétrico TA Discovery. Se utilizó oxalato de calcio para una comprobación de desempeño. Se colocaron aproximadamente 2-10 mg de muestra pesada de forma precisa sobre una

bandeja y se cargaron en el horno TGA. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una tasa de 10°C/min, hasta una temperatura final de 300°C.

[00473] El análisis de morfología de las muestras se llevó a cabo en un SEM Even Mini. Se dispersaron cantidades pequeñas sobre un soporte de muestras, y después se recubrieron con oro y observaron con un aumento 500x.

[00474] Se determinó una higroscopicidad en un DVS Surface Measurement Systems. Típicamente, se cargó un tamaño de muestra de 5-20 mg en la bandeja de muestra del instrumento DVS y la muestra se analizó en un analizador de absorción automatizado DVS a temperatura ambiente. La humedad relativa se incrementó de 0% a 90% de HR en la etapa de 10% de RH, después a 95% de HR. Entonces la humedad relativa se redujo de una manera similar para obtener un ciclo de absorción/desorción completo.

[00475] Los espectros ^1H NMR se obtuvieron en un espectrómetro NMR Bruker de 300 MHz. Las muestras se disolvieron en DMSO- d_6 y se analizaron con 32 escaneos.

EQUILIBRIO/SUSPENSIÓN Y EXPERIMENTOS DE EVAPORACIÓN

[00476] Se llevaron a cabo experimentos de equilibrio (también denominado como experimentos en suspensión) y de evaporación al agregar un exceso del Compuesto 1 de hasta 2 mL de un solvente de prueba. La mezcla resultante se agitó durante al menos 24 h a temperatura ambiente y a 50°C por separado. Después de alcanzar el equilibrio, se retiró la solución de sobrenadante saturada, se filtró utilizando filtros PTFE de 0.45 μm y se dejó evaporar en un frasco abierto bajo nitrógeno a temperatura ambiente y a 50°C, respectivamente. El sólido resultante del equilibrio se aisló y secó con aire antes del análisis.

[00477] Se realizaron experimentos de equilibrio a temperatura ambiente y a 50°C utilizando la Forma A como material de partida. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Los sólidos aislados de MTBE, heptanos y agua se confirmaron para ser la Forma A por patrones de XRPD. Los demás solventes produjeron nuevas formas. Los sólidos aislados a partir de acetona, DCM, THF y THF/agua se designaron como la Forma B. El sólido aislado a partir de EtOH/agua, EtOH, ACN, ACN/agua e IPA se designó como la Forma C. Los sólidos aislados a partir de MeOH se designaron como la Forma D. Los sólidos aislados a partir de n-BuOH se designaron como la Forma E. Los sólidos aislados a partir de tolueno se designaron como la Forma F. Los sólidos aislados a partir de EtOAc se designaron como la Forma G. Los sólidos aislados a partir de DMSO se designaron como la Forma H. Se encontró que todas las formas además de la Forma A se solvataron durante la caracterización adicional.

[00478] Tabla 1. Experimentos de Equilibrio de la Forma A, a temperatura ambiente y a 50°C

Solvente	Forma por XRPD	
	TA	50°C
Acetona	B	A+B
CAN	C	C
ACN/H ₂ O (1:1)	C	C
n-BuOH	E	-
EtOH	C	-
EtOH/H ₂ O (1:1)	C	-
MeOH	D	-
IPA	C	-
EtOAc	G	-
MEK	C	B
DCM	B	-
MTBE	A	A
Heptano	A	A
Tolueno	F	F
THF	B	-
THF/H ₂ O (1:1)	B	-
H ₂ O	A	A

-: no realizado

[00479] Los experimentos de evaporación se realizaron a temperatura ambiente y a 50°C. Los resultados se resumen en la Tabla 2. Los solventes que mostraron la solubilidad suficiente para la Forma A produjeron formas de solvato similares como se observó durante los experimentos de equilibrio.

[00480] Tabla 2. Experimentos de evaporación de la Forma A, a temperatura ambiente y a 50°C.

Solvente	Forma por XRPD	
	TA	50°C
Acetona	-	-
ACN	-	-
ACN/H ₂ O (1:1)	C	C
n-BuOH	-	E
EtOH	C	C
EtOH/H ₂ O (1:1)	C	A
MeOH	D	D
IPA	C	C
EtOAc	G	G
MEK	-	-
DCM	-	-
MTBE	-	-

Heptano	-	-
Tolueno	-	-
THF	B	B
THF/H ₂ O (1:1)	B	B
H ₂ O	-	-

-: No se pudo analizar

RECRISTALIZACIÓN ANTI-SOLVENTE Y EXPERIMENTOS DE
RECRISTALIZACIÓN POR ENFRIAMIENTO

[00481] Para la recristalización por enfriamiento, cada uno de los solventes seleccionados (MeOH, EtOH, EtOH/agua) se saturó con el Compuesto 1 a 60°C. La solución se agitó a 60°C durante 10 minutos, se filtró utilizando un filtro de jeringa PTFE de 0.45 µm, y entonces se enfrió a temperatura ambiente de forma natural y después se colocó en un refrigerador. EL sólido resultante de la recristalización se aisló y secó con aire antes del análisis.

[00482] Para la recristalización anti-solvente, los solventes seleccionados (MeOH, EtOH, IPA, y EtOAc) se saturaron con el Compuesto 1 a 60°C. Una vez que el sólido se disolvió completamente, se filtró una porción de la solución en un frasco precalentado y se agregó un anti-solvente seleccionado (agua, MTBE, o heptano) a 60°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente de forma natural y después se colocó en un refrigerador. El sólido resultante de la recristalización se aisló y secó con aire antes del análisis.

[00483] MeOH, EtOH, EtOH/agua, IPA, y EtOAc se utilizaron como solventes sencillos o primarios. Se utilizaron agua, MTBE, y heptanos como anti-solvente. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Sólo se generaron cristalizaciones que utilizaron agua como anti-solvente de la Forma A. Los demás solventes o combinaciones de solvente produjeron formas de solvato similares como se observó durante el experimento en equilibrio.

[00484] Tabla 3. Resumen de los Experimentos de Recristalización.

Solvente Primario	Anti-Solvente	Relación de solvente	Forma por XRPD
MeOH	n/a	n/a	D
EtOH	n/a	n/a	C
EtOH/H ₂ O(1:1)	n/a	n/a	C
MeOH	agua	1:9	A
MeOH	MTBE	1:9	D
EtOH	agua	1:9	A
EtOH	MTBE	1:9	A+C
EtOH	heptano	1:9	C

EtOH	ACN	1:9	C
IPA	heptano	1:9	A+B+C
EtOAc	MTBE	1:9	G
EtOAc	heptano	1:9	G

n/a: no aplicable.

[00485] Los experimentos adicionales se realizaron utilizando DMSO como el solvente primario. Los sólidos aislados se encontró que son de una nueva forma y se designaron como la Forma H.

5 EXPERIMENTOS DE CONVERSIÓN

[00486] Los experimentos de conversión de forma adicionales se realizaron para determinar la interconversión entre las formas sólidas. Los resultados se resumen en la Tabla 4. Las formas solvatadas se mantuvieron isotérmicamente a 150°C durante 5 min y los sólidos resultantes fueron consistentes con la Forma A.

10 Todas las suspensiones acuosas también produjeron la Forma A.

[00487] Tabla 4. Experimentos de Conversión del Compuesto 1

Formas Sólidas de Partida	Solvente/Condición	Temperatura/Condición	Resultado
Forma B	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma C	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma D	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma E	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma F	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma G	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma H	Calentamiento	Isoterma mantenida a 150°C durante 5 min	Forma A
Forma B	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma C	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma D	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma E	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma F	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma G	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A
Forma H	Suspensión en agua	TA, 5 días	Forma A

RESUMEN DE FORMAS POLIMÓRFICAS

15 **[00488]** Se encontró un total de ocho formas cristalinas para el Compuesto 1

durante este estudio de selección de polimorfos. El diagrama de patrones de XRPD para estas formas se muestra en la FIGURA 37, y las características físicas se resumen en la Tabla 5.

[00489] Tabla 5. Resumen de Caracterización Física de las Formas Cristalinas del Compuesto 1

Forma	Descripción	Condiciones representativas	Inicio DSC o pico (°C)	Pérdida TGA (% en peso)	DVS u otros comentarios
A	canal de hidrato no estequiométrico	Rx del sistema de solvente rico en agua	223 (inicio)	0.5	1.2 % en peso de captación de agua de 0 a 95 %RH; 1.0 % en peso a 80 % RH
B	solvato	Suspensión o Rx de acetona (o DCM, THF)	147 (endo pequeño), 223 (inicio)	8.5	n/a
C	solvato	Suspensión o Rx de EtOH/agua (o EtOH, ACN, IPA)	143 (endo pequeño), 224 (inicio)	7.3	n/a
D	solvato	Suspensión o Rx de MeOH	171 (endo pequeño), 223 (inicio)	~4	n/a
E	solvato	Suspensión en n-BuOH	124 (endo pequeño), 224 (inicio)	10.3	n/a
F	solvato	Suspensión en tolueno	113 (endo pequeño), 223 (inicio)	6.9	n/a
G	solvato	Suspensión o Rx de EtOAc	116 (endo pequeño), 223 (inicio)	11.9	n/a
H	solvato	Suspensión en DMSO	160 (endo pequeño), 222 (inicio)	11.2	n/a
I	solvato	Rx de sulfolano y agua (1:1).	118 (endo pequeño), 213 (p.f)	n/a	n/a
amorfo s		Tratamiento térmico	Temperatura de transición vítrea: 106.6	n/a	n/a

n/a: no disponible.

FORMA A

[00490] La Forma A es una forma sólida cristalina de hidrato de canal no estequiométrico del Compuesto 1. Esta forma se obtuvo en su mayoría a partir de la recrystalización o experimentos en suspensión en sistemas de solvente acuoso o

“rico en agua”.

[00491] La Forma A también puede obtenerse por conversión de la Forma H. Se calentó una mezcla de la Forma H sin procesar (4 g) y agua (40 mL) a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se recolectó por filtración por succión. La retorta húmeda se secó en un horno al vacío a 40°C con una purga de nitrógeno durante 16 horas para dar 2-(*ter*-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida como la Forma A y un sólido blanco (3.54 g, 80 %).

[00492] El efecto de la temperatura (22°C - 70°C) y composiciones de agua en DMSO (50%-88%) en la estabilidad de la Forma A y Forma H del Compuesto 1 se mapeó en la Tabla 6 y FIGURA 45. Esta información indica que la Forma A es la forma termodinámicamente estable en la mezcla agua/DMSO rica en agua (>70%).

[00493] Tabla 6. Formas estables después de los experimentos en suspensión de la Forma H en una relación de agua/DMSO de 50 a 88% y Temperaturas de 22°C a 70°C.

Temperatura	% agua en DMSO (Forma Polimorfa Estable)						
	50%	60%	67%	70%	80%	86%	88%
70°C	A						
60°C	A	A		A	A		
40°C	H	A/H		A	A		
22°C	A/H	H	H	A	A	A	A

[00494] La Forma A se favoreció a 60°C de 1:1 (50% de agua) a 1:4 DMSO: Agua (80% de agua) y permaneció como la Forma A, a 22°C en 70-88% de agua en DMSO. El 70% de agua en DMSO se encontró en el borde de la conversión de la Forma entre la Forma A y la Forma H. Por lo tanto, la composición de solvente final se seleccionó como 80% de agua en DMSO. Estos resultados indicaron que para una síntesis del Compuesto 1 se emplearon 5X vol. de DMSO, la adición de 20 X vol de agua a 60°C en la mezcla de reacción después del término de la reacción podría producir el Compuesto 1 como la Forma A.

[00495] La Forma A tuvo patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 1. El hábito del cristal es similar a cubo o similar a barra como se muestra en la FIGURA 2. Los termogramas TGA y DSC de la Forma A se muestran en la FIGURA 4 y la FIGURA 5, respectivamente. El termograma DSC solo mostró un evento mayor con una temperatura de inicio de 223°C, que correspondió a la fusión/descomposición. Se observó una pérdida de peso TGA de 0.45% hasta 150°C. El espectro ¹H NMR de la Forma A fue consistente con la estructura del Compuesto 1 (véase FIGURA 7).

[00496] El comportamiento de absorción/desorción de humedad de la Forma A se determinó por DVS. Los resultados se resumen en la FIGURA 6. Se observó un cambio de masa total de 2.3% entre 0 y 95% RH, con un cambio de paso de 1.3% entre 0 y 10% RH. Después de someterse a los ciclos de absorción/desorción, el difractograma XRPD de la muestra no mostró cambios (véase FIGURA 8). Se observó un cambio de paso entre 0 y 10% RH para varias muestras, pero la cantidad de captación de agua varió entre las muestras. La captación total de agua entre 0 y 95% RH osciló de aproximadamente 0.5% a 2% de todas las muestras analizadas de la Forma A.

[00497] La caracterización adicional utilizando difracción de rayos X de un solo cristal para la Forma A. La estructura se resolvió en el grupo de espacio P2(1)2(1)2(1). Los datos del cristal y refinación de la estructura se resumen en la Tabla 7. El patrón de rayos X en polvo se calculó y coincidió con los patrones XRPD experimentales observados para la Forma A, como se muestran en FIGURA 1. La ocupación fraccionada de moléculas de agua se encontró en la retícula de cristal. La inclusión de aproximadamente 20% de ocupación redujo el factor R de 5.2% a 3.6%. El dibujo de paquetes celulares a lo largo del eje b como se muestra en la FIGURA 2 reveló moléculas acanaladas de agua en la retícula cristalina. Estas observaciones sugirieron que la Forma A es un hidrato de canal. El contenido teórico de agua fue de 1.1% en peso para 0.2 equivalentes molares de agua y 2.7% en peso para 0.5 equivalentes molares de agua.

[00498] Tabla 7. Datos de cristal y refinación de la estructura para la Forma A.

Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ (con aproximadamente 0.2 H ₂ O)
Peso de la fórmula	321.43
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema de cristal	Ortorrómbico
Grupo de espacio	P2(1)2(1)2(1)
Dimensiones de célula unitaria	a = 10.2905(15) Å; α= 90°
b= 10.7755(19) Å	β= 90°
c= 16.557(2) Å	γ= 90°
Volumen	1836.0(5) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.163 g/cm ³
Coeficiente de absorción	0.079 mm ⁻¹
F(000)	696
Tamaño de cristal	0.35 x 0.35 x 0.30 mm ³
Margen teta para recolección de datos	De 3.68 a 25.43°
Márgenes iniciales	-12<=h<=12, -12<=k<=12, -18<=l<=19
Reflexiones recolectadas	7480
Reflexiones independientes	3297 [R(int) = 0.0369]
Término en teta = 25.00°	99.5%
Corrección de absorción	Escaneo múltiple

Transmisión máxima y mínima	0.9766 y 0.9728
Método de refinación	Mínimos cuadrados de matriz completas en F ²
Datos/restricciones/ parámetros	3297/2/221
Calidad de ajuste en F ²	1.046
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0868
Índices R (todos los datos)	R1 =0.0433, wR2 = 0.0910
Parámetro de estructura absoluta	0.8(12)
Diferencia de pico y orificio más grande	0.175 y -0.170 e Å ⁻³

[00499] La estabilidad de la Forma A se caracterizó aún más por la prueba de compresión y los experimentos de transferencia de forma. Después de la aplicación de una presión de 2000 psi durante alrededor de 1 minuto, el material fue aún la Forma A, con picos de difracción ligeramente más anchos (véase FIGURA 9). Los resultados de la transferencia de Forma en la Tabla 4 mostraron que todas las formas de solvato se convirtieron en la Forma A después de la desolvatación por calentamiento o después de la suspensión en agua. Estos resultados sugirieron que la Forma A es una Forma del Compuesto 1 más estable o que puede desarrollarse.

[0050] La FIGURA 1 proporciona un patrón de XRPD de la Forma A. Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma A se proporciona a continuación en la Tabla 8.

[00501] Tabla 8. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma A

Ángulo dos teta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad Relativa (%)
9.74	9.0811	3.7
10.55	8.3820	56.2
11.86	7.4633	26.2
12.98	6.8187	6.9
13.61	6.5079	100.0
15.90	5.5750	6.4
16.41	5.4031	2.9
17.20	5.1550	43.0
17.85	4.9706	31.9
18.04	4.9180	42.6
18.54	4.7868	7.8
19.29	4.6003	5.3
19.56	4.5386	15.2
19.84	4.4744	83.5
20.19	4.3989	1.8
21.37	4.1572	15.1
21.83	4.0715	10.8
22.90	3.8842	29.7
23.46	3.7920	8.5
23.84	3.7320	3.6
24.36	3.6537	30.0
24.88	3.5782	4.6
25.29	3.5222	2.3

26.14	3.4093	2.7
26.92	3.3120	2.1
27.83	3.2055	6.8
28.30	3.1538	8.8
28.69	3.1115	1.5
29.21	3.0574	5.6
30.50	2.9314	1.2
31.63	2.8286	2.1
32.11	2.7878	1.5
32.63	2.7444	2.7
33.17	2.7008	0.6
34.32	2.6129	1.1
34.74	2.5826	3.1
36.00	2.4950	1.7
36.56	2.4582	2.7
36.95	2.4330	1.8
37.26	2.4131	1.5
37.61	2.3918	3.3
38.40	2.3442	1.5
39.07	2.3056	2.7
39.34	2.2905	1.5
39.64	2.2739	1.0

[00502] La FIGURA 3 es una imagen SEM de la Forma A.

[00503] La solubilidad intrínseca de la Forma A, a 25°C después de 24 h fue de 0.038 mg/mL y 0.289 mg/mL a pH 4.5. Aunque la Forma A es un hidrato en canal, tuvo una captación de agua relativamente baja a temperatura ambiente. Sin embargo, la Forma A puede absorber potencialmente hasta 3% de agua después del almacenamiento a 40°C/75% RH durante 7 meses. La captación de agua puede depender fuertemente de la humedad de las condiciones de almacenamiento y por lo tanto, se recomienda proteger el Compuesto 1 de la humedad durante su almacenamiento.

FORMA B

[00504] La Forma B se obtuvo de la recristalización o experimentos en suspensión de la Forma A en acetona, CH₂Cl₂ o THF. La Forma B tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 10. Los termogramas TGA y DSC de la Forma B obtenidos a partir de acetona se muestran en la FIGURA 11 y la FIGURA 12, respectivamente. La pérdida de peso TGA de 8.5 % en peso correspondió a un pico DSC amplio pequeño alrededor de 147°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma B. El pico DSC mayor con temperatura de inicio de 223°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR se obtuvo para la muestra de la Forma B y mostró aproximadamente 0.5 equivalentes molares de acetona (véase FIGURA 13). El contenido teórico de

acetona de un hemi-solvato del Compuesto 1 fue de 8.3% en peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que la Forma B es un hemi-solvato de acetona del Compuesto 1. El experimento de transferencia de forma mostró que el calentamiento de la Forma B por encima de la temperatura de desolvatación en la Forma A. La suspensión de la Forma B en agua también resultó en la Forma A.

[00505] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma B se proporciona a continuación en la Tabla 9.

[00506] Tabla 9. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma B

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
9.80	9.0251	100.0
10.30	8.5867	16.4
12.23	7.2379	5.6
14.62	6.0604	10.9
16.70	5.3091	2.0
17.29	5.1285	96.6
18.23	4.8654	25.4
18.59	4.7722	5.3
19.61	4.5268	0.6
20.19	4.3976	2.9
20.66	4.2992	11.4
20.94	4.2425	2.2
21.74	4.0873	96.5
23.03	3.8620	1.4
23.84	3.7327	1.5
24.32	3.6599	2.0
24.58	3.6223	6.0
25.88	3.4425	7.1
26.27	3.3924	6.9
26.86	3.3192	8.3
27.52	3.2411	2.4
28.35	3.1478	4.1
28.62	3.1190	1.2
29.63	3.0155	5.6
30.55	2.9265	9.9
30.87	2.8965	2.2
31.44	2.8459	1.7
32.12	2.7871	0.6
33.71	2.6592	1.2
33.95	2.6407	0.8
34.96	2.5667	1.5
35.94	2.4987	2.1
36.14	2.4855	1.3
36.56	2.4579	1.8
37.22	2.4156	0.6
38.76	2.3230	1.4

[00507] La FIGURA 13 proporciona ¹H NMR (DMSO-d₆) de la

Forma B con δ 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.04-1.28 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.09 (s, 3H, acetona), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.89-3.04 (m, 1H), 3.76-3.99 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

5

FORMA C

[00508] La Forma C se obtuvo a partir de la recristalización o experimentos en suspensión de la Forma A en EtOH/agua, EtOH, ACN o IPA. La Forma C tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 14. Los termogramas TGA y DSC de la Forma C obtenidos de EtOH/agua se muestran en la FIGURA 15 y FIGURA 16, respectivamente. La pérdida de peso TGA de 7.3% en peso correspondió con el pico DSC amplio pequeño alrededor de 143°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma C. El pico DSC mayor con temperatura de inicio de 224°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR se obtuvo a partir de la muestra de la Forma C y mostró aproximadamente 0.5 equivalentes molares de EtOH (véase FIGURA 17). El contenido teórico de EtOH de un hemi-solvato del Compuesto 1 fue de 6.7% en peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que la Forma C es un hemi-solvato de etanol del Compuesto 1. El experimento de transferencia de Forma mostró que el calentamiento de la Forma C por encima de la temperatura de desolvatación resultó en la Forma A. La suspensión de la Forma C en agua también resultó en la Forma A.

10

15

20

[00509] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma C se proporciona a continuación en la Tabla 10.

25

[00510] Tabla 10. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma C

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
9.83	8.9960	77.7
10.21	8.6630	23.0
12.16	7.2807	13.3
14.66	6.0419	9.6
15.52	5.7080	0.8
16.50	5.3712	1.4
17.26	5.1376	62.2
17.61	5.0354	19.6
17.91	4.9534	8.9
18.18	4.8799	18.5
18.65	4.7591	12.5
19.67	4.5133	1.4
19.99	4.4414	2.9
20.46	4.3399	14.2
21.86	4.0664	100.0

23.32	3.8151	2.9
23.78	3.7416	3.9
24.44	3.6421	8.4
25.65	3.4730	9.8
25.81	3.4520	5.8
26.28	3.3914	8.4
26.72	3.3360	7.9
27.46	3.2481	2.6
28.04	3.1820	1.5
28.30	3.1536	2.6
28.60	3.1210	8.3
29.56	3.0216	5.5
30.47	2.9342	3.7
30.70	2.9127	6.8
31.29	2.8586	2.3
31.77	2.8170	0.8
32.16	2.7830	0.5
32.94	2.7194	0.4
33.55	2.6708	0.9
34.00	2.6367	1.1
34.85	2.5744	0.6
35.14	2.5541	0.5
35.57	2.5238	1.9
35.90	2.5013	1.9
36.62	2.4542	2.2
37.76	2.3828	0.7
38.93	2.3136	1.1

[00511] La FIGURA 17 proporciona un ¹H NMR (DMSO-d₆) de la Forma C con δ 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.00-1.27 (m, 5.6 H) {incluye 1.02 (t, J=7.0 Hz, 1.6H, etanol)}, 1.36 (s, 9H), 1.67 (dd, J=3.3, 13.1 Hz, 1H), 1.81 -2.00 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.87-3.05 (m, 1H), 3.32 (s, 4H), 3.44 (qd, J=5.1, 7.0 Hz, 1H, etanol), 3.74-3.99 (m, 1H), 4.35 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.45-6.77 (m, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.92 (br. s., 1H).

FORMA D

[00512] La Forma D se obtuvo a partir de la recrystalización o experimentos en suspensión de la Forma A en MeOH. La Forma D tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 18. Los termogramas TGA y DSC de la Forma D se muestran en la FIGURA 19 y FIGURA 20, respectivamente. La pérdida de peso TGA de aproximadamente 4% en peso correspondió con el pico DSC pequeño alrededor de 170°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma D. El pico DSC mayor con temperatura de inicio de 223°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR se obtuvo para la muestra de la Forma D y mostró aproximadamente 0.5 equivalentes molares de MeOH (véase la FIGURA 21). El contenido teórico de MeOH de un hemi-solvato del

Compuesto 1 fue de 4.7% en peso, similar a la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que es más probable que la Forma D sea un hemisolvato de metanol del Compuesto 1. El experimento de transferencia de Forma mostró que el calentamiento de la Forma D por encima de la temperatura de desolvatación resultó en la Forma A. La suspensión de la Forma D en agua también resultó en la Forma A.

[00513] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma D se proporciona a continuación en la Tabla 11.

[00514] Tabla 11. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma D

Ángulo dos teta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad Relativa(%)
10.37	8.5278	100.0
12.85	6.8897	6.7
13.41	6.6046	42.7
15.68	5.6527	6.5
16.25	5.4562	3.4
17.02	5.2108	9.8
17.54	5.0569	22.7
17.73	5.0013	38.0
18.34	4.8371	3.9
19.52	4.5474	65.5
19.93	4.4550	3.1
20.78	4.2750	9.7
21.09	4.2119	2.6
21.54	4.1252	14.1
22.47	3.9564	42.4
23.11	3.8492	12.0
23.55	3.7780	2.7
23.92	3.7207	37.4
24.51	3.6324	4.7
24.99	3.5627	1.3
25.81	3.4516	2.6
26.47	3.3669	4.0
26.88	3.3167	1.4
27.33	3.2634	8.3
27.83	3.2056	5.5
28.19	3.1659	1.3
28.64	3.1168	6.2
30.08	2.9709	0.7
30.82	2.9013	1.7
31.20	2.8667	3.2
31.60	2.8315	0.8
32.02	2.7952	2.2
32.50	2.7551	4.7
33.58	2.6692	1.6
34.25	2.6183	1.6
35.39	2.5363	0.6
35.87	2.5034	2.8

36.55	2.4588	1.5
36.81	2.4415	2.7
37.06	2.4261	2.1
37.77	2.3820	2.8
38.60	2.3323	1.8

[00515] La FIGURA 21 proporciona un ¹H NMR (DMSO-d₆) de la Forma D con δ 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.05-1.28 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.67 (dd, J=3.1, 13.1 Hz, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.86-3.04 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.3 Hz, 1.6H, metanol), 3.76-3.99 (m, 1H), 4.09 (q, J=5.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.95 (br. s., 1H), 7.47 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

FORMA E

[00516] La Forma E se obtuvo a partir de recristalización o experimentos en suspensión de la Forma A en n-BuOH. La Forma E tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 22. Los termogramas TGA y DSC de la Forma E se muestran en la FIGURA 23 y FIGURA 24, respectivamente. La pérdida de peso TGA de 10.3% en peso correspondió con pico DSC amplio pequeño alrededor de 124°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma E. El pico DSC mayor con temperatura de inicio de 224°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR se obtuvo para la muestra de la Forma E y mostró aproximadamente 0.5 equivalentes molares de n-BuOH (véase FIGURA 25). El contenido teórico de n-BuOH de un hemi-solvato del Compuesto 1 fue de 10.3% en peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que la Forma E es un hemi-solvato de n-BuOH del Compuesto 1 El experimento de transferencia de Forma mostró que el calentamiento de la Forma E por encima de la temperatura de desolvatación resultó en la Forma A. La suspensión de la Forma E en agua también resultó en la Forma A.

[00517] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma E se proporciona a continuación en la Tabla 12.

[00518] Tabla 12. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma E

Ángulo dos teta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad Relativa(%)
8.70	10.1625	3.1
9.92	8.9143	66.8
10.36	8.5380	19.6
11.97	7.3945	10.4
14.50	6.1092	11.3
15.51	5.7126	0.9
16.39	5.4097	6.2
17.29	5.1283	55.7

18.37	4.8287	40.5
19.55	4.5419	3.0
20.10	4.4180	15.6
21.81	4.0760	100.0
23.21	3.8330	3.2
23.45	3.7936	4.6
24.17	3.6830	9.0
24.61	3.6175	1.1
25.44	3.5013	6.4
25.83	3.4496	6.6
26.23	3.3982	6.1
26.45	3.3701	9.5
26.61	3.3495	5.8
27.64	3.2274	2.4
28.48	3.1337	8.4
29.19	3.0593	2.9
29.97	2.9820	5.4
30.39	2.9413	1.3
30.81	2.9025	5.0
31.36	2.8530	2.6
31.66	2.8265	1.1
32.62	2.7454	0.6
33.67	2.6621	2.1
34.75	2.5819	1.2
35.24	2.5467	1.9
35.96	2.4975	1.7
36.48	2.4630	3.4
37.20	2.4169	0.5
37.62	2.3911	0.3
38.93	2.3136	0.6
39.20	2.2983	0.6

[00519] La FIGURA 25 proporciona un ¹H NMR (DMSO-d₆) de la Forma E con δ 0.85 (t, J=7.2 Hz, 1.5H, n-butanol), 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.04-1.25 (m, 3H), 1.25-1.46 (m, 11H) {(incluye 1.36 (s, 9H), 1.3-1.46 (m, 2H, n-butanol)}, 1.67 (dd, J=3.2, 13.0 Hz, 1H), 1.81-2.00 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H, n-butanol), 3.75-3.99 (m, 1H), 4.31 (t, J=5.2 Hz, 0.5H), 4.57 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.97 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

FORMA F

[00520] La Forma F se obtuvo a partir de recristalización o experimentos en suspensión de la Forma A en tolueno. La Forma F tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 26. El carácter difuso del patrón de difracción sugirió baja cristalinidad de la muestra. Los termogramas TGA y DSC de la Forma F se muestran en la FIGURA 27 y FIGURA 28, respectivamente. La pérdida de peso TGA de 6.9 % en peso correspondió con pico DSC amplio pequeño alrededor de 113°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma F. El pico DSC mayor con

temperatura de inicio de 223°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR obtenido para la muestra de la forma F mostró aproximadamente 0.3 equivalentes molares de tolueno (véase FIGURA 29), coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que la Forma F fue un solvato de tolueno 0.3 molar del Compuesto 1. El experimento de transferencia de Forma mostró que el calentamiento de la Forma F por encima de la temperatura de desolvatación resultó en la Forma A. Suspensión de la Forma F en agua también resultó en la Forma A.

[00521] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma F se proporciona a continuación en la Tabla 13.

[00522] Tabla 13. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma F

Ángulo dos teta (°)	Espacio d (Å)	Intensidad Relativa(%)
8.07	10.9511	52.7
9.21	9.5984	41.8
10.58	8.3604	19.2
10.88	8.1318	17.4
12.06	7.3409	48.5
14.56	6.0822	22.0
14.87	5.9564	22.1
16.28	5.4434	21.3
17.45	5.0817	58.1
17.79	4.9851	48.4
18.53	4.7887	98.0
19.65	4.5174	35.7
20.05	4.4277	17.4
20.85	4.2615	100.0
21.10	4.2108	83.7
23.72	3.7519	4.5
24.41	3.6467	19.0
25.11	3.5470	15.8
25.98	3.4300	16.6
26.61	3.3499	5.2
27.94	3.1938	9.7
29.25	3.0532	4.4
30.40	2.9405	6.1
32.00	2.7967	1.7
34.06	2.6325	2.8
35.72	2.5139	3.6
36.58	2.4567	3.1
37.59	2.3928	3.2

[00523] La FIGURA 29 proporciona un ¹H NMR (DMSO-d₆) de la Forma F con δ 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.04-1.29 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.67 (dd, J=3.3, 13.1 Hz, 1H), 1.90 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.06-2.23 (m, 1H), 2.30 (s, 0.9H, tolueno), 2.89-3.04 (m, 1H), 3.71-4.00 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.08-7.30 (m, 1.4H, tolueno), 7.50 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

FORMA G

[00524] La Forma G se obtuvo a partir de recristalización o experimentos en suspensión de la Forma A en EtOAc. La Forma G tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 30. Los termogramas TGA y DSC de la Forma G se muestran en la FIGURA 31 y FIGURA 32, respectivamente. La pérdida de peso TGA de 11.9 % en peso correspondió con pico DSC amplio pequeño alrededor de 116°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma G. El pico DSC mayor con temperatura de inicio de 223°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR obtenido para la muestra de la Forma G mostró aproximadamente 0.5 equivalentes molares de EtOAc (véase la FIGURA 33). El contenido teórico de EtOAc de un hemi-solvato del Compuesto 1 fue de 12.1% en peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que la Forma G es un hemi-solvato de EtOAc del Compuesto 1. El experimento de transferencia de Forma mostró que el calentamiento de la Forma G por encima de la temperatura de desolvatación resultó en la Forma A. La suspensión de la Forma G en agua también resultó en la Forma A.

[00525] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma G se proporciona a continuación en la Tabla 14.

[00526] Tabla 14. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma G

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
8.63	10.2508	0.7
9.51	9.3026	100.0
10.34	8.5585	15.1
12.14	7.2888	0.5
14.43	6.1377	2.3
16.44	5.3907	1.3
16.94	5.2347	10.9
17.33	5.1185	5.0
17.90	4.9555	17.9
18.58	4.7768	4.2
19.10	4.6467	0.9
20.09	4.4211	0.4
20.41	4.3507	2.1
20.80	4.2704	0.4
21.28	4.1747	34.8
22.66	3.9240	0.4
23.62	3.7671	0.3
24.33	3.6584	2.8
25.55	3.4842	1.6
25.65	3.4726	1.9

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
26.42	3.3739	1.1
26.89	3.3128	0.3
27.00	3.3030	0.4
27.78	3.2114	0.9
28.83	3.0969	9.1
29.86	2.9925	1.5
31.22	2.8651	6.8
31.77	2.8164	0.1
32.67	2.7410	0.2
33.90	2.6443	0.7
34.28	2.6156	0.2
35.04	2.5606	0.5
35.44	2.5326	0.2
36.24	2.4789	0.5
36.57	2.4574	0.5
37.59	2.3926	0.4
38.00	2.3681	0.3
38.76	2.3231	0.4

15 **[00527]** La FIGURA 33 proporcionó un ¹H NMR (DMSO-d₆) de la Forma G con δ 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.04-1.29 (m, 5H) {incluye 1.17 (t, J=9.0 Hz, EtOAc)}, 1.29-1.46 (m, 9H), 1.60-1.76 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.99 (s, 1.4H, EtOAc), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.88-3.06 (m, 1H), 3.75-3.97 (m, 1H), 4.03 (q, J=7.1 Hz, 1H, EtOAc), 4.57 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.94 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.93 (br. s., 1H).

FORMA H

25 **[00528]** La Forma H se obtuvo a partir de recristalización o suspensión de la Forma A en DMSO. La Forma H tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 34. Los termogramas TGA y DSC de la Forma H se muestran en la FIGURA 35 y FIGURA 36, respectivamente. El termograma TGA mostró una etapa de pérdida de peso de 11.2% en peso que correspondió con pico DSC amplio pequeño alrededor de 160°C y puede atribuirse a la pérdida de solvente en la Forma H. El pico DSC mayor con temperatura de inicio de 222°C correspondió con la 30 fusión/descomposición de la Forma A. El contenido teórico de DMSO de un hemi-solvato del Compuesto 1 fue de 10.8% en peso, coincidiendo con la pérdida de peso TGA observada. Estas observaciones sugieren que la Forma H es un hemi-solvato de DMSO del Compuesto 1. El experimento de transferencia de Forma mostró que el calentamiento de la Forma H por encima de la temperatura de desolvatación resultó 35 en la Forma A. Suspensión de la Forma H en agua también resultó en la Forma A.

[00529] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma H se proporciona a continuación en la Tabla 15.

[00530] Tabla 15. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma H

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
8.69	10.1702	5.5
9.74	9.0820	55.8
10.23	8.6432	16.7
12.17	7.2715	2.4
14.64	6.0510	15.1
15.38	5.7625	0.7
16.33	5.4296	3.7
17.22	5.1496	52.2
18.04	4.9185	22.8
18.55	4.7842	12.7
20.10	4.4170	3.0
20.62	4.3067	5.6
21.76	4.0836	100.0
23.10	3.8498	3.2
24.18	3.6807	8.3
25.65	3.4732	5.5
26.18	3.4044	3.9
26.78	3.3286	3.5
27.27	3.2703	1.1
27.83	3.2057	0.6
28.43	3.1396	7.2
29.50	3.0279	6.6
30.00	2.9782	0.6
30.54	2.9272	6.6
31.03	2.8821	2.5
32.07	2.7910	0.5
32.65	2.7425	0.4
33.41	2.6817	1.0
33.74	2.6569	1.4
34.86	2.5738	1.0
35.25	2.5460	2.0
35.77	2.5106	1.6
36.22	2.4803	2.0
36.62	2.4537	2.3
37.08	2.4243	0.7
37.59	2.3929	0.8
38.78	2.3220	2.3

[00531] Un ¹H NMR (MeOD) de la Forma H proporcionó δ como 1.03 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.05-1.19 (m, 1H), 1.19-1.38 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.78 (dq, J=3.3, 13.2 Hz, 1H), 1.90-2.16 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 1H), 2.65 (s, 3H, DMSO), 2.95-3.24 (m, 1H), 3.85-4.21 (m, 1H), 8.25 (s, 1H).

FORMA I

[00532] La Forma I se obtuvo a partir de recristalización de la Forma A en sulfolano y agua (1:1). La Forma I tuvo un patrón de XRPD cristalino como se muestra en la FIGURA 38. Los termogramas DSC de la Forma I se muestran en la FIGURA 39. Un pico DSC alrededor de 118°C puede atribuirse a la pérdida de

solvente en la Forma I. El pico DSC mayor con una temperatura máxima de 213°C correspondió con la fusión/descomposición de la Forma A. El espectro ¹H-NMR de la Forma I mostró aproximadamente 0.75 equivalentes molares de sulfolano (véase FIGURA 40). Estas observaciones sugieren que la Forma H es un solvato de sulfolano 0.75 molar del Compuesto 1.

[00533] Una lista de Picos de Difracción de Rayos X para la Forma I se proporciona a continuación en la Tabla 16.

[00534] Tabla 16. Picos de Difracción de Rayos X para la Forma I

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
7.94	11.1290	72.2
10.50	8.4267	21.5
10.80	8.1909	16.7
11.86	7.4599	25.3
13.54	6.5394	11.7
13.92	6.3612	3.2
14.79	5.9901	2.1
16.00	5.5389	76.2
17.26	5.1378	45.0
18.27	4.8557	100.0
18.82	4.7163	4.9
19.48	4.5569	4.3
19.78	4.4881	9.1

10

Ángulo dos teta (°)	Espacio <i>d</i> (Å)	Intensidad Relativa(%)
20.65	4.3022	62.9
21.31	4.1699	4.4
21.78	4.0812	1.2
22.83	3.8959	5.0
23.53	3.7808	3.3
24.12	3.6899	29.4
24.75	3.5973	7.6
25.66	3.4715	4.7
26.29	3.3903	6.0
27.71	3.2189	17.4
28.18	3.1666	0.9
28.73	3.1072	0.7
29.17	3.0616	1.2
30.01	2.9778	1.5
30.52	2.9288	1.0
31.18	2.8687	0.7
31.60	2.8311	0.4
31.85	2.8099	2.1
32.36	2.7664	6.5
32.93	2.7203	0.7
33.59	2.6678	2.7
34.20	2.6219	0.9
34.76	2.5812	0.4

35.42	2.5341	0.6
36.56	2.4577	0.5
37.67	2.3880	1.1

[00535] La FIGURA 40 proporcionó un ¹H NMR (DMSO-d₆) de la Forma I con δ 0.94 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.59-1.74 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.80-3.18 (m, 4H), 3.74-4.02 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.64 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.82-9.06 (m, 1H).

SÓLIDO AMORFO

[00536] Un sólido amorfo del Compuesto 1 se obtuvo a partir del tratamiento térmico de la Forma A. El proceso de tratamiento térmico comprende: (1) equilibrar la temperatura de la Forma A, a 25°C; (2) calentar a 235°C a una velocidad de 10°C por minuto; (3) mantener isotérmicamente durante 2 minutos; (4) enfriar to -10°C a una velocidad de 30°C por minuto; (5) modular a 0.64°C cada 40 segundos; (6) mantener isotérmicamente durante 5 minutos; (7) calentar a 213°C a una velocidad de 3°C por minuto; y (8) recolectar el sólido que resulte.

[00537] El sólido amorfo tuvo un espectro XRPD como se muestra en la FIGURA 41. El termograma DSC de la muestra de sólido amorfo se muestra en la FIGURA 42. El sólido amorfo tuvo una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 106.6°C.

[00538] La FIGURA 43 y la FIGURA 44 proporcionan el espectro ¹H-NMR y LCMS del sólido amorfo.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS
ENSAYOS BIOQUÍMICOS

[00539] A. Ensayos de fluorescencia resueltos en tiempo

[00540] Ensayo de JNK1. Puede utilizarse un ensayo de fluorescencia resuelto en tiempo en 384 pozos para monitorear la actividad de JNK1. El ensayo de JNK1 puede correrse en el siguiente regulador de ensayo: HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, y Tween 20 al 0.01%. Para iniciar la reacción 100 nM del péptido 4EBP1 marcado con ULight™ (Perkin-Elmer) y 5 μM de ATP puede mezclarse con 500 μM de JCNK1 (Carna Biosciences), para un volumen de ensayo total de 20 μL en cada pozo. El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h y terminarse utilizando una mezcla de EDTA 30 mM y Eu-anti-4EBP1 4 nM, al agregar 20 μL de la solución de paro en cada pozo. Las placas pueden leerse en un Lector Perkin-Elmer Envision.

[00541] Ensayo de JNK2. Un ensayo de fluorescencia resuelto en tiempo de 384 pozos puede utilizarse para monitorear la actividad JNK2. El ensayo de JNK2

puede correrse en el siguiente regulador de ensayo: HEPES 50 mM, MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, y Tween 20 0.01%. Para iniciar la reacción, pueden mezclarse 100 nM del péptido 4EBP1 etiquetado con ULight™ (Perkin-Elmer) y 5 μM de ATP con 500 μM de JNK2 (Carna Biosciences), para un volumen de ensayo total de 20 μL en cada pozo. El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h y terminarse utilizando una mezcla de EDTA 30 mM y Eu-anti-4EBP1 4 nM, al agregar 20 μL de solución de paro en cada pozo. Las placas pueden leerse en un Lector Envision de Perkin-Elmer Reader.

[00542] B. Ensayos en cascada Z'-LYTE®

[00543] Ensayo JNK1. El ensayo de cinasa JNK1 Z'-LYTE® Cascade puede correrse en el siguiente regulador: HEPES 50 mM a pH 7.5, BRIJ-35 0.01%, MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 1 mM. Pueden prepararse 10 μL de una mezcla de reacción de cinasa que contenga 1.81-7.25 ng de JNK1, 25 ng de MAPKAPK2 inactivo, ATP 100 μM , y péptido de Ser/Thr 04, 2 μM . En ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h. Después, pueden agregarse 5 μL de una dilución 1:512 del Reactivo de Desarrollo A (Invitrogen, PV3295) a la mezcla de la reacción e incubarse a temperatura ambiente durante una hora adicional. Entonces los datos pueden leerse y analizarse en un lector de placas de fluorescencia.

[00544] Ensayo de JNK2. El ensayo de cinasa JNK2 Z'-LYTE® Cascade puede correrse en el siguiente regulador: HEPES 50 mM pH 7.5, BRIJ-35 0.01%, MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM. Pueden prepararse 10 μL de mezcla de reacción de cinasa que contienen 0.38-1.5 ng de JNK2, 100 ng de MAPKAPK2 inactivo, ATP 100 μM , y péptido de Ser/Thr 04, 2 μM . El ensayo puede incubarse a temperatura ambiente durante 1 h. Después, pueden agregarse 5 μL de una dilución 1:512 del Reactivo de Desarrollo A (Invitrogen, PV3295) a la mezcla de reacción e incubarse a temperatura ambiente durante una hora adicional. Entonces los datos pueden leerse y analizarse en un lector de placas de fluorescencia.

[00545] C. Ensayos Radioactivos

[00546] Ensayo de JNK1. El ensayo de JNK cinasa radioactiva puede llevarse a cabo en un formato de placa de 96 pozos a un volumen final de 100 μL . La concentración final del ensayo puede ser de ATP 6.6 μM (3 veces K_m), de 2.64 a 5 $\mu\text{g/mL}$ JNK1, y 100 $\mu\text{g/mL}$ de cJUN. JNK1 puede diluirse en el siguiente regulador de dilución (HEPES 20 mM a pH 7.6, EDTA 0.1 mM, MgCl_2 2.5 mM, Triton X100 al 0.004%(p/v), 2 $\mu\text{g/mL}$ de Leupeptina, fosfato de B-glicerol 20 mM, Na_3VO_4 ditioneitol 0.1 mM) y después mezclarse previamente con cJun diluido en el regulador de la solución de sustrato (HEPES 20 mM, pH 7.6, NaCl 50 mM, EDTA 0.1 mM, MgCl_2 2.5 mM, Triton X100 0.05%(p/v)). La mezcla de JNK1/cJun (85 μL) puede

agregarse al inhibidor (5 μ l) diluido en DMSO al 100% para dar a final una concentración del ensayo con DMSO de 5%(v/v). La mezcla de la enzima, sustrato e inhibidor puede dejarse equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción puede iniciarse por la adición de 10 μ l de 10X ATP en regulador de cinasa (MgCl₂ 130 mM, ditioneitol 6 mM, para-nitrofenilfosfato 150 mM, 100 μ Ci/ml y $[-^{33}\text{P}]$ -ATP). Se puede dejar que las reacciones procedan durante 60 minutos antes de la precipitación de la proteína mediante ácido tricloroacético (TCA final al 7.2%). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, los productos de reacción pueden recolectarse sobre placas de 96 pozos de microfiltro de vidrio (Millipore MAHF CIH60) utilizando un Packard Filtermate. El precipitado puede lavarse con solución salina regulada por fosfato y la cantidad de fosfato incorporarse en cJun que puede cuantificarse por conteo por centelleo utilizando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos pueden llevarse a cabo cuando la incorporación de fosfato puede ser lineal con respecto al tiempo y concentración enzimática. Los valores IC₅₀ pueden calcularse como la concentración de la inhibición en la cual la fosforilación de c-Jun puede reducirse 50% del valor de control.

[00547] Ensayo de JNK2. El ensayo puede llevarse a cabo en un formato de placa de 96 pozos a un volumen final de 100 μ L. Las concentraciones de ensayo finales pueden ser de ATP 6.6 μ M (3 veces ATP Km), de 0.2 a 0.53 μ g/mL de JNK2, y 100 μ g/mL cJUN. JNK2 puede diluirse en el siguiente regulador de dilución (HEPES 20 mM, pH 7.6, EDTA 0.1 mM, MgCl₂ 2.5 mM Triton X100 0.004%(p/v), 2 μ g/ml de Leupeptina, fosfato de B-glicerol 20 mM, Na₃VO₄ ditioneitol 0.1 mM) y después mezclarse previamente con cJun diluido en el regulador de solución de sustrato (HEPES 20 mM, pH 7.6, NaCl 50 mM, EDTA 0.1 mM, 2.5 mM MgCl₂, Triton X100 0.05% (p/v)). La mezcla de JNK2/cJun (85 μ l) puede agregarse al inhibidor (5 μ l) diluido en DMSO al 100% para dar una concentración de ensayo de DMSO final de 5%(v/v). La mezcla de la enzima, sustrato e inhibidor puede dejarse equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción puede iniciarse por la adición de 10 μ L de 10X ATP en regulador de cinasa (130 mM MgCl₂; ditioneitol 6 mM, para-nitrofenilfosfato 150 mM, 100 μ Ci/ml y $[-^{33}\text{P}]$ -ATP). Puede dejarse que procedan las reacciones durante 60 minutos antes de la precipitación de la proteína mediante ácido tricloroacético (TCA final de 7.2%). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, los productos de reacción se recolectaron sobre placas de 96 pozos de microfiltro de vidrio (Millipore MAHF CIH60) utilizando un Packard Filtermate. El precipitado puede lavarse con solución salina regulada con fosfato y la cantidad de fosfato incorporada en cJun puede cuantificarse por conteo por centelleo utilizando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos pueden llevarse a cabo bajo

condiciones donde la incorporación de fosfato puede ser lineal con respecto al tiempo y concentración enzimática. Los valores IC_{50} pueden calcularse como la concentración del inhibidor en la cual puede reducirse la fosforilación de c-Jun al 50% el valor de control.

5

ENSAYOS CELULARES

[00548] Ensayo De Células Completas RAW264.7 Phospho-cJun. Las células

RAW264.7 pueden adquirirse de la Colección Americana de Cultivo de Tejidos y mantenerse en un medio de crecimiento que consiste de alta glucosa al 90% Medio

10 Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen), suero fetal de bovino al 10% (Hyclone), y L-glutamina 2 mM (Invitrogen). Todas las células pueden cultivarse a 37°C aire al 95% air y CO₂ al 5%. Las células pueden sembrarse en placas a una densidad de 1.0 x 10⁵ células por pozo en una placa de 96 pozos en 120 µL de medio de crecimiento.

El compuesto de diaminopirimidina en existencia (30 mM) puede diluirse en serie en

15 DMSO, diluirse aún más en medio de crecimiento, y agregarse en cada pozo como una solución concentrada 10x en un volumen de 15 µL, mezclarse y dejarse incubar con las células. El compuesto vehículo (DMSO) puede mantenerse a una

concentración final de 0.2% en todos los pozos. Después de 30 minutos, las células pueden activarse con lipopolisacáridos (ALEXIS Biochemicals) en una concentración

20 final de 25 ng/mL. Los lipopolisacáridos pueden agregarse como una solución concentrada 10X en medio de crecimiento y agregarse en un volumen de 15 µL por pozo. Las placas celulares pueden cultivarse durante 1 h, después de que puede retirarse el medio celular. EL nivel de la proteína c-Jun que puede fosforilarse en

serina 63 puede medirse de acuerdo con las instrucciones del fabricante para el

25 Ensayo con el Kit de Fosfo-C-Jun de Células Completas (Ser 63) (Meso Scale Discovery) con la excepción de que la concentración de NaCl en el regulador de lisis puede incrementarse a una concentración final de 350 mM. Los valores IC_{50} pueden

calcularse como la concentración de compuesto de diaminopirimidina en la cual el nivel de proteína c-Jun fosforilada puede reducirse a 50% de la ventana de señal.

30 Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor IC_{50} que oscila de 0.01-30 µM en este ensayo.

[00549] Ensayo de Producción de IL-2 en células T de Jurkat. Las células T de

Jurkat (clon E6-1) pueden adquirirse de la Colección Americana de Cultivo de Tejidos y mantenerse en un medio de crecimiento que consiste de medio RPMI 1640 que

35 contiene L-glutamina 2 mM (Mediatech), con suero fetal de bovino al 10% (Hyclone) y penicilina/estreptomicina. Todas las células pueden cultivarse a 37°C en aire al 95% y CO₂ al 5%. Las células pueden sembrarse en placas a una densidad de 1 x

10⁵ células por pozo en 120 µL de medio en una placa de 96 pozos. El compuesto de diaminopirimidina en existencia (20 mM) puede diluirse en un medio de crecimiento y agregarse en cada pozo como una solución concentrada 10x en un volumen de 15 µL, mezclarse y dejarse incubarse previamente con células durante 30 min. El compuesto vehículo (dimetilsulfóxido) puede mantenerse en una concentración final de 0.2% en todas las muestras. Después de 30 min, las células pueden activarse con PMA (acetato de miristato de forbol; concentración final de 50 ng/mL) y PHA (fitohemaglutinina; concentración final de 1 µg/mL). PMA y PHA pueden agregarse como una solución concentrada 10x elaborada en un medio de crecimiento y agregarse en un volumen de 15 µL por pozo. Las placas celulares pueden cultivarse durante 6 h. Las células pueden formar pelotillas por centrifugación y el medio retirarse y almacenarse a -20°C. Las alícuotas de medio pueden analizarse de acuerdo con instrucciones del fabricante para el Kit de Cultivo de Tejidos de IL-2 de Humano (Meso Scale Discovery). Los valores IC₅₀ pueden calcularse como la concentración del compuesto de diaminopirimidina en el cual la producción de IL-2 puede reducirse al 50% de la ventana de señal. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor IC₅₀ que oscila de 0.01-10 µM en este ensayo.

PROTOCOLO CLÍNICO

[00550] Un Estudio en dos Partes, Aleatorizado de Fase 1, para Evaluar la Seguridad, Capacidad de Tolerancia y Farmacocinética de Dosis ascendentes Simples y Múltiples del Compuesto 1 en Sujetos Saludables.

[00551] El objetivo primario fue evaluar la seguridad y capacidad de tolerancia en dosis orales simples y múltiples del Compuesto 1 en sujetos saludables.

[00552] Los objetivos secundarios fueron evaluar la farmacocinética (PK) del Compuesto 1 después de dosis orales simples y múltiples.

[00553] Diseño del Estudio.

[00554] El presente es un estudio en dos partes para llevarse a cabo en hasta dos centros de estudio.

[00555] La Parte 1 es un estudio aleatorizado de doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, capacidad de tolerancia, y PK del Compuesto 1 después de una sola dosis oral en sujetos saludables. Los investigadores y participantes del estudio se cegarán al tratamiento a través del estudio, mientras que el Patrocinador permanecerá sin cegarse. El diseño de estudio seleccionado es una dosis de escalación en grupos secuenciales.

[00556] En la Parte 1, se elegirán al azar y se reclutarán aproximadamente 56

sujetos en siete cohortes planeadas. Cada cohorte consistirá de ocho sujetos; seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

[00557] Durante el transcurso de la Parte 1, cada sujeto participará en una fase de selección, una fase de referencia, una fase de tratamiento y una visita de seguimiento. Los sujetos se seleccionarán por capacidad de elección. Los sujetos quienes cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión en la selección se regresarán al sitio clínico en el Día 1 para las evaluaciones de referencia, y se dirigirán al sitio clínico desde el Día 1 al Día 4. Los sujetos recibirán una sola dosis oral del producto de investigación (IP; cualquier Compuesto 1 o placebo) en Día 1, bajo condiciones en ayunas, de acuerdo con el esquema de aleatorización. Se recolectarán muestras de sangre y orina en los tiempos especificados previamente para las evaluaciones de PK y/o laboratorio clínico y/o análisis exploratorios. La seguridad se monitoreará a través de todo el estudio. Los sujetos se darán de alta del sitio clínico en el Día 4 después del término de los procedimientos de estudio requeridos y regresarán al sitio clínico para una visita de seguimiento en el Día 7 (ventana $\pm$ 1 día). En el caso de que un sujeto se descontinúe del estudio, se realizará una visita de término temprana (ET).

[00558] Después de cada cohorte, los datos de seguridad se revisarán y los datos de PK data se revisarán cuando sea necesario. Los parámetros se revisan antes de cada escalación de dosis junto con la escalación de dosis específica.

[00559] La Parte 2 es un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo para evaluar la para evaluar la seguridad, capacidad de tolerancia, y PK del Compuesto 1 después de múltiples dosis orales (hasta 14 días de dosificación) en sujetos saludables. Los investigadores y participantes del estudio se cegarán al tratamiento a través de todo el estudio, mientras que el Patrocinador permanecerá sin cegarse. La elección del diseño de estudio es una dosis ascendente en grupos secuenciales.

[00560] La Parte 2 no comenzará hasta que se hayan evaluado las dosis diarias totales de hasta e incluyendo 240 mg en la Parte 1. Únicamente las dosis que sean seguras y bien toleradas en la Parte 1 se administrarán en la Parte 2.

[00561] En la Parte 2, se elegirán al azar y se reclutarán aproximadamente 48 sujetos en seis cohortes planeadas. Cada cohorte consistirá de ocho sujetos; seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

[00562] Durante el transcurso de la Parte 2, cada sujeto participará en una fase de selección, una fase de referencia, una fase de tratamiento y una visita de seguimiento. Los sujetos se seleccionarán por capacidad de elección. Los sujetos quienes hayan cumplido con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios

de exclusión en la selección se regresarán al sitio clínico en el Día 1 para evaluaciones de referencia, y se dirigirán en el sitio clínico del Día 1 al Día 17. La primera dosis de IP (ya sea de Compuesto 1 o placebo) se administrarán en el Día 1, bajo condiciones en ayunas, de acuerdo con el esquema de aleatorización. La misma
5 dosis diaria total se administrará bajo condiciones en ayunas en los Días 2 a 14. Las muestras de sangre se recolectarán en los tiempos especificados previamente para PK, evaluaciones de laboratorio clínico, y/o biomarcadores exploratorios. Se recolectarán muestras de orina en los tiempos especificados previamente para evaluaciones de laboratorio clínico. La seguridad se monitoreará a través de todo el
10 estudio. Los sujetos se darán de alta del sitio clínico en el Día 17 después del término de los procedimientos de estudio requeridos y regresarán al sitio clínico para una visita de seguimiento en el Día 21 (ventana de ± 1 día). En el caso de que un sujeto se descontinúe del estudio, se realizará una visita ET.

[00563] Después de cada cohorte, los datos de seguridad se revisarán y los
15 datos de PK se revisarán cuando sea necesario. Los parámetros se revisarán antes de cada escalación de dosis junto con la escalación de dosis específica.

[00564] Población de Estudio: Se reclutarán en el estudio aproximadamente 104 sujetos adultos saludables (hombres o mujeres sin potencial de fertilidad) de cualquier raza entre 18 y 50 años de edad, inclusive, con aproximadamente 56
20 sujetos participando en la Parte 1 y aproximadamente 48 sujetos participando en la Parte 2.

[00565] Longitud del Estudio: La duración estimada del estudio, inclusive de las Partes 1 y 2, desde el primer sujeto primera visita hasta el último sujeto última visita fue de aproximadamente 8 meses.

[00566] La duración estimada de la fase clínica de la Parte 1, desde el primer sujeto primera visita hasta el último sujeto última visita fue de aproximadamente 4 meses. La duración estimada de cada participación del sujeto en la Parte 1, desde la selección hasta el seguimiento, fue aproximadamente de 4 semanas.

[00567] La Parte 2 no comenzará hasta que las dosis diarias totales de hasta e
30 incluyendo 240 mg se evaluaron en la Parte 1. Únicamente las dosis que fueron seguras y bien toleradas en la Parte 1 se administrarán en la Parte 2. La duración estimada de la fase clínica de la Parte 2, desde el primer sujeto primera visita hasta el último sujeto última visita, fue aproximadamente de 6 meses. La duración estimada de la participación de cada sujeto en la Parte 2, desde la selección hasta el
35 seguimiento, fue aproximadamente de 6 semanas.

[00568] El Término de la Prueba se definió como cualquier fecha de la última visita del ultimo sujeto para completar el estudio, o la fecha de recepción del último

punto de datos desde el último sujeto que se requirió para análisis primario, secundario y/o exploratorio, como se especificó previamente en el protocolo y/o el Plan de Análisis Estadístico, lo que suceda primero será la última fecha.

[00569] Tratamientos de Estudio.

5 **[00570]** Parte 1: Se elegirán al azar y se reclutarán aproximadamente 56 sujetos en siete cohortes planeadas, con ocho sujetos por cohorte. En cada cohorte, seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

[00571] Las dosis en la Parte 1 se administrarán como ingrediente farmacéutico activo (API) en cápsulas (o que coincidan con placebo) una vez al día (QD).

10 **[00572]** Los siguientes niveles de dosis del Compuesto 1 en la Tabla 17 se planearon en la Parte 1.

[00573] Tabla 17. Niveles de dosis del Compuesto 1 en la Parte 1

Cohorte	Nivel de Dosis del Compuesto 1 (Dosis Diaria Total)
1A	10mg
1B	30mg
1C	60mg
1D	120mg
1E	240mg
1F	480mg
1G	720mg

[00574] Si ocurren eventos gastrointestinales (GI) relacionados tales como náusea intolerable o vómito, las dosis diarias totales pueden reducirse o pueden 15 administrarse BID o tres veces al día (TID).

[00575] Se administrará el producto de investigación únicamente en un nivel de dosis en un momento, y la administración en el siguiente nivel de dosis no comenzará hasta que la seguridad y capacidad de tolerancia del nivel de dosis precedente se haya evaluado y considerado aceptable por el Investigador y Monitor 20 Médico del Patrocinador.

[00576] Parte 2: La Parte 2 no comenzará hasta que las dosis diarias totales de hasta e incluyendo 240 mg hayan sido evaluadas en la Parte 1. Únicamente las dosis que fueron seguras y bien toleradas en la Parte 1 se administrarán en la Parte 2.

25 **[00577]** Se elegirán al azar y se reclutarán aproximadamente 48 sujetos en seis cohortes planeadas, con ocho sujetos por cohorte. En cada cohorte, seis sujetos recibirán el Compuesto 1 y dos sujetos recibirán placebo.

[00578] El régimen de dosificación planeada en la Parte 2 es el Compuesto 1 en cápsulas (o que coincida con el placebo) QD durante 14 días. Los siguientes niveles de dosis del Compuesto 1 en la Tabla 18 se proponen en la Parte 2.

30 **[00579]** Tabla 18. Niveles de dosis del Compuesto 1 en la Parte 2

Cohorte	Nivel de dosis del Compuesto 1 (Dosis Diaria Total)	Duración
2A	10mg	Diariamente x 14 días
2B	30mg	Diariamente x 14 días
2C	60mg	Diariamente x 14 días
2D	120mg	Diariamente x 14 días
2E	240mg	Diariamente x 14 días
2F	480mg	Diariamente x 14 días

[00580] Los niveles de dosis propuestos en la Parte 2 pueden modificarse y/o eliminarse con base en los datos obtenidos de la Parte 1. Deberá proponerse un cambio en las etapas de escalación de dosis requerida, la etapa máxima de escalación de dosis en la Parte 2 será de ≤ 3 veces el nivel de dosis previo. Además, la máxima dosis administrada en la Parte 2 no sobrepasará la dosis máxima tolerada (MTD) en la Parte 1 y no sobrepasará los 480 mg al día durante 14 días.

[00581] Si ocurren eventos GI relacionados tales como náusea intolerable o vómito, las dosis diarias totales pueden reducirse o pueden administrarse BID o TID.

[00582] El producto de investigación se administrará únicamente en un nivel de dosis en un momento, y la administración en el siguiente nivel de dosis no comenzará hasta que la seguridad y capacidad de tolerancia del nivel de dosis precedente se haya evaluado y considerado aceptable por el Investigador y Monitor Médico del Patrocinador. Además, si no se tolera un cierto nivel de dosis en la Parte 1, entonces ese nivel de dosis o cualquier nivel de dosis superior no se administrará en la Parte 2 excepto para el caso de una capacidad de intolerancia GI (por ejemplo, náuseas, vómito) que se mitigue mediante un régimen de dosis alternativo (es decir, BID o TID).

[00583] Descripción General de las Evaluaciones de Seguridad. La seguridad se monitoreará a través de todo el estudio. Las evaluaciones de seguridad incluirán todos los informes de AE, PE, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, pruebas de seguridad de laboratorio clínico (incluyendo pruebas de función hepática [LFT], colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad [HDL], y lipoproteínas de baja densidad [LDL] además de las pruebas de química clínica estándar, hematología, y urinanálisis), la revisión de medicamentos/procedimientos simultáneos, pruebas FOB y monitoreo de taburete, y pruebas de embarazo para mujeres. Todos los EA se monitorearán y registrarán a través de todo el estudio desde el momento en que se firma el formato de consentimiento informado (IGF) hasta el término del estudio, y cuando se haga saber al Investigador a los 28 días después de la última dosis de IP (y aquellos SAE dados a conocer al Investigador en cualquier momento después que se sospeche de que se encuentre relacionado con IP). Todos los medicamentos y procedimientos simultáneos deberán revisarse y registrarse a partir del momento de los signos del sujeto en el ICF hasta el término

del estudio. Se programará una visita de seguimiento para todos los sujetos. Si un sujeto se descontinúa del estudio por cualquier razón, se realizará una visita ET.

[00584] Descripción General de las Evaluaciones Farmacocinéticas. En ambas partes del estudio, se recolectarán muestras de sangre en tiempos especificados previamente para determinar los niveles del Compuesto 1 en plasma. Para las Cohortes 1C a 1G de la Parte 1 (niveles de dosis planeados de 60 mg a 720 mg), se recolectarán muestras de orina en los tiempos especificados previamente para análisis exploratorio de metabolitos. Se identificarán los metabolitos prominentes en plasma y orina y se cuantificará el Compuesto 1 en orina como parte de los análisis exploratorios.

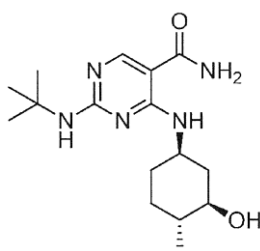
[00585] Los siguientes parámetros PK se estimarán para el Compuesto 1, cuando sea apropiado: máxima concentración de plasma observada (C_{max}); tiempo para C_{max} (T_{max}); área bajo la curva de la curva de concentración plasmática-tiempo a partir del tiempo cero extrapolado al infinito (AUC_{∞}); área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo a partir del tiempo cero hasta la última concentración que pueda cuantificarse (AUC_t); área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero a tau (τ), donde τ es el intervalo de dosificación (AUC_{τ}); vida media de eliminación de la fase terminal ($t_{1/2,z}$); eliminación plasmática total aparente cuando se dosifica de forma oral (CL/F); eliminación de volumen total aparente de la distribución cuando se dosifica de forma oral, con base en la fase terminal (V_z/F); relación de acumulación (RA) con base en el Día 1 y Día 14 de AUC_{τ} .

[00586] Las concentraciones del Compuesto 1 en muestras recolectadas de orina en la Parte 1 pueden cuantificarse aún más utilizando un método validado si los análisis exploratorios indican que el Compuesto 1 es abundante en la orina. También pueden determinarse los siguientes parámetros PK relacionados con análisis de orina cuando sea apropiado: cantidad acumulativa de fármaco que se espera sin cambio en orina durante el período de recolección desde inicio a la dosis (hora 0) al final de la recolección (A_e); el porcentaje acumulativo de la dosis administrada y excretada sin cambios en la orina durante el período de recolección de la dosis previa (0-hora) al término de la recolección (f_e); eliminación renal (CL_r).

[00587] Se han citado un número de referencias, las descripciones de las cuales se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

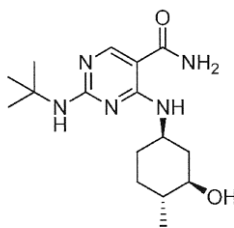
1. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

5 que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.55, 11.86, 13.61, 17.20, 17.85, 18.04, 19.56, 19.84, 22.90 y 24.36° 2 θ .

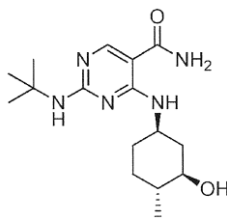
2. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

10 que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.80, 10.30, 14.62, 17.29, 18.23, 20.66, 21.74, 25.88, 26.86 y 30.55° 2 θ .

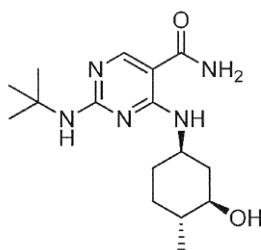
3. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

15 que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.83, 10.21, 12.16, 17.26, 17.61, 18.18, 18.65, 20.46, 21.86 y 25.65° 2 θ .

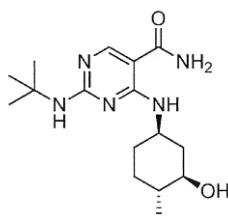
4. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.37, 13.41, 17.02, 17.54, 17.73, 19.52, 21.54, 22.47, 23.11 y 23.92° 2 θ .

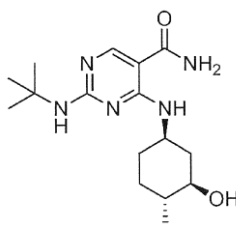
5. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.92, 10.36, 11.97, 14.50, 17.29, 18.37, 20.10, 21.81, 24.17 y 26.45° 2 θ .

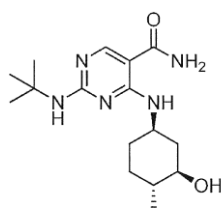
6. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 8.07, 9.21, 12.06, 14.87, 17.45, 17.79, 18.53, 19.65, 20.85 y 21.10° 2 θ .

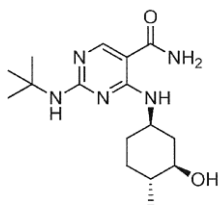
7. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.51, 10.34, 16.94, 17.33, 17.90, 18.58, 21.28, 24.33, 28.83 y 31.22° 2 θ .

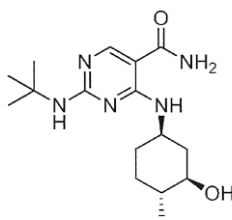
8. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.74, 10.23, 14.64, 17.22, 18.04, 18.55, 21.76, 24.18, 28.43 y 30.54° 2 θ .

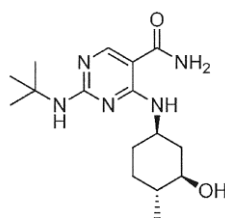
9. Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



1

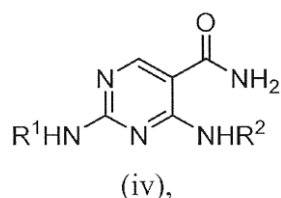
que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.94, 10.50, 10.80, 11.86, 13.54, 16.00, 18.27, 20.65, 24.12 y 17.4° 2 θ .

10. Un sólido amorfo caracterizado porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:

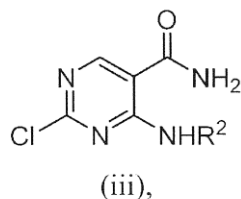


1.

- 11.** un método para preparar un compuesto de la fórmula (iv),



el método caracterizado porque comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula (iii),

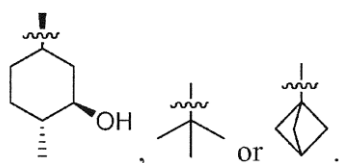


con R1NH2 en presencia de una base o ácido de Lewis, en un solvente,

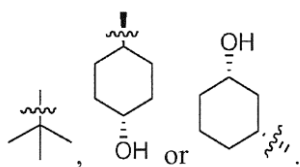
- 5 en donde R1 es alquilo de C1-8 sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido,

en donde R2 es alquilo de C1-8 sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

- 12.** El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R² es

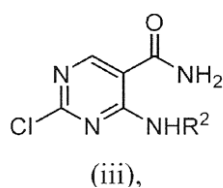


- 10 **13.** El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R¹ es



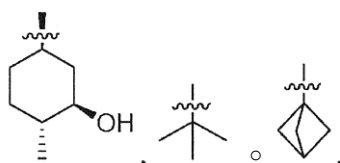
- 14.** Un método para preparar un compuesto de la fórmula (iii),

el método caracterizado porque comprende poner en contacto 2,4-dicloropirimidin-5-carboxamida con R²NH₂ en presencia de una base en un solvente,

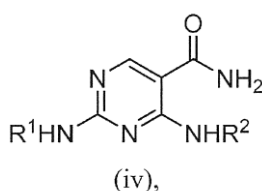


en donde R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, en donde R^2 es



16. Un método para purificar un compuesto de la fórmula (iv),

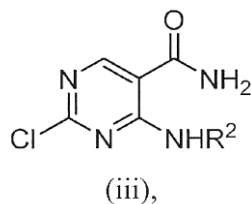


el método caracterizado porque comprende 1) disolver el compuesto de la fórmula (iv) en un primer solvente a una primera temperatura; 2) agregar un segundo solvente en la solución resultante; 3) enfriar la solución a una segunda temperatura; y 4) recolectar un sólido,

en donde R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido;

y R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

17. Un compuesto de la fórmula (iii),



y tautómeros de los mismos,

caracterizado porque R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R^2 es

