NUEVOS COMPUESTOS COMO INHIBIDORES DE RET (REORGANIZADO DURANTE LA TRANSFECCIÓN)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la cinasa RET (reorganizado durante la transfección), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación, y a su uso para tratamientos, en monoterapia o en politerapia, para la normalización de la sensibilidad, movilidad y/o secreción digestivas y/o trastornos o enfermedades abdominales y/o el tratamiento relacionado con enfermedades relacionadas con la disfunción de RET o en donde la modulación de la actividad de RET puede tener un beneficio terapéutico, que incluye, pero sin limitarse a ellos, todas las clasificaciones del síndrome del colon irritable (SCI), entre ellas el patrón de deposiciones donde predominan las diarreas, donde predomina el estreñimiento o su alternancia, meteorismo funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, colon irritable funcional inespecífico, síndrome del dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enteropatía inflamatoria, enfermedades proliferativas tales como el cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer tiroideo medular, cáncer tiroideo folicular, cáncer tiroideo anaplásico, cáncer tiroideo papilar, tumores encefálicos, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de las células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma, y cualquier neoplasia maligna con incremento de la actividad de la cinasa RET.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El síndrome del colon irritable (SCI) es una enfermedad corriente que afecta al 10-20% de las personas de los países desarrollados y se caracteriza por comportamiento anormal del intestino, meteorismo e hipersensibilidad visceral (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med*., 2012, 367: 1626-1635). Aunque se desconoce el origen del SCI, se piensa que es resultado de un problema entre el cerebro y el tubo digestivo, o bien de una alteración del microbioma del intestino, o bien de un incremento de la inflamación. Los cambios gastrointestinales resultantes afectan al tránsito normal del intestino, lo que da lugar a diarrea o estreñimiento. Además, en una mayoría de los pacientes con SCI, la sensibilización del sistema nervioso periférico da lugar a hipersensibilidad visceral o alodinia (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444–1454).

Aunque el SCI no altera directamente la esperanza de vida, tiene un efecto considerable sobre la calidad de vida del paciente. Además, hay un coste económico significativo debido a la asistencia sanitaria asociada al SCI y una pérdida de la productividad debido al absentismo laboral (Nellesen, D., et al*., J. Manag. Care Pharm*., 2013, 19: 755-764). Uno de los síntomas más importantes que afectan enormemente a la calidad de vida del paciente con SCI es el dolor visceral (Spiegel, B., et al., Am. *J. Gastroenterol*., 2008, 103: 2536–2543). Las estrategias moleculares que inhiben el dolor visceral asociado al SCI influirían enormemente sobre la calidad de vida del paciente con SCI y reducirían los costes asociados.

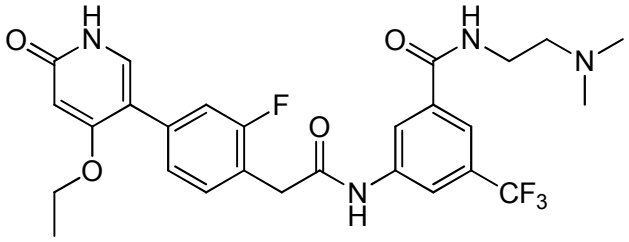
RET (reorganizado durante la transfección) es una tirosina cinasa receptora del factor de crecimiento neuronal que se activa tras unirse a uno de cuatro factores neurótrofos, el factor neurótrofo derivado de los neurogliocitos (GDNF), la neurturina, la artemina y la persefina, en combinación con un correceptor α1, α2, α3 y α4, respectivamente, de la familia de receptores GDNF (Plaza-Menacho, I., et al., *Trends Genet*., 2006, 22:627-636). Se sabe que RET desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de nocirreceptores aferentes en la piel y en el intestino. Los ratones genosuprimidos para la cinasa RET carecen de neuronas entéricas y tienen otras anomalías del sistema nervioso que sugieren que se necesita un producto proteico funcional de la cinasa RET durante el desarrollo (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126: 2785-2797). Además, los estudios de la población de pacientes con la enfermedad de Hirschsprung caracterizada por la obstrucción del colon debido a la ausencia de enervación colónica normal han encontrado que pierden con más frecuencia la función de RET, tanto de forma heredada como esporádica (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res*., 2013, 162: 1-15).

De igual forma, la actividad aberrante de la cinasa RET está asociada a la neoplasia endocrina múltiple (NEM 2A y 2B), al carcinoma tiroideo medular familiar (CMTF), al carcinoma tiroideo papilar (CTP) y a la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) (Borello, M., et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17: 403-419). La NEM 2A es un síndrome de cáncer que es resultado de una mutación en el dominio extracelular rico en cisteínas de RET que conduce a la dimerización mediante un enlace disulfuro que ocasiona la activación constitutiva de la actividad tirosina cinasa (Wells Jr, S., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 2013, 98: 3149–3164). Las personas con esta mutación pueden desarrollar carcinoma tiroideo medular (CTM), hiperplasia paratiroidea y feocromocitoma. La NEM 2B está ocasionada por una mutación Met918Thr en RET, que cambia la especificidad de la tirosina cinasa. La NEM 2B es similar a la NEM 2A, pero carece de hiperplasia paratiroidea y también conduce al desarrollo de numerosos ganglios en la mucosa de los labios, de la lengua y del tubo digestivo. Las reorganizaciones cromosómicas que conectan el promotor y dominios del extremo amino de un gen (o genes) sin relación entre sí con el extremo carboxilo de la

cinasa RET, con lo que dan lugar a formas quiméricas constitutivamente activadas del receptor (RET/CTP), se cree que son acontecimientos iniciadores del tumor en el CTP (Viglietto, G. et al., *Oncogene*, 1995, 11: 1207-1210). El CTP abarca aproximadamente el 80% de los carcinomas tiroideos. Estos datos indican que la inhibición de RET puede ser una estrategia terapéutica atractiva para el tratamiento del dolor asociado al SCI y otros trastornos digestivos, y para el tratamiento de los cánceres con actividad constitutiva de la cinasa RET.

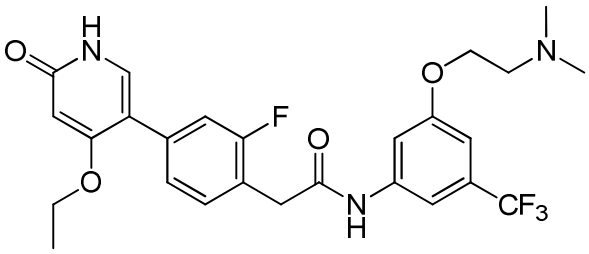
COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a la *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, representada por la fórmula (I):



(I),

o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y formas cristalinas de la misma, y a la *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida, representada por la fórmula (II):



(II),

o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar el síndrome del colon irritable que comprende administrar a un humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar el cáncer, que comprende administrar a un

humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II) para ser usados en tratamientos. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del síndrome del colon irritable. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer.

Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del colon irritable. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un perfil de difracción de polvo por rayos X del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 2 muestra un espectro de Raman del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 3 muestra una señal de calorimetría diferencial de barrido del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 4 muestra una señal del análisis termogravimétrico del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 5 muestra un perfil de difracción de polvo por rayos X del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 6 muestra un espectro de Raman del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 7 muestra una señal de calorimetría diferencial de barrido de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 8 muestra una señal del análisis termogravimétrico del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 9 muestra un perfil de difracción de polvo por rayos X de la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 10 muestra un espectro del anhidrato de la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 11 muestra una señal de calorimetría diferencial de barrido de la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 12 muestra una señal del análisis termogravimétrico de la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 13 muestra un perfil de difracción de polvo por rayos X de la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I).

La figura 14 muestra un espectro de Raman de la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I).

La figura 15 muestra una señal de calorimetría diferencial de barrido de la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I).

La figura 16 muestra una señal del análisis termogravimétrico de la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I).

La figura 17 muestra un perfil de difracción de polvo por rayos X de la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 18 muestra un espectro de Raman de la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 19 muestra una señal de calorimetría diferencial de barrido de la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 20 muestra una señal del análisis termogravimétrico de la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I).

La figura 21 muestra un perfil de difracción de polvo por rayos X de la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I).

La figura 22 muestra un espectro de Raman de la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I).

La figura 23 muestra una señal de calorimetría diferencial de barrido de la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I).

La figura 24 muestra una señal del análisis termogravimétrico de la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se define más arriba.

El experto en la técnica reconocerá que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se utilizan programas informáticos diferentes para nombrarlos.

Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), a o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para ser usados en tratamientos, en particular, para ser usados en tratamientos en donde el sujeto es un humano. En particular, para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RET: síndrome del colon irritable (SCI) que incluye el patrón de deposiciones donde predomina la diarrea, donde predomina el estreñimiento o su alternancia, meteorismo funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional inespecífico, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enteropatías inflamatorias, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer tiroideo medular, cáncer tiroideo folicular, cáncer tiroideo anaplásico, cáncer tiroideo papilar, tumores encefálicos, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de las células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma. En particular, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para ser usados para el tratamiento del síndrome del colon irritable (SCI) que incluye el patrón de deposiciones donde predomina la diarrea, donde predomina el estreñimiento o su alternancia, meteorismo funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intstinal funcional inespecífico, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enteropatías inflamatorias, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer tiroideo medular, cáncer tiroideo folicular, cáncer tiroideo anaplásico, cáncer tiroideo papilar, tumores encefálicos, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de las células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma.

Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para ser usados como un medicamento. En otra realización, la invención se refiere al uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. Esta invención también se

refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del colon irritable. Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Esta invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (II) para tratamientos. Además, la invención incluye el uso de compuestos de la invención como una sustancia terapéutica activa, en particular para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. Esta invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (II) para el tratamiento del síndrome del colon irritable. Esta invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o (II) para el tratamiento del cáncer.

Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son, preferiblemente, farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables idóneas incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66, págs. 1-19. Las sales abarcadas por la terminología «sales farmacéuticamente aceptables» se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos descritos se pueden preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, entre ellos el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, α-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, succinatos, malonatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, mandelatos, tartratos, y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

La sal farmacéuticamente aceptable también se puede hacer con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (en especial sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (en especial calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales hechas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N*,*N*'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N*,*N*'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácido básico, tal como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para la preparación de compuestos de esta invención y se debe considerar que forman otro aspecto de la invención. Estas sales, tales como el trifluoroacetato, mientras que no son por sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Si un compuesto de la invención se aísla como una sal, la correspondiente forma de base libre de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, entre ellos el tratamiento de la sal con una base orgánica o inorgánica, idóneamente una base orgánica o inorgánica que tiene un pK_a más elevado que la forma de base libre del compuesto. De igual forma, si un compuesto de la invención se aísla como una sal, la correspondiente forma de ácido libre de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier procedimiento idóneo conocido en la técnica, entre ellos el tratamiento de la sal con un ácido orgánico o inorgánico, idóneamente un ácido orgánico o inorgánico que tiene un pK_a inferior al de la forma de ácido libre del compuesto.

El compuesto de fórmula (I) o (II) puede existir en una forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos o no cristalinos. En los solvatos cristalinos, las moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar solventes no acuosos tales como, pero sin limitarse a ellos, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden hacer que se incorpore el agua solvente en la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el solvente incorporado en la red cristalina se denominan típicamente «hidratos». Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El experto en la técnica además apreciará que los compuestos de la invención que existen en forma cristalina, que incluyen los diferentes solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (a saber, la capacidad para aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como «polimorfos». La invención incluye todos los tales polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros de IR y perfiles de difracción de polvo por rayos X, que se pueden utilizar para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactantes utilizados al fabricar el compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión o solvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente a otro polimorfo en determinadas condiciones.

La presente invención se refiere además a determinadas formas cristalinas de diferentes sales de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en particular la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido aspártico, la sal de ácido hipúrico y la sal de ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I)) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide con radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1 y 25,2 grados 2θ. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1 y 25,2 grados 2θ. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en

aproximadamente 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1, y 25,2 grados 2θ.

Aún en otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 y 20,5 grados 2θ. Aún en otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de acuerdo con la figura 1.

En otras realizaciones, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952 y 3033 cm^{-1}. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952 y 3033 cm^{-1}. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952 y 3033 cm^{-1}.

Aún en otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952 y 3033 cm^{-1}. Aún en otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

En otras realizaciones, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 3 y/o una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

Aún en otras realizaciones, tal y como conocerá una persona experta en la técnica, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier

combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones que se acaban de mencionar. Por ejemplo, en una realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 1 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 2 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 3 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 4. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 1 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 2. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 1 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 3. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 1 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 4. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 y 20,5 grados 2θ, y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952 y 3033 cm^{-1}. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 y 20,5 grados 2θ, y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 3. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 y 20,5 grados 2θ, y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I)) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7

y 24,8 grados 2θ. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7 y 24,8 grados 2θ. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7 y 24,8 grados 2θ.

Aún en otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3, y 24,7 grados 2θ. Aún en otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 5.

En otras realizaciones, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946 y 3044 cm^{-1}. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946 y 3044 cm^{-1}. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946 y 3044 cm^{-1}.

Aún en otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902 y 2946 cm^{-1}. Aún en otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 6.

En otras realizaciones, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 7 y/o una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 8.

Aún en otras realizaciones, como conocerá una persona experta en la técnica, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas más arriba. Por ejemplo, en una realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 5 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 6 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 7 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 8. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 5 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 6. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 5 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 7. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 5 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 8. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 y 24,7 grados 2θ, y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902 y 2946 cm^{-1}. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 y 24,7 grados 2θ, y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de

acuerdo con la figura 7. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 y 24,7 grados 2θ, y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 8.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I)) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 y 28,2 grados 2θ. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 y 28,2 grados 2θ. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 y 28,2 grados 2θ.

Aún en otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 y 26,9 grados θ. Aún en otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 9.

En otras realizaciones, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433,

1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075 y 3095 cm^{-1}. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075 y 3095 cm^{-1}. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, y 3095 cm^{-1}.

Aún en otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950 y 3036 cm^{-1}. Aún en otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 10.

En otras realizaciones, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 11 y/o una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 12.

Aún en otras realizaciones, tal y como conocerá una persona experta en la técnica, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas más arriba. Por ejemplo, en una realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 9 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 10 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 11 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 12. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 9 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 10. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 9 y una señal de calorimetría diferencial de

barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 11. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 9 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 12. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 y 26,9 grados 2θ, y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950 y 3036 cm^{-1}. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 y 26,9 grados 2θ, y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 11. En otra realización, la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 y 26,9 grados 2θ, y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 12.

En algunas realizaciones, una forma cristalina del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I)) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9 y 36,0 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9 y 36,0 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que

consiste en aproximadamente 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9 y 36,0 grados 2θ.

Aún en otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7, y 23,8 grados 2θ. Aún en otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 13.

En otras realizaciones, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918 y 3073 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918 y 3073 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918 y 3073 cm^{-1}.

Aún en otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627 y 3073 cm^{-1}. Aún en otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 14.

En otras realizaciones, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 15 y/o una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 16.

Aún en otras realizaciones, tal y como conocerá una persona experta en la técnica, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos

analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas más arriba. Por ejemplo, en una realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 13 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 14 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 15 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 16. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 13 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 14. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 13 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 15. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 13 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 16. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7 y 23,8 grados 2θ, y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918 y 3073 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7 y 23,8 grados 2θ, y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 15. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7 y 23,8 grados 2θ, y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 16.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I)) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6 y 28,0 grados 2θ. En otra realización, la sal

de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6 y 28,0 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6 y 28,0 grados 2θ.

Aún en otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6, y 22,4 grados 2θ. Aún en otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 17.

En otras realizaciones, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944 y 3071 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944 y 3071 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944 y 3071 cm^{-1}.

Aún en otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 809, 997, 1236, 1272, 1335,

1366, 1601, 1630, 2944 y 3071 cm^{-1}. Aún en otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 18.

En otras realizaciones, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 19 y/o una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 20.

Aún en otras realizaciones, tal y como conocerá una persona experta en la técnica, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas más arriba. Por ejemplo, en una realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 17 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 18 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 19 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 20. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 17 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 18. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 17 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 19. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 17 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 20. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 y 22,4 grados 2θ, y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944 y 3071 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 y 22,4 grados 2θ, y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 19. En otra realización, la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de

aproximadamente 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 y 22,4 grados 2θ, y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 20.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I)) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0 y 28,7 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0 y 28,7 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0 y 28,7 grados 2θ.

Aún en otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 y 27,0 grados 2θ. Aún en otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 21.

En otras realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos nueve picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964 y 3069 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 461,

485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964 y 3069 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende al menos tres picos en las posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964 y 3069 cm^{-1}.

Aún en otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936 y 2964 cm^{-1}. Aún en otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 22.

En otras realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 23 y/o una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 24.

Aún en otras realizaciones, tal y como conocerá una persona experta en la técnica, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas más arriba. Por ejemplo, en una realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 21 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 22 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 23 y una señal de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 24. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 21 y un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura 22. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 21 y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 23. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 21 y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 24. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción,

cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 y 27,0 grados 2θ, y un espectro de Raman que comprende picos a aproximadamente 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936 y 2964 cm^{-1}. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 y 27,0 grados 2θ, y una señal de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 23. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide con la radiación K_α del Cu, de aproximadamente 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 y 27,0 grados 2θ, y una señal del análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la figura 24.

Se sabrá que un perfil de XRPD comprende un ángulo de difracción (expresado en grados 2θ) de «aproximadamente» un valor especificado en la presente memoria cuando el perfil de XRPD comprende un ángulo de difracción dentro de ± 0,3 grados 2θ del valor especificado. Además, los expertos en la técnica saben bien y conocen que el aparato empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales de polvo y otros parámetros implicados en la obtención de un perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) pueden ocasionar cierta variabilidad de la apariencia, las intensidades y las posiciones de las líneas del perfil de difracción. Un perfil de difracción de polvo por rayos X que está «sustancialmente de acuerdo» con el de las figuras 1, 5, 9, 13, 17 o 21 dadas a conocer en la presente memoria es un perfil de XRPD que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que da a conocer el perfil de XRPD de las figuras 1, 5, 9, 13, 17 o 21. Es decir, el perfil de XRPD puede ser idéntico al de las figuras 1, 5, 9, 13, 17 o 21, o más probablemente puede ser algo diferente. Tal perfil de XRPD podría no mostrar necesariamente cada una de las líneas de cualquiera de los patrones de difracción presentados en la presente memoria, y/o podría mostrar un ligero cambio de aspecto, intensidad o un desplazamiento de la posición de dichas líneas que son resultado de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma, o una forma diferente, que una forma descrita en la presente memoria mediante comparación de sus patrones de XRPD. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un perfil de XRPD de una muestra de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida con la figura 1 y, utilizando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar con facilidad si el perfil de XRPD de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el perfil de XRPD del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del

compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. Si el perfil de XRPD está sustancialmente de acuerdo con la figura 1, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y exactitud por tener la misma forma que el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si un perfil de XRPD de una muestra de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente de acuerdo con la figura 5, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y exactitud por tener la misma forma que el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si un perfil de XRPD de una muestra de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente de acuerdo con la figura 9, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y exactitud por tener la misma forma que la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si un perfil de XRPD de una muestra de aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente de acuerdo con la figura 13, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y exactitud por tener la misma forma que la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si un perfil de XRPD de una muestra de hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente de acuerdo con la figura 17, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y exactitud por tener la misma forma que la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si un perfil de XRPD de una muestra de fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente de acuerdo con la figura 21, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y exactitud por tener la misma forma que la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria.

Un espectro de Raman se sabe que comprende un pico (expresado en cm^{-1}) de "aproximadamente" un valor especificado en la presente memoria cuando el espectro de Raman comprende un pico dentro de ± 5,0 cm^{-1} del valor especificado. Además, los expertos en la técnica también saben bien y conocen que el aparato empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales de polvo y otros parámetros implicados en la obtención de un espectro de Raman pueden ocasionar cierta variabilidad de la apariencia, las intensidades y las posiciones de los picos del espectro. Un espectro de Raman que está «sustancialmente de acuerdo» con el de las figuras 2,

6, 10, 14, 18 o 22 dadas a conocer en la presente memoria es un espectro de Raman que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que da a conocer el espectro de Raman de las figuras 2, 6, 10, 14, 18 o 22. Es decir, el espectro de Raman puede ser idéntico al de las figuras 2, 6, 10, 14, 18 o 22, o más probablemente puede ser algo diferente. Tal espectro de Raman podría no mostrar necesariamente cada uno de los picos de alguno de los espectros presentados en la presente memoria, y/o podría mostrar un ligero cambio de aspecto, intensidad o un desplazamiento de la posición de dichos picos que son resultado de diferencias en las condiciones implicadas en la obtención de los datos. Un experto en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma, o una forma diferente, que una forma descrita en la presente memoria mediante comparación de sus espectros de Raman. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un espectro de Raman de una muestra de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida con la figura 2 y, utilizando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar con facilidad si el espectro de Raman de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el espectro de Raman del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. Si el espectro de Raman está sustancialmente de acuerdo con la figura 6, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión por tener la misma forma que el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si el espectro de Raman está sustancialmente de acuerdo con la figura 10, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión por tener la misma forma que la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si el espectro de Raman está sustancialmente de acuerdo con la figura 14, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión por tener la misma forma que la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si el espectro de Raman está sustancialmente de acuerdo con la figura 18, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión por tener la misma forma que la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria. De igual forma, si el espectro de Raman está sustancialmente de acuerdo con la figura 22, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión por tener la misma forma que la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria.

Además, es sabido que podría existir un compuesto o sal de fórmula (I) o (II) en formas tautoméricas diferentes a las mostradas en las fórmulas, y que están también incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, mientras que los compuestos de fórmula (I) y (II) se

representan con un resto de piridín-2-ona, el tautómero correspondiente 2-hidroxipiridina también está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Los expertos en la técnica apreciarán que determinados derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) o (II), que se pueden sintetizar antes de, o durante, una etapa final de desprotección, podrían carecer de actividad farmacológica como tales, pero podrían, en ciertos casos, administrarse por vía oral o parenteral y, a partir de entonces, metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, se pueden describir tales derivados como "profármacos". Todos los derivados protegidos y profármacos de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Ejemplos de profármacos idóneos para los compuestos de la presente invención se describen en *Drugs of Today*, volumen 19, número 9, 1983, págs. 499-538 y en *Topics in Chemistry*, capítulo 31, págs. 306-316, y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1. Los expertos en la técnica apreciarán adicionalmente que determinados restos, conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos", por ejemplo como describe H. Bundgaard en "Design of Prodrugs", se pueden colocar en funcionalidades adecuadas cuando tales funcionalidades están presentes en los compuestos de la invención. Los "prorrestos" preferidos para los compuestos de la invención incluyen: éster, éster de carbonato, hemiéster, fosfoéster, nitroéster, sulfoéster, sulfóxido, amida, carbamato, azo-, fosfamida, glucósido, éter, acetal, y derivados de cetal de los compuestos de fórmula (I) o (II).

La administración de un compuesto de la invención como un profármaco podría ofrecer la oportunidad al experto en la técnica para hacer uno o varios de lo siguiente: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto.

El objeto de la invención también incluye los compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula (I) o (II), pero por el hecho de que uno o varios átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente al de la masa atómica o al del número másico normalmente hallado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados más arriba y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo los que llevan incorporados isótopos radiactivos tales como ^{3}H o ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Se prefieren en particular los isótopos tritiados, es decir de ^{3}H, y de carbono-14, es decir de ^{14}C, por su facilidad de preparación y de detección. Son particularmente útiles en la PET (tomografía de emisión de positrones) los isótopos ^{11}C y ^{18}F, y en la SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) son particularmente útiles los isótopos de ^{125}I, todos ellos útiles en las técnicas de imagen del encéfalo. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas debidas a la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo la mayor semivida *in vivo* o la reducción de la dosis necesaria, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) y que siguen esta invención se pueden preparar por lo general llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos que vienen a continuación mediante la sustitución de un reactante marcado sin isótopos por un reactante marcado con un isótopo de fácil adquisición.

DEFINICIONES

Los términos se usan en el presente documento con sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no limitar, la terminología que se define.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico acertado, idóneos para ser usados en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin que presenten demasiada toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, adecuados a una proporción razonable entre beneficios y riesgos.

Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y muestran pocos efectos toxicológicos indeseables. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o un ácido idóneos, respectivamente.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La invención además da a conocer una composición farmacéutica (también denominada formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o varios excipientes (también denominados vehículos y/o diluyentes en la tecnología farmacéutica). Los excipientes son farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el destinatario de la misma (a saber, el paciente).

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, sustancias de relleno, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, humectantes, disolventes, cosolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, colorantes, antiaglomerantes, hidratantes, quelantes, plastificantes, agentes que incrementan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y tamponantes. El experto en la técnica apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden realizar más de una función y pueden realizar funciones alternativas, según la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y pericia en la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables idóneos en las cantidades adecuadas para ser usados en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables idóneos. Los ejemplos incluyen *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited) y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan con las técnicas y los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos utilizados habitualmente en la técnica se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se da a conocer un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un excipiente.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser en una presentación de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede

contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz, de tal manera que en un momento dado se podrían administrar varias formas farmacéuticas unitarias para conseguir la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis diaria o subdosis, como está escrito en la presente memoria más arriba, o una fracción adecuada de la misma de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacología.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por las vías oral (que incluye la vía yugal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye la vía yugal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacología, por ejemplo, por asociación del ingrediente activo con el uno o varios excipientes.

Cuando se adaptan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades independientes, tales como comprimidos o cápsulas, polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o batidos, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto, o sal del mismo, de la invención o la composición farmacéutica de la invención se puede incorporar también en una formulación de caramelo, de comprimido desleíble y/o de cinta lingual para la administración como una medicina "de disolución rápida".

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico y oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan desmenuzando el compuesto a un tamaño minúsculo adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico de igual manera desmenuzado, tal como un glúcido comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes saborizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se describe más arriba, y rellenando cubiertas formadas de gelatina o sin gelatina. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido, antes de la operación de relleno. Para mejorar la disponibilidad de la

medicina cuando se ingiere la cápsula también se le puede añadir un disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla los aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes idóneos. Los aglutinantes idóneos incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o β-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, para granulación o formación de lingotes, añadiendo un lubricante y disgregante, y pensándola en comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto, desmenuzado convenientemente, con un diluyente o una base como se describe más arriba y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo se puede granular mediante humectación con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzándolos a través de una criba. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede hacer pasar por una máquina de comprimidos, lo que da lugar a lingotes imperfectos que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para impedir que se adhieran a la matriz formadora de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte y suelto, y comprimirlo en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o formación de lingotes. Se le puede proporcionar un revestimiento protector opaco límpido que consiste en una cubierta de sellado con laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento brillante de cera. Se pueden añadir sustancias colorantes a estos revestimientos para distinguir las diferentes dosis.

Los líquidos orales, tales como las soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en una presentación de dosis unitarias de tal manera que una cantidad determinada contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Se pueden preparar jarabes mediante la disolución del

compuesto o la sal del mismo de la invención en una solución acuosa convenientemente saborizada, mientras que se preparan elixires mediante el uso de un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto o la sal de la invención en un vehículo atóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tal como los alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de sorbitol y polioxietileno, conservantes, saborizantes tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones de dosis unitarias para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, mediante revestimiento o inclusión de material particulado en polímeros, cera o similares.

En la presente invención, se prefieren los comprimidos y las cápsulas para la administración de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, esta invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 10% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 20% en peso, o al menos el 30% en peso, o al menos el 40% en peso, o al menos el 50% en peso, o al menos el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 95% en peso, o al menos el 96% en peso, o al menos el 97% en peso, o al menos el 98% en peso, o al menos el 99% en peso, o al menos el 99,5%

en peso, o al menos el 99,8% en peso, o al menos el 99,9% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 10% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 20% en peso, o al menos el 30% en peso, o al menos el 40% en peso, o al menos el 50% en peso, o al menos el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 95% en peso, o al menos el 96% en peso, o al menos el 97% en peso, o al menos el 98% en peso, o al menos el 99% en peso, o al menos el 99,5% en peso, o al menos el 99,8% en peso, o al menos el 99,9% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 10% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-

5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 20% en peso, o al menos el 30% en peso, o al menos el 40% en peso, o al menos el 50% en peso, o al menos el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 95% en peso, o al menos el 96% en peso, o al menos el 97% en peso, o al menos el 98% en peso, o al menos el 99% en peso, o al menos el 99,5% en peso, o al menos el 99,8% en peso, o al menos el 99,9% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, esta invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 10% en peso del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 20% en peso, o al menos el 30% en peso, o al menos el 40% en peso, o al menos el 50% en peso, o al menos el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 95% en peso, o al menos el 96% en peso, o al menos el 97% en peso, o al menos el 98% en peso, o al menos el 99% en peso, o al menos el 99,5% en peso, o al menos el 99,8% en peso, o al

menos el 99,9% en peso del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, esta invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 10% en peso del hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 20% en peso, o al menos el 30% en peso, o al menos el 40% en peso, o al menos el 50% en peso, o al menos el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso del hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 95% en peso, o al menos el 96% en peso, o al menos el 97% en peso, o al menos el 98% en peso, o al menos el 99% en peso, o al menos el 99,5% en peso, o al menos el 99,8% en peso, o al menos el 99,9% en peso del hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, esta invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 10% en peso del fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra

realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 20% en peso, o al menos el 30% en peso, o al menos el 40% en peso, o al menos el 50% en peso, o al menos el 60% en peso, o al menos el 70% en peso, o al menos el 80% en peso, o al menos el 90% en peso del fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde al menos el 95% en peso, o al menos el 96% en peso, o al menos el 97% en peso, o al menos el 98% en peso, o al menos el 99% en peso, o al menos el 99,5% en peso, o al menos el 99,8% en peso, o al menos el 99,9% en peso del fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de la *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en particular la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido aspártico, la sal de ácido hipúrico o la sal de ácido fosfórico, en donde no más del 90% en peso de la sal es amorfa. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de la *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en particular la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido aspártico, la sal de ácido hipúrico o la sal de ácido fosfórico, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso de la sal es amorfa. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de la *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en particular la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido aspártico, la sal de ácido hipúrico o la sal de ácido fosfórico, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso de la sal es amorfa.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 90% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente al hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente al hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente al hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 90% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente al hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-

5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente al hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente al hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 90% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso del clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-

fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 90% en peso del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso del aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 90% en peso del hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso del hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta

invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso del hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 90% en peso del fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 80% en peso, o no más del 70% en peso, o no más del 60% en peso, o no más del 50% en peso, o no más del 40% en peso, o no más del 30% en peso, o no más del 20% en peso, o no más del 10% en peso del fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en donde no más del 5% en peso, o no más del 4% en peso, o no más del 3% en peso, o no más del 2% en peso, o no más del 1% en peso, o no más del 0,5% en peso, o no más del 0,2% en peso, o no más del 0,1% en peso del fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente en una forma diferente a la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) que se describe en la presente memoria.

Tal y como se emplea en esta memoria, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o varios síntomas de la afección, enlentecer o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retrasar la recidiva de la afección en un paciente o sujeto anteriormente diagnosticado o afectado.

La presente invención da a conocer un procedimiento de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano, que padece el síndrome del colon irritable (SCI) que incluye el patrón de deposiciones donde predomina la diarrea, donde predomina el estreñimiento o su alternancia, meteorismo funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional inespecífico, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enteropatía inflamatoria, enfermedades proliferativas tales como el cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer tiroideo medular, cáncer tiroideo folicular, cáncer tiroideo anaplásico, cáncer tiroideo papilar, tumores encefálicos, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de las células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma, o una combinación de las mismas. Tal tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, en particular a un humano. Tal tratamiento puede también comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, en particular a un humano.

Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o medicamento que desencadenará la respuesta buscada, biológica o médica, de un tejido, sistema, animal o humano, por ejemplo, por un investigador o un médico.

La terminología "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da lugar a una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución del ritmo de avance de una enfermedad o trastorno. La terminología también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal. Para el uso en tratamientos, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I) o (II), así como las sales del mismo, se pueden administrar como el producto químico bruto. Aún más, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica. Aunque es posible que, para ser usado en tratamientos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueda administrar como el producto químico bruto, lo típico es que se presente como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto, o la sal del mismo, de la invención dependerá de numerosos factores, entre ellos, pero sin limitarse a ellos, la edad y el peso del sujeto (paciente) a tratar, el trastorno concreto que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la vía de administración, y finalmente quedará a discreción del médico de cabecera o veterinario. Por regla general, un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se dará para el tratamiento en el margen de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de masa corporal del destinatario (paciente, mamífero) al día, y más normalmente en el margen de 0,1 a 10 mg/kg de masa corporal al día. Las dosis diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede dar en una dosis única al día o en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) subdosis al día, de tal manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o (II) por sí sola. Deberían ser adecuadas dosis similares para el tratamiento de las otras afecciones citadas en la presente memoria para tratamientos. En general, el experto en la técnica de medicina o de farmacología puede llegar a determinar con facilidad la dosificación adecuada.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en monoterapia o en politerapia con uno o varios agentes terapéuticos. De acuerdo con esto, la invención da a conocer una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o varios agentes terapéuticos. Tales combinaciones se pueden presentar individualmente (en donde cada activo está en una composición independiente) o los activos se presentan en una composición combinada.

Los presentes compuestos se pueden combinar o coadministrar con otros agentes terapéuticos, en particular los agentes que pueden mejorar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las politerapias de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento. En una realización, las politerapias de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el tratamiento quirúrgico. En una realización, las politerapias de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las politerapias de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de asistencia complementaria (p. ej., al menos un agente antiemético). En una realización, las politerapias de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro quimioterápico. En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un

antineoplásico. En otra realización, la invención comprende una pauta terapéutica en donde los inhibidores de RET de esta descripción no son por sí solos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otro tratamiento que puede o no ser activo como un tratamiento autónomo, la combinación proporciona una respuesta terapéutica útil.

Con el término "coadministrar" y sus derivados, tal y como se emplean en esta memoria, se hace referencia a la administración simultánea o bien a cualquier manera de administración secuencial independiente de un compuesto inhibidor de RET, como se describe en la presente memoria, y otro ingrediente o ingredientes activos, en particular los conocidos por ser útiles para el tratamiento contra el cáncer, entre ellos la quimioterapia y la radioterapia. La terminología otro ingrediente o ingredientes activos, tal y como se emplea en esta memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que muestra propiedades ventajosas cuando se administran a un paciente que necesita el tratamiento contra el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran muy próximos en el tiempo entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej., un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

Por regla general, un antineoplásico que tiene actividad contra un tumor sensible que se está tratando se puede coadministrar en el tratamiento de los cánceres especificados en la presente invención. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V. T. Devita y S. Hellman (editores), sexta edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona experta en la técnica podrá discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características concretas de los fármacos y del cáncer implicado. Los antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes antimicrotúbulos, tales como diterpenoides y alcaloides de vinca; complejos de coordinación de platino; agentes de alquilación, tales como clormetinas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como las epipodofilotoxinas; antimetabolitos, tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como las camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de la ADN metiltransferasa, tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina cinasas no receptoras; inmunoterápicos; agentes proapoptósicos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Por regla general, cualquier quimioterápico que tiene actividad contra una neoplasia sensible que hay que tratar se puede utilizar en politerapia con los compuestos de la invención, siempre y cuando el agente concreto sea clínicamente compatible con el tratamiento que emplea un compuesto de la invención. Los antineoplásicos típicos y útiles en la presente invención incluyen,

pero sin limitarse a ellos: alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, antimitóticos, análogos de nucleósidos, inhibidores de las topoisomerasas I y II, hormonas y análogos de hormonas; retinoides, inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de la vía de transducción de señales, entre ellos inhibidores del crecimiento celular o de función de factor de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis, e inhibidores de las serina/treonina cinasas y otras cinasas; inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas; tratamientos con antisentidos e inmunoterápicos, entre ellos anticuerpos monoclonales, vacunas y otros agentes biológicos.

Los análogos de nucleósidos son los compuestos que se convierten en trifosfato de desoxinucleótidos y se incorporan en el ADN en replicación en el lugar de la citosina. Las ADN metiltransferasas se unen covalentemente a las bases modificadas, lo que da lugar a una enzima inactiva y a una reducción de la metilación del ADN. Los ejemplos de los análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina, que se utilizan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de las histona desacetilasas (HDAC) incluyen el vorinostat para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T. Las HDAC modifican la cromatina mediante la desacetilación de las histonas. Además, tienen una serie de sustratos, entre ellos numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Se están desarrollando otros inhibidores de las HDAC.

Los inhibidores de la vía de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Tal y como se emplea en esta memoria, este cambio es la proliferación o la diferenciación o la supervivencia de la célula. Los inhibidores de la vía de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitase a ellos, inhibidores de las tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidilinositol-3-OH cinasas, señalización del mioinositol, y oncogenes Ras. Los inhibidores de la vía de transducción de señales se pueden emplear en politerapia con los compuestos de la invención en las composiciones y procedimientos descritos más arriba.

Los inhibidores de la angiogénesis de cinasas receptoras también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con el VEGFR y TIE-2 se explican más arriba con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos son tirosina cinasas receptoras). Se pueden utilizar otros inhibidores en politerapia con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF que no reconocen al VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero que se fijan al ligando; moléculas pequeñas que inhiben las integrinas (α_v β_3) que inhiben la angiogénesis; la endoestatina y la angioestatina (no-RTK) también pueden ser útiles en politerapia con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo contra el VEGFR es el bevacizumab (AVASTIN®).

Varios inhibidores de los receptores de factores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasas, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de receptores de factores de crecimiento se pueden emplear en politerapia con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y procedimientos/usos descritos en la presente memoria. El trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB2 que inhibe la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB1 que inhibe la función del factor de crecimiento es el cetuximab (Erbitux™, C225). El bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGFR. Ejemplos de moléculas pequeñas inhibidoras de los receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero sin limitarse a ellas, el lapatinib (Tykerb®) y el erlotinib (TARCEVA®). El mesilato de imatinib (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor del PDGFR. Ejemplos de inhibidores del VEGFR incluyen el pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase que actúan contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase de la mitosis, o M, del ciclo celular. Ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitarse a ellos, diterpenoides y alcaloides de vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer específicos de fase que operan en las fases G_2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos al fijarse a esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece entonces inhibirse cuando se detiene la mitosis y le sigue la muerte celular. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitarse a ellos, el paclitaxel y su análogo el docetaxel.

El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2*R*,3*S*)-*N*-benzoíl-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del pacífico (*Taxus brevifolia)* y está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre de TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc*., 93: 2325 (1971), quienes caracterizaron su estructura mediante los procedimientos cristalográficos de rayos X y químicos. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad que tiene el paclitaxel para fijarse a la tubulina, con lo que inhibe el crecimiento de las células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 77: 1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277: 665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.,* 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y de la actividad contra el cáncer de algunos derivados del paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston *et al*., *Studies in Organic Chemistry* vol.

26, titulado «New trends in Natural Products Chemistry 1986», Attaur-Rahman, P. W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) págs. 219-235.

Se ha autorizado el uso clínico del paclitaxel en los Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de ovario insensible (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64: 583, 1991; McGuire et al., *Ann. Int. Med.*, 111: 273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83: 1797,1991.). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias de la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20: 46) y los carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20: 56, 1990). El compuesto también muestra un potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368: 750, 1994), cáncer de pulmón y paludismo. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da lugar a la supresión de la médula ósea (muchas líneas celulares, Ignoff, R. J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) relacionado con la duración de la dosificación por encima de la concentración del umbral (50 nM) (Kearns, C. M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) págs. 16-23, 1995).

El docetaxel, (2*R*,3*S*)-*N*-carboxi-3-fenilisoserina *N*-*tert*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre de TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel (véase este término más arriba), preparado a partir de un precursor natural, el 10-desacetil-baccatin III, extraído de las acículas del tejo europeo. La toxicidad que limita la dosis del docetaxel es la neutrocitopenia.

Los alcaloides de vinca son antineoplásicos específicos de fase que se obtienen de la vincapervinca. Los alcaloides de vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular al fijarse específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina fijada es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase y que le sigue la muerte celular. Ejemplos de alcaloides de vinca incluyen, pero sin limitarse a ellos, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado con el nombre de VELBAN® a modo de solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como un tratamiento de segunda línea de diferentes tumores sólidos, está indicado principalmente para el tratamiento del cáncer testicular y diferentes linfomas, entre ellos la enfermedad de Hodgkin; y los linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario que limita la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® a modo de solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en las pautas de tratamiento para

los linfomas malignos de Hodgkin y no de Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más frecuentes de la vincristina, y en menor grado se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable del tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de vinca semisintético. La vinorelbina está indicada en monoterapia o en politerapia con otros quimioterápicos, tales como cisplatino, para el tratamiento de diferentes tumores sólidos, en particular el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de mama avanzado y el cáncer de próstata insensible a las hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación del platino son agentes contra el cáncer que no son específicos de fase que interaccionan con el ADN. Los complejos de platino entran en la células tumorales, sufren la acuación y forman entrecruzamientos intra- y interhebras con el ADN, lo que le ocasiona al tumor efectos biológicos adversos. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitarse a ellos, el cisplatino y el carboplatino.

El cisplatino, *cis*-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre de PLATINOL® en forma de solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente para el tratamiento del cáncer de ovario y de testículo metastásicos, y el cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios principales que limitan la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que se puede controlar con la hidratación y la diuresis, y la ototoxicidad.

El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado con el nombre de PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente para el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad que limita la dosis del carboplatino.

Los alquilantes son fármacos contra el cáncer que no son específicos de fase y que son electrófilos fuertes. Típicamente, los alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN, tal como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación destruye la función de los ácidos nucleicos, lo que conduce a la muerte celular. Ejemplos de alquilantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, clormetinas, tales como ciclofosfamida, melfalán, y clorambucilo; sulfonatos de alquilo, tales como busulfano; nitrosoureas, tales como carmustina; y triazenos, tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2*H*-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido, monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos, con el nombre de CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como monoterapia o como politerapia

con otros quimioterápicos para el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, las nauseas, los vómitos y la leucocitopenia son los efectos secundarios más frecuentes que limitan la dosis de la ciclofosfamida.

El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos, con el nombre de ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma epitelial de ovario que no se puede operar. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis del melfalán.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado con el nombre de LEUKERAN® comprimidos. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfocítica crónica y de los linfomas malignos, tal como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis del clorambucilo.

El busulfano, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado con el nombre de MYLERAN® comprimidos. El busulfano está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis del busulfano.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado con el nombre de BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como monoterapia o como politerapia con otros fármacos contra tumores encefálicos, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no de Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis de la carmustina.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre de DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y, en politerapia con otros fármacos, para la segunda línea de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Las nauseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios más frecuentes que limitan la dosis de la dacarbazina.

Los antibióticos antineoplásicos no son específicos de fase y se intercalan en el ADN o se fijan a él. Típicamente, tal acción da lugar a complejos estables o a rotura de cadenas del ADN, lo que destruye el funcionamiento normal de los ácidos nucleicos y conduce a la muerte celular. Ejemplos de antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitarse a ellos, las actinomicinas tales como dactinomicina, las antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y las bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible en el mercado a modo de presentación inyectable con el nombre de COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada

para el tratamiento del tumor de Wilm y del rabdomiosarcoma. Las nauseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios más frecuentes que limitan la dosis de la dactinomicina.

La daunorubicina, (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, clorhidrato, está disponible en el mercado como una presentación inyectable de liposomas con el nombre de DAUNOXOME® o como una presentación inyectable con el nombre de CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para inducir la remisión del tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y del sarcoma de Kaposi avanzado asociado al VIH. La mielosupresión es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis de la daunorubicina.

La doxorubicina, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-8-glicoloíl,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona, clorhidrato, está disponible en el mercado como una presentación inyectable con el nombre de RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y de la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil para el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis de la doxorubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado con el nombre de BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, en monoterapia o en politerapia con otros fármacos, de carcinoma escamoso, linfomas y carcinomas testiculares. La neumotoxicidad y la dermotoxicidad son los efectos secundarios más frecuentes que limitan la dosis de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitarse a ellos, las epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son antineoplásicos específicos de fase que se obtienen de la mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan por regla general a las células en las fases S y G_2 del ciclo celular al formar complejos ternarios con la topoisomerasa II y el ADN, lo que provoca roturas de la cadena del ADN. Las roturas de la cadena se acumulan y van seguidas de la muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, el etopósido y el tenipósido.

El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(*R*)-etilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre de VePESID® y se lo conoce corrientemente como VP-16. El etopósido está indicado como monoterapia o como politerapia con otros fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer testicular y del cáncer de pulmón no microcítico. La mielosupresión es el efecto secundario más

corriente del etopósido. La incidencia de la leucocitopenia tiene a ser más intensa que la de la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(*R*)-tenilideno-β-D-glucopiranósido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre de VUMON® y se lo conoce corrientemente como VM-26. El tenipósido está indicado como monoterapia o como politerapia con otros quimioterápicos para el tratamiento de la leucemia aguda en los niños. La mielosupresión es el efecto secundario más corriente que limita la dosis del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucocitopenia como trombocitopenia.

Los antineoplásicos antimetabolitos son antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis del ADN) del ciclo celular, donde inhiben la síntesis del ADN o donde inhiben la síntesis de las bases púricas o pirimidínicas, y con ello limitan la síntesis del ADN. En consecuencia, la fase S no avanza y entra en muerte celular. Ejemplos de antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitarse a ellos, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1*H*,3*H*)pirimidindiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración del 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado, por regla general, es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como monoterapia o como politerapia con otros quimioterápicos para el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son los efectos secundarios que limitan la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos fluoropirimidínicos incluyen la 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina) y el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1*H*)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre de CYTOSAR-U® y se la conoce corrientemente como Ara-C. Se cree que la citarabina es específica de fase S del ciclo celular, donde se inhibe la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación de la citarabina al extremo de la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como monoterapia o como politerapia con otros quimioterápicos para el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de la citidina incluyen la 5-azacitidina y la 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucocitopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purín-6-tiona, monohidrato, está disponible en el mercado con el nombre de PURINETHOL®. La mercaptopurina es específica de fase S del ciclo celular donde inhiben la síntesis del ADN mediante un mecanismo que todavía no se ha determinado. La mercaptopurina está indicada como monoterapia o como politerapia con otros quimioterápicos para el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis

gastrointestinal son los efectos secundarios esperados de la mercaptopurina en altas dosis. Un análogo útil de la mercaptopurina es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purín-6-tiona, está disponible en el mercado con el nombre de TABLOID®. La tioguanina es específica de la fase S del ciclo celular, donde inhibe la síntesis del ADN mediante un mecanismo que todavía no se ha determinado. La tioguanina está indicada como monoterapia o como politerapia con otros quimioterápicos para el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluidas leucocitopenia, trombocitopenia y anemia, son los efectos secundarios más frecuentes que limitan la dosis para la administración de la tioguanina. No obstante, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden limitar la dosis. Otros análogos de las purinas incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina, monohidrocloruro (β-isómero), está disponible en el mercado con el nombre de GEMZAR®. La gemcitabina es específica de la fase S del ciclo celular, donde bloquea las células para que no atraviesen la frontera entre las fases G1/S. La gemcitabina está indicada en politerapia con el cisplatino para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, y en monoterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, que incluye leucocitopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario más frecuente que limita la dosis para la administración de la gemcitabina.

El metotrexato, ácido *N*-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoíl]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato afecta específicamente a la fase S del ciclo celular, donde inhibe la síntesis, reparación y/o replicación del ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos de purina y el timidilato. El metotrexato está indicado como monoterapia, o en politerapia con otros quimioterápicos, para el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no de Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucocitopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son los efectos secundarios esperados de la administración del metotrexato.

Las camptotecinas, entre ellas la camptotecina y los derivados de la camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. La actividad citotóxica de las camptotecinas se cree que está relacionada con la actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitarse a ellos, irinotecán, topotecán y las diferentes formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metilén)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina, se describen a continuación.

El clorhidrato de irinotecán, (4*S*)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1*H*-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4*H*,12*H*)-diona, clorhidrato, está disponible en el mercado como la solución inyectable con el nombre de CAMPTOSAR®.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se fija, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de las roturas irreparables de las dobles hebras ocasionadas por la interacción de la topoisomerasa I:ADN:irinotecán, o del complejo terciario del SN-38, con las enzimas de la replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o del recto. Los efectos secundarios que limitan la dosis del clorhidrato de irinotecán son la mielosupresión, que incluye la neutrocitopenia, y los efectos gastrointestinales, entre ellos la diarrea.

El clorhidrato de topotecán, (*S*)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1*H*-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4*H*,12*H*)-diona, monoclorhidrato, está disponible en el mercado como la solución inyectable de nombre HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se fija al complejo topoisomerasa I-ADN e impide que se religuen las roturas de las hebras monocatenarias ocasionadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y del cáncer de pulmón microcítico. El efecto secundario que limita la dosis del clorhidrato de topotecán es la mielosupresión, principalmente la neutrocitopenia.

EXPERIMENTOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía al experto en la técnica para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones concretas de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diferentes cambios y modificaciones sin alejarse del espíritu ni del alcance de la invención. A menos que se especifique de otra manera, los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Los símbolos y convenciones utilizados en las descripciones de los procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

En los ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en las unidades partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en las unidades de hercios (Hz). Las señales de desdoblamiento describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), dq (doble cuadruplete), m (multiplete), br (amplio).

La cromatografía rápida en columna se realizó en gel de sílice.

El programa para nombrar que se utilizó era ChemBioDraw® Ultra 12.0.

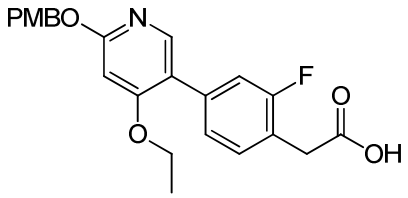
Abreviaturas

18-corona-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
$CDCl_3$	cloroformo-*d*
CD_3OD	metanol-d_4
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
d	día(s)
DCM	diclorometano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
EA	acetato de etilo
ES-LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas por electropulverización
Et_3N	trietilamina
EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
H_2	gas hidrógeno
HCl	ácido clorhídrico
H_2O	agua
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
H_2SO_4	ácido sulfúrico
K_2CO_3	carbonato de potasio
KOAc	acetato de potasio
KOH	hidróxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
$LiOH•H_2O$	hidróxido de litio, hidrato
MeCN	acetonitrilo

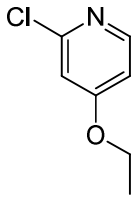
MeOH	metanol
mg	miligramo(s)
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
N_2	gas nitrógeno
NaCN	cianuro de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NH_4OH	hidróxido de amonio
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono
$PdCl_2$(dppf)	[1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
PE	éter de petróleo
PMB	*p*-metoxibencilo
rt	temperatura ambiente
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
TBME	*tert*-butilato de metilo
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografía en capa fina
$T_3P^{®}$	anhídrido propilfosfónico

Preparación de los productos intermedios

Intermedio 1: Ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acético

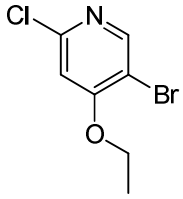


Etapa 1: 2-Cloro-4-etoxipiridina



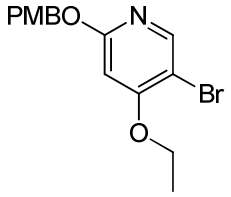
A una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina (170 g, 1070 mmol) en THF (2 l) se le añadió etanolato de sodio (109,45 g, 1610 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El análisis por LCMS y TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) demostró que la reacción había acabado. Se filtró la mezcla y la mayor parte del solvente del filtrado se retiró a presión reducida. La mezcla se paró con agua y se extrajo con EA, la capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se concentró. Se prepararon otros seis lotes siguiendo el mismo procedimiento para dar la 2-cloro-4-etoxipiridina (1100 g, 7,01 mol, 92,4%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 3H); ES-LCMS *m/z*: 158,1 (M + H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-etoxipiridina



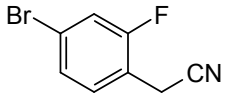
Se añadió la 2-cloro-4-etoxipiridina (100 g, 634,5 mmol) a H_2SO_4 (500 ml) lentamente. A continuación se añadió NBS (124,2 g, 698,0 mmol) a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. El análisis por TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) demostró que la reacción había acabado. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (2.000 ml), se extrajo con EA y a continuación se concentró. Se prepararon otros diez lotes siguiendo el mismo procedimiento. El producto bruto combinado se purificó mediante cromatografía rápida en columna para dar la 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (670 g, 2,84 mol, 40,0%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32-4,10 (m, 2H), 1,58-1,35 (m, 3H); ES-LCMS *m/z*: 236,0, 238,0 (M, M + 2H).

Etapa 3: 5-Bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



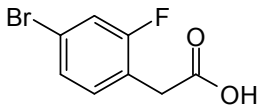
A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (75 g, 317,1 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió (4-metoxifenil)metanol (52,6 g, 380,6 mmol), KOH (35,6 g, 634,3 mmol) y 18-corona-6 (8,4 g, 31,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con TBME, se lavó con solución salina y se concentró. Se prepararon otros ocho lotes siguiendo el mismo procedimiento. El producto bruto combinado se purificó mediante cromatografía rápida en columna (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) para dar la 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (650 g, 1,99 mol, 70,0%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 338,3 (M + 2H)

Etapa 4: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo



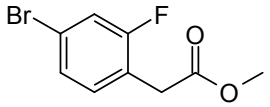
A una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (500 g, 1,87 mol) en EtOH (2,2 l) agitado en N_2 a 20 °C se le añadió NaCN (93 g, 1,90 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. A continuación se concentró la solución y se distribuyó entre DCM (2.000 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (1.800 ml). Se preparó otro lote siguiendo el mismo procedimiento. A continuación, se combinaron dos lotes. El extracto orgánico combinado se lavó con solución salina, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (794 g, 99%): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,27 (m, 3H), 3,72 (s, 2H).

Etapa 5: Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético



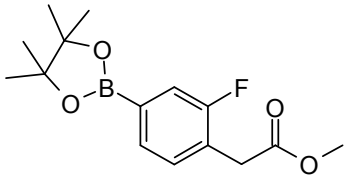
A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (397 g, 1,82 mol) en MeOH (500 ml) agitado en N_2 a 20 °C se le añadió una solución de NaOH (2,22 l, 2,5 M, 5,56 mol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. A continuación se concentró la solución y se neutralizó con HCl concentrado a pH = 5 con agitación. Después, la solución se extrajo con EA (1,5 l x 2). Se prepararon otros dos lotes siguiendo el mismo procedimiento. Luego se combinaron los tres lotes. El extracto orgánico combinado se lavó con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético puro (1.200 g, 92%): TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,2); RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (br. s., 1H), 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H).

Etapa 6: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo



A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (260 g, 1,13 mol) en MeOH (2 l) se le añadió H_2SO_4 (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó con reflujo durante una noche. A continuación, se concentró el solvente y el residuo se distribuyó entre EA y una solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se preparó otro lote siguiendo el mismo procedimiento. A continuación, los dos lotes se combinaron para dar el 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo (520 g, 94%). TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7.20 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

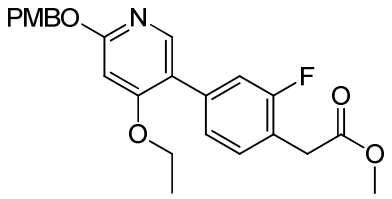
Etapa 7: 2-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)acetato de metilo



A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo (260 g, 1,05 mol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (320 g, 1,26 mol) en 1,4-dioxano (2 l) se le añadió KOAc (206 g, 2,10 mol) y $PdCl_2$ (dppf) (23 g, 0,03 mol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante 4 h en N_2. A continuación, se filtró la solución y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto. Se preparó otro lote siguiendo el mismo

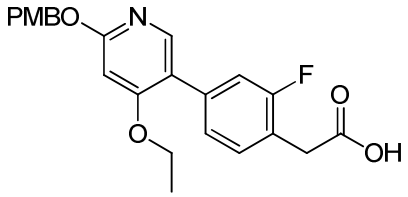
procedimiento. A continuación se combinaron los dos lotes y se purificaron mediante cromatografía rápida en columna (PE/EA = 30:1 a 10:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían el producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) se combinaron y se concentraron para producir el 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)acetato de metilo (560 g, 90%) como un aceite amarillo claro: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 295,2 (M + H).

Etapa 8: 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetato de metilo



A una solución de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (175 g, 519 mmol) en 1,4-dioxano (1.200 ml) y H_2O (300 ml) se le añadió 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)acetato de metilo (167 g, 569 mmol), $PdCl_2$ (dppf) (25 g, 5,19 mmol) y Cs_2CO_3 (337 g, 1.038 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se mantuvo con reflujo durante 2 h. El análisis por TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) demostró que la reacción había acabado. La mezcla se extrajo con EA/H_2O (2 l) para dar la capa de aceite que se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se prepararon otros dos lotes siguiendo el mismo procedimiento. El producto bruto combinado se purificó mediante cromatografía rápida en columna (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) para dar la 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (630 g, 1,48 mol, 90,0%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 426,1 (M + H).

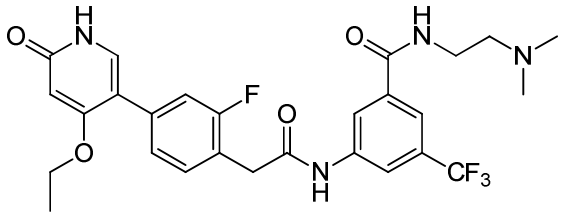
Etapa 9: Ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acético



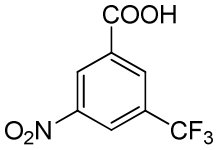
A una solución de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetato de metilo (210 g, 519 mmol) en THF (500 ml) se le añadió LiOH•H_2O (52 g, 1.230 mmol) en H_2O (700 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El análisis por TLC (PE/EA = 5:1, Rf = 0,3) demostró que la reacción había acabado. La mezcla se concentró y el pH se ajustó a 7 con HCl (1 N). Se prepararon otros dos lotes siguiendo el mismo procedimiento. A continuación se filtró el producto bruto combinado, se lavó el sólido con agua y se secó para dar el ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acético (550 g, 1,34 mol, 93,0%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,41-7.28 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 412,1 (M + H).

Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplo 1: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



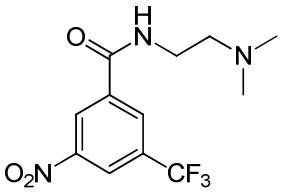
Etapa 1: Ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico



A una mezcla de ácido 3-(trifluorometil)benzoico (5 g, 26,3 mmol) en H_2SO_4 (50 ml, 938 mmol) se le añadió ácido nítrico (3,53 ml, 79 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y se calentó a 90 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se añadió a agua helada gota a gota. La

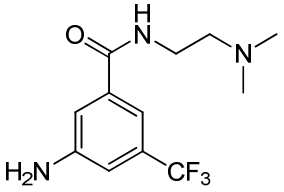
mezcla se filtró para dar un sólido blanco de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (5,2 g, 21,01 mmol, 80,0%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Etapa 2: *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida



Una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (3,3 g, 14,04 mmol) en $SOCl_2$ (50 ml, 685 mmol) y DMF (0,5 ml, 6,46 mmol) se agitó a 75 °C durante 2 h. A continuación se concentró la mezcla y el cloruro ácido se disolvió en DCM (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y a continuación se le añadió Et_3N (2,348 ml, 16,84 mmol) y luego N^1,N^1-dimetiletano-1,2-diamina (0,740 ml, 15,44 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró la mezcla. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna (DCM/MeOH = 15:1). Se combinaron todas las fracciones que se encontró que contenían el producto mediante TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,3) y se concentraron para producir un aceite amarillo de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (5 g, 8,19 mmol, 58,4%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 3,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 306,1 (M + H).

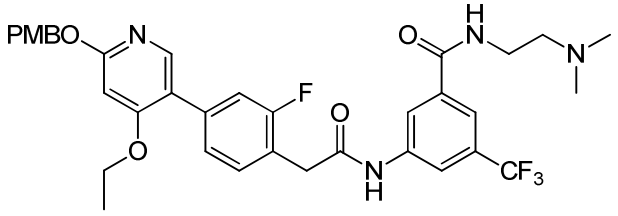
Etapa 3: Diclorhidrato de 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (5 g, 8,19 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd/C (500 mg, 10%). La mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h en una atmósfera de H_2. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: ASB C18 150*25 mm; fase móvil A: H_2O + HCl al 0,1%; fase móvil B: MeCN; velocidad de flujo: 25 ml/min; descripción del perfil del gradiente: 5-

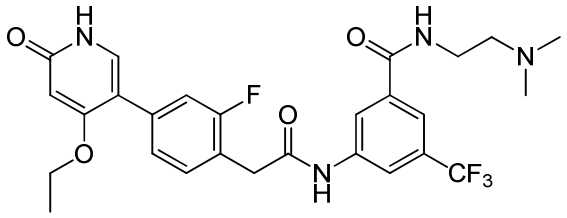
35 (% de B) para producir un solido blanquecino de diclorhidrato de 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (878,01 mg, 2,52 mmol, 30,8%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 276,1 (M + H).

Etapa 4: *N*-(2-(Dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-4-metilpirimidín-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida



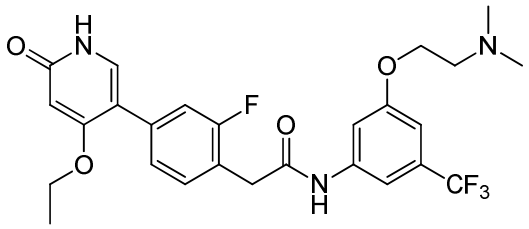
A una mezcla de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,243 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió 3-amino-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (66,9 mg, 0,243 mmol) y $T_3P^{®}$ (0,8 ml, 0,243 mmol, 50% en EA). La mezcla se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El material bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, R_f= 0,3) para producir un sólido amarillo de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (80 mg, 0,096 mmol, 39,4%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 669,1 (M + H).

Etapa 5: *N*-(2-(Dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida

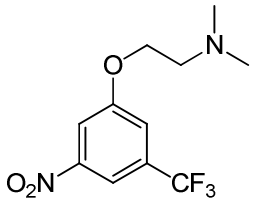


A una mezcla de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (80 mg, 0,120 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se concentró y se alcalinizó con NH_4OH. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (instrumento: Gilson GX281; columna: Gemini 150*25mm*5um; fase móvil A: H_2O (solución de amoníaco al 0,05%); fase móvil B: MeCN; gradiente: (25-55 (% de B); velocidad de flujo: 25 ml/min; tiempo de ejecución: 10 min) para producir un sólido blanco de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (27,71 mg, 0,050 mmol, 41,8%): TLC (DCM/MeOH = 10:1, R*f* = 0,2) RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 549,2 (M + H).

Ejemplo 2: *N*-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



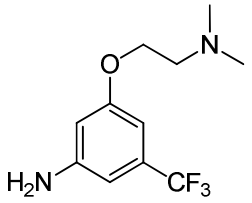
Etapa 1: *N*,*N*-Dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina



A una suspensión de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (2 g, 9,56 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 2-(dimetilamino)etanol (2,56 g, 28,7 mmol) y K_2CO_3 (2,64 g, 19,13 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se concentró la solución y se distribuyó entre EA (10 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). El extracto orgánico se lavó con solución salina (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna (PE/EA = 1:1).

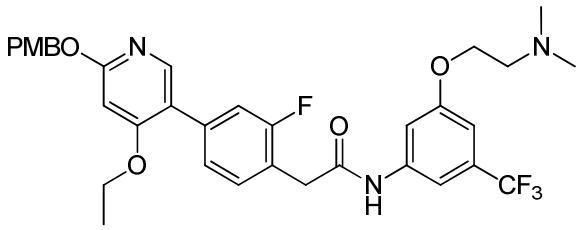
Se combinaron todas las fracciones que se encontró que contenían el producto mediante TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) y se concentraron para producir un sólido amarillo claro de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (1,8 g, 5,18 mmol, 54,1%): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 279,0 (M + H).

Etapa 2: 3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina



A una suspensión de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (1,8 g, 6,47 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (0,344 g, 10%). La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de H_2 a 15 Psi a 26 °C durante 3 h. A continuación se filtró la solución y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna (PE/EA = 1:1). Se combinaron todas las fracciones que se halló que contenían el producto mediante TLC (PE/EA= 1:1, R_f = 0,4) y se concentraron para producir un sólido amarillo claro de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina (1 g, 3,54 mmol, 54,7%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,53 (d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 249,1 (M + H).

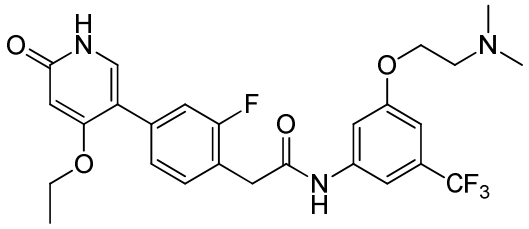
Etapa 3: *N*-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



A una solución de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acético (400 mg, 0,972 mmol) y 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina

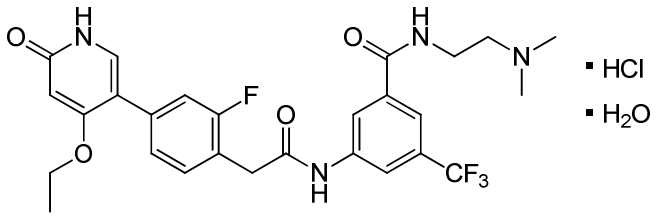
(241 mg, 0,972 mmol) en piridina (8 ml) se le añadió $T_3P^{®}$ (4 ml, 0,972 mmol) a 27 ºC en una atmósfera de N_2. La reacción se agitó a 27 °C durante 30 min. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla se colocó en hielo (1 g). La mezcla se concentró hasta dar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6) para producir un sólido amarillo claro de *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (300 mg, 0,421 mmol, 43,3%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,82-3,77 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 642,2 (M + H).

Etapa 4: *N*-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



A una suspensión de *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (300 mg, 0,468 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (49,8 mg, 10%). La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de H_2 a 25 °C durante 3 h. A continuación se filtró la reacción y se concentró hasta dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (instrumento: Gilson GX281; columna: Gemini 150*25mm*5um; fase móvil A: H_2O (solución de amoníaco al 0,05%; fase móvil B: MeCN; gradiente: 40-70 (% de B); velocidad del flujo: 25 ml/min; tiempo de ejecución: 10 min) para producir un sólido blanco de *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (54,34 mg, 0,104 mmol, 22,2%): RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,21-4,04 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 522,2 (M + H).

Ejemplo 3: Clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 1



Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (350 mg) en 8,4 ml de acetona:agua (9:1, v/v) se agitó durante 15 min a 23 °C. Se le añadió HCl (solución a 5 M en agua, 1,0 equivalente) y la mezcla se calentó a 40 °C. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 24 h y a continuación se agitó a 20 °C durante 0.5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno al vacío a 40 °C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

Procedimiento alternativo

Una suspensión viscosa de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, anhidrato (500 mg) en agua (12 ml), se cicló a temperaturas entre 40 °C y 5 °C durante 2 d. La muestra se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

El perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de este material (hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I)) se muestra en la figura 1 y un compendio de los ángulos de difracción y espacios d se ofrece en la tabla 1 que viene a continuación. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si sin ruido de fondo. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_α del Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0,02° 2θ.

TABLA I

Ángulo de difr. [°2θ]	espacio d [Å]
5,9586	14,8328
6,0888	14,51589
9,013	9,81187
9,2437	9,56744

11,7804	7,51235
11,8888	7,44413
12,1494	7,28502
13,3294	6,64266
13,4351	6,59061
13,5841	6,51868
13,9743	6,33752
14,84	5,96474
14,9038	5,94426
15,337	5,77733
20,4737	4,33798
22,2237	3,99688
22,2822	3,98652
24,4687	3,63501
24,6344	3,61095
24,9574	3,56494
25,0988	3,54517
25,177	3,53434

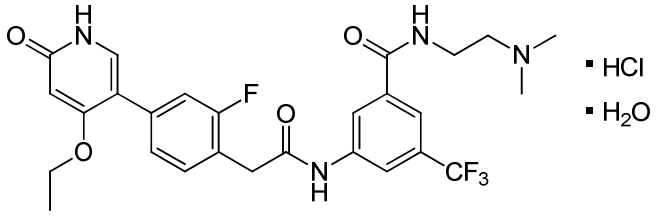
El espectro de Raman del compuesto del título se grabó en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con una excitación desde un láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro de Raman de este material se muestra en la figura 2 donde los picos principales se observan a 455,6, 581,0, 697,7, 773,5, 809,3, 951,5, 999,3, 1029,7, 1109,3, 1172,1, 1247,8, 1282,4, 1334,7, 1361,6, 1461,3, 1531,6, 1626,3, 1677,7, 2902,7, 2951,6 y 3032,8 cm^{-1}.

El termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se grabó en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un inyector automático y un sistema de enfriamiento refrigerado que se purga con N_2 a 40 ml/min y se muestra en la figura 3. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una plancha ondulada de aluminio. El termograma de DSC del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) mostró una primera endoterma a una temperatura de comienzo de aproximadamente 32 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 74 °C y una entalpía de 44,07 J/g, seguido de una segunda endoterma a una temperatura de comienzo de aproximadamente 158 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 173 °C y una entalpía de 55,24 J/g. El experto en la técnica reconocería que la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterma pueden variar según las condiciones experimentales.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se grabó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la figura 4. Los

experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 40 ml/min y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. El termograma del TGA del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) mostró dos momentos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. La primera pérdida de peso tiene lugar en el margen de temperatura de 30 °C a 100 °C y la pérdida de peso es del 1,52%. La segunda pérdida de peso tiene lugar en el margen de temperatura de 100 °C a 200 °C y la pérdida de peso es del 2,57%.

Ejemplo 4: Clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 2



Se agitó una suspensión de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 1 (39,1 mg), en 1 ml de acetona:agua (9:1, v/v) y se cicló la temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 3 d. A continuación, el filtrado se evaporó a temperatura ambiente durante siete días para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

El perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de este material (hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I)) se muestra en la figura 5 y un compendio de los ángulos de difracción y espacios d se ofrece en la tabla II que viene a continuación. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si sin ruido de fondo. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_α del Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0,02° 2θ.

TABLA II

Ángulo de difr. [°2θ]	espacio d [Å]
6,0237	14,67257
8,9915	9,83523
12,0697	7,33295

13,4151	6,60039
13,518	6,55036
14,7032	6,01993
14,7622	6,00096
14,8596	5,96186
15,2698	5,80263
20,2834	4,37464
20,3721	4,35939
22,1624	4,01112
22,2749	3,9878
22,3759	3,97991
24,7082	3,60033
24,7704	3,60035

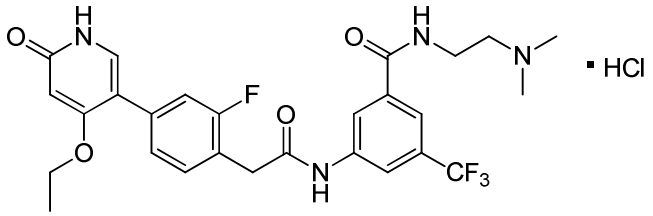
El espectro de Raman del compuesto del título se grabó en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación desde un láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro de Raman de este material se muestra en la figura 6, cuyos principales picos se observaron a 455,3, 588,2, 699,4, 734,2, 775,3, 806,8, 884,7, 948,6, 1000,0, 1033,3, 1112,3, 1180,6, 1247,3, 1269,2, 1282,5, 1331,8, 1365,7, 1424,7, 1466,3, 1530,0, 1549,9, 1569,7, 1627,3, 1683,8, 2901,8, 2946,4 y 3044,2 cm^{-1}.

El termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se grabó en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un inyector automático y un sistema de enfriamiento refrigerado que se purga con N_2 a 40 ml/min y se muestra en la figura 7. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una plancha ondulada de aluminio. El termograma de DSC del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) mostró una primera endoterma a una temperatura de comienzo de aproximadamente 66 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 82 °C y una entalpía de 26,177 J/g, seguido de una segunda endoterma a una temperatura de comienzo de aproximadamente 166 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 181 °C y una entalpía de 65,71 J/g. El experto en la técnica reconocería que la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterma pueden variar según las condiciones experimentales.

EL termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se grabó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la figura 8. Los experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 40 ml/min y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. El termograma del TGA del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) mostró dos momentos de pérdida de peso que se observaron antes de la descomposición

térmica final. La primera pérdida de peso tiene lugar en el margen de temperatura de 30 °C a 100 °C con una pérdida de peso del 2,43%. La segunda pérdida de peso tiene lugar en el margen de temperatura de 100 °C a 220 °C con una pérdida de peso del 3,29%.

Ejemplo 5: Clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, anhidrato



Se agitó una suspensión viscosa de clorhidrato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 1 (500 mg), en 12,5 ml de EtOH y se cicló la temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 1 d. La muestra se recogió por filtración y se secó al aire durante un mínimo de 1 h para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

El perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de este material (la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I)) se muestra en la figura 9 y un compendio de los ángulos de difracción y espacios d se ofrece en la tabla III que viene a continuación. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si sin ruido de fondo. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_α del Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0,02° 2θ.

TABLA III

Ángulo de difr. [°2θ]	espacio d [Å]
8,2804	10,67826
8,3585	10,57856
10,6756	8,28718
11,2515	7,86431
15,529	5,70635
16,0376	5,52652

19,9806	4,44392
20,3778	4,35818
20,7946	4,27176
22,6327	3,92883
23,2278	3,82633
23,3175	3,81497
23,6252	3,76597
24,5698	3,62028
24,6174	3,62238
24,902	3,57274
25,2799	3,52018
25,8512	3,44367
26,8957	3,31225
27,2572	3,26914
27,3858	3,25408
28,0514	3,17837
28,1463	3,16786
28,2384	3,16559

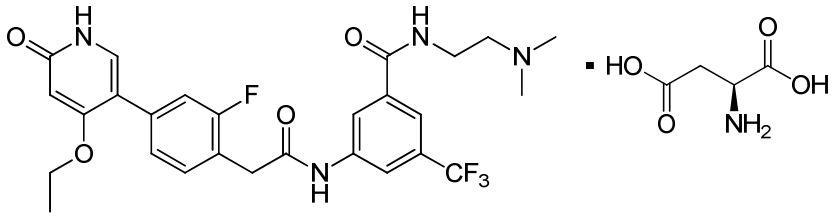
El espectro de Raman del compuesto del título se grabó en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación desde un láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro de Raman de este material se muestra en la figura 10, cuyos picos principales se observaron a 418,4, 453,5, 575,3, 635,8, 699,3, 771,0, 782,0, 805,0, 863,9, 893,8, 940,5, 974,2, 997,9, 1058,1, 1115,8, 1190,2, 1245,9, 1272,8, 1299,2, 1328,5, 1355,7, 1406,8, 1433,1, 1462,1, 1489,0, 1511,0, 1546,3, 1562,1, 1614,1, 1625,9, 1666,7, 1695,0, 2921,9, 2950,2, 2986,2, 3036,1, 3075,0 y 3095,0 cm^{-1}.

El termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se grabó en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un inyector automático y un sistema de enfriamiento refrigerado que se purga con N_2 a 40 ml/min y se muestra en la figura 11. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una plancha ondulada de aluminio. El termograma de la DSC de la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) mostró una endoterma nítida con una temperatura de comienzo de 256,44 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 258,48 °C y una entalpía de 128,0 J/g. El experto en la técnica reconocería que la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterma pueden variar según las condiciones experimentales.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se grabó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la figura 12. Los

experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 40 ml/min y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. El termograma del TGA de la sal anhidra de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (I) mostró una pérdida de peso insignificante en el margen de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de comienzo de descomposición térmica de 267,33 °C.

Ejemplo 6: Aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (353,1 mg) en 8,4 ml de acetona se agitó durante 15 min a 23 °C. Se le añadió ácido L-aspártico (pureza del 99%, 85,1 mg, polvo, 1,0 equivalente) y la muestra se calentó a 40 °C y a continuación se inoculó con el aspartato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 6 h y a continuación se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno al vacío a 40 °C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título como un sólido cristalino. El análisis por RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) indicó una estequiometría de ácido:base libre de 1:1.

Preparación del inóculo

Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (25 mg) en 0,6 ml de acetona se agitó durante 30 min a 23 °C. Se le añadió ácido L-aspártico (6,1 mg) y la muestra se calentó a 40 °C. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 48 h, a continuación se agitó a 20 ºC durante 24 h y luego se agitó a 4 °C durante 24 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

El perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de este material (la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I)) se muestra en la figura 13 y un compendio de los ángulos de difracción y espacios d se ofrece en la tabla IV que viene a continuación. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si sin ruido de fondo. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_α del Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0,02° 2θ.

TABLA IV

Ángulo de difr. [°2θ]	espacio d [Å]
6,7436	13,10777
6,9602	12,70047
7,6442	11,5654
11,7912	7,50553
13,9213	6,36149
14,7678	5,99377
15,5507	5,69372
15,6273	5,66596
15,7559	5,62001
16,241	5,45324
17,7233	5,00036
18,4499	4,80504
18,7127	4,73814
19,0754	4,64886
19,1568	4,62929
19,2284	4,62368
20,0643	4,42191
20,6095	4,30614
20,9589	4,23513
21,0645	4,21415
21,1555	4,20665
21,704	4,09141
22,0986	4,01922
22,8012	3,89694
23,0234	3,85984
23,1372	3,84111
23,2967	3,81516
23,694	3,75209
23,7674	3,74996

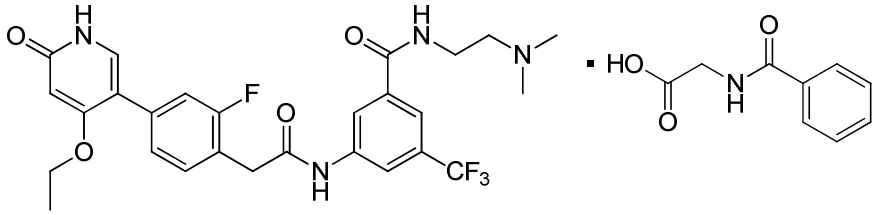
24,9715	3,56296
25,0549	3,55129
25,4173	3,50146
25,5014	3,49011
25,6884	3,46513
25,7417	3,45806
26,1759	3,40168
27,399	3,25254
28,2166	3,16013
31,1595	2,86805
35,8675	2,50164
35,9564	2,50187

El espectro de Raman del compuesto del título se grabó en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación desde un láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro de Raman de este material se muestra en la figura 14, cuyos principales picos se observaron a 452,2, 573,8, 690,5, 770,0, 806,8, 999,6, 1036,5, 1106,3, 1162,4, 1236,9, 1274,1, 1332,1, 1363,6, 1470,7, 1487,4, 1529,5, 1627,1, 1704,6, 2917,9, y 3072,7 cm^{-1}.

El termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se grabó en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un inyector automático y un sistema de enfriamiento refrigerado que se purga con N_2 a 40 ml/min y se muestra en la figura 15. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una plancha ondulada de aluminio. El termograma de la DSC de la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) mostró una endoterma nítida con una temperatura de comienzo de 220,62 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 223,04 °C y una entalpía de 75,76 J/g. El experto en la técnica reconocería que la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterma pueden variar según las condiciones experimentales.

EL termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se grabó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la figura 16. Los experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 40 ml/min y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. El termograma del TGA de la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) mostró una pérdida de peso insignificante en el margen de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de comienzo de descomposición térmica de 240,39 °C.

Ejemplo 7: Hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (350 mg) en 8,4 ml de acetona se agitó durante 15 min a 23 °C. Se le añadió ácido hipúrico (pureza del 98%, 117,3 mg, polvo, 1,0 equivalente) y la muestra se calentó a 40 °C y a continuación se inoculó con el hipurato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 6 h y a continuación se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno al vacío a 40 °C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título como un sólido cristalino. El análisis por RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) indicó una estequiometría de ácido:base libre de 1:1.

Preparación del inóculo

Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (25 mg) en 0,6 ml de acetona se agitó durante 30 min a 23 °C. Se le añadió ácido hipúrico (8,4 mg) y la muestra se calentó a 40 °C. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 48 h, a continuación se agitó a 20 ºC durante 24 h y después se agitó a 4 °C durante 24 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

El perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de este material (la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I)) se muestra en la figura 17 y un compendio de los ángulos de difracción y espacios d se ofrece en la tabla V que viene a continuación. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si sin ruido de fondo. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_α del Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0,02° 2θ.

TABLA V

Ángulo de difr. [°2θ]	espacio d [Å]
6,1274	14,42462
9,2336	9,57788
10,068	8,78592
12,0304	7,35682
12,336	7,17522
12,625	7,01165
13,7792	6,42678
14,0043	6,32399
17,2054	5,15396
17,337	5,11513
18,0894	4,90404
18,3887	4,82487
18,9044	4,6944
19,022	4,66563
19,1238	4,64104
19,5997	4,52941
20,619	4,30774
21,1226	4,20269
21,2004	4,19785
21,5393	4,12231
21,7178	4,08883
22,4194	3,96243
22,8549	3,88791
23,4931	3,78371
23,6345	3,7614
24,9064	3,57212
27,2014	3,27573
27,3599	3,2571
27,4394	3,25592
27,6333	3,2255
27,96	3,18854

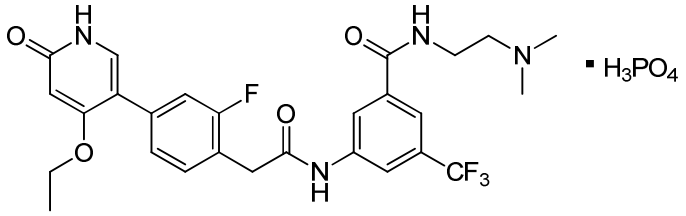
El espectro de Raman del compuesto del título se grabó en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación desde un láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro de Raman de este material se muestra en la figura 18, cuyos principales picos se

observaron a 556,6, 618,1, 694,0, 771,4, 809,0, 916,5, 997,2, 1041,9, 1108,4, 1235,8, 1272,2, 1335,1, 1366,2, 1466,6, 1537,0, 1575,4, 1601,4, 1630,2, 1695,0, 2943,8 y 3071,4 cm^{-1}.

El termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se grabó en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un inyector automático y un sistema de enfriamiento refrigerado que se purga con N_2 a 40 ml/min y se muestra en la figura 19. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una plancha ondulada de aluminio. El termograma de la DSC de la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) mostró una endoterma nítida con una temperatura de comienzo de 232,10 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 233,32 °C y una entalpía de 123,1 J/g. El experto en la técnica reconocería que la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterma pueden variar según las condiciones experimentales.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se grabó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la figura 20. Los experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 40 ml/min y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. El termograma del TGA de la sal de ácido hipúrico del compuesto de fórmula (I) mostró una pérdida de peso insignificante en el margen de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de comienzo de descomposición térmica de 245,70 °C.

Ejemplo 8: Fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (352 mg) en 8,4 ml de acetona se agitó durante 15 min a 23 °C. Se le añadió ácido fosfórico (solución a 3,0 M en agua, 1,0 equivalente) y la muestra se calentó a 40 °C y a continuación se inoculó con fosfato de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 6 h y a continuación se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno

al vacío a 40 °C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título como un sólido cristalino. La espectroscopia de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente indicó una estequiometría de ácido:base libre de 1:1.

Preparación del inóculo

Una suspensión de *N*-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (25 mg) en 0,6 ml de acetona se agitó durante 30 min a 23 °C. Se le añadió ácido fosfórico (solución a 3,0 M en agua, 1,0 equivalente) y la muestra se calentó a 40 °C. La muestra se agitó y la temperatura se cicló entre 40 °C y 5 °C durante 48 h, a continuación se agitó a 20 ºC durante 24 h y después se agitó a 4 °C durante 24 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido cristalino.

El perfil de difracción de polvo por rayos X (XRPD) de este material (la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I)) se muestra en la figura 21 y un compendio de los ángulos de difracción y espacios d se ofrece en la tabla VI que viene a continuación. El análisis por XRPD se llevó a cabo en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro sobre obleas de Si sin ruido de fondo. Las condiciones de adquisición incluían: radiación K_α del Cu, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0,02° 2θ.

TABLA VI

Ángulo de difr. [°2θ]	espacio d [Å]
5,51	16,03945
5,605	15,76764
7,6688	11,52832
9,9043	8,93072
11,1846	7,91119
15,352	5,77173
15,9554	5,5548
16,8019	5,27679
18,1765	4,88073
19,8809	4,46227
20,3291	4,3649
23,8956	3,72088
24,1905	3,67619

24,4455	3,63841
26,5298	3,3571
26,7277	3,3327
27,0256	3,29663
28,6856	3,10952

El espectro de Raman del compuesto del título se grabó en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm^{-1} con excitación desde un láser de Nd:YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro de Raman de este material se muestra en la figura 22, cuyos principales picos se observaron a 460,6, 484,5, 529,3, 577,0, 637,8, 696,3, 731,9, 773,1, 786,2, 805,7, 866,9, 888,7, 1002,3, 1035,6, 1187,1, 1242,7, 1275,9, 1296,0, 1326,2, 1357,6, 1375,1, 1441,7, 1466,0, 1510,1, 1531,6, 1580,3, 1624,5, 1698,2, 2936,4, 2964,1 y 3068,6 cm^{-1}.

El termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) del compuesto del título se grabó en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q100 equipado con un inyector automático y un sistema de enfriamiento refrigerado que se purga con N_2 a 40 ml/min y se muestra en la figura 23. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de 15 °C/min en una plancha ondulada de aluminio. El termograma de la DSC de la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) mostró una endoterma nítida con una temperatura de comienzo de 235,69 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 242,24 °C y una entalpía de 135,3 J/g. El experto en la técnica reconocería que la temperatura de comienzo, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterma pueden variar según las condiciones experimentales.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se grabó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la figura 24. Los experimentos se realizaron con un flujo de N_2 de 40 ml/min y una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. El termograma del TGA de la sal de ácido fosfórico del compuesto de fórmula (I) mostró una pérdida de peso insignificante en el margen de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de comienzo de descomposición térmica de 237,30 °C.

Ensayos biológicos

A los compuestos de la presente invención se les analizó la actividad inhibidora de la cinasa RET en un ensayo enzimático de la cinasa RET, en un ensayo farmacodinámico con células y en un ensayo de proliferación con células.

Ensayo enzimático de la cinasa RET

El dominio citoplasmático de la cinasa RET (aminoácidos 658 a 1114 de número de acceso NP_000314.1) se expresó como una proteína de fusión al extremo amino de GST utilizando un sistema de expresión de baculovirus. La GST-RET se purificó mediante una cromatografía de sefarosa con glutatión. El ensayo enzimático de la cinasa RET se realizó en un volumen total de 10 µl con concentraciones crecientes del inhibidor de la cinasa RET en monoterapia en un formato de 384 pocillos tal y como sigue: las placas del compuesto inhibidor de RET se preparan mediante la adición de 100 nl del inhibidor de RET a concentraciones diferentes en una placa de 384 pocillos. Se añadieron 5 µl/pocillo de una mezcla enzimática a 2 X (HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) a 50 mM; CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato) a 1 mM; SAB (seroalbúmina bovina) a 0,1 mg/ml; DTT (ditiotreitol) a 1 mM; cinasa RET a 0,2 nM) a una placa de 384 pocillos y se incubó durante 30 minutos a 23 °C. Se añadieron 5 µl/pocillo de una mezcla de sustrato a 2X (HEPES a 50 mM; CHAPS a 1 mM; SAB a 0,1 mg/ml; trifosfato de adenosina a 20 µM; $MgCl_2$ a 20 mM y sustrato peptídico biotinilado a 1 µM) y se incubó durante 1 hora a 23 °C. Se incubaron 10 µl/pocillo de una mezcla de parada/detección a 2X (HEPES a 50 mM; SAB al 0.1%; fluoruro de potasio a 800 mM; EDTA (ácido etilendiaminatetraacético) a 50 mM; dilución a 200X del anticuerpo antifosfotirosina marcado con criptato de europio; estreptavidina-XL665 a 62,5 nM) durante 1 hora a 23 °C y se leyó en un lector de fluorescencia homogénea de resolución temporal. Las CI_{50} de respuesta a la dosis se ajustaron a una sigmoide con GraphPad Prism.

Ensayo farmacodinámico con células para la cinasa RET

La potencia de los compuestos de la invención se analizó por su capacidad para inhibir la fosforilación constitutiva de la cinasa RET. Las células TT (ATCC CRL-1803), una línea celular del cáncer tiroideo medular con la cinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en discos de 150 cm^2 en medio F12 de Kaighn, suero bovino fetal al 10%, Glutamax a 1X, aminoácidos no esenciales a 1X, antibióticos Pen/Strep a 1X a 37 °C en dióxido de carbono al 5%. Se sembraron 10^5 células TT/pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocillos y se dejaron adherir durante una noche. Las células TT se trataron con diferentes concentraciones de los compuestos inhibidores de RET durante 2 h a 37 °C en dióxido de carbono al 5 %, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo y se lisaron al añadirles 200 µl de Tris HCl a 25 mM, pH 7,5; EDTA a 2 mM; NaCl a 150 mM; desoxicolato de sodio al 1 %; Triton X-100 al 1 %; β-glicerofosfato de sodio a 50 mM; ortovanadato de sodio a 1 mM; cóctel n.º 2 de

inhibidores de fosfatasas a 1X (Sigma n.º P5726); cóctel n.º 3 de inhibidores de fosfatasas a 1X (Sigma n.º P0044) y cóctel mini completo de inhibidores de proteasas libre de EDTA a 1X (Roche n.º 4693159001), incubación a –80 °C durante 10 minutos y descongelación en hielo. Se le añadieron 100 µl del lisado de células TT a una placa de 96 pocillos durante una noche a 4 °C que se había revestido durante una noche a 4 °C con la dilución 1:1.000 de un anticuerpo anti-RET de conejo (Cell Signaling n.º 7032) bloqueado con PBS a 1X; Tween-20 al 0,05 %; seroalbúmina bovina al 1 %. Las placas se lavaron 4 veces con 200 µl de PBS a 1X; Tween-20 al 0,05 % y a continuación se le añadieron 100 µl de una dilución 1:1.000 de un anticuerpo de detección antifosfotirosina (Cell Signaling n.º 7034) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Las placas se lavaron 4 veces con 200 µl de PBS a 1X; Tween-20 al 0,05 % y a continuación se le añadieron 100 µl de una dilución 1:1.000 de un anticuerpo conjugado a peroxidasa de rábano picante contra la inmunoglobulina de ratón (Cell Signaling n.º 7034) y se incubó durante 30 minutos a 37 ºC. Las placas se lavaron 4 veces con 200 µl de PBS a 1X; Tween-20 al 0,05 %, se le añadieron 100 µl de sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) (Cell Signaling n.º 7004), se incubó durante 10 minutos a 37 °C, se le añadieron 100 µl de la solución de parada (Cell Signaling n.º 7002) y se leyó la absorbancia en un espectrofotómetro a 450 nm. Las CI_{50} de respuesta a la dosis se ajustaron a una sigmoide con GraphPad Prism.

Ensayo de proliferación con células para la cinasa RET

La potencia de los compuestos de la invención se analizó mediante su capacidad para inhibir la proliferación celular y la viabilidad celular. Las células TT (ATCC CRL-1803), una línea celular del cáncer tiroideo medular con la cinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en discos de 150 cm^2 en medio F12 de Kaighn, suero bovino fetal al 10%, Glutamax a 1X, aminoácidos no esenciales a 1X, antibióticos Pen/Strep a 1X a 37 °C en dióxido de carbono al 5 %. Se le añadieron 6,0 x 10^3 células TT/pocillo en 50 µl del medio a una placa de cultivo de células de 96 pocillos y se dejaron adherir durante una noche. Se le añadieron 50 µl de los compuestos inhibidores de RET diluidos en serie a una placa de 96 pocillos que contiene células TT cultivadas y se incubaron a 37 ºC en dióxido de carbono al 5 % durante ocho días. Se le añadieron 50 µl de CellTiter-Glo (Promega n.º G-7573), se mezcló el contenido durante 1 minuto en un agitador seguido de 10 minutos en la oscuridad a 23 °C y se leyó la luminiscencia mediante EnVision (PerkinElmer). Las CI_{50} de respuesta a la dosis se ajustaron a una sigmoide con GraphPad Prism.

Datos biológicos

Los compuestos de ejemplo de la presente invención se analizaron en los ensayos para RET descritos más arriba y se halló que eran inhibidores de RET con una CI_{50} < 10 μM. Los datos para los análisis de los ejemplos específicos se recogen más adelante en la tabla 1 como sigue: + = 10 μM > CI_{50} > 100 nM; ++ = 100 nM ≥ CI_{50} > 10 nM; +++ = CI_{50} ≤ 10 nM.

Tabla 1

Ejemplo n.º	**CI_{50} enzimática para la cinasa RET humana**	**CI_{50} farmacodinámica con células para la cinasa RET de humano**	**CI_{50} de proliferación con células para la cinasa RET de humano**
1	+++	++	++
2	+++	++	++

Modelo de hipersensibilidad colónica *in vivo*

La eficacia de los compuestos inhibidores de la cinasa RET se puede evaluar en un modelo *in vivo* de hipersensibilidad colónica (Hoffman, J. M., et al., *Gastroenterology*, 2012, 142: 844-854).