

**FORMAS EN ESTADO SÓLIDO DE PIRROLIDINONAS HETEROAROMÁTICAS
FUSIONADAS**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica el beneficio según 35 U.S.C.
§ 119(e) de la solicitud provisional estadounidense n.º
62/093,564 presentada el 18 de diciembre de 2014, la
solicitud provisional estadounidense n.º 62/115,223
presentada el 12 de febrero de 2015, y la solicitud
10 provisional estadounidense n.º 62/180,222 presentada el 16 de
junio de 2015. El contenido total de cada una de las
solicitudes anteriores se incorpora a la presente en su
totalidad mediante esta referencia.

15 CAMPO

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones
y métodos para el tratamiento de varios trastornos,
particularmente trastornos de proliferación celular,
incluidos cánceres y trastornos inflamatorios. En particular,
20 la invención proporciona compuestos de pirrolidinona
heteroaromáticos fusionados que inhiben la actividad de
tirosina cinasa del bazo (SYK).

ANTECEDENTES

La tirosina cinasa del bazo (SYK) es una tirosina cinasa citoplásmica no receptora de 72 kDa. SYK tiene una secuencia de aminoácidos primaria similar a la de la proteína zeta asociada 70 (ZAP-70) y está implicada en la transducción de
5 señales mediadas por receptor. El dominio de extremo N de SYK contiene dos dominios de homología Src 2 (SH2), que se unen con motivos de activación basada en tirosina del inmunorreceptor(ITAM) difosforilados que se encuentran en los dominios de señalización citoplasmática de muchos complejos
10 de inmunoreceptores. El extremo C contiene el dominio catalítico, e incluye varios sitios de autofosforilación de bucle catalítico que responden a activación de SYK inducida por receptor y posterior propagación de señal corriente abajo. SYK se expresa en muchos tipos celulares implicados en
15 inmunidad de adaptación e innata, que incluye linfocitos (células B, células T, y células NK), granulocitos (basófilos, neutrófilos, y eosinófilos), monocitos, macrófagos, células dendríticas, y células madre. SYK se expresa en otros tipos celulares que incluyen fibroblastos y
20 epitelio de vías respiratorias en el sistema respiratorio superior. Véase, por ejemplo, Martin Turner et ál., Immunology Today (2000) 21(3):148-54; y Michael P. Sanderson et ál., Inflammation & Allergy--Drug Targets (2009) 8:87-95.

El rol de SYK en la señalización dependiente de ITAM y su expresión en muchos tipos celulares sugieren que los compuestos que inhiben la actividad de SYK pueden ser útiles para tratar trastornos que implican el sistema inmunitario e inflamación. Dichos trastornos incluyen reacciones de hipersensibilidad de Tipo I (rinitis alérgica, asma alérgica, y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, y púrpura trombocitopénica inmunitaria); e inflamación de pulmones (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Véase, por ejemplo, Brian R. Wong et ál., Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7):743-62; Sanderson et ál. (2009); Jane Denyer & Vipul Patel, Drug News Perspective (2009) 22(3):146-50; Esteban S. Masuda & Jochen Schmitz, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2008) 21:461-67; Malini Bajpai et ál., Expert Opin. Investig. Drugs (2008) 17(5):641-59; y Anna Podolanczuk et ál., Blood (2009) 113:3154-60. Otros trastornos incluyen neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma de células del manto), y linfoma de células T (por ejemplo linfoma de células T periféricas); así como cánceres epiteliales, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático y cáncer de colon. Véase, por ejemplo, Cynthia K.

Hahn et ál., Cancer Cell (2009) 16:281-294; D. H. Chu et ál., Immunol. Rev. (1998) 165:167-180; A. L. Feldman et ál., Leukemia (2008) 22:1139-43; A. Rinaldi et ál., Br. J. Haematol. (2006) 132:303-316; B. Streubel et ál., Leukemia (2006) 20:313-18; Maïke Buchner et ál., Cancer Research (2009) 69(13):5424-32; A. D. Baudot et ál., Oncogene (2009) 28:3261-73; y Anurag Singh et ál., Cancer Cell (2009) 15:489-500.

10 COMPENDIO DE LA INVENCION

En determinadas modalidades, la invención se refiere a entidades químicas que comprenden 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona. En determinadas modalidades, la invención se refiere a 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona citrato.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una entidad química que comprende 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En determinadas modalidades, la invención se

refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona citrato y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5

En determinadas modalidades, la invención se refiere a formas en estado sólido de una entidad química que comprende 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona. En

10 determinadas modalidades, la invención se refiere a formas en estado sólido de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona citrato.

15 En determinadas modalidades, la invención se refiere a métodos para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente con un cáncer una entidad química que comprende 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona. En

20 determinadas modalidades, la invención se refiere a métodos para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente con un cáncer 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona citrato.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a métodos para hacer 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de alta resolución para la Forma cristalina 1.

10

La Figura 2 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma cristalina 1.

La Figura 3 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina 1.

15

La figura 4 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) para la Forma cristalina 1.

La Figura 5 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma amorfa 2.

20

La Figura 6 muestra un termograma de DSC para la Forma amorfa 2.

La Figura 7 muestra un termograma de TGA para la Forma amorfa 2.

5 La Figura 8 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma amorfa 2.

La Figura 9 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma cristalina 3.

10

La Figura 10 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 3.

15 La Figura 11 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 3.

La Figura 12 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma cristalina 3.

20 La Figura 13 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma cristalina 4.

La Figura 14 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 4.

La Figura 15 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 4.

La Figura 16 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la
5 Forma cristalina 4.

La Figura 17 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma cristalina 5.

10 La Figura 18 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 5.

La Figura 19 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 5.

15

La Figura 20 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma cristalina 5.

La Figura 21 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma
20 amorfa 6.

La Figura 22 muestra un termograma de DSC para la Forma amorfa 6.

La Figura 23 muestra un termograma de TGA para la Forma amorfa 6.

La Figura 24 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la
5 Forma amorfa 6.

La Figura 25 muestra un XRPD de baja resolución para la Forma cristalina 7.

10 La Figura 26 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 7.

La Figura 27 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 7.

15

La Figura 28 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma cristalina 7.

La Figura 29 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma
20 cristalina 8.

La Figura 30 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 8.

La Figura 31 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 8.

La Figura 32 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la
5 Forma cristalina 8.

La Figura 33 muestra un XRPD de alta resolución para la Forma cristalina 9.

10 La Figura 34 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 9.

La Figura 35 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 9.

15

La Figura 36 muestra un XRPD de baja resolución para la Forma cristalina 10.

La Figura 37 muestra un termograma de DSC para la Forma
20 cristalina 10.

La Figura 38 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 10.

La Figura 39 muestra un XRPD de baja resolución para la Forma cristalina 11.

La Figura 40 muestra un termograma de DSC para la Forma
5 cristalina 11.

La Figura 41 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 11.

10 La Figura 42 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina 12.

La Figura 43 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 12.

15

La Figura 44 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 12.

La Figura 45 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la
20 Forma cristalina 12.

La Figura 46 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina 13.

La Figura 47 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 13.

La Figura 48 muestra un termograma de TGA para la Forma
5 cristalina 13.

La Figura 49 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma cristalina 13.

10 La Figura 50 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina 14.

La Figura 51 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 14.

15

La Figura 52 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 14.

La Figura 53 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la
20 Forma cristalina 14.

La Figura 54 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina 15.

La Figura 55 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 15.

La Figura 56 muestra un termograma de TGA para la Forma
5 cristalina 15.

La Figura 57 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma cristalina 15.

10 La Figura 58 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina 16.

La Figura 59 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 16.

15

La Figura 60 muestra un termograma de TGA para la Forma cristalina 16.

La Figura 61 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la
20 Forma cristalina 16.

La Figura 62 muestra un patrón de XRPD para la Forma cristalina 17.

La Figura 63 muestra un termograma de DSC para la Forma cristalina 17.

La Figura 64 muestra un termograma de TGA para la Forma
5 cristalina 17.

La Figura 65 muestra una gráfica de isoterma de GVS para la Forma cristalina 17.

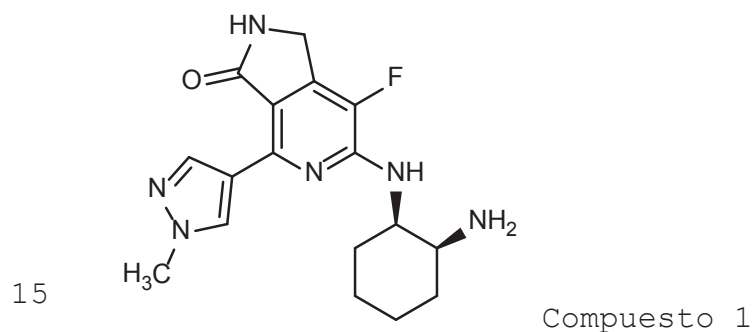
10 La Figura 66 muestra las interconversiones entre el Compuesto 1 formas clorhidratos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En determinadas modalidades, se describe en la presente
15 entidades químicas que son eficaces como inhibidores de la tirosina cinasa del bazo (SYK). En determinadas modalidades, las entidades químicas que se describen en la presente son eficaces como inhibidores de actividad de SYK *in vitro* e *in vivo*, y pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos
20 de proliferación celular (por ejemplo un cáncer). En determinadas modalidades, dichas entidades químicas comprenden uno o más de dichos compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 8,440,689, que se incorpora a la presente mediante esta referencia. En particular, la patente

15
estadounidense n.º 8,440,689 describe pirrolidinonas heteroaromáticas fusionadas, tales como compuestos pirrolopirimidinona (por ejemplo, una 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-c]pirimidin-5-ona) y pirrolopiridinona (por
5 ejemplo, una 1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona) , que se incorporan a la presente mediante esta referencia.

En determinadas modalidades, la entidad química comprende 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-3(2H)-ona citrato
10 ("Compuesto 1").



y entidades moleculares asociadas de forma no covalente. Una entidad química que comprende el Compuesto 1 entonces incluye por ejemplo la base libre; una sal farmacéuticamente
20 aceptable del Compuesto 1, un solvato farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1; un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1. En algunas modalidades, la entidad química es la base libre del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente

aceptable de esta. En algunas modalidades, la entidad química es una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1. En algunas modalidades, la entidad química es un solvato de la base libre del Compuesto 1. En algunas modalidades, la entidad química es un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1.

El término "alrededor de" se utiliza en la presente con el significado de aproximadamente, cerca de o apenas. Cuando se utiliza el término "alrededor de" junto con un intervalo numérico, este modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. Salvo que se especifique lo contrario, el término "alrededor de" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza del 10%.

Salvo que se especifique lo contrario, los términos "incluye" y "que incluye" y similares no son taxativos. Por ejemplo, "que incluye" se refiere a que incluye pero de modo no taxativo salvo que se indique lo contrario.

En los compuestos descritos en la presente donde se define la estereoquímica relativa, la pureza diastereomérica de dicho

compuesto puede ser al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99%. Tal como se usa en la presente, el término "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene estereoquímica relativa representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros presentes.

En determinadas modalidades, la pureza enantiomérica del compuesto puede ser al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, al menos 99.5%, o al menos 99.9%. Tal como se usa en la presente, el término "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene estereoquímica absoluta representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto representado y su enantiómero.

En la técnica se conocen los métodos para determinar pureza diastereomérica y enantiomérica. La pureza diastereomérica se puede determinar por cualquier método capaz de distinguir de forma cuantitativa entre un compuesto y sus diastereómeros. Ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen de modo no taxativo espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), cromatografía de gas (GC), y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). De forma similar, la pureza

enantiomérica se puede determinar por cualquier método capaz de distinguir de forma cuantitativa entre un compuesto y su enantiómero. Ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen de modo no taxativo GC o HPLC usando un material de
5 empaquetamiento de columna quiral. Los enantiómeros también se pueden distinguir por NMR si primero se derivan con un agente de derivación ópticamente enriquecido, por ejemplo, ácido de Mosher.

10 Como se usa en la presente, "cristalino" se refiere a un sólido en el cual los átomos, moléculas o iones que lo forman están empaquetados en un patrón tridimensional de repetición ordenado regularmente con una estructura química altamente regular. En particular, una entidad química cristalina (por
15 ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) se puede producir como una o más formas cristalinas. Para los fines de esta solicitud, los términos "forma cristalina" y "polimorfo" son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen diferentes propiedades (por ejemplo, diferentes
20 patrones de XRPD y/o diferentes resultados de barrido DSC). Los pseudopolimorfismos son típicamente diferentes solvatos de un material y por lo tanto las propiedades difieren entre sí. Entonces, cada polimorfo diferente y pseudopolimorfo se considera una forma cristalina diferente en la presente.

"Sustancialmente cristalina" se refiere a una entidad química que es al menos un porcentaje en peso particular. Los porcentajes en peso particulares incluyen 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88%, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 % y 99.9 %. En algunas modalidades, sustancialmente cristalina se refiere a una entidad química que es al menos 70% cristalina. En algunas modalidades, sustancialmente cristalina se refiere a una entidad química que es al menos 80% cristalina. En algunas modalidades, sustancialmente cristalina se refiere a una entidad química que es al menos 85% cristalina. En algunas modalidades, sustancialmente cristalina se refiere a una entidad química que es al menos 90% cristalina. En algunas modalidades, sustancialmente cristalina se refiere a una entidad química que es al menos 95% cristalina.

El término "solvato o solvatado" se refiere a asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. La asociación física incluye enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" o "solvatado" abarca tanto los solvatos

de fase de solución como los que se pueden aislar. Solvatos representativos incluyen de modo no taxativo hidratos, etanolatos y metanolatos.

5 El término "hidrato" se refiere a un solvato en donde la molécula de solvente es agua que está presente en una cantidad estequiométrica definida, e incluye por ejemplo hemidratos, monohidratos, dihidratos y trihidratos.

10 El término "mezcla" se refiere a los componentes combinados de la mezcla sin perjuicio de la fase-estado de la combinación (por ejemplo, líquido o líquido/cristalino).

El término "siembra" se refiere a la adición de material
15 cristalino a una solución o mezcla para iniciar la cristalización.

En determinadas modalidades, una entidad química que comprende una forma cristalina como se describe en la
20 presente está libre sustancialmente de formas amorfas de la entidad química, en donde al menos un porcentaje particular en peso de la entidad química es cristalina. En determinadas dichas modalidades, la entidad química es al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos

60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%,
al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %,
al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %,
al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %,
5 al menos 99 % o 99.5% o al menos 99.9% cristalina. Cuando un
porcentaje particular en peso de la entidad química es
cristalino, el resto de la entidad química es material
amorfo.

10 En determinadas modalidades, una entidad química que
comprende una forma cristalina como se describe en la
presente está libre sustancialmente de otras entidades
químicas de la entidad química (por ejemplo otros polimorfos
o material amorfo), en donde al menos un porcentaje
15 particular en peso de la forma cristalina particular. En
determinadas dichas modalidades, una entidad química
comprende al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos
40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%,
al menos 80%, al menos 85%, al menos 87 %, al menos 88 %, al
20 menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al
menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al
menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 99.5% o al menos
99.9% de una forma cristalina particular. Cuando un
porcentaje en peso particular de la entidad química es una

forma cristalina designada, el resto de la entidad química puede ser alguna combinación de material amorfo y una o más formas cristalinas de la entidad química excluyendo la forma cristalina particular. En algunas modalidades, la entidad química es al menos 90% en peso de una forma cristalina particular. En algunas modalidades, la entidad química es al menos 95% en peso de una forma cristalina particular. En algunas modalidades, la entidad química es al menos 85% en peso de una forma cristalina particular. En algunas modalidades, la entidad química es al menos 80% en peso de una forma cristalina particular.

En determinadas modalidades, una entidad química que comprende una forma cristalina como se describe en la presente no es higroscópico o no higroscópico. En determinadas modalidades, la adsorción de agua a 90% de humedad relativa (RH) es menor que alrededor de 0.5%, menor que alrededor de 0.4%, menor que alrededor de 0.3%, o menor que alrededor de 0.2% como se muestra según la gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS). En determinadas dichas modalidades una entidad química que comprende una forma cristalina como se describe en la presente muestra un aumento de masa menor que alrededor de 0.5%, menor que alrededor de 0.4%, menor que alrededor de

0.3%, o menor que alrededor de 0.2% cuando la RH aumenta de alrededor de 0% a alrededor de 90% como se muestra por una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS). En determinadas modalidades, el patrón de XRPD de una entidad química que comprende una forma cristalina como se describe en la presente no cambia de forma sustancial después del análisis de adsorción de humedad.

Salvo que se especifique lo contrario, cuando una forma cristalina particular de una entidad química se identifica usando uno o más picos de XRPD dados como ángulos 2θ , se entiende que cada uno de los valores 2θ significa el valor dado ± 0.2 grados.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, cuando se identifica una forma cristalina de una entidad química usando una o más temperaturas de un perfil de DSC (por ejemplo, inicio de transición endotérmica, fundición, etc.) se entiende que cada uno de los valores de temperatura significa el valor dado ± 2 °C.

FORMAS DE ESTADO SÓLIDO

FORMA 1

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 citrato ("Forma 1").

- 5 La Figura 1 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 1 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 1 incluyen los enumerados en la Tabla 1.

10 Tabla 1

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
4.68	9.8
9.39	100.0
10.29	4.4
10.72	3.8
12.96	7.3
13.84	8.0
14.09	5.5
16.07	3.1
16.58	24.7
16.89	4.7
17.35	24.3
18.40	8.8
18.88	24.3

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
19.21	22.6
19.70	2.0
20.65	16.1
21.15	4.5
21.49	3.0
22.96	9.7
23.27	5.7
23.60	5.7
24.19	2.5
24.52	4.5
24.97	6.7
25.26	3.7

En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9, y 19.2°. En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 9.4, 16.6, 17.4, 18.9, 19.2 y 20.7°. En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.7, 9.4, 16.6, 17.4, 18.9, 19.2, 20.7 y 23.0°. En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.7, 9.4, 13.0, 13.8, 14.1, 16.6, 17.4, 18.4, 18.9, 19.2, 20.7, 23.0, 23.3, 23.6, y 25.0°. En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1.

La Figura 2 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 1. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 2 muestra un evento de endotermia con un comienzo de alrededor de 233.4 °C y pico a alrededor de 242.2 °C. En algunas modalidades, la Forma 1 se caracteriza

mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

La Figura 3 muestra un perfil de análisis gravimétrico
5 térmico (TGA) de la Forma 1. El termograma de TGA grafica la
pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la
temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de
alrededor de 10 °C/min. La Figura 3 no muestra una pérdida de
peso considerable durante el calentamiento de la muestra lo
10 que sugiere que no la Forma 1 no está solvatada. La Figura 3
muestra también el comienzo de descomposición de la Forma 1 a
alrededor de 226.9 °C. En algunas modalidades, la Forma 1 se
caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se
muestra en la Figura 3.

15

La figura 4 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de
vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 1. La GVS muestra una
variación menor que 0.3% p/p, lo que indica que la Forma 1 no
es higroscópica cuando se somete a humedad. En algunas
20 modalidades, la Forma 1 se caracteriza por un perfil de GVS
sustancialmente como el que se muestra en la Figura 4.

En determinadas modalidades, la Forma 1 es una forma de
cristal monoclinico. En determinadas modalidades, la Forma 1

pertenece al grupo de espacio $P2_1$. En determinadas modalidades, la Forma 1 tiene las siguientes dimensiones de celda unitaria: $a = 9.35(3) \text{ \AA}$, $b = 6.697(17) \text{ \AA}$, $c = 18.79(5) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

5

FORMA 2

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma amorfa del Compuesto 1 citrato ("Forma 2").

10

La Figura 5 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 2 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. En algunas modalidades, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura

15 5.

La Figura 6 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 2. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$. En algunas modalidades, la Forma 2 se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura 6.

20

La Figura 7 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 2. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de
5 alrededor de 10 °C/min. La Figura 7 muestra que la Forma 2 contiene aproximadamente 3.3% de agua. En algunas modalidades, la Forma 2 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 7.

10 La figura 8 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 2. La GVS muestra que la Forma 2 adsorbe la humedad en el intervalo de 40-80% de humedad relativa (RH) y se somete a un evento de cristalización por encima de 80% de RH. El evento de
15 cristalización está acompañado por una pérdida de peso de 7% entre 80% y 90% de RH. En algunas modalidades, la Forma 2 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 8.

20 *FORMA 3*

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato dihidrato ("Forma 3").

La Figura 9 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 3 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 9 incluyen los enumerados en la Tabla 2.

5

Tabla 2

10

15

20

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
7.62	100.0
10.21	4.4
11.30	8.8
11.69	1.7
12.40	16.1
13.27	0.8
15.24	10.5
16.34	23.9
16.69	1.8
16.93	2.8
19.07	3.1
19.60	1.2
19.88	1.5

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
20.48	5.0
20.99	5.6
21.24	10.8
21.59	3.0
22.73	3.9
22.93	1.3
23.43	12.6
23.91	2.3
24.63	3.0
24.96	1.5
25.18	4.0
25.82	2.7

En algunas modalidades, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.6, 12.4, 15.2, 16.3, 21.2 y 23.4°. En algunas modalidades, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en
5 ángulos 2θ de 7.6, 11.3, 12.4, 15.2, 16.3, 20.1 21.2 y 23.4°. En algunas modalidades, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 9.

10 La Figura 10 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 3. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 10 muestra un evento endotérmico amplio con
15 un comienzo de alrededor de 98.3 °C y pico a alrededor de 124.6 °C así como a una transición sólido-sólido a alrededor de 290 °C. En algunas modalidades, la Forma 3 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

20

La Figura 11 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 3. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de

alrededor de 10 °C/min. La Figura 11 muestra una pérdida de peso de alrededor de 8.4% lo cual sugiere que la Forma 3 es un dihidrato. La Figura 11 muestra también la transición sólido-sólido a alrededor de 290 °C. En algunas modalidades, la Forma 3 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 11. Las mediciones de Karl Fischer muestran un contenido de agua de alrededor de 8.4%, lo que sugiere además que la pérdida de peso observada en el perfil TGA se debe a la pérdida de agua, y que la Forma 3 es un dihidrato.

La figura 12 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 3. La muestra que la Forma 3 está sujeta a deshidratación por debajo de 20% de RH. Se observó un cambio de masa de alrededor de 6.5% entre 0-20% de RH, lo que indica que el agua se puede retirar de la red de cristal. En determinadas modalidades, la Forma 3 puede deshidratarse en un monohidrato. En determinadas modalidades, la Forma 3 puede deshidratarse en una forma anhidra. En algunas modalidades, la Forma 3 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 12.

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato ("Forma 4").

- 5 La Figura 13 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 4 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 13 incluyen los enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3

10

15

20

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
6.81	100.0
9.94	8.4
13.54	3.0
13.79	1.6
14.10	1.6
16.44	30.2
16.89	3.5
15.82	2.2
18.33	9.1
18.63	3.2
18.94	1.5
19.34	3.3
19.84	3.3
11.54	1.0

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
20.34	1.9
20.58	5.4
20.98	2.7
21.24	1.1
22.37	1.8
23.08	5.6
23.40	2.0
23.84	3.4
24.63	3.4
24.78	3.6
24.99	2.7
25.24	1.4
25.63	7.9

En algunas modalidades, la Forma 4 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.8, 9.9, 16.4, 18.3, 20.6 23.1 y 25.6°. En algunas modalidades, la

5 Forma 4 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.8, 9.9, 16.4, 16.9, 18.3, 18.6, 19.3, 19.8, 20.6, 23.1, 23.8, 24.6, 24.8, y 25.6°. En algunas modalidades, la Forma 4 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 13.

10

La Figura 14 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 4. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10

15 °C/min. La Figura 14 muestra también un evento exotérmico a alrededor de 353 °C. En algunas modalidades, la Forma 4 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

20 La Figura 15 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 4. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 15 muestra el comienzo de

descomposición a alrededor de 347 °C. En algunas modalidades, la Forma 4 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

5 La figura 16 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 4. La GVS muestra que la Forma 4 no es higroscópica cuando se somete a humedad. En algunas modalidades, la Forma 4 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura
10 16.

FORMA 5

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto
15 1 clorhidrato ("Forma 5").

La Figura 17 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 5 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 17 incluyen los enumerados
20 en la Tabla 4.

Tabla 4

5

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
6.65	100.0
9.89	13.6
14.09	20.2
15.51	2.9
15.91	5.4
16.26	27.0
16.89	17.1
18.29	29.2
18.64	9.8
18.93	3.4
19.79	4.4
20.54	12.3

10

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
20.89	4.8
21.19	3.8
22.95	9.7
23.43	9.7
23.74	5.7
24.11	4.7
24.97	63.5
25.83	65.4
26.79	6.9
27.49	15.4
28.33	6.6

15

En algunas modalidades, la Forma 5 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.7, 14.1, 16.3, 18.3, 25.0 y 25.8°. En algunas modalidades, la Forma 5 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.7, 9.9, 14.1, 16.3, 16.9, 18.3, 20.5 25.0, 25.8 y 27.5°. En algunas modalidades, la Forma 5 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.7, 9.9, 14.1, 16.3, 16.9, 18.3, 18.6, 20.5, 23.0, 23.4, 25.0, 25.8, y 27.5°. En algunas modalidades, la Forma 5

se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 17.

La Figura 18 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 5. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 18 muestra un evento exotérmico a alrededor de 334 °C. En algunas modalidades, la Forma 5 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

La Figura 19 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 5. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 19 muestra el comienzo de descomposición a alrededor de 335 °C. En algunas modalidades, la Forma 5 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

La figura 20 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 5. La GVS muestra que la Forma 5 no es higroscópica cuando se somete a humedad. En

algunas modalidades, la Forma 5 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 20.

5 FORMA 6

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma amorfa del Compuesto 1 clorhidrato ("Forma 6").

10 La Figura 21 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 6 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. En algunas modalidades, la Forma 6 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 21.

15

La Figura 22 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 6. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10
20 °C/min. La Figura 22 muestra una exotermia amplia a alrededor de 241 °C. En algunas modalidades, la Forma 6 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

La Figura 23 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 6. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de
5 alrededor de 10 °C/min. La Figura 23 muestra pérdida de peso de 8.5% hasta que la degradación de la muestra comienza a aproximadamente 300 °C. En algunas modalidades, la Forma 6 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 23.

10

La figura 24 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 6. La GVS muestra 5% p/p de absorción de agua entre 40-60% de RH y una pérdida de peso del 3% entre 70-90% de RH. En algunas modalidades, la Forma 6
15 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 24.

FORMA 7

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que
20 caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato ("Forma 7").

La Figura 25 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 7 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los

picos identificados en la Figura 25 incluyen los enumerados en la Tabla 5.

Tabla 5

5		Ángulos	Intensidad			Ángulos	Intensidad
		2-Theta °	%			2-Theta °	%
10		7.07	70.3			21.16	74.0
		8.62	22.4			21.72	45.7
		14.18	100.0			22.18	56.0
		15.25	31.3			22.78	54.3
		15.76	70.3			23.56	49.8
		16.18	37.5			25.17	80.1
		17.04	45.2			26.15	57.3
15		17.51	35.2			27.75	55.8
		18.90	31.9			28.41	98.8
		19.55	99.9			29.72	53.5
		20.90	96.7				

20 En algunas modalidades, la Forma 7 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.1, 14.2, 15.8, 19.6, 20.9, 21.2, 22.2, 22.8, 25.2, 26.2, 27.8, 28.4, y 29.7° . En algunas modalidades, la Forma 7 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.1, 14.2,

15.3, 15.8, 16.2, 17.0, 17.5, 18.9, 19.6, 20.9, 21.2, 21.7, 22.2, 22.8, 23.6, 25.2, 26.2, 27.8, 28.4, y 29.7°. En algunas modalidades, la Forma 7 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 25.

5

La Figura 26 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 7. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 26 muestra una transición exotérmica sólido-sólido a 305 °C. Se observa descomposición a alrededor de 340 °C. En algunas modalidades, la Forma 7 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 26.

15

La Figura 27 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 7. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 27 muestra el comienzo de descomposición a alrededor de 343 °C. En algunas modalidades, la Forma 7 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 27.

La figura 28 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 7. La GVS muestra que la Forma 7 tiene una absorción de agua de 10.5%, lo que sugiere que la Forma 7 se hidrata hasta un hidrato equivalente de 2.5. En algunas modalidades, la Forma 7 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 28.

FORMA 8

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato hidrato ("Forma 8").

La Figura 29 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 8 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 29 incluyen los enumerados en la Tabla 6.

Tabla 6

5

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
8.09	100.0
10.81	4.6
14.16	8.7
14.58	17.6
16.30	27.2
16.59	17.9
18.02	7.5
18.67	10.4
19.13	13.1
20.46	10.1

10

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
21.85	8.1
22.41	3.6
24.78	10.6
25.17	16.6
26.11	19.1
27.47	4.8
27.96	8.1
28.51	6.3
29.36	8.2
29.81	7.2

En algunas modalidades, la Forma 8 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 8.1, 14.6, 16.3, 16.6, y 26.1° . En algunas modalidades, la Forma 8 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 8.1, 14.6, 16.3, 16.6, 18.7, 19.1, 20.5, 24.8, 25.2, y 26.1° . En algunas modalidades, la Forma 8 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 29.

La Figura 30 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 8. El termograma de DSC grafica el

flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 30 muestra una endotermia amplia relacionada con la pérdida de agua y una transición exotérmica sólido-sólido a alrededor de 280 °C. Se observó descomposición a alrededor de 340 °C. En algunas modalidades, la Forma 8 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 30.

La Figura 31 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 8. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 31 muestra una pérdida de peso de 4.1% relacionada con la pérdida de agua. El comienzo de descomposición se observó a alrededor de 342 °C. En algunas modalidades, la Forma 8 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 31.

La figura 32 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 8. La GVS muestra que la Forma 8 tiene mínima variación de peso entre 10 y 90% RH. En algunas modalidades, la Forma 8 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 32.

FORMA 9

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato hidrato ("Forma 9").

La Figura 33 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 9 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 33 incluyen los enumerados en la Tabla 7.

Tabla 7

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
5.81	100.0
9.28	24.2
10.71	8.0
11.23	8.2
11.72	10.3
13.11	10.1
13.34	6.5
14.71	15.3
15.29	19.7
18.21	7.3
18.70	16.4
19.54	27.9
21.10	6.1

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
21.68	7.1
23.47	8.6
24.18	6.9
24.48	4.8
25.00	9.0
25.71	28.2
26.42	20.4
28.47	5.5
29.54	4.8
30.58	7.8
30.90	9.2
31.39	14.1

En algunas modalidades, la Forma 9 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 5.8, 9.3, 19.5, 25.7, y 26.4°. En algunas modalidades, la Forma 9 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 5.8, 9.3, 11.7, 13.1, 14.7, 15.3, 18.7 19.5, 25.7, 26.4 y 31.4°. En algunas modalidades, la Forma 9 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 33.

10

La Figura 34 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 9. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 34 muestra una endotermia amplia relacionada con la pérdida de agua. En algunas modalidades, la Forma 9 se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura 34.

20

La Figura 35 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 9. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 35 muestra una pérdida de

peso de 6% relacionada con la pérdida de agua (1.5 mol eq.). El comienzo de descomposición se observa a alrededor de 333 °C. En algunas modalidades, la Forma 9 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la

5 Figura 35.

FORMA 10

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto

10 1 clorhidrato hidrato ("Forma 10").

La Figura 36 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 10 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 36 incluyen los enumerados

15 en la Tabla 8.

Tabla 8

5

10

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
7.69	100.0
8.46	26.2
10.30	12.8
11.46	37.6
12.54	57.9
13.45	13.6
15.42	33.9
16.11	26.2
16.51	68.3
17.08	44.7
19.36	23.1
19.87	29.7

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
21.25	92.4
21.80	43.3
23.00	57.9
23.60	65.0
24.88	62.2
25.39	96.0
25.70	75.4
26.32	57.3
26.83	57.0
28.14	45.2
28.67	40.7
29.34	52.9

15 En algunas modalidades, la Forma 10 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.7, 12.5, 16.5, 21.3, 23.0, 23.6, 24.9 25.4, 25.7, 26.3, 26.8 y 29.3°. En algunas modalidades, la Forma 10 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.7, 8.5, 20 11.5, 12.5, 15.4, 16.1, 16.5, 17.1, 19.9, 21.3, 21.8, 23.0, 23.6, 24.9, 25.4, 25.7, 26.3, 26.8, 28.1, 28.7 y 29.3°. En algunas modalidades, la Forma 10 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 36.

La Figura 37 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 10. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. En algunas modalidades, la Forma 10 se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura 37.

La Figura 38 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 10. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. En algunas modalidades, la Forma 10 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 38.

FORMA 11

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato hidrato ("Forma 11").

La Figura 39 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 11 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los

picos identificados en la Figura 36 incluyen los enumerados en la Tabla 9.

Tabla 9

5

10

15

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
7.67	66.9
8.42	92.1
10.17	12.6
11.30	21.3
12.43	26.4
13.61	15.7
15.29	24.7
15.91	56.8
16.47	41.0
16.91	49.2
19.10	31.5

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
19.88	54.7
21.16	58.4
21.69	36.0
22.87	48.6
23.31	50.0
23.96	38.2
24.78	66.9
25.24	100.0
26.13	86.0
27.46	60.9

20 En algunas modalidades, la Forma 11 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.7, 8.4, 15.9, 19.9, 21.2, 23.3, 24.8 25.2, 26.1 y 27.5° . En algunas modalidades, la Forma 11 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.7, 8.4, 12.4, 15.9, 16.5,

16.9, 19.9, 21.2, 21.7, 22.9, 23.3, 24.0, 24.8, 25.2, 26.1, y 27.5°. En algunas modalidades, la Forma 11 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 39.

5

La Figura 40 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 11. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. En algunas modalidades, la Forma 11 se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura 40.

La Figura 41 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 11. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. En algunas modalidades, la Forma 11 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 41.

FORMA 12

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1 ("Forma 12").

5

La Figura 42 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 12 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 42 incluyen los enumerados en la Tabla 10.

10 Tabla 10

15

20

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
4.4	17.8
4.8	15.6
6.8	100.0
9.2	72.3
11.3	19.3
13.3	10.3
14.5	15.1
16.3	44.8
16.7	44.6
17.4	18.6
18.6	45.2
19.6	5.1
20.6	6.5
21.5	6.0

Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
22.3	9.4
22.9	9.3
23.5	14.0
25.9	51.1
26.8	38.8
27.9	18.9
28.4	10.6
29.4	10.1
30.4	5.6
31.0	5.1
38.2	4.8
40.0	3.6
40.5	4.4

En algunas modalidades, la Forma 12 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.8, 9.2, 16.3, 16.7, 18.6 25.9 y 26.8°. En algunas modalidades, la Forma 12 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.8, 9.2, 11.3, 16.3, 16.7, 17.4, 18.6 25.9, 26.8 y 27.9°. En algunas modalidades, la Forma 12 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 42.

10

La Figura 43 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 12. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 43 muestra un evento de endotermia con un comienzo de alrededor de 226.5 °C y un pico a alrededor de 228.4 °C. En algunas modalidades, la Forma 12 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 43.

20

La Figura 44 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 12. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de

alrededor de 10 °C/min. La Figura 44 muestra una pérdida del 1.0% hasta 70 °C que corresponde a 0.04 equivalentes de t-butil metil éter. En algunas modalidades, la Forma 12 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 44.

La figura 45 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 12. La GVS muestra que la Forma 12 tiene un cambio mínimo de alrededor de 6% entre 0 y 90% de RH. Se observó histéresis entre 40 y 60% de RH lo que sugiere una posible transformación en un hidrato. En algunas modalidades, la Forma 12 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 45.

15

FORMA 13

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1 ("Forma 13").

20

La Figura 40 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 13 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 46 incluyen los enumerados en la Tabla 11.

Tabla 11

5	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
	9.4	33.9	29.7	3.6
	13.1	6.2	30.2	6.7
	13.5	8.9	30.6	15.5
	13.9	100.0	30.8	13.2
10	15.2	6.2	31.3	8.1
	16.1	16.7	31.7	12.6
	16.5	77.6	32.3	4.4
	18.5	44.5	32.6	5.2
	18.8	38.5	33.1	5.4
15	19.1	17.8	33.4	6.5
	19.3	36.2	35.0	3.6
	19.6	19.5	35.8	4.4
	19.8	11.9	36.3	4.5
	20.7	13.6	37.5	3.2
20	21.4	93.4	37.8	5.7
	23.0	29.0	38.7	5.7
	23.3	28.4	39.1	4.6
	23.9	93.1	39.7	2.5
	26.5	17.1	40.0	2.7
	26.8	6.4	40.2	7.6
	27.0	56.7	40.7	2.3
	27.3	14.9	41.6	2.7
	27.6	6.9	41.9	3.8
	29.3	8.7		

En algunas modalidades, la Forma 13 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 9.4, 13.9, 16.5, 18.5, 18.8, 19.3, 21.4, 23.0, 23.3, 23.9 y 27.0° . En algunas modalidades, la Forma 13 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 9.4, 13.9, 16.1, 16.5, 18.5, 18.8, 19.1, 19.3, 19.6, 21.4, 23.0, 23.3, 23.9, 26.5, 27.0° , y 30.6° . En algunas modalidades, la Forma 13 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 46.

La Figura 47 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 13. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. La Figura 47 muestra un evento de endotermia con un comienzo de alrededor de 163.6°C y un evento de endotermia con un comienzo de alrededor de 228.2°C . En algunas modalidades, la Forma 13 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 47.

La Figura 48 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 13. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la

temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 48 muestra una pérdida de peso de alrededor de 1.8% entre 150 y 190 °C. En algunas modalidades, la Forma 13 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 48.

La figura 49 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 13. La GVS muestra que la Forma 13 tiene un cambio de peso total menor que 0.6% entre 0 y 90% de RH lo que sugiere que la Forma 13 no es higroscópica cuando se somete a humedad. En algunas modalidades, la Forma 13 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 49.

15 *FORMA 14*

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 base libre hemihidrato ("Forma 14").

20 La Figura 50 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 14 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 50 incluyen los enumerados en la Tabla 12.

Tabla 12

5	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
	6.7	100.0	19.9	2.4
	7.7	5.1	20.3	4.0
	8.6	4.1	21.4	3.3
	9.0	4.5	21.7	2.1
10	9.4	3.8	22.4	4.0
	11.3	9.2	22.9	2.8
	12.1	3.2	23.3	2.3
	12.9	4.8	24.0	2.6
	13.5	3.0	25.1	2.8
15	14.0	5.0	25.8	31.8
	14.5	3.9	26.2	10.7
	14.9	5.0	27.1	8.4
	15.6	2.7	27.9	2.4
	16.4	27.2	28.7	3.5
20	16.9	4.3	30.8	1.7
	17.6	5.6	31.3	1.5
	18.0	12.9	36.5	1.3
	18.6	10.9	41.0	1.4
	18.9	2.7	41.3	1.1
	19.3	5.3		

En algunas modalidades, la Forma 14 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.7, 16.4,

18.0, 18.6, 25.8 y 26.2°. En algunas modalidades, la Forma 14 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.7, 7.7, 11.3, 14.0, 14.9, 16.4, 17.6, 18.0, 18.6, 19.3, 25.8, 26.2, y 27.1°. En algunas modalidades, la

5 Forma 14 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 50.

La Figura 51 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 14. El termograma de DSC grafica el

10 flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 51 muestra un evento de desolvatación con un comienzo de alrededor de 55.4 °C y un evento de endotermia de fusión severa con un comienzo de alrededor de 227.7 °C. En

15 algunas modalidades, la Forma 14 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 51.

La Figura 52 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 14. El termograma de TGA grafica la

20 pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 52 muestra una pérdida de peso de 3.0% entre 40 y 130 °C, en donde 2.9% de la pérdida de peso se atribuye a la pérdida de agua, lo que sugiere que

la Forma 14 es un hemihidrato. En algunas modalidades, la Forma 14 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 52. Las mediciones de Karl Fischer muestran un contenido de agua de alrededor de 2.7%, lo que sugiere además que la pérdida de peso observada en el perfil TGA se debe a la pérdida de agua, y que la Forma 14 es un hemihidrato.

La figura 53 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 14. La GVS muestra que la Forma 14 tiene un cambio de peso total de alrededor de 1.5% entre 0 y 90% de RH. En algunas modalidades, la Forma 14 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 53.

15

FORMA 15

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 base libre monohidrato ("Forma 15").

20

La Figura 54 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 15 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 54 incluyen los enumerados en la Tabla 13.

Tabla 13

	Ángulos	Intensidad
	2-Theta °	%
5	6.8	3.3
	8.1	1.7
	9.3	52.0
	9.6	2.8
	9.8	2.4
10	11.0	7.0
	14.2	1.5
	14.6	5.7
	15.4	1.6
	16.3	1.3
	17.8	2.1
	18.1	1.3
	18.4	4.3
	18.7	100.0
	19.1	3.6
15	19.3	2.1
	19.6	6.7
	20.3	3.6
	21.1	2.0
	22.1	1.6
	22.2	1.7
	22.6	2.8
	23.6	15.1
	23.9	2.8
	24.6	1.3
20	25.8	1.5

Ángulos	Intensidad
2-Theta °	%
26.0	2.5
26.2	3.5
26.4	11.0
26.7	2.4
27.3	1.5
27.6	0.9
28.2	3.6
28.7	1.0
29.2	1.0
29.5	1.2
30.4	1.3
31.0	2.1
31.3	1.9
31.5	1.2
31.9	0.9
32.3	3.0
32.6	1.7
32.9	1.5
35.3	0.8
37.9	0.9
38.3	2.3
38.8	0.9
39.2	1.5
39.7	1.4
40.9	0.9
41.1	0.9

En algunas modalidades, la Forma 15 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 9.3, 18.7, 23.6, y 26.4° . En algunas modalidades, la Forma 15 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 9.3, 14.6, 18.7, 23.6, y 26.4° . En algunas modalidades, la Forma 15 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 54.

La Figura 55 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 15. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. La Figura 55 muestra un evento de desolvatación con un comienzo de alrededor de 110.2°C y un evento de endotermia de fusión severa con un comienzo de alrededor de 225.1°C . En algunas modalidades, la Forma 15 se caracteriza mediante un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 55.

La Figura 56 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 15. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. La Figura 50 muestra una pérdida de

peso de 5.0% entre 60 y 180 °C, en donde 4.5% se atribuye a la pérdida de agua, lo que sugiere que la Forma 15 es un monohidrato. En algunas modalidades, la Forma 15 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 56. Las mediciones de Karl Fischer muestran un contenido de agua de alrededor de 3.6%, lo que sugiere además que la pérdida de peso observada en el perfil TGA se debe a la pérdida de agua, y que la Forma 15 es un monohidrato.

10

La figura 51 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 15. La GVS muestra que la Forma 15 tiene un cambio de peso total de alrededor de 2.0% entre 0 y 90% de RH. En algunas modalidades, la Forma 15 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 51.

FORMA 16

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 base libre trihidrato ("Forma 16").

La Figura 58 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 16 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los

picos identificados en la Figura 58 incluyen los enumerados en la Tabla 14.

Tabla 14

5	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
	7.8	100.0	30.3	1.4
	8.5	17.6	30.5	1.2
	12.9	1.7	31.2	2.7
	14.4	19.4	31.5	1.6
10	15.0	0.8	31.8	1.9
	15.4	25.8	33.0	4.6
	18.2	5.2	33.1	3.9
	20.0	2.0	33.6	1.0
	20.2	5.7	33.8	1.0
15	21.4	11.4	34.2	0.6
	21.6	9.4	35.1	1.4
	22.5	3.1	35.5	1.0
	23.5	20.9	36.0	0.9
	23.8	1.8	36.5	0.8
20	25.3	1.0	36.8	2.1
	25.8	6.2	37.1	0.7
	26.1	2.1	37.5	0.7
	26.6	1.5	37.8	0.7
	26.9	4.5	38.7	0.5
	27.3	5.8	39.1	1.0
	27.6	7.3	39.3	1.9

28.9	1.4
29.1	2.1
29.4	1.2
29.7	1.3

39.5	1.4
40.6	2.0
41.4	0.7
41.7	0.8

5

En algunas modalidades, la Forma 16 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.8, 8.5, 14.4, 15.4, y 23.5°. En algunas modalidades, la Forma 16 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 7.8, 8.5, 14.4, 15.4, 21.4 21.6 y 23.5°. En algunas modalidades, la Forma 16 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 58.

La Figura 59 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 16. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 59 muestra endotermias superpuestas con un comienzo de alrededor de 37.4 °C, una endoterma amplia con un comienzo de alrededor de 190.1 °C, y un evento endotérmico severo a alrededor de 228.1 °C asociado con la fusión. En algunas modalidades, la Forma 16 se caracteriza por un perfil

de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura 59.

La Figura 60 muestra un perfil de análisis gravimétrico
5 térmico (TGA) de la Forma 16. El termograma de TGA grafica la
pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la
temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de
alrededor de 10 °C/min. La Figura 60 muestra una pérdida de
peso del 13.1% entre 40 y 85 °C lo cual sugiere que la Forma
10 16 es un trihidrato. En algunas modalidades, la Forma 16 se
caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que
se muestra en la Figura 60. Las mediciones de Karl Fischer
muestran un contenido de agua de alrededor de 13.3%, lo que
sugiere además que la pérdida de peso observada en el perfil
15 TGA se debe a la pérdida de agua, y que la Forma 16 es un
trihidrato.

La figura 61 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 16. La GVS muestra deshidratación por debajo de 30% de RH. En algunas modalidades, la Forma 16 se caracteriza por un perfil de GVS sustancialmente como el que se muestra en la Figura 61. *FORMA 17*

Se proporcionan en la presente una mezcla de información que caracteriza para describir una forma cristalina del Compuesto 1 base libre monohidrato ("Forma 17").

10

La Figura 62 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 17 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 56 incluyen los enumerados en la Tabla 15.

15

Tabla 15

5	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %	Ángulos 2-Theta °	Intensidad %
	6.7	11.4	21.6	2.8
	7.1	3.7	21.9	2.5
	8.1	5.7	23.8	10.5
	10.0	3.1	24.1	12.7
	11.8	3.5	24.7	25.4
	12.5	100.0	25.7	9.8
	13.5	1.9	27.2	8.0
	14.3	1.9	28.9	6.8
	16.2	3.8	29.0	7.6
10	17.0	2.5	29.3	18.8
	17.3	9.1	30.2	3.7
	18.0	6.3	30.9	4.5
	18.2	10.1	31.6	2.8
	18.7	1.4	32.3	2.0
	19.2	1.7	34.2	2.8
	19.3	1.7	34.3	2.8
	19.5	1.9	35.3	3.7
	20.1	6.2	35.7	1.9
	20.3	11.7	36.1	2.0
15	20.7	4.8	40.1	2.7
	21.2	2.5	40.7	2.1
	21.4	3.5	41.2	1.8
20				

En algunas modalidades, la Forma 17 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6.7, 12.5, 18.2, 20.3, 23.8, 24.1 24.7 y 29.3°. En algunas modalidades, la Forma 17 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene
5 picos en ángulos 2θ de 6.7, 12.5, 17.3, 18.2, 20.3, 23.8, 24.1 24.7, 25.7 y 29.3°. En algunas modalidades, la Forma 17 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 62.

10 La Figura 63 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 17. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 63 un evento de endotermia con un comienzo
15 de alrededor de 37 °C seguido de una segunda endotermia con un comienzo a alrededor de 78 °C, y un evento endotérmico severo a alrededor de 228 °C asociado con la fusión. En algunas modalidades, la Forma 17 se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura
20 63.

La Figura 64 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 17. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra en función de la

temperatura, el cambio en la tasa de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 64 muestra una pérdida de peso del 5.1% entre temperatura ambiente y 170 °C lo cual sugiere que la Forma 17 es un monohidrato. En algunas

5 modalidades, la Forma 17 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 64. Las mediciones de Karl Fischer muestran un contenido de agua de alrededor de 6.5%, lo que sugiere además que la pérdida de peso observada en el perfil TGA se debe a la pérdida de agua,

10 y que la Forma 17 es un monohidrato.

La figura 65 muestra una gráfica de isoterma de adsorción de vapor gravimétrico (GVS) de la Forma 17. En algunas modalidades, la Forma 17 se caracteriza por un perfil de GVS

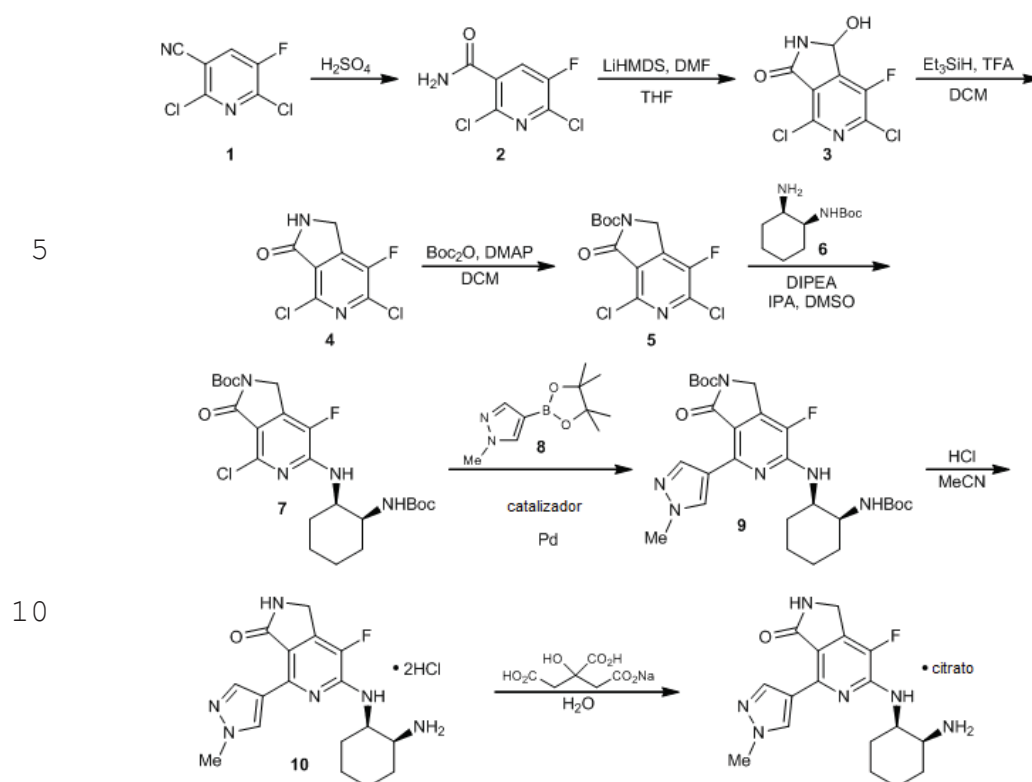
15 sustancialmente como el que se muestra en la Figura 65.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Una entidad química que comprende el Compuesto 1 se puede preparar por métodos conocidos para el experto en la técnica

20 y/o mediante referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos que siguen. Ejemplos de rutas sintéticas se establecen en los Esquemas 1 a 8 y en los Ejemplos a continuación.

Esquema 1

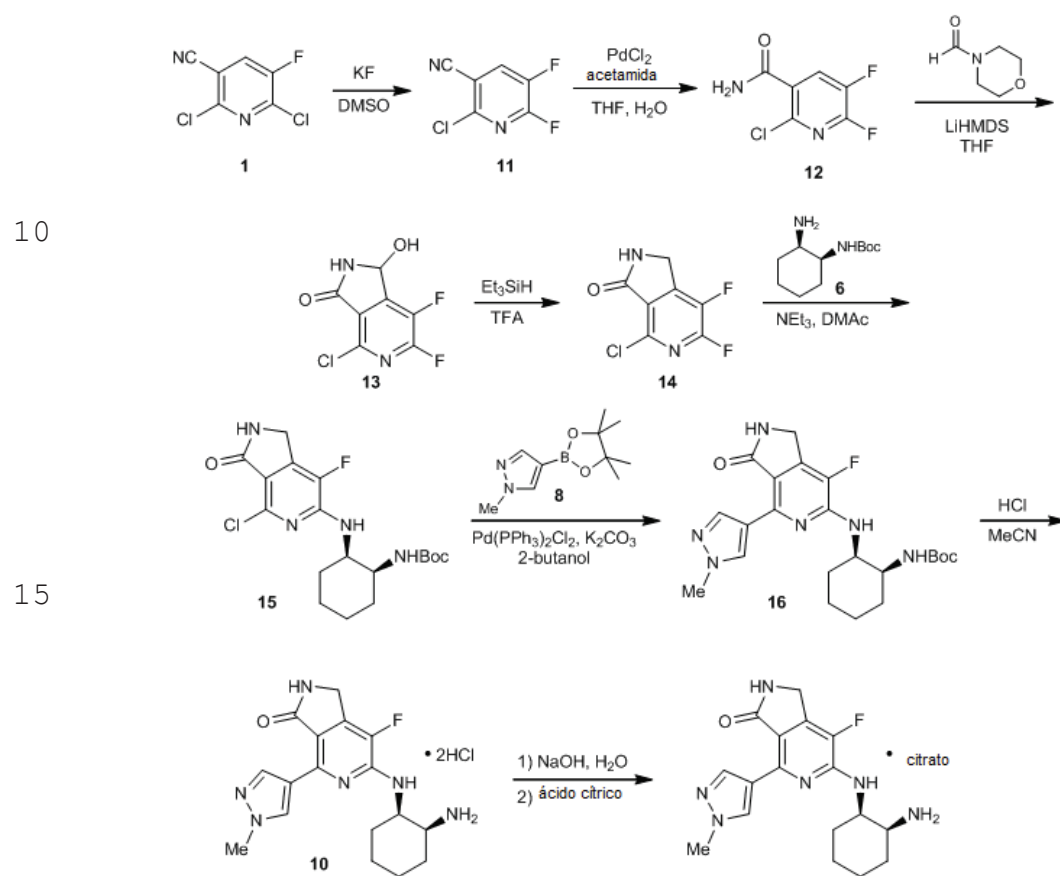


- 15 El Esquema 1 describe la síntesis del Compuesto 1 citrato que además se ejemplifica en el Ejemplo 1 a continuación. 2,6-Dicloro-3-ciano-5-fluoropiridina (1) se trató con ácido sulfúrico para dar carboxamida (2) que se trató con LiHMDS y DMF para proporcionar (3) que se redujo con trietilsilano y
- 20 TFA para dar 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (4). A la protección con Boc (4) le siguió acoplamiento con diaminociclohexano (6) para proporcionar (7). La síntesis de diaminociclohexano (6) se puede encontrar en la patentes estadounidense 8,440,689, que se incorpora a

la presente en su totalidad mediante esta referencia. El acoplamiento Suzuki de (7) con borano (8) proporciona (9). Desprotección de (9) dio como resultado el]Compuesto 1 diclorhidrato (10) que se convirtió en Compuesto 1 citrato.

5

Esquema 2



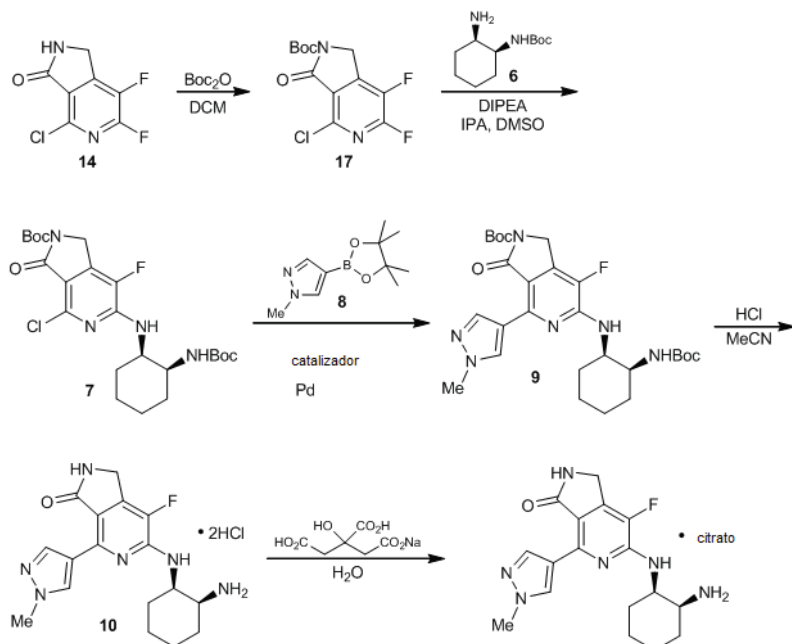
20

El Esquema 2 describe la síntesis del Compuesto 1 citrato que además se ejemplifica en el Ejemplo 2 a continuación. 2,6-Dicloro-3-ciano-5-fluoropiridina (1) se trató con fluoruro de potasio para dar 2-cloro-3-ciano-4,5-difluoropiridina (11). 2-cloro-3-ciano-4,5-difluoropiridina (11) se trató con acetamida para proporcionar carboxamida (12). Carboxamida (12) se trató con LiHMDS y 4-formilmorfolina para dar (13) que se redujo con trietilsilano y TFA para dar 4-cloro-6,7-difluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (14). Acoplamiento con diaminociclohexano (6) y acoplamiento Suzuki con borano (8) proporcionaron (16). Desprotección de (16) dio como resultado el]Compuesto 1 diclorhidrato (10) que se convirtió en Compuesto 1 citrato.}

Esquema 3

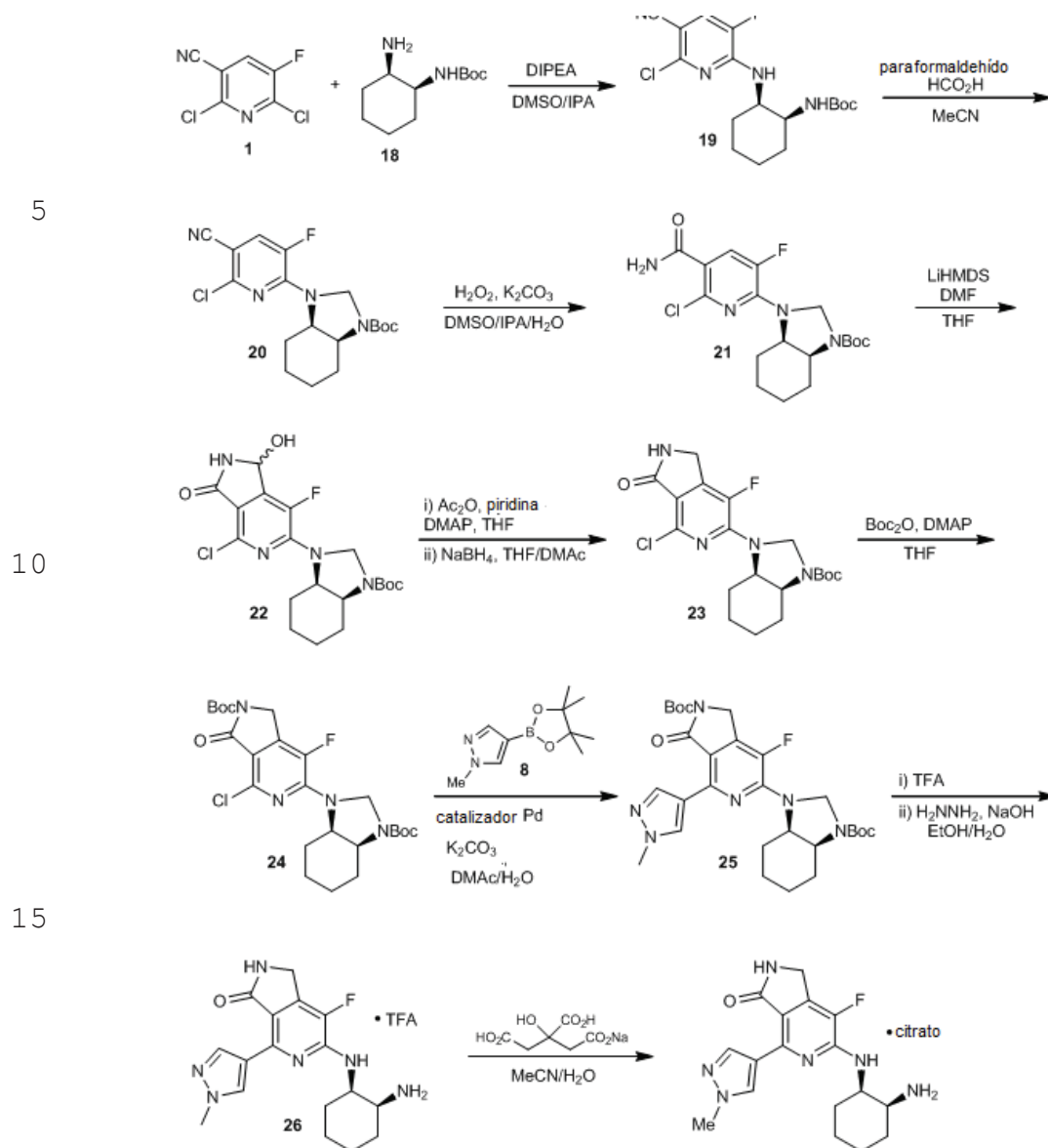
15

20



El Esquema 3 describe otra síntesis alternativa de (10) que además se ejemplifica en el Ejemplo 3 a continuación. 4-Cloro-6,7-difluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (14) se preparó como se describe anteriormente y luego se protegió con Boc y se acopló con diaminociclohexano (6) para proporcionar (7). Como se describe anteriormente, el acoplamiento Suzuki de (7) con borano (8) proporciona (9). Desprotección de (9) dio como resultado el]Compuesto 1 diclorhidrato (10) que se convirtió en Compuesto 1 citrato.

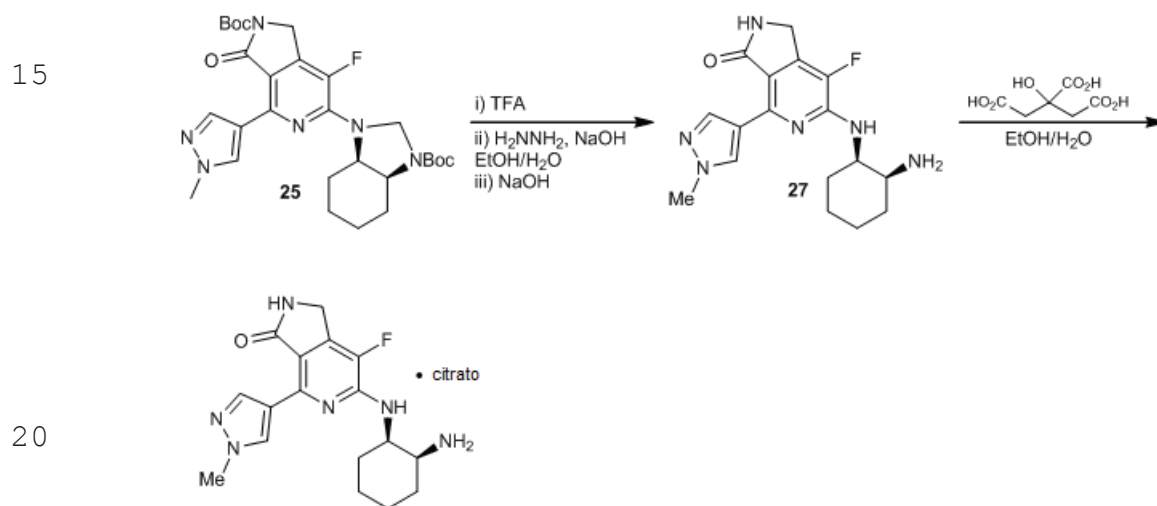
Esquema 4



20 El Esquema 4 describe otra síntesis alternativa del Compuesto 1 citrato que además se ejemplifica en el Ejemplo 4 a continuación. 2,6-Dicloro-3-ciano-5-fluoropiridina (1) se trató con diisopropiletilamina (DIPEA) y Boc diaminociclohexano (18) para proporcionar (19). ((1S,2R)-2-

((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-Butilo (19) luego se trató con paraformaldehído y ácido fórmico para proporcionar (20) protegido. El tratamiento de (20) con peróxido de hidrógeno y carbonato de potasio proporciona carboxamida (21). El tratamiento con LiHMDS y DMF proporcionó (22) que se redujo para dar (23). La protección con Boc de (23) luego proporcionó (24). El acoplamiento Suzuki con borano (8) proporcionó (25) que se desprotegió para proporcionar el Compuesto 1 trifluoroacetato (26) que se convirtió en Compuesto 1 citrato.

Esquema 5

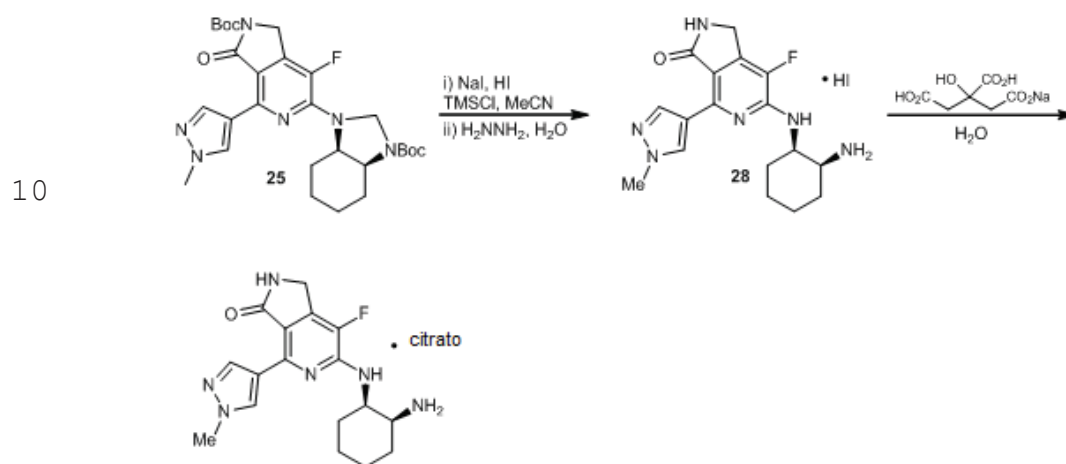


El Esquema 5 describe una síntesis del Compuesto 1 base libre así como otra síntesis alternativa del Compuesto 1 citrato que además se ejemplifica en el Ejemplo 5 a continuación.

(25) protegido con Boc se preparó como se describe anteriormente y luego se desprotegió y trató con hidróxido de sodio para proporcionar el Compuesto 1 base libre (27) que se convirtió en el Compuesto 1 citrato.

5

Esquema 6

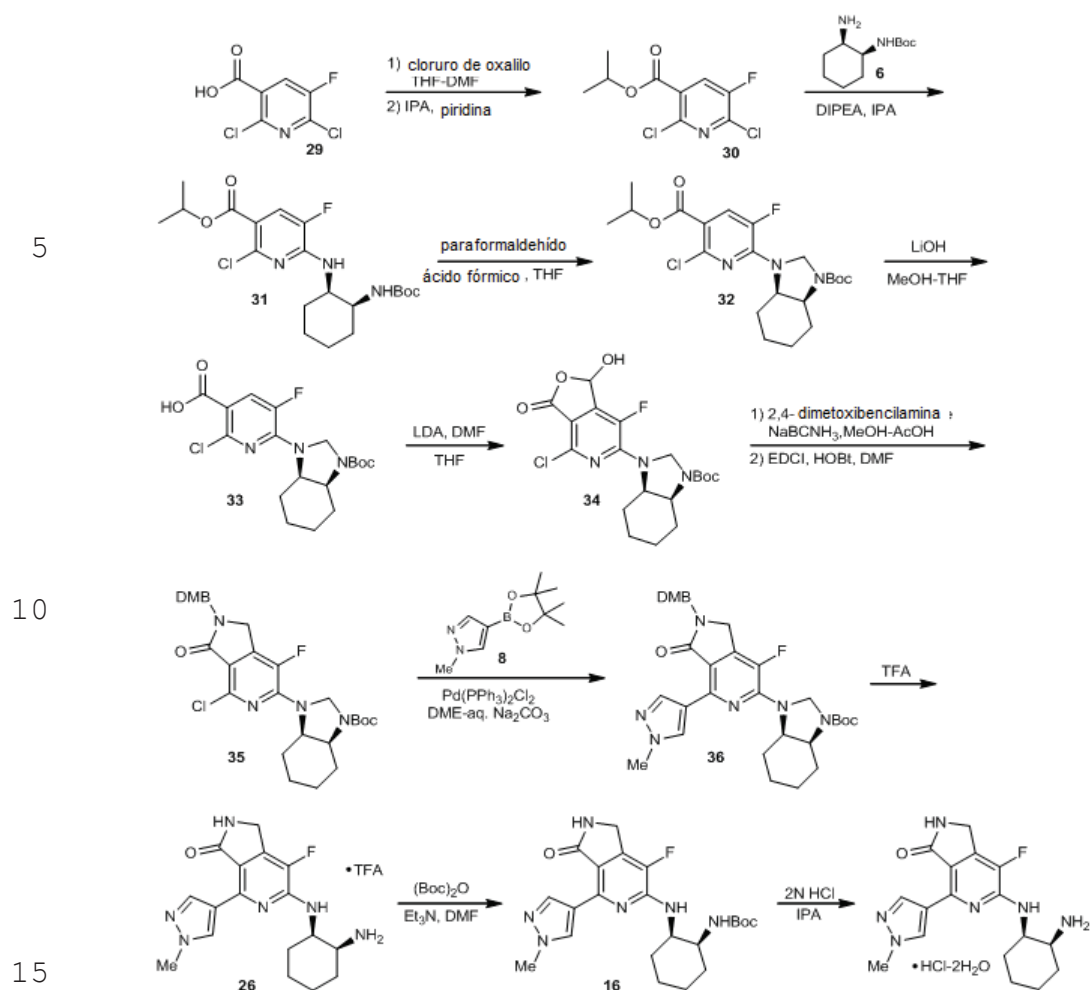


15

El Esquema 6 describe otra síntesis alternativa del Compuesto 1 citrato que además se ejemplifica en el Ejemplo 5 a continuación. (25) protegido con Boc se preparó como se describe anteriormente y luego se desprotegió para proporcionar el Compuesto 1 hidroyoduro (28) que se convirtió en el Compuesto 1 citrato.

20

Esquema 7



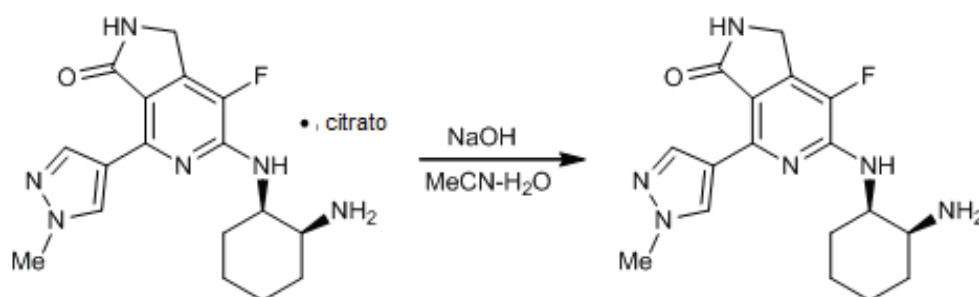
El Esquema 7 describe la síntesis del Compuesto 1 clorhidrato dihidrato que además se ejemplifica en el Ejemplo 7 a continuación. Ácido 2,6-Dicloro-5-fluoronicotínico (29) se trató con cloruro de oxalilo seguido de tratamiento con alcohol isopropílico para dar (30). Se acopló éster (30) con diaminociclohexano (6) para proporcionar (31) que se trató con paraformaldehído y ácido fórmico para proporcionar (32).

Saponificación del éster proporcionó (33) que se trató con diisopropilamida de litio y dimetilformamida para dar (34). Luego se convirtió hidroxilactona (34) en lactama protegida con 2,4-dimetoxibencilo (35). El acoplamiento Suzuki de (35) con borano (8) proporciona (36). La desprotección de (36) con ácido trifluoroacético proporcionó el Compuesto 1 trifluoroacetato (26) que se protegió con Boc y posteriormente se convirtió en el Compuesto 1 clorhidrato dihidrato.

10

Esquema 8

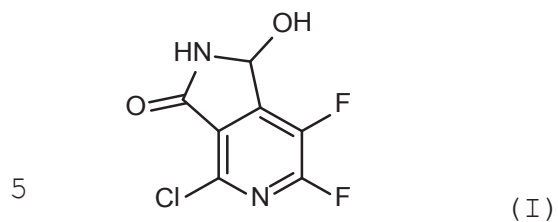
15



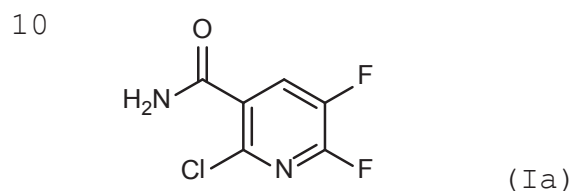
20

El Esquema 8 describe una síntesis alternativa del Compuesto 1 base libre que además se ejemplifica en el Ejemplo 8 a continuación. El Compuesto 1 citrato se preparó como se describe anteriormente y luego se trató con NaOH para proporcionar el Compuesto 1 base libre.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para elaborar un compuesto de Fórmula I

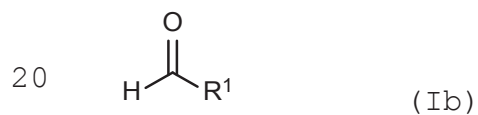


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula Ia



o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un reactivo de formilación.

En determinadas modalidades, el reactivo de formilación es un compuesto de fórmula Ib



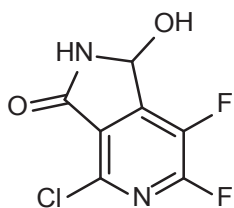
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es NR^aR^b en donde R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo o R^a y R^b juntos con el nitrógeno con el que están unidos

forman un anillo de cinco a siete miembros. En determinadas realizaciones, R^a y R^b son independientemente alquilo. En determinadas realizaciones, R^a y R^b son ambos metilo. En determinadas modalidades, R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cinco a siete miembros. En determinadas modalidades, R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de seis miembros. En determinadas modalidades, R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino. Por lo tanto, en determinadas modalidades el reactivo de formilación es 4-formilmorfolina.

En determinadas modalidades, la reacción de un compuesto de Fórmula Ia con un reactivo de formilación se realiza en presencia de una base. En determinadas dichas modalidades, la base se selecciona de hexametildisilazano de litio (LiHMDS), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), y hexametildisilazano de potasio (KHMDS). En determinadas modalidades, la base es LiHMDS.

20

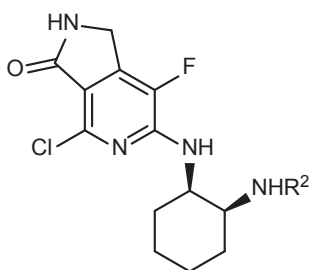
En determinadas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I



(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

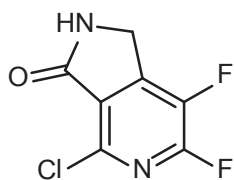
En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para elaborar un compuesto de Fórmula II



(II)

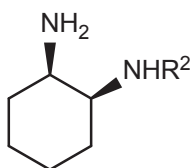
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R² es un grupo protector, que comprende

15 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa



(IIa)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un compuesto de Fórmula IIb



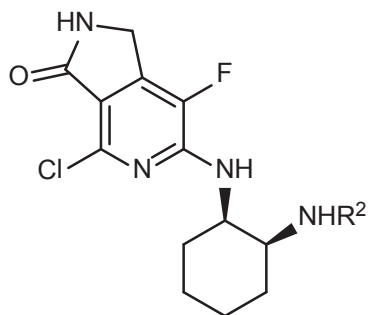
(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector.

En determinadas modalidades, R^2 es un es un grupo protector
5 *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Terc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).
10 En determinadas modalidades, R^2 es Boc.

En determinadas modalidades, la reacción de un compuesto de Fórmula IIa con un compuesto de Fórmula IIb se realiza en
15 presencia de una base. En determinadas modalidades, la base selecciona de trietilamina, diisopropiletetilamina, y *N*-metilmorfolina. En determinadas modalidades, la base es trietilamina.

20 En determinadas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula II



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R² es un grupo protector.

En determinadas modalidades, R² es un es un grupo protector N-acilo. En determinadas modalidades, R² se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades, R² es Boc.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para elaborar un compuesto de Fórmula III



10



15



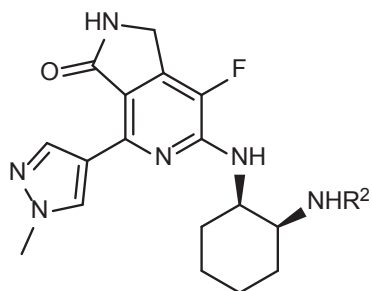
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En determinadas modalidades, R^2 es un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades, R^2 es Boc.

En determinadas modalidades, la reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula IIIa se realiza en presencia de un catalizador de paladio. En determinadas dichas modalidades el catalizador de paladio se selecciona de $Pd(PCy_3)_2Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dtbbpf)Cl_2$ y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. En determinadas modalidades, el catalizador de paladio es $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula III

20

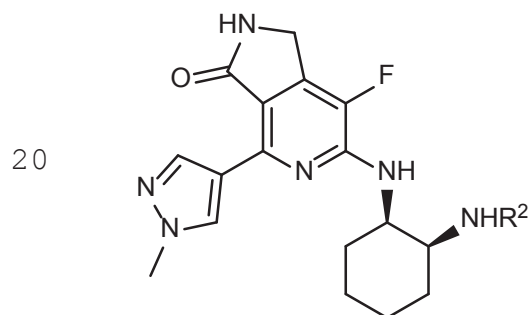


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector.

En determinadas modalidades, R^2 es un grupo protector
 5 N -acilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).
 10 En determinadas modalidades, R^2 es Boc.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para realizar una entidad química que comprende el
 15 Compuesto 1 (por ejemplo, Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector, con un agente de desprotección.

En determinadas modalidades, R^2 es un es un grupo protector
5 *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades,
10 R^2 es Boc.

En determinadas modalidades, el agente de desprotección es un ácido. En determinadas dichas modalidades, el ácido se
15 selecciona de ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En determinadas dichas modalidades, el ácido es ácido clorhídrico. En determinadas dichas modalidades, el ácido es ácido trifluoroacético.

20 En determinadas modalidades, el método comprende además formar el Compuesto 1 citrato. En determinadas dichas modalidades, formar el Compuesto 1 citrato comprende (i) tratar con una base, proporcionando así el Compuesto 1 base libre, seguido de tratamiento de ácido cítrico. En

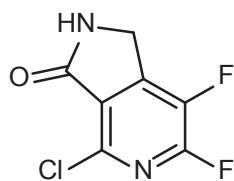
determinadas dichas modalidades, la base es hidróxido de sodio. En determinadas dichas modalidades alternativas, formar el Compuesto 1 citrato comprende tratar con dihidrogenocitrato de sodio.

5

Por lo tanto, en determinadas modalidades la invención se refiere a un método para realizar el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IIa

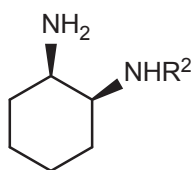
10



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un

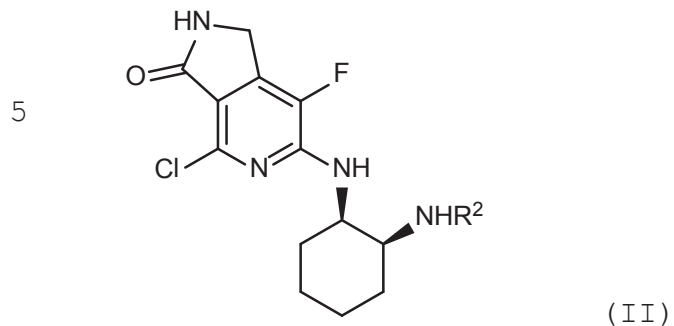
15 compuesto de Fórmula IIb



(IIb)

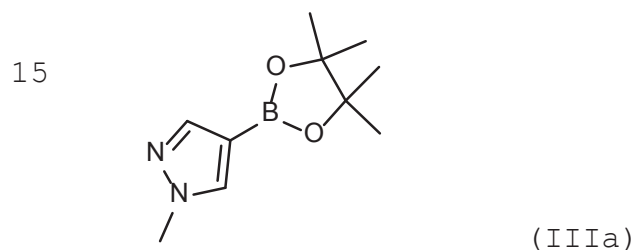
20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector para proporcionar un compuesto de Fórmula II

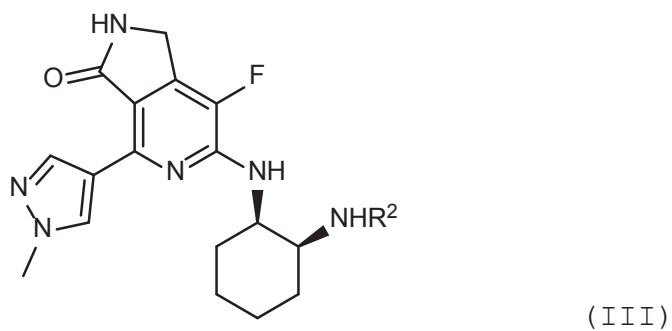


10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector;

(ii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula IIIa



o una sal farmacéuticamente aceptable de este para
20 proporcionar un compuesto de Fórmula III;



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es un grupo protector;

(iii) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III con un agente de desprotección.

5

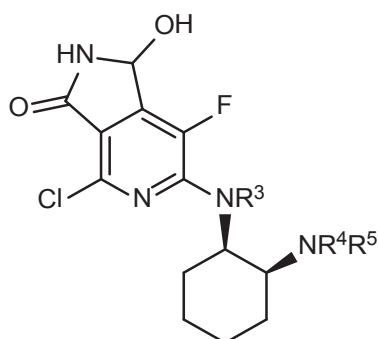
En determinadas modalidades, R^2 es un es un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^2 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-
 10 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-
 (trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades, R^2 es Boc.

15 En determinadas modalidades, el agente de desprotección es un ácido. En determinadas dichas modalidades, el ácido se selecciona de ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En determinadas dichas modalidades, el ácido es ácido clorhídrico. En determinadas dichas modalidades, el ácido es
 20 ácido trifluoroacético.

En determinadas modalidades, el método comprende además formar el Compuesto 1 citrato. En determinadas dichas modalidades, formar el Compuesto 1 citrato comprende (i)

tratar con una base, proporcionando así el Compuesto 1 base libre, seguido de tratamiento de ácido cítrico. En determinadas dichas modalidades, la base es hidróxido de sodio. En determinadas dichas modalidades alternativas, formar el Compuesto 1 citrato comprende tratar con dihidrogenocitrato de sodio.

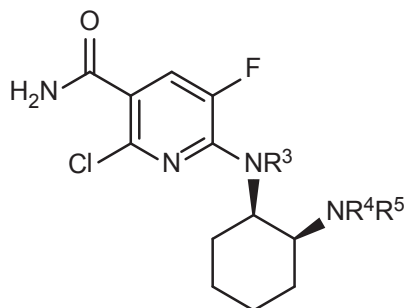
En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para elaborar un compuesto de Fórmula IV



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ y R⁴ son cada uno independientemente grupos protectores o R³ y R⁴ juntos son un grupo protector y R⁵ es un grupo protector, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IVa

5



(IVa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un grupo protector y R^5 es un grupo protector, que con un reactivo de formilación.

En determinadas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos son grupos protectores. En determinadas dichas modalidades, R^3 y R^4 juntos son alquilenos C_{1-4} , tal como metileno ($-\text{CH}_2-$), dimetilmetileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), o bencilideno. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos pueden ser metileno.

20

En determinadas modalidades, R^5 es un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Aloc), 9-

fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades, R⁵ es Boc.

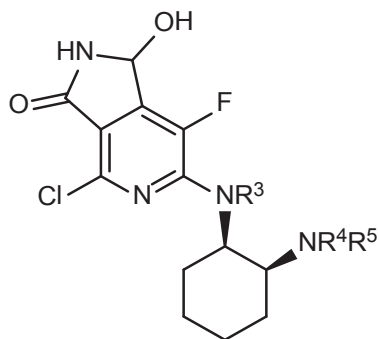
5

En determinadas modalidades, la reacción de un compuesto de Fórmula IVa con un reactivo de formilación se realiza en presencia de una base. En determinadas dichas modalidades, la base se selecciona de hexametildisilazano de litio (LiHMDS), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), hexametildisilazano de potasio (KHMDS), y diisopropilamida de litio (LDA). En determinadas modalidades, la base es LiHMDS. En determinadas modalidades, el reactivo de formilación es *N,N*-dimetilformamida (DMF).

15

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula IV

20



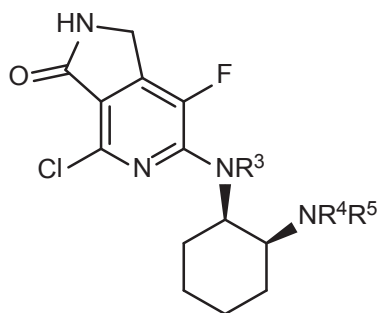
(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un grupo protector y R^5 es un grupo protector.

5 En determinadas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos son grupos protectores. En determinadas dichas modalidades, R^3 y R^4 juntos son alquilenos C_{1-4} , tal como metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$), o
10 bencilideno. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos pueden ser metileno.

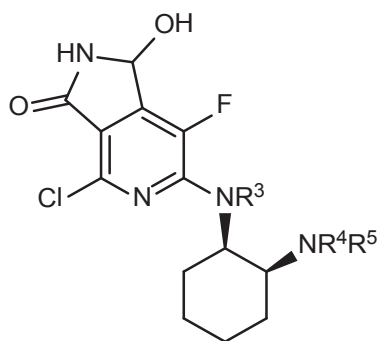
En determinadas modalidades, R^5 es un es un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de
15 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades,
20 R^5 es Boc.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para elaborar un compuesto de Fórmula V



(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un grupo protector y R^5 es un grupo protector, que
10 comprende reducir un compuesto de Fórmula (IV)



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un grupo protector y R^5 es un grupo protector en
20 condiciones de reducción.

En determinadas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos son grupos protectores. En

determinadas dichas modalidades, R^3 y R^4 juntos son alquileo C_{1-4} , tal como metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$), o bencilideno. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos pueden ser metileno.

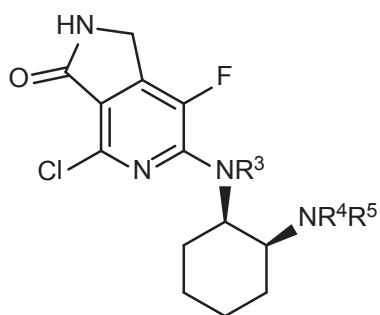
5

En determinadas modalidades, R^5 es un es un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-
 10 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-
 (trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-
 tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades, R^5 es Boc.

15 En determinadas modalidades, las condiciones de reducción comprenden la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente seguido de tratamiento con un agente de reducción. En determinadas modalidades, el grupo saliente se selecciona de alcenoato, ariloato, formiato, fosfato, carbonato, y
 20 sulfato. En determinadas modalidades, el grupo saliente es acetato. En determinadas modalidades, el agente de reducción se selecciona de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y

triacetoxiborohidruro de sodio. En determinadas modalidades, el agente de reducción es borohidruro de sodio.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un
5 compuesto de Fórmula V



(V)

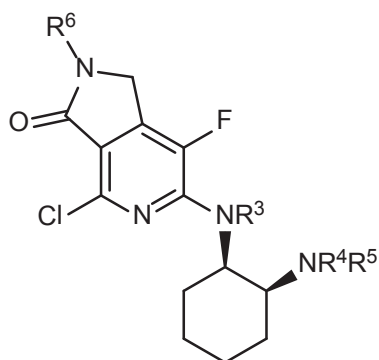
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ y R⁴ son cada uno independientemente grupos protectores o R³ y R⁴ juntos son un grupo protector y R⁵ es un grupo protector.

15

En determinadas modalidades, R³ y R⁴ son cada uno independientemente grupos protectores. En determinadas modalidades, R³ y R⁴ juntos son grupos protectores. En determinadas dichas modalidades, R³ y R⁴ juntos son alquilenos
20 C₁₋₄, tal como metileno (-CH₂-), dimetilmetileno (-C(CH₃)₂-), o bencilideno. En determinadas modalidades, R³ y R⁴ juntos pueden ser metileno.

En determinadas modalidades, R^5 es un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^5 se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), (trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades, R^5 es Boc.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para realizar una entidad química que comprende el Compuesto 1 (por ejemplo, Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende desproteger un compuesto de Fórmula VI



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un grupo protector y R^5 y R^6 es cada uno

independientemente un grupo protector, en condiciones de desprotección.

En determinadas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno
5 independientemente grupos protectores. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos son grupos protectores. En determinadas dichas modalidades, R^3 y R^4 juntos son alquilenos C_{1-4} , tal como metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$), o bencilideno. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos
10 pueden ser metileno.

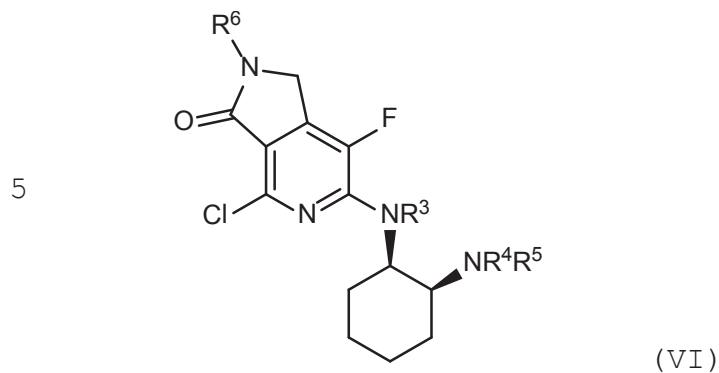
En determinadas modalidades, R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^5 y R^6 se selecciona cada uno
15 independientemente de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades,
20 R^5 es Boc. En determinadas modalidades, R^6 es Boc.

En determinadas modalidades, las condiciones de desprotección comprenden tratar un compuesto de Fórmula VI con un ácido, seguido de tratamiento con una base. En determinadas dichas

modalidades, el ácido se selecciona de ácido trifluoroacético, ácido yodhídrico y yoduro de trimetilsililo. En determinadas modalidades, el yoduro de trimetilsililo se puede generar haciendo reaccionar cloruro de trimetilsililo con una sal de yoduro. En determinadas dichas modalidades, el ácido es ácido trifluoroacético. En determinadas dichas modalidades, el ácido es una mezcla de cloruro de trimetilsililo, yoduro de sodio y ácido yodhídrico. En determinadas modalidades, la base se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidroxilamina e hidrazina. En determinadas dichas modalidades, la base es una mezcla de hidróxido de sodio e hidrazina.

En determinadas modalidades, el método comprende además formar el Compuesto 1 citrato. En determinadas dichas modalidades, formar el Compuesto 1 citrato comprende tratar con una base, proporcionando así el Compuesto 1 base libre, seguido de tratamiento de ácido cítrico. En determinadas dichas modalidades, la base es hidróxido de sodio. En determinadas dichas modalidades alternativas, formar el Compuesto 1 citrato comprende tratar con dihidrogenocitrato de sodio.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula VI



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores o R^3 y R^4 juntos son un grupo protector y R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo protector.

En determinadas modalidades, R^3 y R^4 son cada uno independientemente grupos protectores. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos son grupos protectores. En determinadas dichas modalidades, R^3 y R^4 juntos son alquilenos C_{1-4} , tal como metileno ($-CH_2-$), dimetilmetileno ($-C(CH_3)_2-$), o bencilideno. En determinadas modalidades, R^3 y R^4 juntos pueden ser metileno.

En determinadas modalidades, R^5 y R^6 son cada uno independientemente un grupo protector *N*-acilo. En determinadas modalidades, R^5 y R^6 se selecciona cada uno

independientemente de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-
butoxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz),
aliloxycarbonilo (Aloc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),
2-(trimetilsilil)etoxycarbonil (Teoc), y 2,2,2-
5 tricloroetoxycarbonilo (Troc). En determinadas modalidades,
R⁵ es Boc. En determinadas modalidades, R⁶ es Boc.

USOS

En determinadas modalidades, las entidades químicas de esta
10 invención pueden ser útiles como inhibidores de SYK. Por lo
tanto, las entidades químicas de esta invención se pueden
someter a ensayo para determinar su capacidad de inhibir SYK
in vitro o *in vivo* o en células o modelos de animales, de
acuerdo con métodos que se proporcionan en mayor detalle en
15 la presente, o métodos conocidos en la técnica. Las entidades
químicas se pueden evaluar para determinar su capacidad de
unirse o mediar directamente la actividad de SYK. De manera
alternativa, la actividad de las entidades químicas se puede
evaluar mediante ensayos celulares indirectos o ensayos que
20 miden los efectos corriente abajo de la activación de SYK
para evaluar la inhibición de los efectos corriente abajo de
la inhibición de SYK.

Si una sal farmacéuticamente aceptable es la entidad química de la invención usada en estas composiciones, las sales preferentemente derivan de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Para ver reseñas de sales adecuadas, ver, por ejemplo, Berge et ál, J. Pharm. Sci. 66:119 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20a Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) ("Remington's").

Los ejemplos de sales de adición ácidas incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno, bisulfato, butirato, citrato, canforato, sulfonato de alcanfor, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo,

etilo, propilo y butilo, sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tal como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales
5 como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a una
10 composición farmacéutica que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1. Las composiciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma adecuada para la administración a un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano. El término
15 "portador farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para referirse a un material que es compatible con el sujeto receptor, y es adecuado para la administración de un agente activo al sitio objetivo sin finalizar la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si los
20 hubiera, asociados con el portador, preferentemente corresponden a una relación riesgo/beneficio razonable para el uso pretendido del agente activo. En la técnica se conocen muchos portadores farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, *Remington's; Handbook of Pharmaceutical Excipients*,

6.^a Ed., R.C. Rowe et ál. (eds.), Pharmaceutical Press (2009).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden
5 fabricar mediante métodos conocidos en la técnica tales como
procesos de granulación, mezclado, disolución, encapsulación,
liofilización o emulsificación convencionales, entre otros.
Las composiciones se pueden producir en varias formas,
incluyendo gránulos, precipitados o particulados, polvos,
10 incluyendo polvos liofilizados, secados por rotación o
secados por aspersión, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas,
jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires,
suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden
opcionalmente contener estabilizantes, modificadores del pH,
15 tensioactivos, agentes solubilizantes, modificadores de
biodisponibilidad y combinaciones de estos.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden
usar en estas composiciones incluyen intercambiadores de
20 iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de
suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias
amortiguadoras, tales como fosfatos o carbonatos, glicina,
ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido
parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o

electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en
5 celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

En determinadas modalidades, las composiciones de esta
10 invención se pueden formular para la administración farmacéutica a un mamífero, tal como a un ser humano. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante atomización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal,
15 bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática,
20 intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intravenosa o subcutánea. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica es adecuada para administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden diseñar

de actuación corta, actuación rápida o actuación larga. Aun adicionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden ser adecuadas para administración local o en vez de administración sistémica.

5

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas usando un líquido, tal como un aceite, un alcohol y combinaciones de estos. Se pueden incluir agentes solubilizantes tales como
10 ciclodextrinas. Se pueden agregar tensoactivos, agentes de suspensión o agentes emulsionantes farmacéuticamente adecuados, para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz y
15 aceite de oliva. La preparación de suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones de suspensión pueden incluir alcoholes, tales como etanol,
20 alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. Los ésteres, tales como poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y vaselina y agua, también pueden usarse en formulaciones de suspensión.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con
5 procedimientos conocidos en la técnica, empleando agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una
10 solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles no volátiles se utilizan convencionalmente como solvente o medio de
15 suspensión. A tales efectos, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales
20 farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de

dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usualmente empleados, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse a efectos de la formulación. Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección tal como inyección de bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o recipientes de dosis múltiples.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas preferentemente cápsulas o comprimidos. En determinadas modalidades, la forma de dosificación oral es un comprimido. En determinadas modalidades, la forma de dosificación oral es una cápsula. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse

determinados agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En determinadas formas de dosificación sólidas, la entidad química activa se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores que incluyen de modo no taxativo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa microcristalina y ácido silícico, b) aglutinantes que incluyen de modo no taxativo hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes que incluyen de modo no taxativo agar--agar, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, croscarmelosa, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de soluciones que incluyen de modo no taxativo parafina, f) aceleradores de la absorción que incluyen de modo no taxativo compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes que incluyen de modo no taxativo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes que incluyen de modo no taxativo caolín y arcilla de bentonita y/o i) lubricantes que incluyen de modo no taxativo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, fumarato de estearilo de sodio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico,

dióxido de silicio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores. En determinadas modalidades, los comprimidos se pueden fabricar usando un proceso de granulación húmedo. En determinadas modalidades, los comprimidos se pueden fabricar usando un proceso de granulación seco. En determinadas modalidades, los comprimidos se pueden fabricar usando un proceso de compresión directo.

10

En determinadas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, la invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para administración oral tal como un comprimido o una cápsula, que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas dichas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 12, Forma 13, Forma 14, Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química

que comprende el Compuesto 1 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal clorhidrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 3. Por lo tanto, en determinadas modalidades, la invención se refiere a un comprimido que comprende el Compuesto 1 citrato, tal como la Forma 1. En determinadas dichas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 20 mg, alrededor de 60 mg, o alrededor de 100 mg del Compuesto 1 citrato, tal como la Forma 1.

En determinadas modalidades, una dosis de la entidad química que comprende el Compuesto 1 es de alrededor de 1 mg a alrededor de 3000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 120 mg, o de alrededor de 60 mg a alrededor de 100 mg. En determinadas modalidades, una dosis de la entidad química que comprende el Compuesto 1 es alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, o alrededor

de 150 mg. Dicha dosis puede comprender uno o más comprimidos o cápsulas (por ejemplo, una dosis diaria total de 60 mg puede comprender un solo comprimido de 60 mg o puede comprender tres comprimidos de 20 mg). En determinadas

5 modalidades, una dosis es la dosis diaria total de la entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, la dosis diaria total se puede administrar una vez por día o se puede dividir de modo que la entidad química que comprende el Compuesto 1 se administre dos veces al día o

10 tres veces al día. En determinadas dichas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 12, Forma 13, Forma 14, Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o

15 cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende

20 el Compuesto 1 es una sal clorhidrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 3.

La entidad química activa también puede encontrarse en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se expresó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden
5 preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede combinar con al menos un
10 diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Como es habitual en la práctica, tales formas de dosificación también pueden comprender sustancias adicionales además de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para preparar comprimidos y otros auxiliares para preparar
15 comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una
20 composición de maneta tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen ceras y sustancias poliméricas.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden administrarse
5 mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se disuelva en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

10

Asimismo las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos a los que se accede fácilmente mediante aplicación tópica, lo que incluye
15 enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede
20 efectuarse en una composición adecuada para administración por supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos. Es posible formular las composiciones farmacéuticas en un ungüento adecuado que contiene el

componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores para las aplicaciones tópicas. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o preferentemente como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas para usos oftálmicos se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas y se pueden preparar como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

10

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles en las aplicaciones terapéuticas que se relacionan con trastornos tal como se describe en la presente (por ejemplo, trastornos de proliferación, por ejemplo, cánceres, trastornos inflamatorios, neurodegenerativos). El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, significa un animal, preferentemente un mamífero y, más preferentemente, un ser humano. El término "paciente", tal como se usa en la presente, significa un ser humano. Preferentemente, la composición se formula para la administración a un paciente o sujeto que tiene o que está en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición del trastorno relevante que está en tratamiento. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son

20

las que se formulan para la administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contienen una entidad química de la invención se encuentran dentro de los límites de la experimentación de rutina y, por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente otro agente terapéutico. Preferentemente, tal otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno, enfermedad o afección que se está tratando.

Una entidad química de la invención se puede usar para tratar trastornos, enfermedades y afecciones para la cual se indica la inhibición de SYK. Dichos trastornos, enfermedades y afecciones por lo general se refieren a cualquier estado no sano o anormal en un sujeto para el cual la inhibición de SYK proporciona un beneficio terapéutico. Más particularmente, dichos trastornos, enfermedades y afecciones pueden incluir el sistema inmunitario e inflamación, que incluyen reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) de Tipo I (rinitis alérgica, asma alérgica, y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, y púrpura trombocitopénica

inmunitaria); inflamación de pulmones (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trombosis. Una entidad química de la invención también se puede usar para tratar trastornos, enfermedades y afecciones con relación al crecimiento celular anormal que incluyen neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica de células B, linfoma de células B (por ejemplo linfoma de células del manto), y linfoma de células T (por ejemplo linfoma de células T periféricas), así como cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), tales como cáncer de pulmón (cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de páncreas, y cáncer de colon.

Tal como se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen invertir, reducir o detener los síntomas, señales clínicas y la patología subyacente de una afección, para mejorar o estabilizar la condición de un sujeto.

Además de las neoplasias hematológicas y cánceres epiteliales mencionados anteriormente, una entidad química de la invención también puede usarse para tratar otros tipos de cáncer, incluidos leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama, cáncer

genitourinario, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de próstata, y cáncer hepático; cáncer de cerebro; cáncer de laringe, versícula, recto, paratiroideo, tiroides, adrenal, tejido neuronal, vejiga, cabeza, cuello, estómago, bronquios, y riñones; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células de retículo, y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosales, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor de hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomyomater, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforma, glioma, linfomas, y melanomas malignos, entre otros.

20

Además de cáncer, una entidad química de la invención también puede usarse para tratar otras enfermedades relacionadas con crecimiento celular anormal, que incluyen enfermedades proliferativas no malignas tales como hipertrofia prostática

benigna, restinosis, hiperplasia, trastorno de proliferación sinovial, retinopatía u otros trastornos neovasculares del ojo, entre otros.

5 Una entidad química de la invención también se puede usar para tratar trastornos autoinmunes además de los enumerados anteriormente. Dichos trastornos, enfermedades y afecciones incluyen enfermedad de Crohns, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de
10 Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, daño mixto de tejido conectivo, miastenia gravis, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, y granulomatosis de
15 Wegener, entre otros.

Además, una entidad química de la invención se puede usar para tratar trastornos inflamatorios que incluyen asma, inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis,
20 hipersensibilidades, enfermedad inflamatorias del intestino (colitis ulcerosa además de enfermedad de Crohn), enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, rechazo de transplante, vasculitis, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Una entidad química de la invención también se puede usar para tratar enfermedades específicas que pueden estar comprendidas en uno o más trastornos generales descritos
5 anteriormente, incluidos artritis. Además de artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, SLE en niños y adolescentes, una entidad química de la invención también se puede usar para tratar otras enfermedades de artritis, incluidas espondilitis
10 anquilosante, necrosis avascular, enfermedad de Bechet, bursitis, enfermedad de deposición de cristales de pirfosfato de calcio dihidrato (pseudo gota), síndrome del túnel carpiano, síndrome de Ehlers-Danlos, fibromialgia, enfermedad quinta, arteritis de células gigantes, gota, dermatomiositis
15 juvenil, artritis reumatoide juvenil, espondiloartopatía juvenil, enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, artritis psoriásica, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de distrofia simpática
20 refleja, esclerodermia, estenosis espinal, enfermedad de Still, y tendinitis, entre otros.

Por lo tanto, en determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende

administrar a un paciente con cáncer una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente con cáncer una

5 composición farmacéutica que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas dichas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11,

10 Forma 12, Forma 13, Forma 14, Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1

15 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal clorhidrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 3.

20 En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer hematológico que comprende administrar a un paciente con cáncer hematológico una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar

un cáncer hematológico que comprende administrar a un paciente con cáncer una composición farmacéutica que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas dichas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 12, Forma 13, Forma 14, Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal clorhidrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 3.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar una leucemia o linfoma que comprende administrar a un paciente con leucemia o linfoma una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente con leucemia o linfoma una composición farmacéutica que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1. En

determinadas dichas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 12, Forma 13, Forma 14, 5 Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la 10 entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal clorhidrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 3.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un 15 método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), 20 carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma de

células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD) una entidad química que comprende el Compuesto 1.

10

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto

(MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post transplante (PT-LPD) una entidad química que comprende el Compuesto 1.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post transplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer

de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD) una composición farmacéutica que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón

microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD) una composición farmacéuticamente que comprende una entidad química que comprende el Compuesto 1.

5 En determinadas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, CLL, y AML. En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona de iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, y AML. En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona de DLBCL, CLL, y AML. En determinadas dichas modalidades, el cáncer se selecciona de DLBCL y AML. En determinadas modalidades, el cáncer es PTCL. En determinadas modalidades, el cáncer es DLBCL. En determinadas modalidades, el cáncer es FL. En determinadas modalidades, el cáncer es MCL. En determinadas modalidades, el cáncer es CLL. En determinadas modalidades, el cáncer es AML. En determinadas modalidades, el cáncer es MDS. En determinadas modalidades, el cáncer es carcinoma nasofaríngeo. En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es carcinoma gástrico. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico). En determinadas modalidades, el cáncer es un trastorno

10

15

20

linfoproliferativo post trasplante. En determinadas modalidades, el cáncer es iNHL.

En determinadas dichas modalidades, la entidad química que
5 comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma
2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8,
Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 12, Forma 13, Forma 14,
Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o cualquier combinación de
estos. En determinadas modalidades, la entidad química que
10 comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1.
En determinadas modalidades, la entidad química que comprende
el Compuesto 1 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la
entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal
clorhidrato del Compuesto 1. En determinadas modalidades, la
15 entidad química que comprende el Compuesto 1 es la Forma 3.

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a
un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma
de células T periféricas (PTCL), linfoma de células B grandes
20 (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma difusa de células
del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia
mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer
de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo,

cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD) una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 1 mg a alrededor de 3000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 120 mg, o de alrededor de 60 mg a alrededor de 100 mg. En determinadas dichas modalidades, la dosis se administra oralmente.

20

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma

folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD) una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 1 mg a alrededor de 3000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 120 mg, o de alrededor de 60 mg a alrededor de 100 mg. En determinadas dichas modalidades, la dosis se administra oralmente.

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, linfoma, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD) una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de

90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, o alrededor de 150 mg de una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas dichas modalidades, la dosis se administra
5 oralmente.

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas
10 (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer
15 de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), que comprende administrar al paciente con cáncer seleccionado de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células T periféricas (PTCL), linfoma difuso de células B grandes
20 (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma nasofaríngeo, carcinoma gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón

microcítico) y un trastorno linfoproliferativo post
transplante (PT-LPD) una dosis, tal como una dosis diaria
total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de
alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg,
5 alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg,
alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg,
alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130
mg, alrededor de 140 mg, o alrededor de 150 mg de una entidad
química que comprende el Compuesto 1. En determinadas dichas
10 modalidades, la dosis se administra oralmente.

En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona de iNHL,
MCL, PT-LPD, DLBCL, CLL y AML. En determinadas modalidades,
el cáncer se selecciona de iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, y AML.
15 En determinadas modalidades, la invención se refiere a un
método para tratar un cáncer que se selecciona de DLBCL, CLL,
y AML, que comprende administrar a un paciente con cáncer que
se selecciona de DLBCL, CLL, y AML una entidad química que
comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, la
20 invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se
selecciona de DLBCL, CLL, y AML, que comprende administrar a
un paciente con cáncer que se selecciona de DLBCL, CLL, y AML
una composición farmacéutica que comprende una entidad
química que comprende el Compuesto 1. En determinadas

modalidades, el cáncer se selecciona de DLBCL y AML. En determinadas modalidades, el cáncer es CLL. En determinadas modalidades, el cáncer es AML. En determinadas modalidades, el cáncer es DLBCL. En determinadas modalidades, el cáncer es PTCL. En determinadas modalidades, el cáncer es FL. En determinadas modalidades, el cáncer es MCL. En determinadas modalidades, el cáncer es MDS. En determinadas modalidades, el cáncer es carcinoma nasofaríngeo. En determinadas modalidades, el cáncer es linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es carcinoma gástrico. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico). En determinadas modalidades, el cáncer es un trastorno linfoproliferativo post transplante. En determinadas modalidades, el cáncer es iNHL. En determinadas dichas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 se selecciona de la Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, Forma 11, Forma 12, Forma 13, Forma 14, Forma 15, Forma 16, y Forma 17, o cualquier combinación de estos. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal citrato del Compuesto 1 (por ejemplo Forma 1 o Forma 2). En determinadas dichas

modalidades, la sal citrato del Compuesto 1 es la Forma 1. En determinadas modalidades, la entidad química que comprende el Compuesto 1 es una sal clorhidrato del Compuesto 1 (por ejemplo Forma 3 o Forma 4). En determinadas dichas modalidades, la sal clorhidrato del Compuesto 1 es la Forma 3.

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de DLBCL, CLL, y AML, que comprende administrar a un paciente con un cáncer que se selecciona de DLBCL, CLL, y AML una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 1 mg a alrededor de 3000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 120 mg, o de alrededor de 60 mg a alrededor de 100 mg. En determinadas dichas modalidades, la dosis se administra oralmente.

20

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células del manto, trastorno linfoproliferativo post transplante (PT-LPD),

linfoma de células B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mieloide aguda (AML), que comprende administrar a un paciente con un cáncer que se selecciona de linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células del
5 manto, trastorno linfoproliferativo post trasplante (PT-LPD), linfoma de células B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mieloide aguda (AML), una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 1 mg a
10 alrededor de 3000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 150 mg, de alrededor de 60 mg a alrededor de 120 mg, o de alrededor de 60 mg a alrededor de 100 mg. En
15 determinadas dichas modalidades, la dosis se administra oralmente.

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de DLBCL, CLL, y AML, que comprende administrar a un paciente con un
20 cáncer que se selecciona de DLBCL, CLL, y AML una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de

60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, o alrededor de 150 mg de una entidad química que comprende el Compuesto

5 1. En determinadas dichas modalidades, la dosis se administra oralmente.

En determinadas dichas modalidades, la invención se refiere a un método para tratar un cáncer que se selecciona de linfoma
10 no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células del manto, trastorno linfoproliferativo post transplante (PT-LPD), linfoma de células B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mieloide aguda (AML), que comprende administrar a un paciente con un cáncer que se selecciona de
15 linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células del manto, trastorno linfoproliferativo post transplante (PT-LPD), linfoma de células B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mieloide aguda (AML), una dosis, tal como una dosis diaria total, de una entidad
20 química que comprende el Compuesto 1 de alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140

mg, o alrededor de 150 mg de una entidad química que comprende el Compuesto 1. En determinadas dichas modalidades, la dosis se administra oralmente.

5 Con el fin de que esta invención se comprenda en su totalidad, se establecen los siguientes ejemplos preparativos y de prueba. Estos ejemplos tienen fines únicamente ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención de manera alguna.

10

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis de citrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 citrato).

15 Paso 1. 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (2).

Se cargó 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (1) en un reactor cilíndrico recubierto de 50 L, equipado con un agitador de cabeza, termopar y entrada y salida de N₂. Se
20 agregó ácido sulfúrico concentrado (27.22 kg, 4.93 vol) al matraz y comenzó la agitación. La mezcla parda se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 1 h y se obtuvo una solución parda clara. La mezcla parda oscura luego se enfrió hasta temperatura ambiente y luego hasta <10 °C. Mientras se

enfria, se cargó un reactor separado recubierto de 100 L, con agua desionizada (DI) (74.0 L, 24.7 vol) y el agua se enfrió hasta 0-5 °C. La mezcla de reacción luego se transfirió al agua fría durante una hora y treinta y cinco minutos y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 20 °C. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Hastelloy Nutsche de 18" con un paño de filtro de polipropileno (PP). El reactor de 50 L se enjuagó con agua (3 × 12 L, 3 × 4 vol) y los enjuagues se transfirieron al embudo para lavar la torta de filtro. La torta de filtro se acondicionó durante 16 horas y se transfirió a bandejas de secado. El sólido se secó bajo alto vacío a 40-50 °C durante 29 h para dar 2.856 kg de (2) como un sólido beige en 87% de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

Paso 2. 4,6-dicloro-7-fluoro-1-hidroxipirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (3).

Se cargó un reactor recubierto de 50 L equipado con, registrador de datos, termopar, y entrada y salida de nitrógeno con litio bis(trimetilsilil)amida (LiHMDS, 20.22 kg, 2.50 equiv) como una solución 1 M en tetrahidrofurano (THF) con enfriamiento externo hasta -3 °C. Se cargó un reactor recubierto de 100 L con (2), THF anhidro (18 L, 11.85

kg, 7.0 vol), y N,N-dimetilformamida (DMF, 1.99 kg, 3.0 equiv) a temperatura ambiente. El lote en el reactor de 100 L se cargó con LiHMDS en el reactor de 50 L mientras se mantiene una temperatura de lote interna por debajo de 5 °C durante 1 h. Después de 1 h la reacción se inactivó lentamente en el reactor de 100 L que contiene una solución de ácido clorhídrico 2 N (HCl, 4.8 L) en agua DI (24.0 L, 6.25 vol) a 0 °C mientras se mantiene una temperatura interna por debajo de 20 °C durante 2 h. El lote se extrajo en acetato de isopropilo (IPAc) (38.0 L, 20.0 vol) y el extrajo orgánico se concentró a presión reducida a 38 °C hasta aproximadamente ≈8.0 L (5.0 vol). Una porción adicional de IPAc (28.5 L, 15.0 vol) se cargó y el lote se redujo adicionalmente hasta aproximadamente 5.0 vol (9.0 L) para proporcionar una suspensión amarilla. Se cargaron heptanos (38.0 L, 20.0 vol) al lote durante 1 h y los sólidos se aislaron usando un filtro Hastelloy Nutsche de 18" equipado con un paño PP y receptor de vacío. La torta de filtro se enjuagó dos veces con heptanos (2 × 9.50 L, 5.0 vol) y se acondicionó bajo una manta de nitrógeno durante 30 min. Los sólidos además se secaron al vacío a 25 °C durante 24 h para proporcionar (3) (1.9358 kg) en 89.8% de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.10 (dd, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 9.5 Hz, 1H).

Paso 3. 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (4).

Un reactor recubierto de 50 L equipado con un registrador de
5 datos, termopar, y una entrada y salida de nitrógeno, se
cargó con (3) (1.92 kg, 8.10 mol) y diclorometano (DCM, 9.60
L, 5.0 vol) a temperatura ambiente. Se cargó ácido
trifluoroacético (10.86 kg, 11.76 equiv) y trietilsilano
(4.68 kg, 4.97 equiv) durante 10 min mientras se mantiene una
10 temperatura interna por debajo de 20 °C. La reacción se
calentó hasta una temperatura interna de 40 °C y se mantuvo
durante 10 h. La reacción luego se enfrió hasta 10 °C durante
la adición lenta de metil *t*-butil éter (MTBE, 28.80 L, 15.0
vol) durante 2 h. La suspensión resultante se dejó envejecer
15 a 10 °C durante 15 min y se filtró a través de un filtro
Hastelloy Nutsche de 18" equipado con un paño PP y un
receptor de vacío. La torta de filtro se enjuagó dos veces
con MTBE (2 × 7.68 L, 4.0 vol) y se acondicionó durante 2 h.
Los sólidos además se secaron al vacío a 25 °C para
20 proporcionar (4) (1.699 kg) en 95% de rendimiento como un
sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 4.55
(s, 2 H).

Paso 4. 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (5).

Un reactor recubierto de 50 L equipado con un registrador de datos, termopar, y una entrada y salida de nitrógeno, se cargó con (4) (3.4 L), DCM (13.7 L, 4.0 vol), y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 38 g, 0.02 equiv) a temperatura ambiente. Una solución de Boc-anhídrido (3.91 kg, 1.1 equiv) en DCM (3.4 L, 1.0 vol) se cargó durante un período de 15 min mientras se mantiene una temperatura interna por debajo de 25 °C. La solución anhídrido Boc que contiene carboy se enjuagó con DCM (3.4 L, 1 vol) en el lote. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 17 h y luego se concentró a presión reducida hasta 9 L restante en el reactor. Se agregó etanol (34.0 L, 10.0 vol) y la mezcla se destiló hasta aproximadamente 6.0 vol (21 L) a presión reducida. La temperatura de lote se ajustó hasta 18 °C y la suspensión resultante se aisló mediante filtración de vacío a través de un filtro Hastelloy Nutsche de 18" equipado con un paño PP y receptor de vacío. La torta de filtro se enjuagó tres veces con EtOH (3 × 6.8 L, 3 × 2.0 vol) y se acondicionó durante 23 h. Los sólidos se secaron para proporcionar (5) (4.184 kg) en 84% de rendimiento como un sólido rosa. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4.91 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

Paso 5. 6-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrollo[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (7).

5 Un reactor recubierto cilíndrico enjuagado con nitrógeno de 30 L se cargó con MTBE (6.84 L,) y (6) mandelato (1.703 kg) y se agitó a 20 ± 5 °C. Se cargó 2 N NaOH en el reactor mientras se mantiene una temperatura de lote de <25 °C. LA mezcla se agitó durante 30 minutos después de lo cual las
10 fases se separaron y se transfirieron a carboys. La fase acuosa se devolvió al reactor y se volvió a extraer con MTBE (6.84 L). La fase orgánica resultante se combinó con la fase orgánica previa y se lavó con agua DI (6 L) seguido de salmuera (6 L). El lote se concentró hasta 5 L con el
15 recubrimiento configurado en 50 °C, 7.6 inHg de vacío, y una temperatura de lote de 24.2-24.3 °C. El vacío se liberó y se cargó 7.2 L de alcohol isopropílico (IPA) en la reacción. Se volvió a aplicar vacío al reactor a 6 inHg con una temperatura interna inicial de 35.9 °C (temperatura de
20 recubrimiento 50 °C). Después de la concentración de 12 L a 8 L, el vacío se aumentó hasta 2.9 inHg durante una hora adicional y se aumentó nuevamente hasta 2.5 inHg hasta alcanzar el criterio de valoración a 3 L. El lote se mantuvo durante la noche bajo nitrógeno a 20 ± 5 °C antes de la

próxima destilación. Luego se cargó 7.2 L de IPA al lote y el recubrimiento se calentó hasta 50 °C. Se aplicó vacío a 2.4 inHg durante 3.5 horas hasta alcanzar el criterio de valoración diana de 5 L. El lote se mantuvo a temperatura de 35-40 °C a lo largo de la destilación. El vacío se removió y el recubrimiento se enfrió hasta 20 ± 5 °C.

(5) (1.2 kg), IPA (1.2 L), DIPEA (0.85 L), y DMSO (1.2 L) se cargaron en el reactor de 30 L. El lote se calentó hasta 76 °C y se agitó durante un total de 46 h. La relación v/v de DMSO/IPA luego se ajustó a 6:1 por adición de IPA (3.8 L). Se agregó H₂O (4.8 L) a la reacción mediante la bomba de transferencia mientras se mantiene la temperatura de lote por encima de 65 °C. Después de la adición, no se observó precipitado sólido. El reactor se sembró con (7) (7.5 g) y la reacción se enfrió hasta 25 °C durante 3 h. Después de 2 h, el lote se observó como una suspensión. El lote luego se agitó a 25 °C durante 1 h y el producto se aisló por filtración de vacío. El sólido se lavó con 6:4:1 IPA/H₂O/DMSO (2.4 L) y 3:2 IPA/H₂O (2 x 2.4 L). El producto se acondicionó durante 30 min y se secó al vacío a 45 °C durante 2 días para proporcionar (7) (798 g, 43% de rendimiento) como un sólido rosa brillante.

(7) (22.6kg), isopropanol (17.7kg), y n-heptano (46.5kg) se cargaron en un reactor Hastelloy de 400 L y el reactor se

purgó con nitrógeno. El lote se calentó hasta 75 ± 5 °C durante 2-3 horas y luego se agitó a 75 ± 5 °C durante al menos 3-6 horas. La temperatura de lote se ajustó a 20 ± 5 °C y se agitó durante un mínimo de 12 horas mientras se mantiene 20 ± 5 °C.

5 El lote se filtró y lavó dos veces con 3:1 n-heptano/IPA (23.0kg/9.2kg) y luego se acondicionó durante al menos 1 hora. Los sólidos filtrados luego se secaron en un horno de vacío a 50 ± 5 °C para proporcionar 20.3 kg de (7) en 96% de rendimiento. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.18-5.98 (m, 1H),
 10 4.94-4.76 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 1H),
 2.08-1.92 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 11H),
 1.53-1.32 (m, 13H), 1.21 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

Paso 6. 6-(((1R,2S)-2-((terc-
 15 butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-
 1H-pirazol-4-il)-3-oxo-1H-pirrollo[3,4-c]piridina-2(3H)-
 carboxilato de terc-butilo (9).

Se cargó un reactor recubierto cilíndrico de 30 L enjuagado con nitrógeno (7) (660 g), (8) (330 g), K_2CO_3 (370 g), y 80%
 20 (2.8 L) de una solución premezclada que contiene dimetilacetamida (DMAc, 3.3 L) y H_2O (0.23 L). La mezcla se agitó a 22 ± 5 °C. El reactor se desgasificó al vacío hasta 50 mbars y se volvió a rellenar con N_2 (x5). Pd-118 (8.6 g) y los restantes 20% (1 L) de la solución DMAc/ H_2O se cargaron

en el reactor. El reactor se desgasificó al vacío hasta 50 mbars y se volvió a rellenar con N₂ (x5). El lote se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 8 h. El lote luego se enfrió hasta 65 °C y una solución de N-acetilcisteína (22 g) en H₂O (0.2 L) se cargó en el reactor. El lote se agitó a 65 °C durante 1 h. Se cargó H₂O (5.3 L) en el reactor durante 1 h mientras se mantiene una temperatura de lote de 60 ± 5 °C. El lote se agitó a 60 °C durante 1.5 h, se enfrió hasta 25 °C durante 3 h, y se agitó durante la noche a 25 °C. El producto se aisló por filtración de vacío y se lavó con H₂O (3 vol) y 1:1 IPA/H₂O (2 × 3 vol). El sólido se secó al vacío a 58 °C para proporcionar (9) (616 g, 86% de rendimiento) como un sólido pardo claro.

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 12 L equipado con un agitador de cabeza mecánico, termopar, y una entrada de N₂ se cargó con (9) (488 g) y 4.9 L (10 vol) de 1:4 THF/MTBE (premezclado). LA mezcla se agitó a temperatura ambiente (24 °C) durante 18 h. El producto se aisló por filtración de vacío y los sólidos se lavaron con 1:4 THF/MTBE (2 × 5 vol) y se acondicionaron durante 2.5 h. El sólido aislado se secó bajo vacío a 60 °C para proporcionar (9) (416 g, 85% de rendimiento) como un sólido pardo. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.75 (dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 39.3

Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 13H), 1.43-1.28 (m, 11H).

5 Paso 7. Diclorhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona (10).

Un reactor recubierto con vidrio de 50 L se cargó con (9) (708 g), MeCN (12 L, 17 vol), y resina THMS-05 (70 g, 0.1 %
10 en peso). La mezcla se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 16 h. El lote se filtró a través de Celite a través de un embudo de vidrio poroso y se transfirió a un reactor de 30 L a través de un filtro en línea de 1 micrón. Una vez completa la filtración, el reactor de 50 L y las líneas de filtro se
15 enjuagaron con MeCN (2.1 L, 3 vol). El lote filtrado se calentó hasta 65 °C y formó una solución oscura. El lote se enfrió hasta 45 °C y 2 N HCl (2 L, 3 equiv) se cargó en el lote durante 1 h. Después de la adición, se suspendió una porción de siembra de (10) (2.7 g, 0.5 % en peso) en MeCN (54
20 mL) y se cargó en el lote. El lote se agitó a 45 °C durante 1 h y gradualmente formó una suspensión. El lote se calentó hasta 65 °C durante 1 h y se agitó a 65 °C durante 1 h seguido de enfriamiento hasta 25 °C y agitación durante 18 h. El producto se aisló por filtración de vacío y los sólidos se

lavaron con MeCN (5 vol) y se acondicionaron durante 1.5 h. El sólido aislado se secó bajo vacío a 60 °C para proporcionar (10) (377 g, 69% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 3H), 1.46-1.45 (m, 2H).

Paso 8. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona citrato (Compuesto 1 citrato).

Un reactor de fondo redondo medio recubierto de 12 L equipado con un agitador de cabeza mecánico, termopar, un condensador de reflujo y una entrada de N₂ se cargó con (10) (275 g), resina THMS-05 (28 g, 0.1 % en peso), y H₂O (4.68 L, 17 vol). El lote se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 19 h. Un aparato de filtración que incluye un filtro poroso de mesada y un filtro en línea de 1 micrón se montó y precalentó usando agua a 85 °C. El lote se transfirió a través de ambos filtros a un reactor de 30 L con el recubrimiento precalentado hasta 85 °C. Se cargó agua (280 mL, 1 vol) al reactor de 12 L como un enjuague y se transfirió a través del aparato de filtro al reactor de 30 L. Después de la transferencia, la temperatura de lote fue 71 °C y se calentó nuevamente hasta 85 °C. El

reactor de 12 L se limpió y cargó con citrato de sodio monobásico (320 g, 2.1 equiv) y H₂O (830 mL, 3 vol). Esta mezcla se calentó hasta 60 °C y formó una solución. La solución de citrato de sodio monobásico se transfirió al reactor recubierto durante 5 min. El lote comenzó a cristalizarse a mitad de camino durante la adición. La suspensión se agitó a 85 °C durante 2 h, se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. El producto se aisló por filtración de vacío y los sólidos se lavaron con H₂O (3 vol) y se acondicionaron durante 3 h. El sólido aislado se secó bajo vacío a 55 °C para proporcionar el Compuesto 1 citrato (297 g, 94% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, d-TFA) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.24 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 1.10-0.95 (m, 5H), 0.93-0.76 (m, 3H).

Ejemplo 2. Síntesis de citrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 citrato).

Paso 1. 2-cloro-3-ciano-4,5-difluoropiridina (11).

(1) (100 g, 524 mmol) se disolvió en DMSO (150 mL) a 25±10 °C bajo atmósfera inerte. Se agregó fluoruro de potasio (36.5 g,

628 mmol) y se enjuagó con DMSO (100 mL). La suspensión resultante se agitó durante 18 horas a 25 ± 5 °C. A la mezcla de reacción se agregó agua (1.0 L) durante 2 horas. La suspensión resultante se envejeció durante 3 horas y luego se
5 filtró. La torta de filtrado se lavó con agua (500 mL) y se secó en filtro (centrífugo). La torta húmeda se usó en la siguiente reacción sin secado adicional. Se obtuvo 83.0 g de (11) como un sólido blanco (91%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.90–7.95 (m, 1H).

10

Paso 2. 2-cloro-5,6-difluoropiridina-3-carboxamida (12).

A una solución agitada de THF (138 mL) y agua (86 mL) se agregó (11) (69.0 g, 395 mmol) y acetamida (93.4 g, 1.58 mol) a 25 ± 10 °C bajo atmósfera inerte. El recipiente de reacción
15 se enjuagó con THF (121 mL). La mezcla resultante se desgasificó por evacuación repetida y volviendo a rellenar con nitrógeno. Se agregó cloruro de paladio (II) (1.40 g, 7.91 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar durante 6 horas a 60~65 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 ± 10 °C y
20 luego se diluyó con EtOAc (518 mL) y 10% solución NaCl (345 mL). La capa orgánica se separó y lavó con 10% solución de NaCl (345 mL) dos veces. El solvente luego se cambió a EtOAc (155 mL) por técnica de repaso de solvente y luego se calentó hasta 55 ± 5 °C. A la solución resultante se agregó *n*-heptano

(690 mL) durante 2.5 horas a 55 ± 5 °C. La suspensión obtenida se enfrió hasta $20 \sim 25$ °C durante 1 hora, se dejó envejecer a esta temperatura durante 3 horas, y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con *n*-heptano (138 mL) y se secó al vacío a 40 ± 10 °C durante 3 horas. Se obtuvo 64.2 g de (12) como un sólido blancuzco (84%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.34 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 8.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H).

Paso 3. 4-cloro-6,7-difluoro-1-hidroxi-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (13).

A una solución enfriada (-5 ± 5 °C) de LiHMDS (1.0 M en THF, 46.7 mL, 46.7 mmol) se agregó una solución premezclada de (12) (30.0 g, 156 mmol) y 4-formil morfolina (17.2 mL, 171 mmol) en THF (150 mL) durante 1.5 horas a -5 ± 5 °C bajo atmósfera inerte. El recipiente se enjuagó con THF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -5 ± 5 °C y luego se transfirió a una mezcla preenfriada ($0 \sim 5$ °C) y bien agitada de acetato de isopropilo (IPAc, 510 mL) y 2 M ac. de solución HCl (630 mL) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantenga por debajo de 5 °C (durante aproximadamente 30 minutos). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a -5 ± 5 °C y luego se permitió reposar a 25 ± 10 °C. La capa orgánica se separó y lavó con 10% solución NaCl (300 mL) dos veces. El solvente se cambió a IPAc (150 mL)

mediante la técnica de repaso de solvente. A la suspensión agitada se agregó *n*-heptano (300 mL) durante 1 hora a 20~25 °C. La suspensión obtenida se dejó envejecer a esta temperatura durante 3 horas, y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con *n*-heptano (60 mL) y se secó al vacío a 40±10 °C durante 3 horas. Se obtuvo 29.9 g de (13) como un sólido blancuzco (87%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).

10 Paso 4. 4-cloro-6,7-difluoro-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona (14).

A una suspensión calentada (55±5 °C) de (13) (27.0 g, 122 mmol) en ácido trifluoroacético (108 mL) se agregó trietilsilano (97.5 mL, 612 mmol) durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 55±5 °C y luego se enfrió hasta 0±5 °C. Se agregó MTBE (702 mL) a la mezcla durante 2 horas a 0±5 °C. La suspensión resultante se dejó envejecer durante 2 horas a esta temperatura y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con MTBE (81 mL) y se secó al vacío a 40±10 °C durante 3 horas. Se obtuvo 20.8 g de (14) como un sólido blancuzco (83%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4.57 (s, 2H), 9.10 (br s, 1H).

Paso 5. ((1*S*,2*R*)-2-((4-cloro-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (15).

Una mezcla 1:1 de sal de ácido (2*S*)-hidroxi(fenil)acético y
5 [(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo (18.8 g, 51.3 mmol) que se puede preparar como se describe en la patente estadounidense 8,440,689, que se incorpora a la presente en su totalidad, se suspendió en MTBE (75 mL) a 25±10 °C bajo atmósfera inerte con agitación. Agua (94 mL) y
10 2 M ac. de solución NaOH (51.3 mL) se agregaron luego. La mezcla resultante se agitó de forma vigorosa durante 30 minutos a 25±10 °C y luego se dejó reposar. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (75 mL). Estas capas orgánicas se combinaron y lavaron sucesivamente con
15 agua (75 mL) y con 5% de solución NaCl (75 mL). En este punto, use selecciona uno de los dos procesos alternativos:
(A) El solvente se cambió a DMAc (50 mL) usando una técnica de repaso de solvente y la solución resultante de DMAc se usó en la próxima reacción sin purificación adicional; o (B) La
20 solución se evaporó hasta sequedad a alto vacío para dar (6) como un aceite incoloro que se usó en la próxima reacción sin purificación adicional.

La solución de (6) en DMAc (50 mL) obtenida anteriormente se diluyó con DMAc (30 mL) bajo atmósfera inerte a 25 ± 10 °C seguido de adición de (14) (10.0 g, 48.9 mmol) con agitación a 30 ± 15 °C y el recipiente se enjuagó con DMAc (20 mL).

5 Después de la agitación durante 10 min a esta temperatura, se agregó trietilamina (8.18 mL, 58.7 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar durante 30 min a 30 ± 15 °C, se hizo reaccionar durante 5 horas a 65 ± 5 °C, y luego se enfrió hasta 50 ± 5 °C. A la mezcla de reacción se agregó agua (70 mL)

10 durante 30 min a 50 ± 5 °C. Después de envejecer a esta temperatura durante 3 horas, se agregó otra porción de agua (70 mL) durante 30 min. La suspensión resultante se dejó envejecer durante 30 minutos a 50 ± 5 °C y durante la noche a 25 ± 10 °C, y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con

15 una solución premezclada de DMAc-agua (1:4, 50 mL), y con agua (100 mL, x2). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 40 ± 10 °C durante 3 horas. Se obtuvo 17.2 g de (15) como un sólido gris (88%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1.10-1.85 (m, 8H), 1.36 (s, 9H), 3.83 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H),

20 4.34 (s, 2H), 6.68 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).

Paso 6. ((1S,2R)-2-((7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (16).

A una solución agitada de 2-butanol (120 mL) y agua (90 mL)
5 se agregó (15) (30.0 g, 75.2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (22.0 g, 105 mmol) y carbonato de potasio (22.9 g, 166 mmol) en una atmósfera inerte a 25±10 °C. El recipiente luego se enjuagó con 2-butanol (30 mL).. La mezcla resultante se desgasificó
10 por evacuación repetida y volviendo a rellenar con nitrógeno. Se agregó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (528 mg, 0.75 mmol, 1 mol%) y el recipiente se enjuagó con 2-butanol (30 mL). Se volvió a desgasificar. La mezcla resultante se calentó hasta 95±10 °C y se dejó reaccionar durante 4 horas a esta temperatura. La
15 mezcla de reacción se enfrió hasta 60±10 °C y una solución de L-cisteína (911 mg, 7.52 mmol) en agua (270 mL) se agregó en una porción a esta temperatura. Después de la agitación durante 1 hora, se agregó *n*-heptano (360 mL) durante 1 hora a 60±10 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta
20 25±5 °C durante 1 hora, se dejó envejecer durante 18 horas a esta temperatura, y se filtró. La torta de filtro se lavó con una solución premezclada de *n*-heptano y 2-butanol (5:1, 90 mL), y con agua (150 mL). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 50±10 °C durante 10 horas. Se obtuvo 28.4 g de

(16) como un sólido blancuzco (85%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 1.10-1.85 (m, 8H), 1.34 (s, 9H), 3.87 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.28 (br s, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.44 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.72 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 2H),
5 8.77 (s, 1H).

Paso 7. Diclorhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona (10).

10 A una solución de THF (1500 mL) y agua (200 mL) se agregó (16) (50.0 g, 113 mmol) y resina depuradora de paladio (5 g) bajo atmósfera inerte. El recipiente se enjuagó con THF (50 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta 65 ± 5 °C y se agitó durante 3 horas. La resina se filtró y lavó con THF
15 (100 mL) y el filtrado y los lavados se combinaron. El solvente se cambió a acetonitrilo (500 mL) usando una técnica de repaso de solvente. La suspensión resultante se diluyó con acetonitrilo (1000 mL) y se calentó hasta 45 ± 5 °C con agitación bajo atmósfera inerte. Una solución de 4 M HCl
20 (84.4 mL, 338 mmol) luego se agregó durante 40 min y la mezcla resultante se calentó hasta 65 ± 5 °C y se agitó durante 5 horas. La suspensión obtenida se enfrió hasta 25 ± 5 °C, se dejó envejecer durante la noche a esta temperatura con agitación, y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó

con acetonitrilo (250 mL). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 50±10 °C durante 3 horas. Se obtuvo 51.3 g de (10) como un sólido blancuzco (105%). Este compuesto tenía 1.5 - 2 eq de agua asociada. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.44 (br s, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (br s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H).

10

Paso 8. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona citrato (Compuesto 1 citrato).

A una suspensión de (10) (10.0 g, 23.0 mmol) en agua (170 mL) se agregó resina depuradora de paladio (1.0 g) a 25±10 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 85±5 °C y se agitó durante 15 horas a esta temperatura. La resina se filtró y lavó con agua caliente (10 mL). El filtrado y los lavados se combinaron, se enfriaron hasta 50±5 °C, y luego se diluyeron con THF (60 mL). A la mezcla resultante se agregó 4 M solución NaOH (12.1 mL, 48.2 mmol) durante 15 min a 50±5 °C con agitación. Después de la agitación durante 5 minutos, una solución de ácido cítrico monohidrato (10.1 g, 48.2 mmol) en agua (20 mL) se agregó durante 4 horas a 50±5 °C. La

suspensión resultante se agitó a 50 ± 5 °C durante 3 horas, y luego a 25 ± 5 °C durante 19 horas. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con una suspensión premezclada de THF-agua (1:1, 30 mL). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 50 ± 10 °C durante 18 horas. Se obtuvo 10.2 g de Compuesto 1 citrato como un sólido blanco (86%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 3H), 2.50 (dd, $J = 15, 15$ Hz, 4H), 3.66 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.44 (br s, 1H), 6.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H).

Irene

Ejemplo 3. Síntesis de diclorhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 diclorhidrato).

Paso 1. 4-cloro-6,7-difluoro-3-oxo-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (17).

A una suspensión enfriada (5 ± 5 °C) de (14) (500 mg, 2.44 mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó trietilamina (0.68

mL, 4.89 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (6.0 mg, 0.049 mmol) con agitación en una atmósfera inerte. Una solución de (Boc)₂O (0.63 mL, 2.93 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se agregó durante 20 minutos y se enjuagó con diclorometano (0.5 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 25±5 °C y se agitó durante 24 horas a esta temperatura. Luego se agregó 2-propanol (20 mL) durante 30 minutos. La suspensión resultante se envejeció durante 5 horas y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con 2-propanol (1.0 mL x 3). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 40±10 °C durante 2 horas. Se obtuvieron 562 mg de (17) como un sólido rosado pálido (75%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 1.53 (s, 9H), 4.94 (s, 2H).

15 Paso 2. 6-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrólo[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (7).

A una solución de (6) (aceite bruto, 373 mg, 1.74 mmol) en 2-propanol (2.3 mL) se agregó (17) (500 mg, 1.64 mmol) y N-metilmorfolina (0.22 mL, 1.97 mmol) a 25±5 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 65±5 °C y se agitó durante 18 horas a esta temperatura. Se agregó agua (4 mL) durante 40 min. La suspensión resultante se envejeció durante 1 hora a 65±5 °C y

durante 3 horas a 25 ± 5 °C. Después de la filtración de la suspensión, la torta de filtrado se lavó con una solución premezclada de 2-propanol-agua (1:2, 2 mL) y con agua (2 mL). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 40 ± 10 °C durante 5 6 horas. Se obtuvieron 690 mg de (7) como un sólido blanco (84%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1.10-1.81 (m, 8H), 1.36 (br s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.83 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.68 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

10

Paso 3. 6-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (9).

15 A una solución de DMAc (2.0 mL) y agua (0.14 mL) se agregó (7) (500 mg, 1.00 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (250 mg, 1.20 mmol) y carbonato de potasio (277 mg, 2.00 mmol) en una atmósfera inerte a 25 ± 10 °C. La mezcla resultante se desgasificó repitiendo la 20 evacuación y rellenando con nitrógeno. Luego se agregó 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio dicloruro (catalizador Pd-118, 6.5 mg, 0.010 mmol, 1 mol%) y el recipiente se enjuagó con una solución de DMAc (0.5 mL) y agua (0.04 mL). Se volvió a desgasificar. La mezcla

resultante se calentó hasta 85 ± 5 °C y se agitó durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió hasta 60 ± 5 °C y una solución de *N*-acetil-L-cisteína (16 mg, 0.10 mmol) en agua (0.15 mL) se agregó en una porción a esta temperatura. Luego de agitar durante 1 hora, se agregó agua (4 mL) durante 1 hora a 60 ± 5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 60 ± 5 °C y luego durante 18 horas a 25 ± 5 °C. Luego de filtrar la suspensión, la torta de filtrado se lavó con agua (1.5 mL) y con una solución mezclada previamente de 2-propanol-agua (1:1, 1.5 mL, x2). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 40 ± 10 °C durante 5 horas. Se obtuvieron 554 mg de (9) como un sólido marrón (102%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.34 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 13H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.31 (br s, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

Paso 4. Diclorhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona (10).

Se suspendió (9) (10.0 g, 18.4 mmol) en acetonitrilo (200 mL) y se calentó hasta 50 ± 5 °C con agitación. Luego se agregó una solución de HCl 4 M (13.8 mL, 55.1 mmol) durante 14 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50 ± 5 °C y

luego durante 16 horas a 70 ± 5 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta 25 ± 5 °C, se envejeció durante 5 horas a esta temperatura y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con acetonitrilo (30 mL). El sólido húmedo obtenido se secó al vacío a 50 ± 10 °C durante 18 horas. Se obtuvieron 8.04 g del compuesto del título como un sólido blancuzco (105%). Se descubrió que este compuesto tenía 1.5 - 2 eq de agua asociada.

10 Ejemplo 4. Síntesis de citrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 citrato)

Paso 1. ((1S,2R)-2-((6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (19).

A una solución de (18) que se puede preparar como se describe en la patente estadounidense 8,440,689, incorporada en la presente en su totalidad (102.5 g, 1.2 eq) en IPA (228 mL) a TA, se agregó DMSO (152 mL), DIPEA (97.3 mL, 1.4 eq) y (1) (76.11 g, 0.399 mol). La solución resultante se agitó a TA durante 25 min y se calentó gradualmente hasta 70 °C durante 40 min, seguido de agitación a 70 °C durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con IPA (152 mL) y H₂O (76 mL). La solución resultante se sembró y

agitó a TA durante 1 h para dar una suspensión espesa. Se agregó H₂O (228 mL) a TA durante 40 min y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 min. Se agregó H₂O (76 mL) durante 30 min, seguido de agitación a TA durante 2 h.

5 Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 2:3 (v/v) IPA/H₂O (532 mL) y se secaron en un horno al vacío para proporcionar 140.82 g de (19) como un sólido amarillo pálido. 96% de rendimiento aislado. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.14-1.25 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.70-1.80

10 (m, 2H), 3.87 (br s, 0.85H), 3.98 (br s, 0.30H), 4.08 (br s, 0.85H), 6.32 (br s, 0.15H), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.85H), 7.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 0.85H), 7.79 (br s, 0.15H), 7.95 (d, *J*_{HF} = 10.4 Hz, 1H).

15 Paso 2. 3-(6-cloro-5-ciano-3-fluoropiridin-2-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (20). Una mezcla de (19) (140.14 g, 0.380 mol), MeCN (700.7 mL), paraformaldehído (22.82 g, 2 eq) y ácido fórmico (57.35 mL, 4 eq) se agitó a TA durante 1 h y luego se calentó hasta 60 °C

20 seguido de agitación a 60 °C durante 16 h. Luego la reacción se enfrió hasta TA seguido de adición de H₂O (140.1 mL). La solución resultante se sembró y agitó a TA durante 30 min para formar un semillero. Se agregó H₂O (560.6 mL) a TA durante 1.5 h y la suspensión resultante se agitó a TA

durante 3.5 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2:3 (v/v) de MeCN/H₂O (560 mL) y se secó en un horno al vacío para dar 136.31 g de (20) como un sólido amarillo pálido. 94% de rendimiento aislado. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 1.31-1.39 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.56-1.72 (m, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.43 (br s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H).

10 Paso 3. 3-(5-carbamoyl-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (21).

A una mezcla agitada de (20) (131.79 g, 0.3461 mol), IPA (659 mL), DMSO (264 mL) y K₂CO₃ (35.88 g, 0.75 eq) a TA se agregó
15 peróxido de hidrógeno (30%, 53.0 mL, 1.5 eq) durante 30 min mientras se mantenía la temperatura interna entre 16 °C y 23 °C (exotérmica). Luego de agitar a 17-18 °C durante 40 min, la reacción se dejó calentar hasta 26 °C durante 80 min (moderadamente exotérmica). La reacción se agitó
20 adicionalmente a TA durante 20 h y se agregó H₂O (527 mL) durante 5 min mientras se mantenía la temperatura del lote entre 23 °C y 28 °C (exotérmica). La solución brumosa resultante se sembró y agitó a TA durante 1 h para dar un semillero. Se agregó H₂O (791 mL) a TA durante 1 h y la

suspensión resultante se enfrió hasta 4 °C, seguido de agitación a 4 °C durante 20 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 1:3 (v/v) de IPA/H₂O (395 mL), se secó a succión a TA y se secó adicionalmente en un horno al vacío (40 °C) durante 4 h para proporcionar 135.25 g de (21) como un sólido incoloro. 98% de rendimiento aislado (no corregido). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 4.00 (dt, *J* = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.98 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H).

Paso 4. 3-(4-cloro-7-fluoro-1-hidroxio-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (22).

A una solución de THF de LiHMDS (1035 mL, 1.0 M, 3.3 eq) en una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución desgasificada de (22) (125.15 g, 0.3138 mol) y DMF anhidro (72.89 mL, 3 eq) en THF (325 mL + 50 mL de enjuague) durante 15 min, tiempo durante el cual la temperatura interna aumentó de 20 °C a 31 °C sin enfriamiento externo (moderadamente exotérmica). La solución resultante se agitó a 25-30 °C durante 2 h y se vertió en una mezcla agitada de THF (250.3

mL) y HCl 1 M ac. (1.41 L, 4.5 eq) durante 40 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10.5 °C (exotérmica). Después de la adición de acetato de isopropilo (375 mL), la solución bifásica resultante se dejó calentar hasta TA con
5 agitación, seguido de adición de acetato de isopropilo (375 mL). La capa orgánica se separó, se diluyó con acetato de isopropilo (375 mL) y se lavó con 5% de NaCl ac. (625 mL). A la solución se le cambió el solvente a acetato de isopropilo en un evaporador giratorio con un suministro de un total de
10 1.2 L de acetato de isopropilo. El peso neto de la suspensión resultante se ajustó a 789 g agregando acetato de isopropilo. Se agregó heptano (1.0 L) durante 1.5 h y la suspensión resultante se agitó a TA durante la noche. Luego se agregó heptano (251 mL, 2 vol) a TA durante 20 min y la suspensión
15 se agitó a TA durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 1:2 (v/v) de acetato de isopropilo/heptano (625 mL) y se secó por succión a TA para proporcionar 111.8 g de (22) como una mezcla de diastereómeros (1:1). 84% de rendimiento aislado. ¹H NMR
20 (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.25-1.40 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 0.5H), 4.98 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 0.5H), 5.96 (br s, 0.5H), 5.98 (br s, 0.5H), 6.60 (d,

$J = 9.5 \text{ Hz}$, 0.5H), 6.69 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 0.5H), 8.95 (br s, 1H).

Paso 5. 3-(4-cloro-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (23).

A una solución de (22) (111.01 g, 0.260 mol) en THF (555 mL) a 5 °C, se agitó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (635 mg, 0.02 eq), piridina (27.3 mL, 1.3 eq) y Ac₂O (27.0 mL, 1.1 eq) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución brumosa resultante se agitó a 0-5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con metil *t*-butil éter (MTBE) (555 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C y se inactivó mediante la adición de 5% de NaCl ac. (333 mL). La solución bifásica resultante se dejó calentar hasta TA durante 10 min con agitación, seguido de agitación a TA durante 30 min. La capa orgánica se separó y lavó con 5% de NaCl ac. (333 mL) y 15% de ácido cítrico ac. (333 mL). La solución se secó azeotrópicamente en un evaporador giratorio suministrando un total de 3.8 L de THF. El peso neto de la solución se ajustó a 802 g por la adición de THF. La solución se enfrió hasta 3 °C y se agregó DMAc seco (111 mL). Se agregó NaBH₄ (11.8 g, 1.2 eq) en cuatro porciones durante 36 min (exotérmica), mientras se

mantenía la temperatura interna por debajo de 8.5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 3.5 h. Se agregó NaBH₄ (0.49 g, 0.05 eq) y la reacción se agitó adicionalmente a 0-5 °C durante 45 min. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de 5% de NaCl ac. (333 mL) durante 7 min mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15 °C (exotérmica y evolución de gas). La mezcla resultante se agitó a TA hasta que la evolución de gas casi cesó (20-30 min). La capa acuosa se descartó. La capa orgánica se diluyó con IPA (555 mL) y se concentró en un evaporador giratorio a aprox. 777 mL para dar una suspensión delgada. A la suspensión resultante se le cambió el solvente por IPA suministrando un total de 888 mL de IPA. El peso neto de la suspensión resultante se ajustó a 634 g agregando IPA. Se agregó H₂O (333 mL) a TA durante 1 h y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 1:1 (v/v) de IPA/H₂O (444 mL), se secó en un horno al vacío para proporcionar 96.4 g de (23). 90% de rendimiento aislado. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.25-1.40 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 3.97 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 6.9, 6.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H).

Paso 6. 3-(2-(terc-butoxicarbonil)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (24).

5 A una solución agitada de (23) (93.38 g, 0.2267 mol) en THF (654 mL) a 3 °C, se agregó DMAP (1.38, 0.05 eq) y una solución de (Boc)₂O (51.95 g, 1.05 eq) en THF (80 mL + 13 mL de enjuague) durante 1 h. La solución rosada brumosa se agitó a 0 °C durante 40 min. La reacción se diluyó con IPA y se le
10 cambió el solvente a IPA en un evaporador giratorio suministrando un total de 1.3 L de IPA. El peso neto de la solución se ajustó a 556 g por la adición de IPA. Luego la solución se sembró (115 mg) y se agitó a TA durante 1 h para dar un semillero. Se agregó H₂O (560 mL) durante 1 h y la
15 suspensión resultante se agitó a TA durante 17 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 1:2 (v/v) de IPA/H₂O (466 mL) y se secó por succión a TA durante 3 h para proporcionar 108.62 g de (24) como un sólido blancuzco a rosáceo pálido. 94% de rendimiento aislado. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
20 500 MHz): δ (ppm) 1.27-1.41 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 3.97 (dt, *J* = 5.4, 5.0 Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 1H).

Paso 7. 3-(2-(terc-butoxicarbonil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-
5 terc-butilo (25).

A un matraz que contiene (24) (105.16 g), se agregó DMAc/H₂O (525.8 mL/36.8 mL, premezclado), K₂CO₃ (56.89 g, 2 eq) y (8) (51.38 g, 1.2 eq). La suspensión resultante se desgasificó repitiendo un ciclo de evacuación y relleno de N₂ cinco
10 veces, seguido de la adición de dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (939 mg, 0.7 mol %). La mezcla se volvió a desgasificar (x5) y gradualmente se calentó hasta 80 °C durante 20 min, seguido de calentamiento a 80 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta
15 5 °C y se diluyó con EtOAc (1050 mL). Se agregó H₂O (735 mL) mientras se mantenía la temperatura del lote por debajo de 25 °C (exotérmica). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (525 mL), se filtró a través de un lecho de Celite (enjuagado con 150 mL de EtOAc) y se le cambió el solvente a IPA en un
20 evaporador giratorio suministrando un total de 1.5 L de IPA. El peso neto de la solución se ajustó a 775 g por la adición de IPA. La solución se calentó hasta 45 °C y se agregó H₂O (420 mL) durante 5 min. La solución resultante se sembró (115 mg) y se agitó a 45 °C durante 1.5 h para formar un

semillero. Se agregó H₂O (630 mL) a 45 °C durante 1 h y la suspensión resultante se dejó enfriar hasta TA, seguido de agitación a TA durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2:3 (v/v) de IPA/H₂O (525 mL) y se
5 secó en un horno de vacío para proporcionar 106.15 g de (25). 93% de rendimiento aislado. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.31-1.65 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 2.24 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.91
10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

Paso 8. Trifluoroacetato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
15 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (26).

A un matraz que contiene (25) (2.00 g) se agregó TFA (8.00 mL, 30 eq) sin agitación. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min para proporcionar una solución homogénea. Luego de enfriar hasta 4 °C, una solución de hidrazina monohidrato (1.74 mL, 10 eq) en EtOH (6.0 mL) se agregó gota
20 a gota durante 10 min seguido de la adición lenta de 8 N de NaOH ac. (11.2 mL, 25 eq) durante 10 min mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. La solución brumosa resultante se calentó gradualmente hasta 55 °C

durante 15 min y se agitó adicionalmente a 52-57 °C durante 6.5 h. La suspensión resultante se dejó enfriar a TA y se agitó a TA durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 20% de EtOH/H₂O (12 mL) y se secó por succión
5 bajo aire a TA durante 3 h para proporcionar (26) (1.57 g). 97% de rendimiento aislado (corregido por pureza de salida). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H),
10 4.45-4.50 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.88 (br s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Paso 9. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona
15 (Compuesto 1 citrato).

Una suspensión de (26) (1.00 g, 76.4 % en peso como base libre) en 40% de MeCN/H₂O (20.0 mL) se calentó hasta 72-74 °C durante 30 min para dar una solución transparente que contiene una pequeña cantidad de partículas negras. La
20 solución se filtró en caliente en un matraz separado mediante un filtro de jeringa (enjuagado con 2 mL de 40% de MeCN/H₂O). El filtrado combinado se volvió a calentar a 70 °C y luego se enfrió a 55 °C para dar una suspensión delgada. Una solución de dihidrogenocitrato monohidrato de sodio (0.618 g, 1.2 eq,

disuelto a alta temperatura) en H₂O (2.0 mL) se agregó durante 5 min. La suspensión resultante se agitó a 55-57 °C durante 2 h, se enfrió gradualmente hasta 4 °C durante 4 h y se agitó a 1-4 °C durante 2 h. El sólido se recogió por
 5 filtración, se lavó con H₂O (10 mL y 6 mL) y se secó por succión para proporcionar el Compuesto 1 citrato (1.09 g). 92% de rendimiento aislado (corregido por pureza de entrada y salida). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.58-1.73 (m, 3H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.49 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.38 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H),
 10 4.43-4.49 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.61 (brs, 5H).

15 Ejemplo 5. Síntesis de citrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 citrato).

Paso 1. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona
 20 (27, Compuesto 1 free base).

A un matraz que contiene (25) (2.00 g) se agregó TFA (8.00 mL, 30 eq) sin agitación. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min para proporcionar una solución homogénea.

Luego de enfriar a 4 °C, se agregó una solución de hidrazina monohidrato (1.74 mL, 10 eq) en EtOH (2.0 mL) gota a gota durante 20 min seguido de la adición lenta de 8 N de NaOH ac. (11.2 mL, 25 eq) durante 15 min mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C (ambas adiciones fueron exotérmicas). La solución nebulosa resultante se calentó gradualmente hasta 58 °C durante 15 min y se agitó adicionalmente a 58-60 °C durante 22 h. La suspensión se dejó enfriar a 41 °C y se agregó 8 N de NaOH ac. (1.7 mL, 3.8 eq) gota a gota durante 5 min a la misma temperatura para proporcionar una solución nebulosa, que se volvió a convertir en suspensión en un minuto. Luego de envejecer la suspensión a 41 °C durante 20 min, se agregó 8 N de NaOH ac. (0.55 mL, 1.2 eq) gota a gota durante 10 min a la misma temperatura. La solución resultante se agitó a 41 °C, se dejó enfriar hasta TA y se agitó a TA durante 3 h para dar una suspensión espesa. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 5% de EtOH/H₂O (12 mL) y se secó por succión bajo aire a TA durante 5 h para proporcionar (27, Compuesto 1 base libre) (1.29 g). 96% de rendimiento aislado (corregido por pureza de salida). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.32-1.41 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 6H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.31 (br s, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

Paso 2. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 citrato).

5 Un matraz de 50 mL se cargó con (27, Compuesto 1 base libre) (1.00 g, 91.0 % en peso, 0.910 g de ensayo) y 95% de EtOH/H₂O (14.0 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 57 °C para dar una solución roja púrpura, que se volvió una solución amarillo pálido que contiene una pequeña cantidad de
10 partículas negras luego de envejecer a 57 °C durante 10 min. La solución se agitó adicionalmente a 57 °C durante 20 min y luego se calentó hasta 67 °C durante 20 min. La solución se filtró en caliente en un matraz separado de 50 mL mediante un filtro de jeringa (enjuagado con 4 mL de 95% de EtOH/H₂O). El
15 filtrado combinado se calentó hasta 57 °C y una solución de ácido cítrico monohidrato (0.666 g, 1.2 eq) en 95% de EtOH/H₂O (3.0 mL) se agregó gota a gota durante 10 min. La suspensión espesa resultante se diluyó con 95% de EtOH/H₂O (2 mL) para ayudar en la agitación y se agitó a 55-60 °C durante
20 2 h. Luego la suspensión se enfrió gradualmente a TA durante 1 h y se agitó a TA durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 95% de EtOH/H₂O (15 mL) y se secó por succión para proporcionar el Compuesto 1 citrato (1.36 g). El ensayo de HPLC reveló un contenido de base libre de 65.9 % en

peso (teórico: 64.2 % en peso). 98% de rendimiento aislado (corregido por pureza de entrada y salida).

Ejemplo 6. Síntesis de citrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 citrato).

Paso 1. Yodhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (28).

Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con (25) (1.00 g), NaI (1.62 g, 6 eq) y MeCN (7.0 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C antes de agregar 57% de HI (0.040 mL, 0.17 eq) y TMSCl (1.37 mL, 6 eq). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y se dejó calentar hasta TA, seguido de agitación a TA durante 50 min. Luego la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por la adición de una mezcla de hidrazina monohidrato (1.74 mL, 20 eq) y H₂O (10 mL). La solución bifásica resultante se agitó a TA durante 100 min para dar una solución delgada. Se agregó H₂O (11 mL) a TA y la suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron por succión para proporcionar 0.810 g de (28) como un sólido blancuzco. 67.6 % en peso como base

libre por ensayo de LC. 88% de rendimiento aislado. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 1.40-1.49 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 3H), 1.76-1.90 (m, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Paso 2. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona
(Compuesto 1 citrato).

Un vial de 20 mL se cargó con (28) (200 mg, 67.6 % en peso como base libre) y H_2O (3.4 mL) y se calentó hasta 80 °C para dar una suspensión. Se agregó una solución de dihidrogenocitrato monohidrato de sodio (147 mg, 1.6 eq) en H_2O (1.2 mL). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 15 min y se dejó enfriar hasta TA, seguido de envejecimiento a TA durante la noche. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con H_2O (2 mL) y se secaron por succión para proporcionar 0.19 g del Compuesto 1 citrato como un polvo amarillo pálido fino. 66.3 % en peso como base libre por ensayo de LC. 93% de rendimiento aislado (corregido).

Ejemplo 7. Síntesis de clorhidrato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona dihidrato (Compuesto 1 clorhidrato dihidrato).

5

Paso 1. 2,6-Dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (30).

A una solución de (29) (200 g, 952.43 mmol) en THF (seco) (2000 mL) se agregó cloruro de oxalilo (86 mL, 1000.05 mmol) y DMF (0.696 g, 9.52 mmol) a 0 °C gota a gota. La mezcla se
10 agitó a 0 °C durante 30 min y luego se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (seco) (2000 mL) y se agregaron isopropanol (109 mL, 1428.64 mmol) y piridina (92 mL, 1142.91 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 1 h y luego se inactivó con 1N de HCl ac. (150 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (400 mL), agua (400 mL) y salmuera (400 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (600 mL x 2), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por
20 cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con 20% de EtOAc en Hexano), se concentró y secó para dar (30) (225 g, 894 mmol, 94 %) como (un) aceite incoloro.

Paso 2. 6-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (31).

A una solución de (30) (106 g, 419.96 mmol) en 2-propanol (1.5 L) se agregó (18) (108 g, 503.96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.219 L, 1259.89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3.5 días a reflujo. Luego el solvente de reacción se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (1000 mL). La solución se lavó con 1N de HCl, NaHCO₃ ac. sat., y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en isopropil éter (500 mL) y hexano (100 mL) y la solución se sembró. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con isopropil éter para dar (31) (99.6 g, 232 mmol, 55.2 %).

Paso 3. 3-(6-cloro-3-fluoro-5-(isopropoxycarbonil)piridin-2-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (32).

A una solución de isopropilo (31) (129.3 g, 300.76 mmol) en THF (1.4 L) se agregó paraformaldehído (45.2 g, 1503.79 mmol) y ácido fórmico (280 mL, 7300.32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a reflujo y luego se neutralizó con 4N de NaOH (1.8 L) a 25 °C. La capa orgánica

se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0.5N de NaOH (1L), salmuera (1L), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar (32) que se llevó a la siguiente
5 reacción sin purificación adicional.

Paso 4. Ácido 6-((3aS,7aR)-3-(terc-butoxicarbonil)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotínico (33).
A una solución de (32) (300.76 mmol) en una mezcla de THF
10 (600 mL), MeOH (600 mL) y agua (150 mL) se agregó una solución 4M de hidróxido de litio (113 mL, 451.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 día. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc (500 mL), se acidificó con una solución 1N de HCl (400
15 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se lavó con isopropil éter y se recogió mediante filtración para dar (33) (111.9 g, 280 mmol, 93 % en 2 pasos) como un sólido blanco.

20

Paso 5. 3-(4-cloro-7-fluoro-1-hidroxio-3-oxo-1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (34).

A una solución de n-butilitio (419 mL, 670.46 mmol) en THF (seco) (1120 mL) se agregó una solución de diisopropilamina (96 mL, 684.43 mmol) en THF (seco) (110 mL) a -40 °C bajo N₂. Luego la mezcla se agitó a -40 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó una solución (33) (111.7 g, 279.36 mmol) en THF (seco) (670 mL) a -40 °C. La mezcla se agitó a -25 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó DMF (87 mL, 1117.43 mmol) a -60 °C y la mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 1N HCl (1680 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (600 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 50% de EtOAc en hexano) y se concentró al vacío. Luego el residuo se cristalizó a partir de 25% de EtOAc en hexano (480 mL) para dar (34) (109 g, 255 mmol, 91 %) como un sólido amarillo pálido.

Paso 6. 3-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (35). A una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (33.2 mL, 220.87 mmol) en MeOH (1100 mL) y AcOH (11.11 mL) se agregó (34) (90

g, 210.35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un baño de agua durante 2 h. Luego se agregó cianoborohidruro de sodio (26.4 g, 420.70 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó por otras 2 h. Luego la mezcla se inactivó con agua (360 mL) y salmuera (360 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío y se llevaron a la siguiente reacción sin purificación adicional.

10

A una solución de 3-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (210.35 mmol) en DMF (1.2 L) se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 54.4 g, 283.97 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 43.5 g, 283.97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (1.2 L) y se extrajo con EtOAc (1.2 L x 2). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se enjuagó con isopropil éter para dar (35) (105.7 g, 188 mmol, 90 % en 2 pasos).

20

Paso 7. 3-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)octahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (3aR,7aS)-terc-butilo (36).

5 A una solución de (35) (155.9 g, 277.87 mmol) en dimetoxietano (DME, 1500 mL) y agua (750 mL) se agregó (8) (69.4 g, 333.45 mmol), carbonato de sodio (70.7 g, 666.90 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7.80 g, 11.11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90
10 °C bajo Ar durante 4 h. Luego la mezcla de reacción se trató con EtOAc (1000 mL) y agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N de NaOH ac. y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se pasó a través de un lecho de gel de sílice NH para retirar
15 el residuo de Pd y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (36) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 8. Trifluoroacetato de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (26).

Se disolvió (36) (171 g, 281.86 mmol) en ácido trifluoroacético (860 mL, 11162.63 mmol) y agua (9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante la

noche. Luego el solvente de reacción se retiró al vacío para proporcionar (26) que se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Paso 9. ((1S,2R)-2-((7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (16).

A una solución de (26) (95 g, 207.24 mmol) en DMF (950 mL) se agregó trietilamina (43.2 mL, 310.86 mmol) y Boc₂O (52.4 mL, 10 227.96 mmol) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se trató con EtOAc (1 L), ácido cítrico 1M (210 mL) y agua (1 L). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La solución se pasó a través de gel de sílice (500 g) y el gel de sílice se lavó 15 con EtOAc. El eluato se concentró al vacío y el residuo se lavó con isopropil éter. Luego el residuo se disolvió en THF (2100 mL) y MeOH (700 mL) y se agregó hidróxido de sodio 1N (370 mL, 370.00 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar a la misma temperatura durante 30 min, la mezcla de reacción 20 se trató con EtOAc y salmuera y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en acetona (1100 mL) y agua (220 mL). La mezcla se

agitó a reflujo durante 6 h y se filtró a través de un papel de filtro. El precipitado se lavó con isopropil éter para dar (16) (64.3 g, 145 mmol, 86 %).

5 Paso 10. 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona clorhidrato dihidrato (Compuesto 1 clorhidrato dihidrato). Una suspensión de (16) (146.5 g, 329.58 mmol) en 2-propanol (1450 mL) se calentó hasta 70 °C, punto en el cual se agregó
10 ácido clorhídrico 2M (675 mL, 1350.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3h y luego se enfrió en un baño de agua helada durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con isopropanol frío y se secó por flujo de aire para dar el Compuesto 1 clorhidrato dihidrato (132.3
15 g, 317 mmol, 96 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm) 1.36 - 2.02 (m, 8H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.32-4.53 (m, 3H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (brs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

20 Ejemplo 8. Síntesis de 6-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (Compuesto 1 base libre).

Paso 1. Un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con un agitador suspendido se cargó con el Compuesto 1 citrato, MeCN (120 mL, 6 vol) y agua (46 mL). La mezcla se agitó a temperatura durante 5 min seguido de la adición de NaOH (2 N, 74 mL, 4 equiv) durante 5 min, lo que resulta en una suspensión levemente naranja. La mezcla se agitó y calentó hasta 60 °C durante 1 h lo que resultó en una solución naranja. Se agregó agua durante 20 min a 60 °C y la reacción se agitó a 60 °C durante 20 min y se enfrió hasta temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se envejeció a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El sólido se enjuagó con agua (50 mL) y se secó al vacío durante 16 h para proporcionar el Compuesto 1 base libre como un sólido levemente rosado (11.4 g, 88% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ (ppm) 1.32-1.41 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 6H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.31 (br s, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

20 Métodos generales - Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recopilaron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Cu Kα (40 kV, 40 mA), etapa XYZ automática, microscopio de video láser para posicionamiento de muestra automática y un

detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consistía en un único espejo de múltiples capas Göbel acoplado con un colimador de orificio de 0.3 mm. Se llevó a cabo un control de desempeño semanal utilizando un NIST 1976
5 Corundum de estándar certificado (placa plana).

La divergencia del haz, es decir, el tamaño eficaz del haz de rayos X en la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de barrido continuo θ - θ con una distancia entre
10 muestra y detector de 20 cm que da un intervalo eficaz 2θ de 3.2° - 29.7° . Típicamente la muestra se expondría al haz de rayos X durante 120 segundos. El software utilizado para la recopilación de datos fue GADDS para XP/2000 4.1.36 y los datos se analizaron y presentaron utilizando Diffrac Plus EVA
15 v13.0.0.2 o v15.0.0.0.

Las muestras ejecutadas en condiciones ambiente se prepararon como muestras de placa plana usando polvo como se recibió sin molerlo. Aproximadamente 1 - 2 mg de la muestra se presionó
20 levemente en una lámina de vidrio para obtener una superficie plana.

Las muestras ejecutadas en condiciones no ambiente se montaron en una oblea de silicio con un compuesto conductor

de calor. Luego la muestra se calentó a la temperatura apropiada a 20 °C/min y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante 1 minuto antes de iniciar la recopilación de datos.

5

Alternativamente, los patrones de difracción de rayos X de polvo se recopilaron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación Cu Ka (40 kV, 40 mA), θ -2 θ goniómetro y una divergencia de V4 y hendiduras receptoras, un monocromador Ge
10 y un detector Lynxeye. Se realizó un control de desempeño del instrumento usando un estándar Corundum certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recopilación de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 y los datos se analizaron y presentaron utilizando Diffrac Plus EVA
15 v13.0.0.2 o v15.0.0.0.

Las muestras se ejecutaron en condiciones ambiente como muestras en placas planas utilizando polvo como fue recibido. La muestra se colocó cuidadosamente en una cavidad perforada
20 en una oblea de silicio pulida, sin blanco (510). La muestra se rotó en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recopilación de datos son: intervalo angular: 2 a 42 °2 θ ; tamaño de paso: 0.05 °2 θ y tiempo de recopilación: 0.5 s/paso

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los datos de DSC se recopilaron en un TA Instruments Q2000 equipado con un automuestreador de 50 posiciones. La
5 calibración de la capacidad térmica se llevó a cabo usando zafiro y se calibró la energía y temperatura usando indio certificado. Típicamente se calentaron 0.5 - 3 mg de cada muestra en una olla de aluminio con orificios, a 10 °C/min de 25 °C a 270 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50
10 ml/min sobre la muestra.

Se llevó a cabo DSC de temperatura modulada usando una velocidad de calentamiento subyacente de 2 °C/min y parámetros de modulación de temperatura de ± 0.318 °C
15 (amplitud) cada 60 segundos (período).

El software de control de instrumento fue Advantage para Q Series v2.8.0.394 y Thermal Advantage v5.2.6 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.7A o v4.4A.

20 Los datos de DSC se recopilaron en un Mettler DSC 823E equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Se calibró la energía y temperatura del instrumento usando indio certificado. Típicamente, se calentaron 0.5-3 mg de cada muestra en una olla de aluminio con orificios a 10 °C/min

desde 25 °C a 270 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra.

El software de control de instrumento y análisis de datos era
5 STARE v9.20.

Análisis termogravimétrico (TGA).

Los datos de TGA se recopilaron en un Mettler TGA/SDTA 851e
equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Se calibró
10 la temperatura del instrumento usando indio certificado.
Típicamente, se cargaron 5-30 mg de cada muestra en un crisol
de aluminio pesado previamente y se calentó a 10 °C/min desde
temperatura ambiente a 300 °C. Se mantuvo una purga de
nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra.

15

El software de control de instrumento y análisis de datos era
STARE v9.20.

Absorción gravimétrica de vapor (GVS)

20 Se obtuvieron isotermias de absorción usando un analizador de
absorción de humedad intrínseca SMS DVS, controlado por
software de control intrínseco de DVS v1.0.0.30. La
temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C por los
controles del instrumento. La humedad se controló mezclando

corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 200 ml/min. La humedad relativa se midió por una sonda Rotronic calibrada (intervalo dinámico de 1.0 - 100 % de RH), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso
5 (relajación de masa) de la muestra en función del % de RH se controló constantemente por la microbalanza (exactitud ± 0.005 mg).

Típicamente se colocaron 5 - 20 mg de muestra en una cesta de
10 acero inoxidable de malla tarada en condiciones ambiente. La muestra se cargó y descargó a 40% de RH y 25 °C (condiciones ambiente típicas). Se llevó a cabo una isoterma de absorción de humedad como se resume a continuación (2 barridos dan 1 ciclo completo). La isoterma estándar se llevó a cabo a 25
15 °C a intervalos de 10% de RH durante un intervalo de 0 - 90% de RH. El análisis de datos se realizó en Microsoft Excel utilizando DVS Analysis Suite v6.0.

Parámetros del método para experimentos intrínsecos de SMS
20 DVS

5

Parámetros	Valores
Adsorción - Barrido 1	40 - 90
Desorción / Adsorción - Barrido 2	90 - 0, 0 - 40
Intervalos (% de RH)	10
Cantidad de barridos	2
Velocidad de flujo (ml/min)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0.2
Tiempo de absorción (horas)	Tiempo de espera de 6 horas

La muestra se recuperó después de completar la isoterma y volverla a analizar por XRPD.

10

Ejemplo 9. Caracterización de la forma cristalina del Compuesto 1 citrato ("Forma 1")

15

Se recopilaron los datos de caracterización del Compuesto 1 citrato, preparado como se describe anteriormente. El análisis de DSC mostró un único evento endotérmico, mientras que el termograma de TGA no mostró pérdida de peso hasta el comienzo de la descomposición. El material era no higroscópico.

20

Los datos de XRPD de alta resolución (Figura 1) mostraron que el material era cristalino y se denomina Forma 1. Los datos

térmicos recogidos (Figuras 2 y 3) sugirieron que esta forma era una muestra no solvatada sin que se observe pérdida de peso considerable durante el calentamiento de la muestra en el TGA. El inicio de la descomposición se ubica a 226.9 °C en el TGA, lo que coincide con el inicio de la fusión en la DSC (233.4 °C).

El análisis de GVS (Figura 4) mostró que el material no era higroscópico cuando se sometió a humedad (varios niveles de RH). Se observó un cambio sutil de masa menor que 0.3% entre 0-90% de RH, lo que indica la presencia de humedad de superficie en el material. No se observó cambio en la forma después del análisis de GVS, ni después del almacenamiento a 40°C/75% de RH y 25°C/97% de RH durante 1 semana.

Las muestras de la Forma 1 se sometieron a difracción de rayos X de cristal único. El análisis reveló que la Forma 1 era un sistema de cristal monoclinico de un grupo espacial $P2_1$ con un volumen de 1175(5) Å³ y dimensiones de celda unitaria como siguen:

$a = 9.35(3) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 6.697(17) \text{ Å}$	$\beta = 92.90(2)^\circ$
$c = 18.79(5) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$

Ejemplo 10. Compuesto 1 citrato amorfo ("Forma 2")

La Forma 1 se disolvió en agua (50 mL) a TA y la solución se filtró para retirar cualquier potencial semilla. El sistema se congeló en hielo seco/acetona y se configuró para
5 liofilización. El sólido obtenido se examinó por XRPD y se encontró que básicamente no tenía difracción (ausencia de picos de Bragg, Figura 5).

El lote de Compuesto 1 citrato amorfo contenía alrededor de
10 3.3% de agua, observada por la pérdida de peso en el TGA (Figura 7). La curva de DSC muestra la presencia de agua a menos de 100 °C seguido de un perfil térmico complejo posterior (Figura 6). Es probable que el material se descomponga a más de 140 °C (observado tanto en las curvas de
15 TGA como de DSC). El análisis de GVS mostró que el material adsorbe humedad en grandes cantidades en el intervalo de 40-80% de RH (9% p/p) y se somete a un evento de cristalización a más de 80% de RH (Figura 8). Esta recristalización es acompañada por una pérdida de peso de 7% entre 80% y 90% de
20 RH. Después de la exposición a humedad, el material amorfo se analizó por XRPD y mostró transformación a la Forma 1.

Ejemplo 11. Caracterización de la forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato ("Forma 3")

Se recopilaron datos de caracterización del Compuesto 1 clorhidrato dihidrato, preparado como se describe
5 anteriormente. Los datos de XRPD de alta resolución (Figura 9) mostraron que el material era cristalino y se denomina Forma 3. Los datos térmicos recogidos (Figuras 10 y 11) sugirieron que esta forma era un dihidrato ya que se observó una pérdida de peso de 8.4% entre 50-120 °C en los datos de
10 TGA, equivalente a 2 moles de agua. Los datos de DSC contenían una endotermia amplia con un inicio de 98.3% que coincidía con la pérdida de peso observada. El análisis de Karl Fischer confirmó que la muestra era de hecho un dihidrato que dio 8.4% de contenido de agua. La cromatografía
15 de iones indicó que el material era una sal de monoclóridrato (0.91 equivalentes).

El análisis de GVS (Figura 12) mostró que el material estaba sujeto a deshidratación por debajo de 20% de RH. Se observó
20 un cambio de masa de ~6.5% entre 0-20% de RH, lo que indica que el agua se puede eliminar de la red de cristal. La cantidad de agua eliminada al llevar la muestra hasta 0% no fue igual al equivalente total de un dihidrato. Esto podría deberse al hecho de que el sistema no alcanzó el equilibrio

después de 360 minutos. Si se hubiera asignado un tiempo de
 secado más prolongado en este paso final, es más probable que
 el material hubiera perdido la cantidad total de agua.
 Durante el primer barrido de absorción, el material
 5 cristalino se sometió a absorción de agua y se volvió a
 revertir a la masa inicial al alcanzar el nivel de 90% de RH.
 El fenómeno era reversible pese a que se observaron
 diferencias en la curva de isoterma en el primer barrido de
 absorción. No se observó cambio en la forma después del
 10 análisis de GVS, ni después del almacenamiento a 40°C/75% de
 RH y 25°C/97% de RH durante 1 semana.

Las muestras de la Forma 3 se sometieron a difracción de
 rayos X de cristal único. Los resultados se muestran en la
 15 Tabla 14. El análisis reveló que la Forma 3 era un cristal de
 un grupo espacial $P2(1)2(1)2(1)$ con un volumen de 1916.81(17)
 $\text{\AA}^3$ y dimensiones de celda unitaria como siguen:

$a = 7.1149(4) \text{\AA},$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 15.6028(8) \text{\AA},$	$\beta = 90^\circ,$
$c = 17.2666(8) \text{\AA},$	$\gamma = 90^\circ$

20

La solución de estructura se obtuvo por métodos directos,
 refinamiento de cuadrados mínimos de matriz completa en F^2

pesando $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0319P)^2 + (0.9419P)$, donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$,

parámetros de desplazamiento anisotrópico, corrección de absorción empírica usando armónicos esféricos, implementados en un algoritmo de ajuste de escala SCALE3 ABSPACK, parámetro de estructura absoluta = -0.027(19). Final

5 $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0.096$ para todos los datos, R_1 convencional = 0.0428 sobre valores F de 3278 reflexiones con $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1.053$ para todos los datos y 290 parámetros. Final Δ/σ (máx) 0.000, Δ/σ (promedio), 0.000. Mapa de diferencia final entre +0.231 y -0.214 e $\text{\AA}^{-3}$.

10

Ejemplo 12. Estudios de polimorfismo de la Forma 3

Se colocaron 25 mg de la Forma 3 en viales de HPLC con 20 mL de solvente. Estos valores se obtuvieron de la evaluación de la solubilidad. Todas las suspensiones se sonicaron durante 5

15 segundos. Las suspensiones se agitaron a 500 rpm a 5 °C durante un período de seis días. Los sólidos obtenidos de este experimento se analizaron por XRPD antes de secarse en un horno al vacío a 40 °C durante la noche. Los resultados experimentales de este experimento se pueden encontrar en la

20 Tabla 14.

Tabla 16

5	Solvente	XRPD	Solvente	XRPD
	Dimetoxietano	Forma 3	Butironitrilo	Forma 3
	DMF	Forma 4	DIPE	Forma 3
	Tolueno	Forma 3	Acetato de butilo	Forma 3
	Cumeno	Forma 3	Agua	Forma 3
	DCM	Forma 3	IPA	Forma 3
	1,4-Dioxano	Forma 3	n-Heptano	Forma 3
	Acetato de etilo	Forma 3	Acetato de metilo	Forma 3
	Acetato de isopropilo	Forma 3	Dimetoxietano / 5% de agua	Forma 3
	THF	Forma 3	DMF / 5% de agua	Forma 4
10	TBME	Forma 3	1,4-dioxano / 5% de agua	Forma 3
	Acetona	Forma 3	Acetona / 5% de agua	Forma 3
	MEK	Forma 3+?	Etanol / 5% de agua	Forma 4
	Nitrometano	Forma 3	Metanol / 5% de agua	Forma 3
	DMSO	n/a	IPA / 5% de agua	Forma 3
	NMP	n/a	Acetonitrilo / 5% de agua	Forma 3
	Etanol	Amorfo	Acetonitrilo	Forma 5
	Metanol	Forma 3		
	MIBK	Forma 3		
	Anisol	Forma 3		

15 Se usaron 25 mg de la Forma 3 por vial con volúmenes apropiados de solvente. Estos valores se obtuvieron de la evaluación de la solubilidad. Todas las suspensiones se sonicaron durante 5 segundos. Las suspensiones se agitaron a 500 rpm, con ciclos entre 25 °C y 50 °C (4 h a cada

20 temperatura) durante un período de seis días. Luego se dejó que cualquier solución resultante se evaporara a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos de este experimento se analizaron por XRPD antes de secarse en un horno al vacío a

40°C durante la noche. Los resultados experimentales de este experimento se pueden encontrar en la Tabla 15.

Tabla 17

5	Solvente	XRPD	Solvente	XRPD
	Dimetoxietano	Forma 3	Anisol	Forma 3
	DMF	Forma 4	Butironitrilo	Forma 4
	Tolueno	P3	DIPE	P3
	Cumeno	Forma 3	Acetato de butilo	Forma 3
10	DCM	Forma 7+?	Agua	n/a
	1,4-Dioxano	Amorfo	IPA	Forma 4
	Acetato de etilo	Forma 7	n-Heptano	Forma 4
	Acetato de isopropilo	Forma 3	Acetato de metilo	Forma 3
	THF	Forma 3	Dimetoxietano / 5% de agua	Forma 3
15	TBME	Forma 3	DMF / 5% de agua	Forma 4
	Acetona	Forma 4	1,4-dioxano / 5% de agua	Forma 3
	MEK	Forma 7	THF / 5% de agua	Forma 3
	Nitrometano	Forma 7	Acetona / 5% de agua	Forma 3
	DMSO	n/a	Etanol / 5% de agua	Forma 4
	NMP	n/a	Metanol / 5% de agua	Forma 4
	Etanol	Amorfo	IPA / 5% de agua	Forma 3
	Metanol	Forma 3	Acetonitrilo / 5% de agua	Forma 3
	MIBK	Forma 3	Acetonitrilo	Forma 3

Ejemplo 13. Caracterización de la forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato ("Forma 4")

La Forma 4 se preparó usando 300 mg de la Forma 3 a la que se le agregaron 20 vol de DMF. El experimento se maduró por ciclos entre 25 °C y 50 °C (ciclo de 4 horas a cada temperatura por 48 horas). El material resultante se filtró y secó bajo succión antes de caracterizarse.

El análisis de XRPD mostró que la Forma 4 se podía reproducir por maduración de suspensión de la Forma 3 en DMF (Figura 13). La Forma 4 se analizó por análisis térmico (Figuras 14 y 15). Los datos de TGA no mostraron pérdida significativa de peso, lo que indica que el material era anhidro. Los materiales no cambiaron de forma durante el almacenamiento a 25°C /97% de RH, 40°C /75% de RH, 40°C /97% de RH durante 10 días, lo que indica que era estable a la humedad. El perfil de solubilidad era similar al de la Forma 3. Se descubrió que la Forma 4 no era higroscópica como se demuestra por GVS (Figura 16).

Ejemplo 14. Caracterización de la forma cristalina del Compuesto 1 clorhidrato ("Forma 5")

La Forma 5 se obtuvo usando un método de calentamiento seco. La Forma 3 se calentó hasta 250°C y la muestra se mantuvo a esa temperatura por 900 min bajo N₂ o la Forma 3 se calentó hasta 290°C y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min bajo N₂. El sólido recuperado se analizó por XRPD (Figura 17).

Se descubrió que la Forma 5 era una forma no solvatada de la sal de HCl. El material era anhidro, confirmado por un TGA plano (Figura 19). El material tenía un perfil de solubilidad similar al de la Forma 4 (11 mg/ml). Este material no cambió de forma durante el análisis de GVS o durante el almacenamiento a 40°C /97% de RH (10 días) lo que indica que era estable a la humedad (Figura 20). Ejemplo 15. Caracterización del Compuesto 1 clorhidrato amorfo ("Forma 6")

10

La Forma 3 (41 mg) se disolvió en agua (100 vol, 4.1 mL) a TA y la solución se filtró para retirar cualquier potencial semilla. El sistema se congeló en hielo seco/acetona y se configuró para liofilización. El sólido obtenido se examinó por XRPD y se encontró que básicamente no tenía difracción (ausencia de picos de Bragg).

15

El análisis de XRPD del material producido por liofilización se considera esencialmente amorfo (Figura 21). El pico amplio a alrededor de 8° 2θ no es un pico de difracción ya que no se observó ningún pico Bragg por XRPD de alta resolución. El material contenía alrededor de 10% de agua (observado por KF) debido a que no se aplicó secado en horno al vacío. La presencia de agua se confirmó por TGA (Figura 23). La

20

transición de vidrio es mayor que 200°C con una posible recristalización observada a 230°C (Figura 22). El análisis de GVS mostró que el material adsorbe humedad y se somete a un evento de cristalización a más de 70% de RH (Figura 24).

5 El material amorfo, si se expone a altos niveles de humedad, parece experimentar una transformación de fase, lo que posiblemente lleve a la Forma 9.

Ejemplo 16. Caracterización del Compuesto 1 clorhidrato
10 cristalino ("Forma 7")

La Forma 7 anhidra era inestable a la humedad y se volvió a convertir en una forma hidratada (Forma 9). La Forma 7 se caracterizó por XRPD (Figura 25). También se realizó un análisis térmico de la Forma 7 (Figuras 26 y 27). El análisis
15 GVS se muestra en la Figura 28.

Ejemplo 17. Caracterización del Compuesto 1 clorhidrato cristalino ("Forma 8")

Se descubrió otra forma hidratada (Forma 8). Cuando la Forma
20 3 se calentó a una alta temperatura (200 °C), resultó en una forma hidratada (Forma 8) y una forma anhidra (Forma 5) a 250 °C.

La Forma 8 se caracterizó por XRPD (Figura 29). También se realizó un análisis térmico de la Forma 7 (Figuras 30 y 31). El análisis GVS se muestra en la Figura 32.

5 Ejemplo 18. Caracterización del Compuesto 1 clorhidrato cristalino ("Forma 9")

El material amorfo, si se expone a altos niveles de humedad, parece experimentar una transformación de fase, lo que posiblemente lleve a la Forma 9. La Forma 7 anhidra era
10 inestable a la humedad y se volvió a convertir en una forma hidratada (Forma 9). La Forma 9 se caracterizó por XRPD (Figura 33). También se realizó un análisis térmico de la Forma 7 (Figuras 34 y 35).

15 Ejemplo 19. Caracterización del Compuesto 1 clorhidrato cristalino ("Forma 10")

La Forma 3 se calentó en seco hasta 70 °C para proporcionar la Forma 10. La Forma 10 se caracterizó por XRPD (Figura 36). También se realizó un análisis térmico de la Forma 10
20 (Figuras 37 y 38).

Ejemplo 20. Caracterización del Compuesto 1 clorhidrato cristalino ("Forma 11")

La Forma 3 se calentó en seco hasta 80 °C para proporcionar la Forma 11. La Forma 11 se caracterizó por XRPD (Figura 39). También se realizó un análisis térmico de la Forma 11 (Figuras 40 y 41).

5

Ejemplo 21. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino

El Compuesto 1 base libre se preparó como se describe anteriormente y se caracterizó usando un amplio rango de técnicas para investigar la forma sólida y las propiedades químicas. Se descubrió que el Compuesto 1 base libre era una mezcla de un solvato de metanol y una forma anhidra. El análisis térmico mostró que el solvato de metanol se desolvató a alrededor de 120 °C y la forma anhidra se transformó en una nueva forma anhidra, Forma 10, a alrededor de 203 °C. En las condiciones del experimento GVS y a 40 °C - 75% de RH, el solvato de metanol se desolvató; sin embargo, se descubrió que la forma anhidra era estable.

20 Ejemplo 22. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino ("Forma 12")

El Compuesto 1 base libre amorfo se obtuvo usando aprox. 500 mg del Compuesto 1 base libre preparado como se describe

anteriormente como material de partida. Se liofilizaron 24 mL de la solución en un matraz de fondo redondo.

Aproximadamente 70 mg del material amorfo se suspendieron en
5 20 volúmenes de *terc*-butil metil éter en condiciones ambiente durante 2 días y luego se filtraron y secaron al aire en una lámina de vidrio antes del análisis. El análisis de XRPD confirmó la formación de la Forma 12 (Figura 42). Se descubrió que la Forma 12 era una forma anhidra, con un punto
10 de fusión de 226.5 °C (Figura 43). No se detectaron problemas obvios de estabilidad a 40 °C/75% de RH; sin embargo, a 25 °C/97% de RH no era estable. El análisis GVS sugirió la posibilidad de la transformación de la Forma 12 a una forma hidratada (Figura 45). Se descubrió que la solubilidad acuosa
15 de la forma era 0.58 mg/mL (pH 9.41).

Ejemplo 23. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino ("Forma 13")

Aproximadamente 35 mg de material amorfo se suspendieron en
20 10 volúmenes de 2-metil THF en presencia de una pequeña cantidad de semillas de la Forma 13 durante la noche. La suspensión se dejó madurar en las mismas condiciones durante otro día y el análisis de XRPD de la muestra filtrada y seca confirmó la formación de la Forma 13 (Figura 46). Se

descubrió que la Forma 13 era una forma anhidra. La Forma 13 se transformó a la Forma 12 a mayores temperaturas (entre 140 y 210 °C). La Forma 13 no era higroscópica y no se observó transformación a hidrato durante el experimento de GVS (Figura 49). Se descubrió que era estable a 40 °C/ 75% de RH y 25 °C/ 97% de RH. Se descubrió que la solubilidad acuosa de la forma era 0.19 mg/mL (pH 9.05).

Ejemplo 24. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino ("Forma 14")

Aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 base libre se suspendieron en 10 volúmenes de acetonitrilo con 20% de agua a 50 °C durante la noche. La muestra se filtró y se secó al aire antes del análisis de XRPD y se confirmó que era la Forma 14 que era un hemihidrato (Figura 50). Se descubrió que la Forma 14 se deshidrató a alrededor de 55 °C y se transformó en la Forma 12 (Figura 51). Era estable a 40 °C/ 75% de RH y 25 °C/ 97% de RH. Entre 0 y 90% de RH la Forma 14 intercambió 0.25 eq. de agua; sin embargo, no se detectó cambio en el patrón de XRPD al aislar la muestra al final del análisis de GVS (Figura 53).

Ejemplo 25. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino ("Forma 15")

Aproximadamente 60 mg del Compuesto 1 base libre se disolvieron en 100 volúmenes de dimetoxietano a 50 °C. La
5 solución turbida resultante se filtró y evaporó hasta sequedad a TA. El análisis de XRPD de la muestra confirmó la formación de la Forma 15 que era un monohidrato (Figura 54). Se descubrió que la Forma 15 se desolvató a 110 °C y se transformó en la Forma 12 al seguir calentándose (Figura 55).
10 Era estable a 40 °C/ 75% de RH y 25 °C/ 97% de RH. Entre 0 y 90% de RH, intercambió 0.4 eq. de agua; sin embargo, no se detectó cambio en el patrón de XRPD al aislar la muestra al final del análisis de GVS (Figura 57). Se descubrió que la solubilidad acuosa de la forma era 0.71 mg/mL (pH 9.41).

15

Ejemplo 26. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino ("Forma 16")

Aproximadamente 60 mg del Compuesto 1 base libre se suspendieron en agua a TA durante 4 horas seguido de 50 °C
20 por las siguientes 4 horas y se realizó un ciclo de calor/frío por dos días. La mezcla se filtró y se secó al aire antes del análisis de XRPD (Figura 58). El análisis confirmó la Forma 16 que era un tris-hidrato. Se descubrió que la Forma 16 se desolvató a alrededor de 37 °C (Figura

59). Era estable a 30% de RH a 25 °C, o más, y se desolvató a menos de 30% de RH. No se observaron cambios en el patrón de XRPD a 40 °C/75% de RH y 25 °C/ 97% de RH. Se descubrió que la solubilidad acuosa de la forma era 0.13 mg/mL (pH 9.27).

5

Ejemplo 27. Caracterización del Compuesto 1 base libre cristalino ("Forma 17")

Aproximadamente 50 mg del material amorfo se suspendieron en 10 volúmenes de THF con 5% de agua en condiciones ambiente durante 2 días y luego se filtraron y secaron al aire en una lámina de vidrio, antes del análisis de XRPD que indicó una mezcla de la Forma 15 y la Forma 17. Aproximadamente 20 mg de esta mezcla se suspendieron en 10 volúmenes de THF con 5% de agua a 25 °C durante 3 días, se filtraron y secaron al aire antes del análisis de XRPD (Figura 62). Se confirmó que la muestra era la Forma 17 que era un mono-hidrato. Se descubrió que la Forma 17 se desolvató a alrededor de 50 °C, seguido de una serie de transformaciones (Figura 63). Era estable a 40 °C/ 75% de RH y 25 °C/ 97% de RH. Entre 0 y 90% de RH, intercambió 0.3 eq. de agua; sin embargo, no se detectó cambio en el patrón de XRPD al aislar la muestra al final del análisis de GVS (Figura 65). Se descubrió que la solubilidad acuosa de la forma era 0.18 mg/mL (pH 9.33).

20

Ejemplo 28. Administración del Compuesto 1 citrato (Forma 1)

Los pacientes ≥ 18 años de edad con linfoma/tumores sólidos avanzados cuya enfermedad no respondían a las terapias estándar recibieron Compuesto 1 citrato (Forma 1) por vía oral diariamente (QD, 60-120 mg) en ciclos de 28 días. Para determinar la dosis máxima tolerada, el aumento de dosis se producía mediante diseño de titulación modificada en función de la toxicidad limitante de la dosis o cualquier evento adverso (AE) de grado ≥ 2 relacionado con un fármaco durante el ciclo 1. Se recogieron muestras de sangre para las evaluaciones farmacocinéticas plasmáticas antes de la dosis y después de la dosis el día 1 y el día 15 del ciclo 1. Las evaluaciones de respuesta por RECIST para los tumores sólidos y según criterios de IWG para linfomas se llevaron a cabo entre el día 22 y el día 29 (antes de la dosis) del ciclo 2, 4 y 6, y cada 3 ciclos a partir de allí.

En el corte de los datos, se inscribieron 15 pacientes (11 pacientes a 60 mg, 7 tumores sólidos [4 linfomas difusos de células B, DLBCL] y 4 pacientes a 120 mg, todos con tumor sólido); los pacientes recibieron una mediana de 2 ciclos a 60 mg y todos los pacientes a 120 mg recibieron 1 ciclo. Se produjo toxicidad limitante de la dosis del ciclo 1 en 1 paciente a 60 mg (elevación de aminotransferasa de aspartato

asintomático grado 3) y 2 pacientes a 120 mg (elevación de lipasa asintomática de grado 3 y 4). Se produjeron AE relacionados con el fármaco de grado ≥ 3 en 2 (18%) pacientes a 60 mg y 3 (75%) a 120 mg. Solo se observó anemia (1 a 60 mg, 2 a 120 mg) y un aumento de la lipasa (0 y 2 pacientes) en >1 paciente en total; 3 pacientes suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos (1 a 60 mg, 2 a 120 mg) y 4 pacientes murieron en el estudio (pacientes 3 y 1; las muertes no se relacionaron con el fármaco del estudio). Los datos farmacocinéticos en plasma se evaluaron en 11 pacientes a 60 y 120 mg. La farmacocinética del Compuesto 1 citrato (Forma 1) se caracterizó por una rápida absorción ($T_{\text{máx}}$ mediana 2 h), variabilidad moderada en exposiciones constantes (47% de coeficiente de variación para d15 AUCtau), relación promedio de pico a mínimo de 2.7 en estado constante y acumulación promedio de 2.7 veces después de repetir la dosificación una vez por día durante 15 días. En 5 pacientes con respuesta evaluable (4 DLBCL) por corte de datos, 2 pacientes DLBCL a 60 mg mostraron señales de respuesta después de 2 ciclos, 1 respuesta parcial y 1 paciente con 25% de reducción tumoral. Después del corte de datos, 1 paciente DLBCL a 80 mg logró una respuesta parcial después de 1 ciclo. El Compuesto 1 citrato (Forma 1) 60 mg una vez por día parece tener un perfil de seguridad y farmacocinético aceptable. Los

resultados farmacocinéticos soportan la administración oral y continua una vez por día del Compuesto 1 citrato (Forma 1).

Ejemplo 29 Formulaciones de comprimido

5

Las siguientes formas de dosificación oral se prepararon usando un procesos de granulación húmeda:

	Comprimido de 20 mg (mg)	Comprimido de 60 mg (mg)	Comprimido de 100 mg (mg)
10 Compuesto 1 (Forma 1)	20 (31.16)	60 (93.48)	100 (155.8)
D-Manitol	44.34	133.02	221.7
Celulosa microcristalina (Ceolus PH101)	5	15	25
Hidroxipropil celulosa (HPC-L)	3	9	15
Glicolato de almidón sódico (Primojel)	5	15	25
Celulosa microcristalina (Ceolus KG802)	10	30	50
15 Estearato de magnesio	1.5	4.5	7.5
Peso del núcleo del comprimido	100	300	500
Rojo opadry	2	6	9
Amarillo opadry	2	6	9
Peso de comprimido recubierto	104	312	518

La patente y la bibliografía científica a la que se hace
 20 referencia en la presente establecen conocimiento disponible
 para los expertos en la técnica. Salvo que se defina lo
 contrario, todos los términos técnicos y científicos que se
 utilizan en la presente tienen el mismo significado que
 entiende normalmente un experto en la técnica a la que

pertenece esta invención. Las patentes emitidas, solicitudes y referencias que se citan en la presente se incorporan a la presente mediante referencia en la misma medida que si cada una se indicara de forma específica e individual como
5 incorporada mediante esta referencia. En caso de incongruencias, se pretende que prevalezca la presente descripción, incluidas las definiciones.

Aunque se han descrito una cantidad de modalidades de la
10 invención, es evidente que los ejemplos básicos proporcionados se pueden modificar para expresar otras modalidades que utilizan los compuestos, métodos, etc. de la invención. Por lo tanto, se entenderá que el alcance de la invención se ha representado en la presente a modo de ejemplo
15 y no pretende limitarse por las modalidades específicas.