

SALES DE DERIVADOS DE PIRROLOTRIAZINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE TAM

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente descripción proporciona formas de sal de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida y N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que son útiles como inhibidores de
10 cinasas TAM, así como procesos e intermedios relacionados con estas.

ANTECEDENTES

Los receptores tirosina cinasas (RTK) son proteínas de la superficie celular que transmiten señales del entorno extracelular al citoplasma y el núcleo de la célula
15 para regular los eventos celulares tales como supervivencia, crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión y migración.

La subfamilia TAM consiste en tres RTK que incluyen Tyro3, AXL y Mer (Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et ál., 2008, *Advances in*
20 *Cancer Research* 100, 35-83). Las cinasas TAM se caracterizan por un dominio de unión al ligando extracelular que consiste en dos dominios tipo inmunoglobulina y dos dominios de fibronectina tipo III. Se han identificado dos ligandos, gen 6 específico para detención del crecimiento (GAS6) y proteína S (PROS1), para las cinasas TAM. GAS6 se puede unir a las tres cinasas TAM y activarlas, mientras
25 que PROS1 es un ligando para Mer y Tyro3 (Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785).

AXL (también conocido como UFO, ARK, JTK11 y TYRO7) se identificó originalmente como un gen transformante del ADN de pacientes con leucemia
30 mielógena crónica (O'Bryan et ál., 1991, *Mol Cell Biol* 11, 5016-5031; Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer*

Research 100, 35-83). El GAS6 se une a AXL e induce la posterior autofosforilación y activación de tirosina cinasa AXL. AXL activa varias vías de señalización corriente abajo, incluidas PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; Linger et ál., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

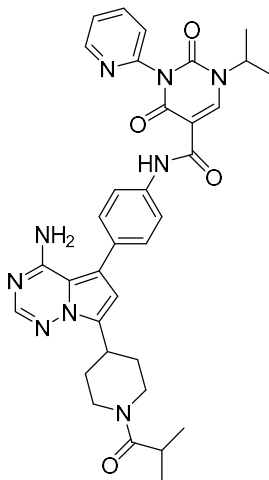
MER (también conocido como MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK y TYRO12) se identificó originalmente como una fosfoproteína de una biblioteca de expresión de linfoblastoides (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359; Graham et ál., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et ál., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Tanto GAS6 como PROS1 se pueden unir a Mer e inducir la fosforilación y la activación de cinasa Mer (Lew et ál., 2014). Al igual que AXL, la activación de MER también implica vías de señalización corriente abajo que incluyen PI3K-Akt y Raf-MAPK (Linger et ál., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

TYRO3 (también conocido como DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) se identificó originalmente a través de un estudio de clonación basado en PCR (Lai et ál., Neuron 6, 691-70, 1991; Graham et ál., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Ambos ligandos, GAS6 y PROS1, se pueden unir a TYRO3 y activarlo. Aunque las vías de señalización corriente abajo de la activación de TYRO3 se estudian al menos en RTK de TAM, parece que tanto las vías de PI3K-Akt como de Raf-MAPK están involucradas (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Se observa que AXL, MER y TYRO3 se sobreexpresan en células cancerosas.

Por consiguiente, son necesarios compuestos y métodos de uso de estos para la modulación de cinasas TAM en el tratamiento del cáncer.

COMPENDIO

La presente solicitud proporciona un compuesto de la Fórmula I:



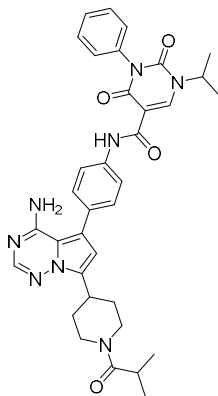
I,

que es útil como un inhibidor de TAM.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I.

La presente solicitud proporciona además procesos para preparar sales del compuesto de la Fórmula I.

La presente solicitud proporciona sales de un compuesto de la Fórmula II:



II,

que es útil como un inhibidor de TAM.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II.

5

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II.

10

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II.

15

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido metanosulfónico (es decir, sal de mesilato) del compuesto de la Fórmula II.

20

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido etanosulfónico (es decir, sal de esilato) del compuesto de la Fórmula II.

25

La presente solicitud proporciona además procesos para preparar sales del compuesto de la Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de las sales de los compuestos de las Fórmulas I y II.

30

La presente solicitud también proporciona métodos para inhibir las cinasas TAM, en donde los métodos comprenden poner en contacto la cinasa TAM con cualquiera de

las sales de los compuestos de las Fórmulas I y II.

La presente solicitud también proporciona métodos para inhibir las cinasas AXL y MER, en donde los métodos comprenden poner en contacto la cinasa AXL o MER
5 con cualquiera de las sales de los compuestos de las Fórmulas I y II.

La presente solicitud también proporciona métodos para tratar el cáncer en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las sales de los compuestos de las Fórmulas I y II.

10

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I.

15

La FIGURA 2 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I.

La FIGURA 3 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del
20 Compuesto I, Forma I.

La FIGURA 4 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido fosfórico del Compuesto II.

25 La FIGURA 5 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido fosfórico del Compuesto II.

La FIGURA 6 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido fosfórico del Compuesto II.

30

La FIGURA 7 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico

del Compuesto II.

La FIGURA 8 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto II.

5

La FIGURA 9 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto II.

10 La FIGURA 10 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido hemi-sulfúrico del Compuesto II.

La FIGURA 11 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido hemi-sulfúrico del Compuesto II.

15 La FIGURA 12 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido hemi-sulfúrico del Compuesto II.

La FIGURA 13 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto II.

20

La FIGURA 14 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto II.

25 La FIGURA 15 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto II.

La FIGURA 16 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido salicílico del Compuesto II.

30 La FIGURA 17 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido salicílico del Compuesto II.

La FIGURA 18 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido salicílico del Compuesto II.

5 La FIGURA 19 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II.

La FIGURA 20 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II.

10 La FIGURA 21 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II.

La FIGURA 22 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto II.

15

La FIGURA 23 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto II.

20 La FIGURA 24 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto II.

La FIG. 25 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma II.

25 La FIG. 26 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III.

La FIG. 27 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III.

30

La FIG. 28 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del

Compuesto I, Forma III.

La FIG. 29 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV.

5

La FIG. 30 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV.

La FIG. 31 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV.

10

La FIG. 32 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V.

La FIG. 33 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V.

15

La FIG. 34 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V.

20

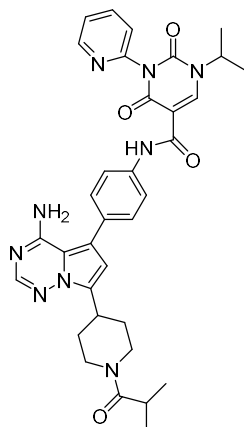
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos y sales

La presente solicitud proporciona un compuesto de la Fórmula I:

25

30



I

o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de este, que son útiles como inhibidores de TAM.

Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de maleato del compuesto de la Fórmula I, sal del maleato del Compuesto I o cualquier variación de estos).

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido maleico.

Las formas diferentes de la misma sustancia tienen propiedades de densidad diferentes, por ejemplo, con relación a la higroscopicidad, solubilidad, estabilidad y similares. Las formas con puntos de fusión altos suelen tener buena estabilidad termodinámica, lo cual es beneficioso para prolongar la vida útil de formulaciones de fármaco que contienen la forma sólida. Las formas con puntos de fusión bajos suelen ser menos termodinámicamente estables, pero son beneficiosas en tanto que

presentan mayor solubilidad en agua, lo cual se traduce en mayor biodisponibilidad del fármaco. Son convenientes las formas que son débilmente higroscópicas por su estabilidad frente al calor y la humedad, y son resistentes a la degradación durante el almacenamiento prolongado.

5

Las formas sólidas (p. ej., formas cristalinas) descritas en la presente pueden tener determinadas ventajas, por ejemplo, pueden tener propiedades convenientes, tales como la facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad durante el almacenamiento y facilidad de purificación. Además, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad.

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I que se proporciona en la presente es cristalina. Como se usa en la presente, se pretende que las expresiones “cristalino/a” o “forma cristalina” hagan referencia a una determinada configuración estructural de una sustancia cristalina. Comúnmente, distintas formas cristalinas de la misma sustancia tienen distintas estructuras cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a distintas propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, distintas configuraciones estructurales tienen distinto contenido de agua o solvente.

Es posible identificar las distintas formas de sales mediante métodos de caracterización de estado sólido tales como difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), adsorción de vapor dinámica (DVS) y similares también ayudan a identificar la forma, así como a determinar la estabilidad y el contenido de solvente/agua.

Usualmente, se considera que un patrón de XRPD de los reflejos (picos) representa una huella de una forma cristalina particular. Se conoce que las intensidades

- relativas de los picos de XRPD pueden variar ampliamente en función de, entre otros, la técnica de preparación de las muestras, la distribución de tamaño de los cristales, los diversos filtros utilizados, el procedimiento de fijación de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, pueden observarse picos nuevos o pueden desaparecer picos existentes en función del tipo de instrumento o las configuraciones. Tal como se usa en la presente, el término “pico” se refiere a un reflejo con una altura/intensidad relativa de al menos alrededor de 4 % del pico de altura/intensidad máximo. Asimismo, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores de 2 theta. Por ende, las asignaciones de los picos, tales como las informadas en la presente, pueden variar en más o menos alrededor de 0.2° (2-theta), y las expresiones “sustancialmente” y “alrededor de”, tal como se usan en el contexto de XRPD en la presente, comprenden las variaciones mencionadas anteriormente.
- De la misma manera, las lecturas de temperatura vinculadas a DSC, TGA u otros experimentos térmicos pueden variar ± 3 °C dependiendo del instrumento, las configuraciones particulares, la preparación de las muestras, etc. Por consiguiente, se entiende que cuando se informa que una forma cristalina presenta un termograma de DSC “sustancialmente” como se ilustra en cualquiera de las Figuras o la expresión “alrededor de” comprende dicha variación.

- En algunas modalidades, las sales y compuestos descritos en la presente (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I o la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I) se encuentran sustancialmente aislados. “Sustancialmente aislado/a” significa que la sal o el compuesto se encuentra al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el cual se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en las sales que se describen en la presente. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de las

sales que se describen en la presente, o sales de estas. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

La sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I se puede preparar en
5 diversas formas cristalinas que incluyen, por ejemplo, la Forma I, la Forma II, la Forma III, la Forma IV o la Forma V.

Sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I, Forma I:

En la presente, se proporcionan las modalidades (i)-(x) de una forma cristalina del
10 Compuesto de la Fórmula I, denominado Forma I, que se describe a continuación en los Ejemplos 1 y 7.

(i) En algunas modalidades la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona
15 de alrededor de 4.3°, alrededor de 8.4°, alrededor de 12.6°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 18.5°.

(ii) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se
20 seleccionan de alrededor de 4.3°, alrededor de 8.4°, alrededor de 12.6°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 18.5°.

(iii) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se
25 seleccionan de alrededor de 4.3°, alrededor de 8.4°, alrededor de 12.6°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 18.5°.

(iv) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que
30 se seleccionan de alrededor de 4.3°, alrededor de 8.4°, alrededor de 12.6°,

alrededor de 13.2°, y alrededor de 18.5°.

(v) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta:
5 alrededor de 4.3°, alrededor de 8.4°, alrededor de 12.6°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 18.5°.

(vi) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta:
10 alrededor de 4.3°, alrededor de 8.4°, y alrededor de 13.2°.

(vii) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
15

(viii) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 211 °C.

(ix) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
20

(x) En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 3.
25

Sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I, Forma II:

En la presente, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominado Forma II, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 17.

- 5 En algunas modalidades, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 23.5 ° y alrededor de 26.0 °.
- 10 En algunas modalidades, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 23.5 °, y alrededor de 26.0 °.
En algunas modalidades, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de la
15 Fórmula I tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 23.5 ° y alrededor de 26.0 °.
En algunas modalidades, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de la
Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta:
20 alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 23.5 ° y alrededor de 26.0 °.
En algunas modalidades, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de la
Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta:
alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.8 ° y alrededor de 23.5 °.
En algunas modalidades, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de la
25 Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

Sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I, Forma III:

En la presente, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominado Forma III, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 18.

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.7 °, alrededor de 12.1 °, alrededor de 18.9 ° y alrededor de 20.6 °.

5

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.7 °, alrededor de 12.1 °, alrededor de 18.9 ° y alrededor de 20.6 °.

10

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.7 °, alrededor de 12.1 °, alrededor de 18.9 ° y alrededor de 20.6 °.

15

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.7 °, alrededor de 12.1 °, alrededor de 18.9 ° y alrededor de 20.6 °.

20

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: 3.8 °, alrededor de 7.7 °, alrededor de 12.1 °, alrededor de 18.9 ° y alrededor de 20.6 °.

25

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 3.8 °, alrededor de 7.7 °, alrededor de 12.1 ° y alrededor de 18.9 °.

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 26.

30

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con picos endotérmico de alrededor de 165.4 °C y alrededor de 195.4 °C. En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con un

5 pico endotérmico de alrededor de 165.4 °C. En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 195.4 °C.

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la

10 Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 27.

En algunas modalidades, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la

15 Figura 28.

Sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I, Forma IV:

En la presente, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominado Forma IV, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 19.

20

En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 3.9 °, alrededor de 4.6 °, alrededor de 7.8°, alrededor de 9.1 ° y alrededor de 22.8 °.

25

En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.9°, alrededor de 4.6 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 9.1° y alrededor de 22.8 °.

30

En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.9 °, alrededor de 4.6 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 9.1 ° y alrededor de 22.8 °.

- 5 En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 3.9 °, alrededor de 4.6 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 9.1 ° y alrededor de 22.8 °.
- 10 En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 3.9 °, alrededor de 4.6 °, alrededor de 7.8 °, alrededor de 9.1 ° y alrededor de 22.8 °.
- 15 En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 3.9 °, alrededor de 4.6 °, alrededor de 7.8 ° y alrededor de 9.1 °.

- En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la
- 20 Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

- En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con picos endotérmico de alrededor de 152.1 °C y 202.6 °C. En algunas modalidades, la Forma IV de la
- 25 maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 152.1 °C. En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 202.6 °C.

En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 30.

- 5 En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 31.

Sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I, Forma V:

- 10 En la presente, se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominado Forma V, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 20.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se
15 selecciona de alrededor de 4.1 °, alrededor de 8.3 °, alrededor de 8.8 °, alrededor de 18.0 ° y alrededor de 27.3 °.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se
20 seleccionan de alrededor de 4.1 °, alrededor de 8.3 °, alrededor de 8.8 °, alrededor de 18.0 ° y alrededor de 27.3 °.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se
25 seleccionan de alrededor de 4.1 °, alrededor de 8.3 °, alrededor de 8.8 °, alrededor de 18.0 ° y alrededor de 27.3 °.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se
30 seleccionan de alrededor de 4.1 °, alrededor de 8.3 °, alrededor de 8.8 °, alrededor de 18.0° y alrededor de 27.3 °.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 4.1 °, alrededor de 8.3 °, alrededor de 8.8 °, alrededor de 18.0 ° y
5 alrededor de 27.3 °.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 4.1 °, alrededor de 8.3 °, alrededor de 8.8 ° y alrededor de 27.3°.

10

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 32.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la
15 Fórmula I tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 200.1 °C.

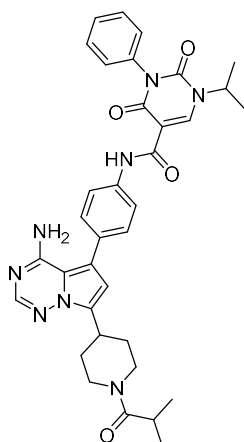
En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la
20 Figura 33.

En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la
Figura 34.

25

La presente solicitud también proporciona sales de un compuesto de la Fórmula II:

30



II,

o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de este, que son útiles como inhibidores de TAM.

- 15 Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente solicitud proporciona una sal que se selecciona de:

Sal de ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

Sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

Sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida;

30 Sal de ácido clorhídrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxamida;

Sal de ácido salicílico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

5 carboxamida;

Sal de ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida; y

10

Sal de ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida,

15 y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estas.

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de fosfato del compuesto de la Fórmula II, sal de fosfato del Compuesto II, o cualquier variación de estos).

20

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido fosfórico.

25

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II es cristalina.

30

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II se

encuentra sustancialmente aislada.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de
5 alrededor de 5.3°, alrededor de 9.1°, alrededor de 14.9°, alrededor de 15.8°, y alrededor de 19.3°. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.3°, alrededor de 9.1°, alrededor de 14.9°, alrededor de 15.8°, y alrededor de 19.3°. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del
10 compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.3°, alrededor de 9.1°, alrededor de 14.9°, alrededor de 15.8°, y alrededor de 19.3°. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.3°, alrededor de 9.1°,
15 alrededor de 14.9°, alrededor de 15.8°, y alrededor de 19.3°. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: 5.3°, alrededor de 9.1°, alrededor de 14.9°, alrededor de 15.8°, y alrededor de 19.3°.

20 En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 257.2 °C. En
25 algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 5. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

30 En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-

isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de maleato del compuesto de la Fórmula II, sal del maleato del Compuesto II o cualquier variación de estos).

- 5 En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido maleico.
- 10 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II es cristalina.
En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II se encuentra sustancialmente aislada.
- 15 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 4.5°, alrededor de 6.5°, alrededor de 14.1°, alrededor de 24.0°, y alrededor de 28.2°. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 4.5°, alrededor de 6.5°, alrededor de 14.1°, alrededor de 24.0°, y alrededor de 28.2°. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 4.5°, alrededor de 6.5°, alrededor de 14.1°, alrededor de 24.0°, y alrededor de 28.2°. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 4.5°, alrededor de 6.5°, alrededor de 14.1°, alrededor de 24.0°, y alrededor de 28.2°. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 4.5°, alrededor de 6.5°, alrededor de 14.1°, alrededor de 24.0°, y alrededor de 28.2°.
- 20
- 25
- 30

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

5 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 194.8 °C y/o alrededor de 239.7 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 8. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se
10 muestra en la Figura 9.

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la
15 que también se hace referencia en la presente como sal de hemi-sulfato del compuesto de la Fórmula II, sal de hemi-sulfato del Compuesto II, o cualquier variación de estos).

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:0.5 (es decir, 2:1)
20 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido sulfúrico.

En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula
25 II es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II se encuentra sustancialmente aislada.

30 En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de

alrededor de 5.3°, alrededor de 8.5°, alrededor de 15.3°, alrededor de 20.1°, y alrededor de 24.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.3°, alrededor de 8.5°, alrededor de 15.3°, alrededor de 20.1°, y alrededor de 24.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.3°, alrededor de 8.5°, alrededor de 15.3°, alrededor de 20.1°, y alrededor de 24.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.3°, alrededor de 8.5°, alrededor de 15.3°, alrededor de 20.1°, y alrededor de 24.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 5.3°, alrededor de 8.5°, alrededor de 15.3°, alrededor de 20.1°, y alrededor de 24.9°.

En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 289.4 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 11. En algunas modalidades, la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido clorhídrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de clorhidrato del compuesto de

la Fórmula II, sal de clorhidrato del Compuesto II, o cualquier variación de estos).

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido clorhídrico.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II es cristalina.

10

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II se encuentra sustancialmente aislada.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 6.5°, alrededor de 9.7°, alrededor de 14.9°, alrededor de 21.5°, y alrededor de 23.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 6.5°, alrededor de 9.7°, alrededor de 14.9°, alrededor de 21.5°, y alrededor de 23.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 6.5°, alrededor de 9.7°, alrededor de 14.9°, alrededor de 21.5°, y alrededor de 23.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 6.5°, alrededor de 9.7°, alrededor de 14.9°, alrededor de 21.5°, y alrededor de 23.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 6.5°, alrededor de 9.7°, alrededor de 14.9°, alrededor de 21.5°, y alrededor de 23.9°.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 190 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 14. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido salicílico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de salicilato del compuesto de la Fórmula II, sal de salicilato del Compuesto II, o cualquier variación de estos).

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido salicílico.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II se encuentra sustancialmente aislada.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 7.3°, alrededor de 14.4°, alrededor de 15.7°, alrededor de 19.9°, y alrededor de 21.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto

de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 7.3°, alrededor de 14.4°, alrededor de 15.7°, alrededor de 19.9°, y alrededor de 21.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 7.3°, alrededor de 14.4°, alrededor de 15.7°, alrededor de 19.9°, y alrededor de 21.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 7.3°, alrededor de 14.4°, alrededor de 15.7°, alrededor de 19.9°, y alrededor de 21.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 7.3°, alrededor de 14.4°, alrededor de 15.7°, alrededor de 19.9°, y alrededor de 21.9°.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 16.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 181.7 °C, alrededor de 224.9 °C, y/o 264.5 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 17. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de mesilato del compuesto de la Fórmula II, sal de mesilato del Compuesto II, o cualquier variación de estos).

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido metanosulfónico.

5

En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la
10 Fórmula II se encuentra sustancialmente aislada.

En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 5.0°, alrededor de 8.2°, alrededor de 13.2°, y alrededor
15 de 16.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 5.0°, alrededor de 8.2°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 16.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se
20 seleccionan de alrededor de 5.0°, alrededor de 8.2°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 16.9°. En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 5.0°, alrededor de 8.2°, alrededor de 13.2°, y alrededor de 16.9°.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la
30 Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 174.8 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto

de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 20. En algunas modalidades, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

5

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona sal de ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (a la que también se hace referencia en la presente como sal de esilato del compuesto de la Fórmula II, sal de esilato del Compuesto II, o cualquier variación de estos).

10

En algunas modalidades, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido etanosulfónico.

15

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II se encuentra sustancialmente aislada.

20

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, que se selecciona de alrededor de 4.9°, alrededor de 7.6°, alrededor de 15.4°, alrededor de 16.8°, y alrededor de 17.5°. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 4.9°, alrededor de 7.6°, alrededor de 15.4°, alrededor de 16.8°, y alrededor de 17.5°. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 4.9°, alrededor

25

30

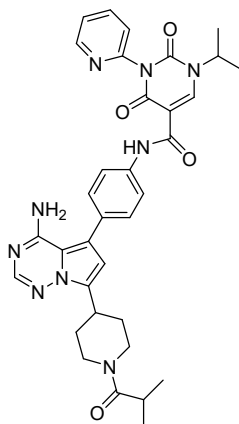
de 7.6°, alrededor de 15.4°, alrededor de 16.8°, y alrededor de 17.5°. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de alrededor de 4.9°, alrededor de 7.6°, alrededor de 15.4°, alrededor de 16.8°, y
5 alrededor de 17.5°. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: alrededor de 4.9°, alrededor de 7.6°, alrededor de 15.4°, alrededor de 16.8°, y alrededor de 17.5°. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en
10 términos de 2-theta: alrededor de 4.9°, alrededor de 7.6°, alrededor de 15.4°, y alrededor de 17.5°.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC con un pico endotérmico de alrededor de 187.7 °C. En algunas modalidades, la sal de esilato del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 23. En
20 algunas modalidades, la sal de esilato del compuesto de la Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 24.

Procesos

La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una sal de la
25 Fórmula I:



I.

Por consiguiente, en la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I con ácido maleico para formar dicha sal. Un proceso para preparar la sal de ácido maleico de un compuesto de la Fórmula I se muestra en el Esquema 1 y se describe en el Ejemplo 1.

En algunas modalidades, se usa alrededor de 1 equivalente de ácido maleico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula I.

En algunas modalidades, dicha reacción del compuesto de la Fórmula I y ácido maleico se realiza en presencia de un componente solvente.

En algunas modalidades, dicho componente solvente comprende metanol.

En algunas modalidades, dicho componente solvente comprende diclorometano.

En algunas modalidades, dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano.

En algunas modalidades, el proceso comprende además retirar una parte sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

- 5 En algunas modalidades, el proceso comprende además retirar una parte sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

En algunas modalidades, dicho proceso comprende además, antes de dicha reacción, formar una solución del compuesto de la Fórmula I en un componente
10 solvente.

En una modalidad adicional, la solución se forma al calentar una suspensión del compuesto de la Fórmula I en el componente solvente a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C.

15

En una modalidad adicional, dicho proceso comprende además agitar dicha solución; y filtrar dicha solución para formar un filtrado antes de dicha reacción del compuesto de la Fórmula I con ácido maleico.

- 20 En una modalidad adicional, dicho proceso comprende además agregar carbono activado y gel de sílice a la solución después de dicha etapa de calentar dicha suspensión a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C para formar una solución y antes de dicha etapa de agitar dicha solución.

- 25 En algunas modalidades, el proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida comprende:

agregar el compuesto de la Fórmula I a un componente solvente a temperatura
30 ambiente para formar una suspensión;

calentar dicha suspensión a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C para formar una solución;

agitar dicha solución;

5

filtrar dicha solución para producir un filtrado;

agregar ácido maleico a dicho filtrado; y

10 retirar el solvente de dicho filtrado para precipitar dicha sal.

En algunas modalidades, dicho componente solvente comprende metanol.

En algunas modalidades, dicho componente solvente comprende diclorometano.

15

En algunas modalidades, dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano.

20 En algunas modalidades, dicho proceso comprende además agregar carbono activado a la solución después de dicha etapa de calentar dicha suspensión a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C para formar una solución y antes de dicha etapa de agitar dicha solución.

25 En algunas modalidades, dicho proceso comprende además agregar gel de sílice a la solución después de dicha etapa de calentar dicha suspensión a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C para formar una solución y antes de dicha etapa de agitar dicha solución.

30 En algunas modalidades, dicho proceso comprende además agregar carbono activado y gel de sílice a la solución después de dicha etapa de calentar dicha suspensión a una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C para

formar una solución y antes de dicha etapa de agitar dicha solución.

En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida de la Forma II que comprende evaporar una solución saturada de la sal de ácido maleico del Compuesto I en cloroformo a 25 ± 1 °C. Un proceso para preparar la Forma II la sal de ácido maleico de un compuesto de la Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.

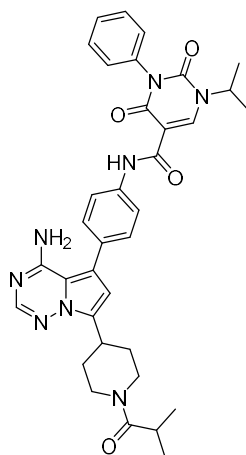
En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida de la Forma III que comprende evaporar una solución saturada de la sal de ácido maleico del Compuesto I en 1,4 dioxano a 25 ± 1 °C. Un proceso para preparar la Forma III la sal de ácido maleico de un compuesto de la Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.

En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida de la Forma IV que comprende evaporar una solución saturada de la sal de ácido maleico del Compuesto I en n-BuOH a 50 ± 1 °C. Un proceso para preparar la Forma IV la sal de ácido maleico de un compuesto de la Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.

En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida de la Forma V que comprende agregar una solución saturada de la sal de ácido maleico del Compuesto I en diclorometano a heptano y agitar. Un proceso para preparar la

Forma V de la sal de ácido maleico de un compuesto de la Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.

La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una sal de la
5 Fórmula II:



II.

Por consiguiente, en la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto
20 de la Fórmula II con ácido sulfúrico para formar dicha sal. Los procesos para preparar la sal de ácido hemi-sulfúrico de un compuesto de la Fórmula II se encuentran en el Ejemplo 2 y en el Ejemplo 8, Tabla 2.

En algunas modalidades, se usa alrededor de 0.6 equivalentes de ácido sulfúrico en
25 función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

En algunas modalidades, el proceso comprende:

agregar el compuesto de la Fórmula II a una forma de componente solvente de una
30 solución;

agregar ácido sulfúrico a dicha solución a temperatura ambiente;

concentrar la solución para formar una suspensión;

- 5 agitar la suspensión a una temperatura de alrededor de 60 °C a alrededor de 70 °C;
y

enfriar la suspensión a una temperatura de alrededor de 15 °C a alrededor de 25 °C
precipitar dicha sal.

10

En algunas modalidades, el componente solvente comprende metanol.

En algunas modalidades, el componente solvente comprende diclorometano.

- 15 En algunas modalidades, el componente solvente comprende metanol y
diclorometano.

En algunas modalidades, el ácido sulfúrico es alrededor de 1 M en agua.

- 20 En algunas modalidades, el proceso comprende además preparar sal de ácido
sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-
il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida. Un
proceso para preparar la sal de ácido sulfúrico de un compuesto de la Fórmula II se
muestra en el Esquema 2 y se describe en el Ejemplo 2.

25

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal que es sal de ácido
sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-
il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

- comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con alrededor de 1
30 equivalente de ácido sulfúrico en función de 1 equivalente del compuesto de la
Fórmula II.

En algunas modalidades, el proceso para preparar sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida comprende:

5

agregar el compuesto de la Fórmula II a un primer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución;

10

calentar la solución hasta una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 60 °C;

agregar ácido sulfúrico a dicha solución; y

retirar el solvente para precipitar la sal de ácido sulfúrico.

15

En algunas modalidades, el primer solvente comprende metanol.

En algunas modalidades, el ácido sulfúrico se agrega como una solución en agua.

20

En algunas modalidades, los procesos anteriores para preparar sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida comprenden las etapas de:

25

agregar la sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida a un segundo componente solvente para formar una suspensión;

30

calentar la suspensión hasta una temperatura de alrededor de 30 °C a alrededor de 40 °C;

agitar la suspensión; y

recoger la sal de ácido hemi-sulfúrico resultante.

5

En algunas modalidades, el segundo componente solvente comprende agua.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una forma amorfa de sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida. Un proceso para preparar la forma amorfa de sal de ácido hemi-sulfúrico de un compuesto de la Fórmula II se muestra en el Esquema 1 y se describe en el Ejemplo 2.

15 En algunas modalidades, preparar una forma amorfa de sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida comprende las etapas de:

20 agregar la sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida a un tercer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución;

25 filtrar la solución;

concentrar el filtrado; y

30 secar el sólido resultante, lo que da como resultado la sal de ácido hemi-sulfúrico amorfa.

En algunas modalidades, el tercer componente solvente comprende acetona y metanol.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con ácido fosfórico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido fosfórico de un compuesto de la Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas modalidades, se usa alrededor de 1.2 equivalentes de ácido fosfórico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con ácido maleico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido maleico de un compuesto de la Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas modalidades, se usa alrededor de 1.5 equivalentes de ácido maleico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido clorhídrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con ácido clorhídrico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido clorhídrico de un compuesto de la Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas modalidades, se usa alrededor de 1.2 equivalentes de ácido clorhídrico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido

salicílico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con ácido salicílico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido salicílico de un compuesto de la Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas modalidades, se usa alrededor de 1.2 equivalentes de ácido salicílico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con ácido metanosulfónico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido metanosulfónico de un compuesto de la Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas modalidades, se usa alrededor de 1 equivalente de ácido metanosulfónico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con ácido etanosulfónico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido etanosulfónico de un compuesto de la Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas modalidades, se usa alrededor de 1 equivalente de ácido etanosulfónico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

Se observa que determinadas características de la descripción que se describen, por motivos de claridad, en el contexto de modalidades independientes, también pueden proporcionarse de forma combinada en una sola modalidad (si bien se pretende que las modalidades se combinen como si se escribieran de forma múltiple y dependiente). Por el contrario, diversas características de la descripción que, por

motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también pueden proporcionarse de forma independiente o en cualquier subcombinación adecuada.

- 5 Los compuestos y las sales de la descripción también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o en los compuestos o las sales finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero números de masa diferentes. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

10

En algunas modalidades, los compuestos o las sales pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden encontrarse aislados.

- 15 En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente, o sus sales (por ejemplo, la sal de ácido maleico del compuesto de la Fórmula I o la sal de ácido hemi-sulfúrico del compuesto de la Fórmula II), se encuentran sustancialmente aislados.

- 20 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa en la presente para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de forma
25 proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

- Tal como se observará, los compuestos proporcionados en la presente, incluidas sus sales, pueden prepararse mediante el uso de técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías
30 de síntesis posibles. Los procesos descritos en la presente pueden monitorearse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la

formación del producto puede monitorearse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja o espectrofotometría (por ejemplo, visible por UV); o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o
5 cromatografía de capa fina (TLC) u otras técnicas relacionadas.

Como se usa en la presente, la expresión, “hacer reaccionar” se usa como se conoce en la técnica y generalmente se refiere a unir reactivos químicos de una manera que permita su interacción a nivel molecular para lograr una transformación
10 química o física. En algunas modalidades, la reacción implica dos reactivos, en donde uno o más equivalentes del segundo reactivo se usan con respecto al primer reactivo. Las etapas de reacción de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo durante un tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el producto identificado.

15

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que un experto en la técnica de síntesis orgánica puede seleccionar. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o los productos para las
20 temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Según la etapa de reacción particular, es posible seleccionar solventes adecuados (o mezclas de estos) para
25 una etapa de reacción particular.

Los solventes adecuados pueden incluir solventes halogenados tales como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano,
30 tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano,

hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, mezclas de estos y similares.

5 Los solventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, dietil éter, etilenglicol dimetiléter, etilenglicol dietiléter, dietilenglicol dimetiléter, dietilenglicol dietiléter, trietilenglicol dimetiléter, anisol, éter terc-butílico de metilo, mezclas de estos y similares.

10 Los solventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y no taxativo, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, i-butil alcohol, t-butil alcohol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3-pentanol, neo-pentil alcohol, t-pentil alcohol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, benzil alcohol, fenol o glicerol.

15

Los solventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo no taxativo, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-
20 metilformamida, acetonitrilo, dimetil sulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenceno o hexametilfosforamida.

25 Los solventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

30 Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo a temperaturas adecuadas que pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica. Las temperaturas de reacción, por ejemplo, dependerán de los puntos de

ebullición y fusión de los reactivos y el solvente, si están presentes; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, es posible que sea necesario que las reacciones vigorosamente exotérmicas se lleven a cabo a temperaturas reducidas) y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta puede necesitar temperaturas elevadas).

Las expresiones “temperatura ambiente” o “ta”, como se usan en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en el cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevar a cabo al aire o en una atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden llevarse a cabo mediante el uso de técnicas sintéticas sensibles al aire conocidas por los expertos en la técnica.

Métodos de uso

Las sales de la presente descripción (por ejemplo, las sales de los compuestos de las Fórmulas I y II) pueden modular o inhibir la actividad de las cinasas TAM. Por ejemplo, los compuestos de la descripción pueden usarse para inhibir la actividad de una cinasa TAM en una célula o en un individuo o paciente que necesita la inhibición de las cinasas mediante la administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de la descripción a la célula, el individuo o el paciente.

En algunas modalidades, las sales de la descripción son selectivas de las cinasas TAM con respecto a una o más de las demás cinasas. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción son selectivos de las cinasas TAM con respecto a las demás cinasas. En algunas modalidades, la selectividad es 2 veces o más, 3 veces o más, 5 veces o más, 10 veces o más, 25 veces o más, 50 veces o más o 100

veces o más.

Las sales de la descripción pueden inhibir una o más de AXL, MER y TYRO3. En algunas modalidades, las sales son selectivas de una cinasa TAM con respecto a otra. “Selectivo/a” significa que el compuesto se une o inhibe una cinasa TAM con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una enzima de referencia, tal como otra cinasa TAM. Por ejemplo, las sales pueden ser selectivas de AXL con respecto a MER y TYRO3, selectivas de MER con respecto a AXL y TYRO3 o selectivas de AXL y MER con respecto a TYRO3. En algunas modalidades, las sales inhiben todos los miembros de la familia TAM (por ejemplo, AXL, MER y TYRO3). En algunas modalidades, las sales pueden ser selectivas de AXL y MER con respecto a TYRO3 y otras cinasas. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un método para inhibir las cinasas AXL y MER, el que comprende poner en contacto las cinasas AXL y MER con una sal que se proporciona en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Como inhibidores de cinasas TAM, los compuestos de la descripción son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de las cinasas TAM. Las sales de los compuestos (de las Fórmulas I y II) que inhiben las cinasas TAM serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente mediante la inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que las sales serán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutaciones de activación del receptor de tirosina cinasa o regulación por aumento del receptor de tirosina cinasa pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores.

En determinadas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por cinasas TAM en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrarle a dicho paciente una sal que se proporciona en la presente (por ejemplo, sales de los compuestos de las Fórmulas I y II) o una composición farmacéuticamente aceptable de esta.

Por ejemplo, las sales de la descripción son útiles en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de cáncer incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ano, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello

5 (por ejemplo, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios, y boca), cáncer de riñón, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, carcinoma parvicelular y no parvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma

10 pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de vesícula, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático exócrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel), y cáncer de cerebro (por ejemplo,

15 astrocitoma, meduloblastoma, ependioma, tumores neuro-ectodérmicos, tumores pineales).

Otros cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la descripción incluyen cáncer de huesos, cánceres intraoculares, cánceres ginecológicos, cáncer del

20 sistema endócrino, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de la glándula pituitaria, cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cánceres inducidos por el entorno que incluyen los inducidos por asbestos.

25 Los ejemplos adicionales de cáncer incluyen neoplasias malignas hematopoyéticas tales como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de linfocitos T de adulto, linfoma de linfocitos B, linfoma cutáneo de linfocitos T, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas (por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial

30 y mielofibrosis primaria), macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas

relacionados con SIDA y linfoma de Burkitt.

Otros cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la descripción incluyen tumores de ojo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma y osteosarcoma.

Las sales de la descripción también pueden ser útiles para la inhibición de metástasis tumorales.

- 10 En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.
- 15 Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de microcítico (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma de linfocitos B grandes difusos (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), l de zona marginal (MZL),
20 linfoma no Hodgkin (lo que incluye NHL recidivante o refractario), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome mielodisplásico (MDS), linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (T-ALL), mieloma múltiple, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de linfocitos T
25 periférico, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénica crónica y linfoma de Burkitt.

Los ejemplos de sarcomas incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico, carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma), cáncer colorrectal y cáncer del ducto biliar.

Los ejemplos de cánceres del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], carcinoma de células renales), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, carcinoma urotelial), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y de testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma).

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

Los ejemplos de cánceres óseos incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes cordoma, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma,

osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

Los cánceres del sistema nervioso incluyen cánceres del cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de las meninges
5 (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebrales (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma, enfermedad de Lhermitte-Duclos, neoplasma del sistema
10 nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC y tumor del eje espinal.

Los ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen cánceres de útero (carcinoma de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma
15 mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de falopio
20 (carcinoma).

Los ejemplos de cánceres de piel incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.
25

Los ejemplos de cánceres de cabeza y cuello incluyen, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, osteosarcoma, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cánceres nasal y paranasal, cánceres de tiroides y paratiroides.
30

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar

un carcinoma hepatocelular en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrarle a dicho paciente una sal del compuesto de la Fórmula I o una sal del compuesto de la Fórmula II, o una composición que comprende una sal del compuesto de la Fórmula I o una sal del compuesto de la Fórmula II.

5

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar un rhabdomyosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de mama o cáncer de cabeza o cuello en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrarle a dicho paciente una sal del compuesto de la Fórmula I o una sal del compuesto de la Fórmula II, o una composición que comprende una sal del compuesto de la Fórmula I o una sal del compuesto de la Fórmula II.

10

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer, en donde el cáncer se selecciona de cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, melanoma, mesotelioma, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer testicular, cáncer de tiroides, carcinoma de células escamosas, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de útero, y rabdosarcoma.

15

El direccionamiento del receptor de tirosina cinasa TAM puede proporcionar un enfoque terapéutico para tratar enfermedades virales (T Shibata, et ál. *The Journal of Immunology*, 2014, 192, 3569-3581). La presente descripción proporciona un método para tratar infecciones tales como infecciones virales. El método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del compuesto de la Fórmula I o una sal del compuesto de la Fórmula II, o una composición que comprende una sal del compuesto de la Fórmula I o una sal del compuesto de la Fórmula II.

20

25

Los ejemplos de virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, virus de inmunodeficiencia humano, papilomavirus humano, influenza, virus de la hepatitis A,

30

B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo y grave, virus del ébola, virus de Marburgo y virus del sarampión. En algunas modalidades, los virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus (por ejemplo: Nilo Occidental, dengue, encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre amarilla, Zika), echovirus, rinovirus, virus de Coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, papilomavirus, virus *molluscum*, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de encefalitis arboviral.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la formación de trombos (J.M.E.M. Cosemans et ál. *J. of Thrombosis and Haemostasis* 2010, 8, 1797-1808 y A. Angelillo-Scherrer et ál. *J. Clin. Invest.* 2008, 118, 583-596).

Terapias de combinación

Pueden usarse uno o más agentes o métodos de tratamiento farmacéuticos adicionales, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer, inmunoestimuladores, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia de citocina (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.), y/o inhibidores de tirosina cinasa, en combinación con los compuestos de la Fórmula (I) o un compuesto tal como se describe en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a TAM. Los agentes pueden combinarse con las sales de la presente (por ejemplo, sales de los compuestos de las Fórmulas I y II) en una forma de dosificación unitaria, o los agentes pueden administrarse de manera simultánea o secuencial como formas de dosificación individuales.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso junto con las sales de la presente descripción pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa y otros agentes antivirales.

5

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emitricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citidena), DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano) y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados comunes incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa comunes

10 adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto Yissum n.º 11607.

20 Los agentes adecuados para su uso en combinación con las sales de la presente solicitud para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias de cáncer, inmunoterapias o terapia de radiación dirigidas. Las sales de esta descripción pueden ser eficaces en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Los ejemplos adecuados son

25 agentes antiestrógeno que incluyen de modo no taxativo tamoxifeno y toremifeneo, inhibidores de aromatasa que incluyen de modo no taxativo letrozol, anastrozol, y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, acetato de megastrol), y antagonistas del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant). Los agentes antihormonales adecuados para el tratamiento del

30 cáncer de próstata y otros cánceres también se pueden combinar con compuestos de la presente descripción. Estos incluyen antiandrógenos que incluyen, de modo no

taxativo, flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina, e histrelina, antagonistas de LHRH (por ejemplo, degarelix), bloqueadores del receptor de andrógeno (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógeno (por ejemplo, abiraterona).

Las sales de la presente descripción pueden combinarse con otros agentes o en secuencia con ellos contra receptores cinasas de membrana especialmente para pacientes que han desarrollado resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida.

Estos agentes terapéuticos incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit o Flt-3 y contra cinasas de proteína de fusión asociadas al cáncer tales como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, de modo no taxativo, dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, de modo no taxativo, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met se pueden usar en combinación con inhibidores de TAM. Estos incluyen onartumzumab, tivantinib, y INC-280. Los agentes contra los FGFR incluyen, de modo no taxativo, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493 y Debio1347. Los agentes contra Trks incluyen, de modo no taxativo, LOXO-101 y RXDX-101. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib, y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

Los inhibidores de angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores de TAM. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de cinasa o VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de cinasas VEGFR y otros inhibidores anti-angiogénesis incluyen de modo no taxativo sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, y vandetanib.

La activación de vías de señalización intracelular es frecuente en el cáncer, y se han combinado agentes dirigidos a los componentes de estas vías con agentes dirigidos al receptor para potenciar la eficacia y reducir la resistencia. Los ejemplos de agentes que se pueden combinar con compuestos de la presente descripción incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT, inhibidores de cinasas Pim e inhibidores de las chaperonas de proteínas y evolución del ciclo celular.

Los agentes contra la cinasa PI3 incluyen de modo no taxativo pilaralisib, idelalisib, buparlisib e IPI-549. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es selectivo para PI3K alfa, PI3K beta, PI3K gamma o PI3K delta. Inhibidores de mTOR tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus, y everolimus se pueden combinar con inhibidores de cinasas TAM. Otros ejemplos adecuados incluyen, de modo no taxativo, vemurafenib y dabrafenib (inhibidores Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores MEK). Inhibidores de uno o más JAK (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimycin), cinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), PARP (por ejemplo, olaparib), y proteasomas (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib) también se pueden combinar con compuestos de la presente descripción. En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 con respecto a JAK2 y JAK3. Los agentes contra las cinasas Pim incluyen, de modo no taxativo, LGH447, INCB053914 y SGI-1776.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con las sales de la presente descripción incluyen combinaciones de quimioterapia tales como dobletes a base de platino usados en cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (cisplatino o carboplatino más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; cisplatino o carboplatino más pemetrexed) o gemcitabina más partículas unidas a paclitaxel (Abraxane®).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (los que incluyen, de modo no taxativo,

mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tal como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con las sales de la presente descripción incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; el “régimen Dartmouth” que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina, y DTIC; o temozolomida. Los compuestos que se proporcionan en la presente también pueden combinarse con agentes inmunoterapéuticos que incluyen citocinas, tales como interferón alfa, interleucina 2 e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer adecuados incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (que incluyen, de modo no taxativo, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer adecuados incluyen, por ejemplo, determinados productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol,

capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

También son adecuados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibición del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

- 5 Otros agentes contra el cáncer incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos de células coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos de citocinas (IL-10, TGF- β , etc.)

- 15 Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de CSF1R (PLX3397, LY3022855, etc.) y anticuerpos de CSF1R (IMC-CS4, RG7155, etc.).

- 20 Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de BET (INCB054329, OTX015, CPI-0610, etc.), inhibidores de LSD1 (GSK2979552, INCB059872, etc.), inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat, etc.), inhibidores de metiltransferasa de ADN (azacitidina y decitabina) y otros moduladores epigenéticos.

Otros agentes contra el cáncer incluyen el inhibidor de Bcl2, ABT-199, y otros inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2.

- 25 Otros agentes contra el cáncer incluyen el inhibidor del receptor de cinasa TGF beta, tal como LY2157299.

Otros agentes contra el cáncer incluyen el inhibidor de BTK, tal como ibrutinib.

- 30 Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de la vía de beta catenina, inhibidores de la vía de Notch e inhibidores de la vía de *hedgehog*.

Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de cinasas asociados al trastorno de proliferación celular. Estas cinasas incluyen, de modo no taxativo, Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, cinasas del receptor de efrina, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk y SGK.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen los que bloquean la migración celular inmunitaria tales como agonistas de receptores de quimiocina, que incluyen CCR2 y CCR4.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen los que aumentan el sistema inmunitario tales como adyuvantes o la transferencia adoptiva de linfocitos T. Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

Se pueden usar uno o más inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario adicionales en combinación con una sal tal como se describió en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a TAM. Los ejemplos de inhibidores de puntos de control inmunitario incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitario, tales como CD20, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula de puntos de control inmunitario es una molécula de puntos de control estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula de puntos de control inmunitario es una molécula de puntos de control inhibidor seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, las sales que se proporcionan en la presente pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160,

inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control del sistema inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab o PDR001. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A (atezolizumab) o MEDI4736 (durvalumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control de inmunidad es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control del sistema inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR.

En, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN01876 o MK-1248.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control del sistema inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es
5 MEDI0562, INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 o LAG525. En algunas modalidades, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

10 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de CD20, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

Las sales de la presente descripción pueden usarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios de los anticuerpos
15 biespecíficos se dirige al receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF β .

Las sales de la presente descripción pueden usarse junto con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer. En algunas modalidades, el
20 agente es un agente alquilante, un inhibidor de proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas modalidades, el inhibidor de proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas modalidades, el agente inmunomodulador es
25 lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Las sales de la presente descripción pueden combinarse con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidrato), células, y
30 células transfectadas con genes que codifican citocinas que estimulan el sistema inmunitario. Los ejemplos no taxativos de vacunas contra tumores que pueden

usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa o células tumorales transfectadas para expresar la citosina GM-CSF.

- 5 Las sales de la presente descripción pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas contra tumores incluyen las proteínas de virus involucrados en cánceres humanos, tales como los virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés),
- 10 los virus de la hepatitis (HBV y HCV) y el virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, las sales de la presente descripción pueden usarse junto con antígenos específicos de tumores, tales como las proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas modalidades, las sales de la presente descripción pueden combinarse con la
- 15 inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

- Las sales de la presente descripción pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor alfa de Fc o gamma de Fc para células tumorales. Las sales de la presente
- 20 descripción también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmunitaria del hospedador.

- Las sales de la presente descripción pueden usarse en combinación con inhibidores de arginasa, por ejemplo, CB-1158.

25

Las sales de la presente descripción pueden usarse junto con uno o más inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario. En algunas modalidades, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat y NGL919.

30

Las sales de la presente descripción pueden usarse junto con un trasplante de

médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

5 Las sales de la presente descripción pueden usarse como anticoagulante como agente único o en combinación con otros anticoagulantes que incluyen, de modo no taxativo, apixabán, dabigatrán, edoxabán, fondaparinux, heparina, rivaroxabán y warfarina.

10 Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya descripción se incorpora a la presente mediante referencia
15 como si se estableciera en su totalidad.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, las sales que se proporcionan en la presente pueden administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas que
20 hacen referencia a una combinación de un compuesto que se proporciona en la presente o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una forma conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse mediante una variedad de vías, dependiendo de si se busca un tratamiento sistémico o local y del
25 área a tratar. La administración puede ser tópica (lo que incluye oftálmica y a membranas mucosas, así como la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir la
30 administración tópica (gotas), subconjuntiva, inyección o introducción periocular o intravítrea, mediante catéter de balón o implantes oftálmicos colocados

quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis de bolo única, o
5 puede ser, por ejemplo, mediante bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores, bases acuosas, en polvo o en aceite, espesantes y similares farmacéuticos convencionales, pueden ser necesarios
10 o convenientes.

La solicitud incluye también composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, una o más de las sales que se proporcionan en la presente (por ejemplo, sales de los compuestos de la Fórmulas I y II) en combinación con uno o
15 más portadores farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la presente descripción, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho portador, por ejemplo, en forma de cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa
20 como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y
25 blandas, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles envasados.

Al preparar una formulación, el compuesto activo (o las formas de sal de la descripción) se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es
30 sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula menor que 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, se puede

ajustar el tamaño de partícula mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la presente descripción pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

15

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 100 mg, más comúnmente alrededor de 10 a alrededor de 30 mg del ingrediente activo. La expresión “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

20

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinado normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

30

Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente descripción. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme a través de toda la composición de modo que se pueda subdividir fácilmente la composición en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego, esta preformulación sólida se subdivide en formas unitarias de dosificación del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0.1 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente descripción.

Los comprimidos o las píldoras de la presente descripción pueden estar recubiertos o estar compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que logre la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último se encuentra en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa gastrorresistente que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que se retrase la liberación. Es posible usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las sales y las composiciones de la presente descripción para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para el efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizador o puede acoplarse el dispositivo nebulizador a una cubierta protectora de una máscara facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en forma de soluciones, suspensiones o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal mediante dispositivos que administran la formulación de manera adecuada.

La cantidad de sales (por ejemplo, sales de los compuestos de las Fórmulas I y II) o composición administrada al paciente variará dependiendo de qué se está administrando, el propósito de la administración, por ejemplo, profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las cantidades eficaces dependerán del estado de la enfermedad que esté siendo tratada, así como la opinión del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

25

Las composiciones administradas a un paciente pueden encontrarse en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse en condiciones estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal como están o liofilizarse, en donde la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del

30

compuesto, en general, estará entre 3 y 11, más preferentemente, de 5 a 9 y, más preferentemente, de 7 a 8. Se comprenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes mencionados anteriormente producirá la formación de sales farmacéuticas.

5

La dosificación terapéutica de un compuesto o sal de la presente descripción puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y la opinión del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto o una sal que se proporciona en la presente en una composición farmacéutica puede variar en función de una cantidad de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos o las sales que se proporcionan en la presente se pueden proporcionar en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene de alrededor de 0.1 a alrededor de 10 % p/v del compuesto o la sal para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos se encuentran de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de curvas de respuesta a las dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

25

Los compuestos o las sales que se proporcionan en la presente también pueden formularse junto con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tales como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunológicos, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

30

Kits

La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a TAM, obesidad, diabetes y otras enfermedades mencionadas en la presente que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal (por ejemplo, sales de los compuestos de las Fórmulas I y II) que se proporcionan en la presente. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., que serán evidentes para los expertos en la técnica. También pueden incluirse instrucciones en el kit, ya sea en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, indicaciones para la administración y/o indicaciones para mezclar los componentes.

EJEMPLOS

La invención se describirá más detalladamente mediante ejemplos específicos. Los ejemplos a continuación se proporcionan con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de forma alguna. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente diversos parámetros no fundamentales que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Se observó que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de cinasas TAM, tal como se describe a continuación.

Métodos generales

Las purificaciones mediante LC-MS preparativa de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas Waters. La configuración de los equipos básicos, los protocolos y el software de control para la operación de estos sistemas se han descrito detalladamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Comb. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS

Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification,” K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); y “Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization,” K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados típicamente se sometieron a espectrometría de masas y cromatografía analítica de líquidos (LCMS) para verificar la pureza bajo las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm tamaño de partícula, 2.1 x 5.0 mm, Soluciones amortiguadoras: fase móvil A: TFA al 0.025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente 2 % a 80 % de B en 3 minutos con velocidad de flujo 2.0 mL/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con detector de MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los ejemplos. Las típicas condiciones de columna de la cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) preparativa son las siguientes:

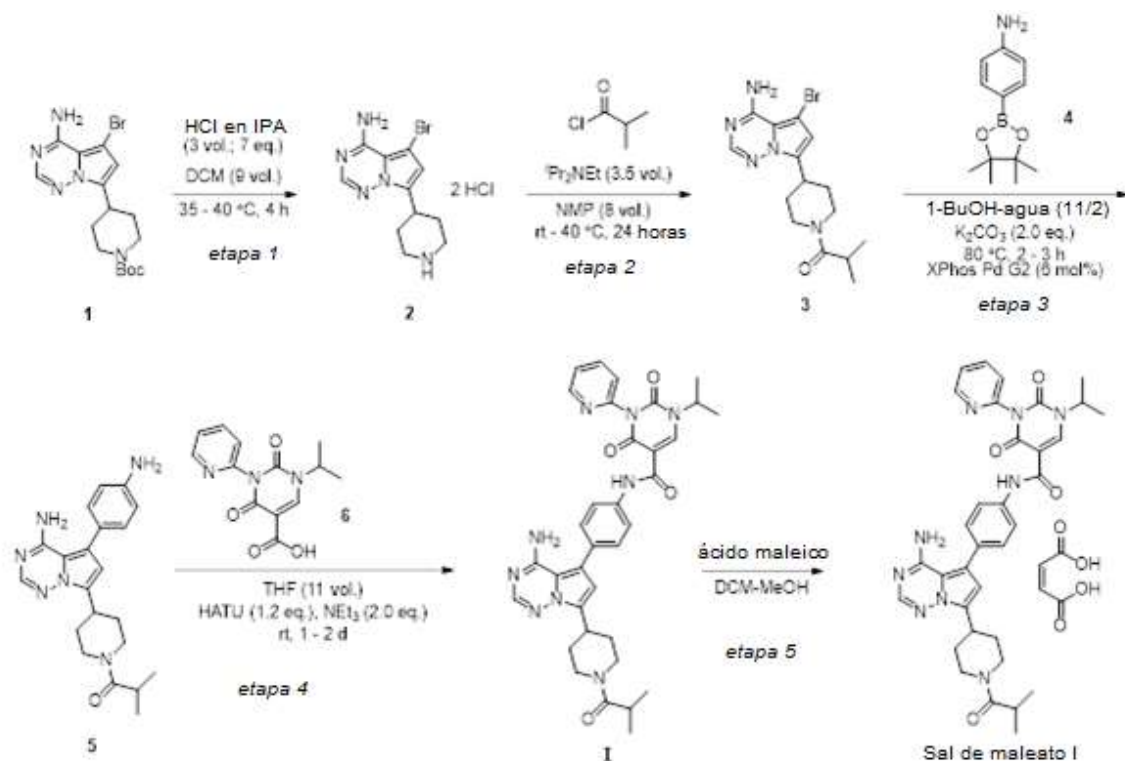
Purificaciones a pH = 2: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm de tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, elución con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0.1 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la tasa de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase, por ejemplo, “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization,” K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

Purificaciones a pH = 10: Waters XBridge C₁₈ 5 µm de tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, elución con fase móvil A: NH₄OH al 0.15 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la tasa de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método

Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase, por ejemplo, “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization,” K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

Ejemplo 1. Síntesis de maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, Forma I)

Esquema 1.



Etapa 1. Diclorhidrato de 5-Bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-aminia (Compuesto 2)

En un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un manto calefactor, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se colocó 4-(4-amino-5-bromopirroló[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 880 g, 2.221 mol) en diclorometano (DCM, 8.0 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se agregó ácido clorhídrico en 2-propanol (5.8 N, 2.7 L, 15.66 mol, 7.05 eq.). La mezcla se calentó hasta 35 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter *terc*-butilico de metilo (TBME, 4.5 L). La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con TBME (2.0 L). La torta se secó en el filtro con vacío doméstico durante 24 horas para proporcionar diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il) pirrolo[1,2-*f*][1,2,4] triazin-4-amina (Compuesto 2, 848 g, 103 %) como un sólido marrón claro.

*Etapas 2. 1-(4-(4-Amino-5-bromopirroló[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3).* ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 – 9.29 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.38 (tt, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (dtd, *J* = 12.8, 10.1, 2.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.34, 139.32, 138.92, 113.24, 109.67, 95.70, 43.06, 30.57, 26.89 ppm; C₁₁H₁₄BrN₅ (MW 295.0), LCMS (EI) *m/e* 296.0 (M⁺ + H).

En un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se colocó diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 1300 g, 3.522 mol) en piperidinona de *N*-metilo (NMP, 10 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1593 g, 12.3 mol). La mezcla se enfrió hasta 10 °C antes de cargar cloruro de isobutirilo (388 g, 3.645 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó mediante HPLC. Se agregó cloruro de isobutirilo adicional (22.5 g, 0.211 mol) para consumir todo el material de partida. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de

Celite. El filtrado resultante se enfrió hasta 10 °C, se agregó agua (26 L) gradualmente para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (12 L). La torta se secó en el filtro con vacío doméstico durante 48 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-
5 f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 1095 g, 85 %) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR
10 (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.50, 155.68, 148.37, 135.22, 111.36, 110.65, 87.27, 45.34, 41.67, 32.91, 31.30, 30.33, 29.49, 20.03, 19.87 ppm; C₁₅H₂₀BrN₅O (MW 365.09), LCMS (EI) *m/e* 366.1 (M⁺ + H).

Etapas 3. 1-(4-(4-Amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-
15 *metilpropan-1-ona (Compuesto 5).*

Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un manto calefactor, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3,
20 700 g, 1.911 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Compuesto 4, 502 g, 2.293 mol), y carbonato de potasio (528 g, 3.822 mol) en 1-butanol (7.7 L) y agua (1.4 L) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2, 90 g, 115 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
25 desgasificó y se rellenó con nitrógeno antes de calentar hasta 80 °C. Después de dos horas a 80 °C, se agregó *n*-heptano (8 L) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (6 L). La torta se secó en el filtro con vacío doméstico durante 72 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
30 (Compuesto 5, 648 g, 90%) como un sólido marrón. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

7.85 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 11.8, 8.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.87 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.61 – 1.58 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.51, 156.31, 148.51, 147.65, 133.98, 130.35, 122.57, 119.37, 114.57, 109.67, 108.85, 45.48, 41.81, 32.97, 31.50, 30.56, 29.50, 20.06, 19.89 ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (MW 378.48), LCMS (EI) m/e 379.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Etapa 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2- f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I).

En un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se colocó 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2- f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 944 g, 2.494 mol), y diclorhidrato de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidini-5-carboxílico (Compuesto 6, 801 g, 2.569 mol) en tetrahidrofurano (THF, 10 L) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó trietilamina (NEt_3 , 0.695 L, 4.988 mol). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dividió uniformemente en dos matraces de fondo redondo de 22 L. Cada matraz se cargó con agua (8 L) a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. La torta húmeda resultante se colocó nuevamente en un matraz de fondo redondo de 22 L. El matraz se cargó con THF (3.2 L) y agua (10.5 L). La suspensión se calentó hasta 55 °C y se agitó a 55 °C durante dos horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración a 30 °C y se lavaron con agua (8 L). La torta se secó en el filtro con vacío doméstico durante 72 horas para proporcionar *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2- f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I, 1425 g, 90 %) como un sólido marrón claro. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.64 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.06 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.78 (hept, $J =$

6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.40 (tt, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.91 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 27.7, 12.3 Hz, 2H), 1.61 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.51, 163.02, 160.31, 156.20, 150.18, 149.98, 149.18, 148.08, 147.79, 139.55, 137.51, 134.45, 131.24, 130.23, 125.09, 124.57, 120.46, 117.98, 109.90, 109.35, 105.27, 51.17, 45.46, 41.79, 32.97, 31.48, 30.54, 29.49, 21.09 (2 $-\text{CH}_3$), 20.07, 19.89 ppm; $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_4$ (MW 635.73), LCMS (EI) m/e 636.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

10

Etapas 5. Maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, Forma I).

En un reactor de 50 L equipado con un agitador mecánico, una camisa de calentamiento, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se colocó N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I, 1401 g, 2.204 mol) en metanol (MeOH, 10 L) y diclorometano (DCM, 20 L) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó hasta 50 °C para proporcionar una solución. A la solución se agregó carbono activado (70 g) y gel de sílice (70 g). Después de la agitación durante 2 horas a 50 °C, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. Al filtrado se le agregó ácido maleico (269 g, 2.314 mol). La mayor parte del DCM se destiló a presión atmosférica. Los sólidos se precipitaron gradualmente. Los sólidos se recogieron mediante filtración a 18 °C y se lavaron con MeOH (3 L). La torta se secó en el filtro con vacío doméstico durante 72 horas para proporcionar maleato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, 1425 g, 86 %) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 – 8.63 (m, 1H), 8.06 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.78 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.40 (tt, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.90 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.52, 167.21, 163.03, 160.33, 155.20, 150.18, 149.99, 149.18, 148.07, 146.26, 139.55, 137.67, 135.32, 131.34, 130.87, 130.22, 125.09, 124.57, 120.49, 119.30, 109.80, 109.47, 105.26, 51.17, 45.43, 41.76, 32.97, 31.45, 30.53, 29.50, 21.09 (2 $-\text{CH}_3$), 20.06, 19.89 ppm; $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_4$ (base libre, MW 635.73), LCMS (EI) m/e 636.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

10

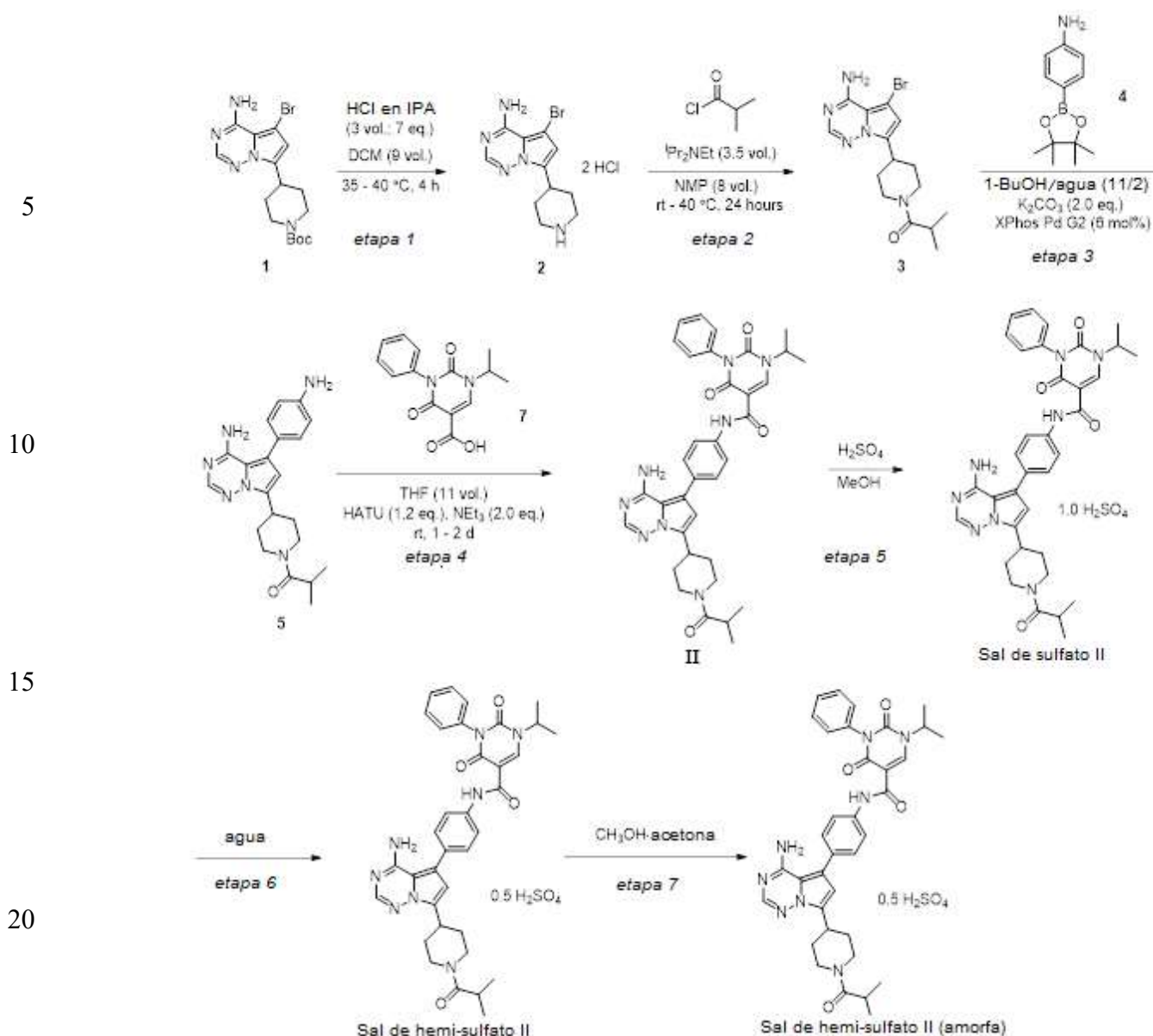
Ejemplo 2. Síntesis de hemisulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (amorfa) (sal de hemisulfato del Compuesto II)

15 **Esquema 2**

20

25

30



Etapa 1. Diclorhidrato de 5-Bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-aminia (Compuesto 2)

Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un manto calefactor, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 880 g, 2.221 mol) en diclorometano (DCM, 8.0 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se

agregó ácido clorhídrico en 2-propanol (5.8 N, 2.7 L, 15.66 mol, 7.05 eq.). La mezcla se calentó hasta 35 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter *terc*-butílico de metilo (TBME, 4,5 l) y se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con TBME (2.0 L). La torta se secó en el filtro al vacío durante 24 horas para proporcionar diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 848 g, 103 %) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 – 9.29 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.38 (tt, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (dtd, *J* = 12.8, 10.1, 2.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 2H), 1.97 – 1.87 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.34, 139.32, 138.92, 113.24, 109.67, 95.70, 43.06, 30.57, 26.89 ppm; C₁₁H₁₄BrN₅ (MW 295.0), LCMS (EI) *m/e* 296.0 (M⁺ + H).

*Etapas 2. 1-(4-(4-Amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3).*

Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 1300 g, 3.522 mol) en piperidinona de *N*-metilo (NMP, 10 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1593 g, 12.3 mol). La mezcla se enfrió hasta 10 °C y se trató con cloruro de isobutirilo (388 g, 3.645 mol). La mezcla reacción se agitó mientras se entibió hasta temperatura ambiente y se monitoreó mediante HPLC. Se agregó cloruro de isobutirilo adicional (22.5 g, 0.211 mol) para consumir todo el material de partida. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado resultante se enfrió hasta 10 °C, y se agregó agua (26 L) gradualmente para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (12 L). La torta se secó en el filtro al vacío durante 48 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 1095 g, 85 %) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 3.12 (t,

$J = 12.3$ Hz, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174.50, 155.68, 148.37, 135.22, 111.36, 110.65, 87.27, 45.34, 41.67, 32.91, 31.30, 30.33, 29.49, 20.03, 19.87 ppm; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$ (MW 365.09), LCMS (EI) m/e 366.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Etapas 3. 1-(4-(4-Amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2- f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5).

Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un manto calefactor, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2- f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 700 g, 1.911 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Compuesto 4, 502 g, 2.293 mol), y carbonato de potasio (528 g, 3.822 mol) en 1-butanol (7.7 L) y agua (1.4 L) a temperatura ambiente. La mezcla se trató con cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2, 90 g, 115 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó con nitrógeno antes de calentarse hasta 80 °C. Después de dos horas a 80 °C, la mezcla de reacción se diluyó con *n*-heptano (8 L). La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (6 L). La torta se secó en el filtro al vacío durante 72 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2- f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 648 g, 90%) como un sólido marrón. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 11.8, 8.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.87 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.61 – 1.58 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174.51, 156.31, 148.51, 147.65, 133.98, 130.35, 122.57, 119.37, 114.57, 109.67, 108.85, 45.48, 41.81, 32.97, 31.50, 30.56, 29.50, 20.06, 19.89 ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (MW 378.48), LCMS (EI) m/e 379.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

*Etapa 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II).*

Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 450 g, 1.189 mol), y ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidini-5-carboxílico (Compuesto 7, 342 g, 1.248 mol) en tetrahidrofurano (THF, 5 L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (NEt₃, 241 g, 2,378 mol) y luego con 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (HATU, 565 g, 1.486 mol) en secuencia. Una vez completada la reacción, se agregó agua (8 L) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. La torta húmeda resultante se colocó nuevamente en el matraz de fondo redondo de 22 L y se suspendió con THF (2.7 L) y agua (5.4 L). La suspensión se calentó hasta 55 °C y se agitó a 55 °C durante dos horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración después de enfriarse hasta 30 °C y se lavaron con agua (8 L). La torta se secó en el filtro al vacío durante 2 días para proporcionar *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II, 717 g, 95 %) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 5H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (tt, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.90 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 23.0, 13.5 Hz, 2H), 1.66 (q, *J* = 11.8, 11.3 Hz, 1H), 1.53 (q, *J* = 12.2, 11.7 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.55, 163.26, 160.65, 152.60, 150.48, 147.46, 142.27, 138.14, 137.56, 135.87, 130.21, 129.89, 129.50, 129.12, 129.05, 122.72, 120.55, 111.00, 108.35, 105.10, 50.94, 45.35, 41.67, 32.98, 31.40, 30.50, 29.49, 21.19 (2 –CH₃), 20.06, 19.89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634.74), LCMS (EI) *m/e* 635.3 (M⁺ + H).

Etapa 5. Sulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de sulfato del Compuesto I).

- 5 Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II, 713 g, 1.123 mol) en metanol (MeOH, 5.6 L) a temperatura ambiente.
- 10 La mezcla se calentó hasta 55 °C y se trató con una solución de ácido sulfúrico (H₂SO₄, 116 g, 1,179 mol) en agua (1 L). Después de la agitación a 55 °C durante 30 minutos, 2.8 L de los solventes se separaron mediante destilación a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con MeOH (0.7 L). La torta
- 15 se secó en el filtro al vacío durante 2 días para proporcionar sulfato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de sulfato del Compuesto II, 744 g, 90%) como un sólido amarillo.

- 20 *Etapa 6. Hemisulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (hemisulfato del Compuesto II).*

- Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se
- 25 cargó con sulfato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de sulfato del Compuesto II, 729 g, 0.995 mol) en agua (16 L) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó hasta 35 °C y se agitó durante 3 días. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (10 L). La
- 30 torta se secó en el filtro al vacío para proporcionar hemisulfato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-

fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de hemisulfato del Compuesto II, 644 g, 95%) como un sólido blancuzco.

Etapas 7. Hemisulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, amorfo.

Un matraz de fondo redondo de 2 L se cargó con hemisulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de hemisulfato de Compuesto II, 40 g, 58.5 mmol) en acetona (500 mL) y metanol (500 mL) a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un papel de filtro y se colocó en un matraz de fondo redondo de una sola boca de 3 L. El filtrado se concentró para retirar la mayor parte de los solventes a presión reducida. El sólido tipo espuma resultante se secó en un horno de vacío a 50 °C con vacío doméstico y barrido de nitrógeno para proporcionar hemisulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de hemisulfato amorfa del Compuesto II, 38 g, 95 %) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.42 (tt, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 2.91 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.55, 163.26, 160.65, 152.60, 150.48, 147.46, 142.28, 138.14, 137.56, 135.87, 130.21, 129.89, 129.50, 129.12, 129.05, 122.72, 120.55, 111.00, 108.35, 105.10, 50.94, 45.35, 41.67, 32.98, 31.40, 30.50, 29.49, 21.19 (2 –CH₃), 20.06, 19.89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634.74), LCMS (EI) *m/e* 635.3 (M⁺ + H); Titulación de ácido, sulfato: base libre = 0.50; Análisis elemental para azufre, calculado 2.34 %, observado 2.29 %.

Ejemplo 3. Síntesis alternativa de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-

il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II)

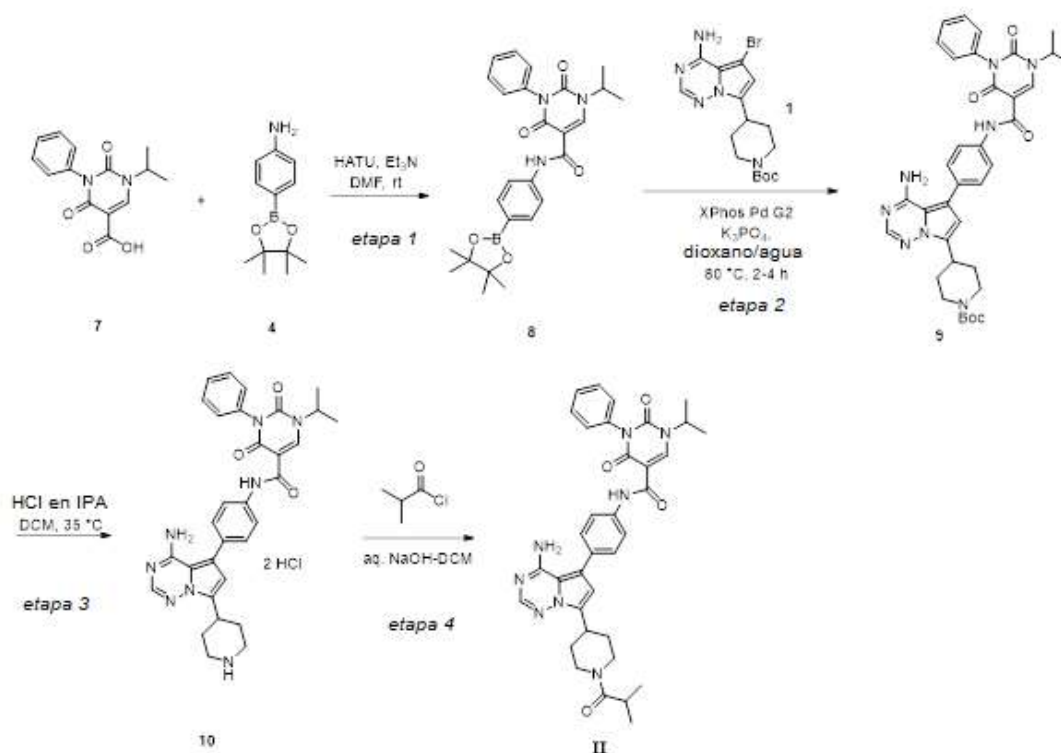
Esquema 3

5

10

15

20



Etapa 1. 1-Isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto 8).

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 L equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (Compuesto 7, 202 g, 0.736 mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (169 g, 0.773 mol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 1.2 L) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (HATU, 336 g, 0.884 mmol) a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (NEt_3 , 97 g, 0.957 mol) a la mezcla después de enfriarse hasta

una temperatura interna por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se agitó después a 15 – 25 °C durante 4 horas. Se agregó agua (1.2 L) lentamente para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 × 0.6 L). La torta se secó en un horno de vacío a 50 °C con un barrido de nitrógeno suave para proporcionar 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto 8, 363 g, 104 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 4.78 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (s, 12H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.24, 160.69, 150.46, 147.50, 141.32, 135.96, 135.83, 129.47, 129.09, 129.03, 124.09, 119.19, 105.10, 83.98, 50.89, 25.14, 21.18 ppm; C₂₆H₃₀BN₃O₅ (MW 475.35), LCMS (EI) *m/e* 476.3 (M⁺ + H).

*Etapas 2. 4-(4-Amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 9)*

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 22 L equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un termopar, un manto calefactor, una entrada y una salida de nitrógeno se cargó con 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 557 g, 1.406 mol), 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto 8, 735 g, 1.546 mol), y fosfato de potasio tribásico (K₃PO₄, 597 g, 2.811 mol) en 1,4-dioxano (6.0 L) y agua (1.1 L) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se rellenó con una atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2, 77 g, 98 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se desgasificó, se rellenó con una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 3 horas de agitación a 80 °C, se agregó agua (6.0 L) a la reacción durante una hora. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración a 20 °C y se lavaron con agua (2 × 3.0 L) y *n*-heptano

(2 × 2.0 L). La torta se transfirió nuevamente al matraz de fondo redondo de 22 L y se suspendió en acetato de etilo (EtOAc, 6.0 L) y éter *terc*-butílico de metilo (MTBE, 2.2 l) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó hasta 55 °C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 20 °C, los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con MTBE (2 × 1.0 L). La torta se secó en el embudo de filtro al vacío durante 2 días para proporcionar *terc*-butil 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (Compuesto 9, 827 g, 85 %) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 1 H), 2.89 (s, 2H), 1.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.56 (qd, *J* = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.25, 160.57, 156.20, 154.33, 150.49, 147.78, 147.40, 135.56, 135.89, 134.56, 131.20, 130.24, 129.49, 129.12, 129.03, 120.42, 117.99, 109.88, 109.35, 105.16, 79.08, 50.91, 43.90, 32.71, 30.54, 28.59, 21.11 ppm; C₃₆H₄₀N₈O₅ (MW 664.76), LCMS (EI) *m/e* 665.3 (M⁺ + H).

*Etapas 3. Diclorhidrato de N-(4-(4-Amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto 10).*

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 22 L, equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un termopar, un manto calefactor, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 9, 737 g, 1.053 mol) en diclorometano (DCM, 4.5 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se agregó ácido clorhídrico en 2-propanol (5.8 N en IPA, 1.474 L, 8.549 mol, 8.12 eq.). La mezcla se calentó hasta 35 – 40 °C. Después de 3 horas a 35 - 40 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15 °C. Se agregó agua (0.4 L) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (9.0 L). Los sólidos se recogieron

mediante filtración y se lavaron con DCM (2 × 0.2 L). La torta se secó en el embudo de filtro al vacío durante 2 días para proporcionar diclorhidrato de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (630 g, 94 %) como un sólido con forma de
 5 aguja. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.31 – 9.21 (m, 3H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 5H), 7.38 – 7.37 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.83 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.50 (tt, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.08 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.18 – 2.15 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.26, 160.70,
 10 150.47, 150.38, 147.52, 138.68, 138.59, 138.06, 135.86, 130.21, 129.50, 129.12, 129.05, 128.76, 126.12, 120.66, 111.81, 107.49, 105.09, 50.96, 43.19, 30.65, 27.07, 21.19 ppm; C₃₁H₃₂N₈O₃ (MW 564.64), LCMS (EI) *m/e* 565.3 (M⁺ + H).

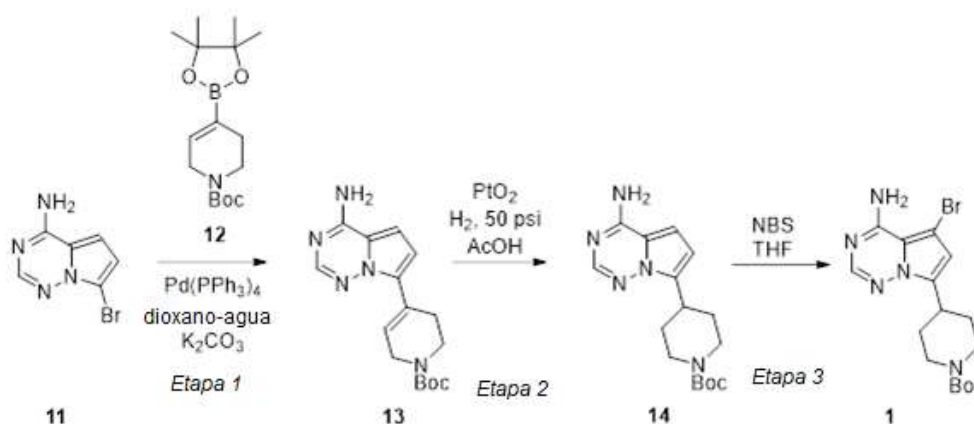
Etapas 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-
 15 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II).

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 22 L, equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con diclorhidrato de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (608
 20 g, 0.954 mol) en diclorometano (DCM, 17.6 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 1 N, 3.815 L, 3.815 moles). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta 0 – 5 °C y se trató con cloruro de isobutirilo (107 g, 1.001
 25 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 × 2.5 L), y se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó DCM (2.4 L) y éter *terc*-butílico de metilo (MTBE, 9.7 L). Se calentó la mezcla hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora. Después de
 30 enfriarse hasta temperatura ambiente, los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración. La torta se secó en el filtro al vacío durante 24 horas para

proporcionar *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II, 548 g, 91%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 5H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (tt, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.90 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 23.0, 13.5 Hz, 2H), 1.66 (q, *J* = 11.8, 11.3 Hz, 1H), 1.53 (q, *J* = 12.2, 11.7 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.55, 163.26, 160.65, 152.60, 150.48, 147.46, 142.27, 138.14, 137.56, 135.87, 130.21, 129.89, 129.50, 129.12, 129.05, 122.72, 120.55, 111.00, 108.35, 105.10, 50.94, 45.35, 41.67, 32.98, 31.40, 30.50, 29.49, 21.19 (2 –CH₃), 20.06, 19.89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634.74), LCMS (EI) *m/e* 635.3 (M⁺ + H).

Ejemplo 4. Síntesis de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4] triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 1 de los Esquemas 1 y 2)

Esquema 4



*Etapa 1. 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 13)*

Un matraz de fondo redondo de 3 L, equipado con un agitador mecánico, un manto

calefactor, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 7-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 11, 100 g, 469 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 12, 174 g, 563 mmol) en 1,4-dioxano (876 mL) a temperatura ambiente. Al matraz de reacción se le agregó carbonato de potasio (130 g, 939 mmol) y agua (218 g) en secuencia. La mezcla se desgasificó mediante exposición al vacío y se rellenó con atmósfera de nitrógeno tres veces. Después de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd(PPh₃)₄, 13.56 g, 11.7 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó y se rellenó con nitrógeno tres veces a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 85 – 90 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se agregó agua (900 mL) en 30 minutos mientras la temperatura interna se encontraba por encima de 50 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se precipitaron gradualmente. Los sólidos se recogieron mediante filtración a 18 °C, y se lavaron con agua (2 x 250 mL) y éter *terc*-butilico de metilo (MTBE, 3 x 200 mL). La torta húmeda se colocó nuevamente en el matraz de reacción y se agitó en MTBE (750 mL) a 50 °C durante 1 hora. Los sólidos se recogieron a temperatura ambiente mediante filtración. La torta se secó en un horno de vacío a 50 °C al vacío con barrido de nitrógeno durante 72 horas para proporcionar 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 13, 123.7 g, 84 %) como un sólido marrón. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm; C₁₆H₂₁N₅O₂ (MW 315.37), LCMS (EI) *m/e* 316.1 (M⁺ + H).

Etapas 2. 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 14)

Un matraz de 2 L se cargó con 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 13, 50.0 g, 159 mmol) y óxido de platino (IV) (10.0 g, 44 mmol) en ácido acético (1000 mL) a temperatura ambiente. El matraz se colocó en un agitador Parr con gas hidrógeno a 50 psi.

Después de 16 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (50 g) y se lavó con metanol (500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le agregó éter *terc*-butílico de metilo (MTBE, 600 mL) a temperatura ambiente. Se agregó una solución de carbonato de potasio (alrededor de 50 g) en agua (1200 mL) a la solución de MTBE para ajustar el valor del pH a 6-7. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 300 mL) y *n*-heptano (2 x 300 mL). La torta se secó en un horno de vacío a 50 °C al vacío con barrido de nitrógeno durante 16 horas para proporcionar 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 14, 49.3 g, 98%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.25 (tt, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.95 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.51 (qd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm; C₁₆H₂₃N₅O₂ (MW 317.39), LCMS (EI) *m/e* 318.1 (M⁺ + H).

Etapa 3. 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1)

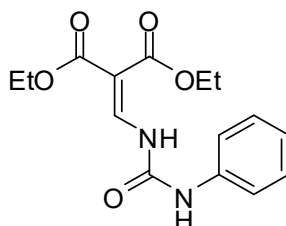
Un matraz de fondo redondo de 22 L de 5 bocas, equipado con un agitador mecánico, un termopar, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno, se cargó con 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 14, 730 g, 2.30 mol) en tetrahidrofurano (THF, 14.0 L) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C. A la mezcla de reacción se agregó *N*-bromosuccinimida (NBS, 409 g, 2.30 mol) en 5 minutos mientras la temperatura interna se encontraba por debajo de 15 °C. Después de 1 hora de agitación a menos de 10 °C, se retiraron algunos solventes (9.0 L) a presión reducida. A la solución residual se le agregó una solución de bicarbonato de sodio (140 g, 1.67 mol) en agua (14.0 L) durante 5 minutos. Los sólidos se precipitaron. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (7.0 L) y *n*-heptano (4 L). La torta húmeda se secó en el filtro con vacío doméstico durante 48 horas para proporcionar 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 886 g, 97 %) como un sólido marrón. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.86 (br.s, 2H), 1.92 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 155.68, 154.29, 148.35, 135.37, 111.31, 110.68, 87.29, 79.10, 43.97, 32.63, 30.37, 28.58 ppm; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2$ (MW 395.10), LCMS (EI) m/e 396.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 5. Síntesis de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (Compuesto 7 de los Esquemas 2 y 3)

Etapas 1: 2-((3-fenilureido)metileno)malonato de dietilo

10

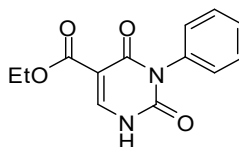


15 A una mezcla de (aminometileno)malonato de dietilo (6.0 g, 32 mmol) e isocianato de fenilo (3.8 mL, 35 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) a temperatura ambiente se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (7.2 mL, 42 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó Et₂O (50 mL), y se agitó durante 30 minutos adicionales. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter, y se secó para proporcionar el producto como un sólido blanco (4.88 g, 50 %). LCMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 307.1. Observado: 307.2.

20

Etapas 2: 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo

25

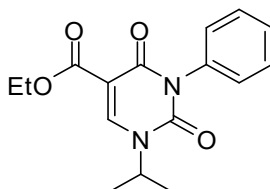


Una mezcla de 2-((3-fenilureido)metileno)malonato de dietilo de la etapa previa (4.88 g, 15.9 mmol) y NaOEt 2.5 M en EtOH (13 mL, 32 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó/acidificó con ácido cítrico 1 N, se lavó con agua, salmuera, se secó en Na₂SO₄, y se concentró para

30

proporcionar producto bruto como un sólido blanco, que se usó directamente en la etapa siguiente (4.1 g, 99 %). LCMS calculado para $C_{13}H_{13}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 261.1. Observado: 261.1.

5 *Etapa 3: 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo*

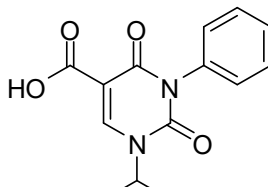


10

Una mezcla de 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo de la etapa previa (1.50 g, 5.76 mmol), yoduro de isopropilo (1.2 mL, 12 mmol), y Cs_2CO_3 (5.6 g, 17 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 50 °C durante 5 h. Luego, la

15 mezcla de reacción se agitó hasta ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculado para $C_{16}H_{19}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 303.1. Observado: 303.1.

20 *Etapa 4: Ácido 1-Isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico*



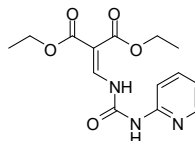
25 Una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo de la etapa previa (1.70 g, 5.62 mmol) en HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (9.8 mL, 39 mmol) y agua (2.1 mL) se agitó a 60 °C durante 4 h, se enfrió hasta ta, y se le agregó agua. Luego, se recolectó el sólido recogió mediante filtración (se lavó con agua) para proporcionar el producto como un sólido blanco (1.1 g, 71 %). LCMS

30 calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 275.1. Observado: 275.1.

Ejemplo 6. Síntesis de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (Compuesto 6 del Esquema 1)

Etapas 1: 2-((3-piridin-2-ilureido)metileno)malonato de dietilo

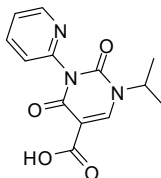
5



A una mezcla de 2-(aminometileno)malonato de dietilo (3.0 g, 16.0 mmol) y 2-
 10 isocianatopiridina (2.02 g, 16.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (9.0 mL) a la se le agregó
N,N-diisopropiletilamina (3.6 mL, 20.8 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó
 a 70 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó
 mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 15 % en CH₂Cl₂) para
 proporcionar el producto (3,18 g, 65 %). LCMS calculado para C₁₄H₁₈N₃O₅ (M+H)⁺:
 15 m/z = 308.1. Observado: 308.1.

Etapas 2: Ácido 1-Isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

20



Se agitó una mezcla de 2-((3-(piridin-2-il)ureido)metileno)malonato de dietilo (3,18 g,
 10,4 mmol) y NaOEt 2.5 M en EtOH (6,2 mL, 15,5 mmol) en EtOH (25 mL) a
 25 temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y
 se lavó/acidificó con solución de ácido cítrico 1 N (30 mL). Se separó la capa
 orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con 3:1 CHCl₃/alcohol
 isopropílico (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y
 se concentraron para proveer el producto bruto, 2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-
 30 tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo, lo cual se utilizó directamente en la
 siguiente etapa. LCMS calculado para C₁₂H₁₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 262.1. Observado:

262.2.

Una mezcla de 2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo bruto de la etapa previa, 2-yodopropano (2.06 mL, 20.7 mmol) y Cs_2CO_3 (10.1 g, 31.0 mmol) en DMF (35 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 3:1 de CHCl_3 /alcohol isopropílico (75 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto, 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 304.1. Observado: 304.1.

Una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo bruto de la etapa previa en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mL, 82 mmol) y agua (5,0 mL) se agitó a 80 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Luego, el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 15 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto como un sólido ligeramente amarillo (1.50 g, 47 % en tres etapas). LCMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 276.1. Observado: 276.1.

20

Ejemplo 7. Caracterización de estado sólido de maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, Forma I)

25

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal de maleato del Compuesto I

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo a partir del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro $\text{K}\beta$; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se

30

dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de XRPD: Sal de maleato del Compuesto de la Fórmula I (Forma I)

2-Theta (°)	Altura	H %
4.3	5452	89.8
5.8	63	1.0
8.4	6068	100
12.6	177	2.9
13.2	331	5.5
15.8	120	2.0
17.1	132	2.2
18.5	230	3.8
20.3	136	2.2
20.9	89	1.5
23.1	114	1.9
24.0	118	1.9
25.2	137	2.3
28.4	45	0.7
29.7	44	0.7
31.5	59	1.0
35.7	102	1.7
42.6	40	0.7

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de maleato del Compuesto I (Forma I)

La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones

del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min. El termograma de DSC se muestra en la Figura 2. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 202.9 °C con un pico de temperatura de 211.0 °C que se considera que es la temperatura de descomposición y fusión del compuesto.

Análisis termogravimétrico (TGA) de la sal de maleato del Compuesto I (Forma I)

Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino. El termograma de TGA se muestra en la Figura 3. Se observó una pérdida de peso de alrededor de 0.7 % hasta 150 °C y se estima que está asociada a la pérdida de humedad y solventes residuales. El compuesto comienza a descomponerse en forma significativa por encima de 200 °C.

Solubilidad de la sal de maleato del Compuesto I (Forma I)

La solubilidad de la sal de maleato del Compuesto I se midió a 25 ± 1 °C y a 50 ± 1 °C. El procedimiento general para estudiar la solubilidad a 25 ± 1 °C es el siguiente: 1) se agregó 3 mL de cada uno de los solventes enumerados en la Tabla 1A a viales individuales; 2) se agregó sal de maleato del Compuesto I para formar una solución turbia a 25 °C; 3) se agregaron 15-20 mg adicionales de sal de maleato del Compuesto I; 4) la mezcla se agitó a 25 ± 1 °C durante 48 horas; 5) el sobrenadante se filtró mediante el uso de un filtro de jeringa; y 6) la solución saturada se diluyó con MeOH y se analizó mediante HPLC. El procedimiento general para estudiar la solubilidad a 50 ± 1 °C es el siguiente: 1) se agregó 3 mL de cada uno de los solventes enumerados en la Tabla 1A a viales individuales; 2) se agregó sal de maleato del Compuesto I para formar una solución turbia a 50 °C; 3) se agregaron 20-25 mg adicionales de sal de maleato del Compuesto I; 4) la mezcla se agitó a 50

± 1 °C durante 24 horas; 5) el sobrenadante se filtró mediante el uso de un filtro de jeringa caliente a 50 ± 1 °C; y 6) la solución saturada se diluyó con MeOH y se analizó mediante HPLC. Los resultados se resumen en la **Tabla 1A**.

5 **Tabla 1A.**

Entrada	Solvente	Solubilidad a 25 °C (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
1	MeCN	0.28	0.68
2	Cloroformo	6.12	13.74
3	Diclorometano	24.35	33.70
4	DMF	>50	>50
5	1,4-Dioxano	2.31	4.62
6	Metanol	1.64	3.09
7	2-Metoxietanol	5.96	14.75
8	MIBK	0.43	0.74

5

10

15

20

25

30

9	Tolueno	0.18	0.20
10	Hexano	0.00	0.00
11	THF	0.92	1.63
12	Acetona	1.68	3.05
13	<i>n</i> -BuOH	0.21	1.10
14	MTBE	0.08	0.1
15	DMSO	>50	>50
16	EtOH	0.65	1.93
17	EtOAc	0.18	0.40
18	Formato de etilo	0.68	0.99
19	Heptano	0.00	0.00
20	IPAc	0.27	0.33
21	1-Propanol	0.44	1.31
22	IPA	0.16	0.68
23	Agua	0.02	0.04
24	MEK	0.28	2.19
25	DCM al 2%/ MeOH al 98 % (V/V)	1.46	N/A
26	DCM al 10%/ MeOH al 90 % (V/V)	1.88	N/A
27	DCM/MeOH(2/1)	>50	N/A

Otras sales cristalinas

Se han descubierto y preparado otras sales cristalinas del compuesto de la Fórmula I tales como sal de HCl, sal de monosulfato, sal de hemi-sulfato, sal de mesilato y sal de besilato.

Ejemplo 8: Preparación de sales de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sales del Compuesto II)

Las sales del Compuesto II se prepararon de acuerdo con los procedimientos en la
5 Tabla 2 a continuación. Estas sales se analizaron mediante XRPD, DSC y TGA
(véanse los Ejemplos 9-15).

Tabla 2.

10

15

20

25

30

Sal	Procedimientos
5 Fosfato 10	Se combinaron 60.94 mg de base libre del Compuesto II con 2.4 mL de la mezcla de metanol/DCM (1:2) y se agitó para proporcionar una solución transparente. Se agregó ácido fosfórico en IPA (0.115 mL, 0.115 mmol, 1.20 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se concentró hasta un volumen total de alrededor de 1.0 mL para proporcionar una suspensión que se agitó a 65 °C durante 120 min. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente (20-21 °C) y se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45 °C al vacío durante la noche. Peso: 58.2 mg (82.7 %). La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido fosfórico se determinó mediante análisis elemental y el % en peso mediante HPLC como 1:1. XRPD (véase el Ejemplo 9, Figura 4), DSC (Ejemplo 9, Figura 5), y TGA (Ejemplo 9, Figura 6)
15 Maleato 20	Se combinaron 51.74 mg de base libre del Compuesto II con 1.5 mL de DCM y 0.5 mL de MeOH y se agitó para proporcionar una solución transparente. Se agregó ácido maleico (14.19 mg, 0.12 mmol, 1.50 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró a 43-44 °C hasta un volumen total de alrededor de 0.5 mL. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó 1.5 mL de IPA y la suspensión se agitó durante 2-3 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45 °C al vacío durante la noche. Peso: 56 mg (91.5%). La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido maleico se determinó mediante ¹H NMR como 1:1. XRPD (véase el Ejemplo 10, Figura 7), DSC (véase el Ejemplo 10, Figura 8), y TGA (véase el Ejemplo 10, Figura 9)
25 Hemi-sulfato 30	Se combinaron 87.70 mg de base libre del Compuesto II con 2.4 mL de MeOH y 1.2 mL de DCM y se agitó durante 20 min para proporcionar una solución casi transparente. Se agregó ácido sulfúrico en agua (0.083 ml, 0.083 mmol, 1 M en agua, 0.6 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos para proporcionar una solución transparente. La solución se agitó adicionalmente durante 30 minutos y luego el solvente se concentró a un volumen de alrededor de 1.1 mL para proporcionar una suspensión. La mezcla se agitó adicionalmente a 70 °C durante 1.0 h y 65 °C durante 1.0 h. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente (19-20 °C) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45 °C al vacío durante la noche. Peso: 75.74 mg (80.2%). La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido sulfúrico se determinó mediante análisis elemental como 2:1. XRPD (véase el Ejemplo 11, Figura 10), DSC (véase el Ejemplo 11, Figura 11), y TGA (véase el Ejemplo 11, Figura 12)

5	Clorhidrato	Se combinaron 76.25 mg de base libre del Compuesto II con 2.0 mL de una mezcla de metanol/DCM (1:2) y se agitó para proporcionar una solución transparente. Se agregó ácido clorhídrico en IPA (0.14 mL, 0.14 mmol, 1.17 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó 1.5 mL de IPA y el solvente se concentró después a un volumen de alrededor de 1.4 mL a 67-68 °C para proporcionar una suspensión. Se agregó 0.8 mL de alcohol etílico y la suspensión se agitó a 76-78 °C durante 2 h. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente (19-20 °C) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45 °C al vacío durante la noche. Peso: 72 mg (89.30%). La relación estequiométrica de la sal entre la base libre del
10		Compuesto II y el ácido clorhídrico se determinó como 1:1 % en peso mediante HPLC y análisis elemental. XRPD (véase el Ejemplo 12, Figura 13), DSC (véase el Ejemplo 12, Figura 14), y TGA (véase el Ejemplo 12, Figura 15)
15	Salicilato	Se combinaron 60.94 mg de base libre del Compuesto II con 2.4 mL de una mezcla de metanol/DCM (1:2) y se agitó para proporcionar una solución transparente. Se agregó ácido salicílico (16.3 mg, 0.115 mmol, 1.20 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró hasta un volumen de alrededor de 1.0 mL. Se agregó 0.8 mL de IPA y la suspensión se agitó a 65 °C durante 120 min. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente (19-20 °C) y se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45 °C al vacío durante la noche. Peso: 55.7 mg (79.4%).
20		La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido salicílico se determinó mediante ¹ H NMR como 1:1. XRPD (véase el Ejemplo 13, Figura 16), DSC (véase el Ejemplo 13, Figura 17), y TGA (véase el Ejemplo 13, Figura 18)
25	Mesilato	El procedimiento para preparar la sal de mesilato del Compuesto II fue similar al utilizado en la preparación de la sal de fosfato. Se combinaron 1.2 mL de base libre del Compuesto II (0.04 M, 30.47 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq.) en DCM/MeOH (2:1) con ácido metanosulfónico (0.05 mL, 1 M en IPA, 1.04 eq.).
30		La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido metanosulfónico se determinó mediante ¹ H NMR como 1:1. XRPD (véase el Ejemplo 14, Figura 19), DSC (véase el Ejemplo 14, Figura 20), y TGA (véase el Ejemplo 14, Figura 21)

5

Esilato	El procedimiento para preparar la sal de mesilato del Compuesto II fue similar al utilizado en la preparación de la sal de fosfato. Se combinaron 1.2 mL de base libre del Compuesto II (0.04 M, 30.47 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq.) en DCM/MeOH (2:1)) con ácido etanosulfónico (0.10 mL, 0.5 M en IPA, 1.04 eq.). La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido etanosulfónico se determinó mediante ¹H NMR como 1:1. XRPD (véase el Ejemplo 15, Figura 22), DSC (véase el Ejemplo 15, Figura 23), y TGA (véase el Ejemplo 15, Figura 24)
----------------	--

10 **Ejemplo 9. Caracterización del estado sólido del fosfato del Compuesto II**
Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el fosfato del Compuesto II

La sal de fosfato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los
15 procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_β; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de
20 barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal de fosfato del Compuesto II se muestra en la Figura 4 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 3.

25

30

Tabla 3.

	2-Theta (°)	Altura	H %
5	3.8	87	21.8
	5.3	194	48.6
	6.5	69	17.3
	9.1	203	50.9
	11.2	79	19.8
	12.3	135	33.8
	12.9	102	25.6
10	14.9	399	100
	15.8	394	98.7
	17.5	194	48.6
	19.3	290	72.7
	21.1	98	24.6
15	21.4	111	27.8
	22.4	163	40.9
	23.9	68	17
	24.4	144	36.1
	25.6	86	21.6
	28.3	39	9.8
20	32.7	33	8.3
	33.9	68	17
	40.3	42	10.5
	43.4	50	12.5

25 Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el fosfato del Compuesto

II

La sal de fosfato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 350°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero;

y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC del fosfato del Compuesto II se muestra en la Figura 5. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 252.6 °C con un pico de temperatura de 257.2 °C que se considera que es la descomposición/fusión del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el fosfato del compuesto II

La sal de fosfato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA del fosfato del Compuesto II se muestra en la Figura 6. Se observó una reducción de peso de alrededor de 1.8% hasta 200 °C y se estima que está asociada a la reducción de humedad o solventes residuales. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 230 °C y se considera que está asociada a la descomposición del compuesto.

Ejemplo 10. Caracterización del estado sólido del maleato del Compuesto II

Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el maleato del Compuesto II

La sal de maleato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de

barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal de maleato del Compuesto II se muestra en la Figura 7 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 4.

5 **Tabla 4.**

10

15

20

2-Theta (°)	Altura	H %
4.5	366	19.9
6.5	836	45.4
8.9	185	10
10.1	339	18.4
10.5	30	1.6
13.3	214	11.6
14.1	505	27.4
14.9	49	2.7
16.3	73	4
16.7	77	4.2
17.6	40	2.2
18.3	61	3.3
19.9	86	4.7
21.6	109	5.9
22.0	288	15.6
24.0	607	32.9
27.5	87	4.7
28.2	1843	100

25 Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el maleato del Compuesto II

La sal de maleato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron

30 las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero;

y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC del maleato del Compuesto II se muestra en la Figura 8. El termograma de DSC reveló dos eventos endotérmicos importantes con el primero a una temperatura inicial de 183.4 °C y un pico de temperatura de 194.8 °C seguido por un segundo evento a una temperatura inicial de 233.4 °C y un pico de temperatura de 239.7 °C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el maleato del compuesto II

La sal de maleato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA del maleato del Compuesto II se muestra en la Figura 9. Se observó una reducción de peso de alrededor de 1.8% hasta 125 °C y se estima que está asociada a la reducción de humedad o solventes residuales. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 175 °C y se considera que está asociada a la descomposición del compuesto.

Ejemplo 11. Caracterización del estado sólido del hemi-sulfato del Compuesto II

Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el hemi-sulfato del Compuesto II

La sal de hemi-sulfato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3)

el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

5

El patrón de XRPD de la sal de hemi-sulfato del Compuesto II se muestra en la Figura 10 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5.

10

2-Theta (°)	Altura	H %
5.3	348	100
8.5	335	96.3
10.4	78	22.4
13.0	51	14.7
13.4	73	21

15

15.3	128	36.8
16.4	50	14.4
18.6	65	18.7
19.0	48	13.8
20.1	90	25.9
21.2	41	11.8
21.9	67	19.3
22.9	50	14.4
23.4	51	14.7
24.9	89	25.6
26.7	41	11.8

20

25

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el hemi-sulfato del Compuesto II

La sal de hemi-sulfato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de

30

DSC fueron las siguientes: 30 - 350°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

- 5 11. El termograma de DSC del hemi-sulfato del Compuesto II se muestra en la Figura 11. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 283.8 °C con un pico de temperatura de 289.4 °C que se considera que es la descomposición/fusión del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el hemi-sulfato del compuesto II

- 10 La sal de hemi-sulfato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.
- 15

- El termograma de TGA del hemi-sulfato del Compuesto II se muestra en la Figura 12. Se observó una reducción de peso de alrededor de 1.5% hasta 100 °C y se estima que está asociada a la reducción de humedad o solventes residuales. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 200 °C en múltiples etapas y se considera que está asociada con la descomposición del compuesto.
- 20

Ejemplo 12. Caracterización del estado sólido del clorhidrato del Compuesto II

- Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el clorhidrato del
- 25 Compuesto II

- La sal de clorhidrato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_β; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las
- 30

condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

- 5 El patrón de XRPD de la sal de clorhidrato del Compuesto II se muestra en la Figura 13 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6.

	2-Theta (°)	Altura	H %
10	4.4	56	11.2
	6.5	502	100
	9.7	141	28.1
	10.3	99	19.7
	13.1	37	7.4
	13.9	78	15.5
15	14.9	96	19.1
	16.5	84	16.7
	17.0	40	8
	18.9	83	16.5
	19.7	73	14.5
	20.9	54	10.8
20	21.5	169	33.7
	21.8	114	22.7
	23.9	130	25.9
	25.1	37	7.4
	25.7	38	7.6
	27.4	50	10
25	29.1	44	8.8

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el clorhidrato del Compuesto II

- 30 La sal de clorhidrato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo

Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

- 5 El termograma de DSC del clorhidrato del Compuesto II se muestra en la Figura 14. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 183.5 °C con un pico de temperatura de 190.0 °C que se considera que es la descomposición/fusión del compuesto.

10 Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el clorhidrato del compuesto II

- La sal de clorhidrato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del
15 flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

- El termograma de TGA del clorhidrato del Compuesto II se muestra en la Figura 15. Se observó una reducción de peso de alrededor de 5.9% hasta 200 °C y se estima
20 que está asociada a la reducción de humedad o solventes residuales. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 200 °C y se considera que está asociada a la descomposición del compuesto.

Ejemplo 13. Caracterización del estado sólido del salicilato del Compuesto II

25 Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el salicilato del Compuesto II

- La sal de salicilato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos
30 X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3)

el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

5

El patrón de XRPD de la sal de salicilato del Compuesto II se muestra en la Figura 16 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7.

10

2-Theta (°)	Altura	H %
7.3	1345	100
10.1	111	8.3
11.8	80	5.9
12.2	91	6.8
13.3	300	22.3
14.4	514	38.2
15.1	370	27.5
15.7	382	28.4
17.6	135	10
18.3	55	4.1
18.9	222	16.5
19.9	492	36.6

15

20

25

30

21.9	444	33
22.7	289	21.5
23.6	220	16.4
24.2	63	4.7
25.3	325	24.2
25.9	139	10.3
27.3	133	9.9
28.5	96	7.1
29.9	128	9.5
31.9	78	5.8
32.5	79	5.9
34.4	56	4.2
35.6	61	4.5

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el salicilato del Compuesto II

La sal de salicilato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC del salicilato del Compuesto II se muestra en la Figura 17. El termograma DSC reveló 3 eventos endotérmicos importantes: el primero a una temperatura inicial de 176.0 °C con un pico de temperatura de 181.7 °C, el segundo a una temperatura inicial de 209.9 °C con un pico de temperatura de 224.9 °C, y el tercero a una temperatura inicial de 254.7 °C con un pico de temperatura de 264.5 °C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el salicilato del compuesto II

La sal de salicilato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument Modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA del salicilato del Compuesto II se muestra en la Figura 18. Se observó una pérdida de peso de alrededor de 8.1 % hasta 250 °C en la primera etapa. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 300 °C y se considera que está asociada a la descomposición del compuesto.

Ejemplo 14. Caracterización del estado sólido del mesilato del Compuesto II

Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el mesilato del Compuesto II

La sal de mesilato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la

XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal de mesilato del Compuesto II se muestra en la Figura 19 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8.

2-Theta (°)	Altura	H %
5.0	106	23.7
8.2	447	100
13.2	76	17
16.9	141	31.5

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el mesilato del Compuesto II

La sal de mesilato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC del mesilato del Compuesto II se muestra en la Figura 20. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 166.3 °C con un pico de temperatura de 174.8 °C que se considera que es la descomposición/fusión del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el mesilato del compuesto II

La sal de mesilato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA del mesilato del Compuesto II se muestra en la Figura 21. Se observó una reducción de peso de alrededor de 2.3% hasta 100 °C y se estima que está asociada a la reducción de humedad o solventes residuales. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 200 °C y se considera que está asociada a la descomposición del compuesto.

Ejemplo 15. Caracterización del estado sólido del esilato del Compuesto II

Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el esilato del Compuesto II

La sal de esilato del Compuesto II se caracterizó mediante XRPD. Se obtuvo la XRPD de un difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal de esilato del Compuesto II se muestra en la Figura 22 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9.

2-Theta (°)	Altura	H %
4.9	168	12.1
7.6	1386	100
12.5	49	3.5
15.4	453	32.7
16.8	59	4.3
17.5	94	6.8
23.4	48	3.5

10 Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para el esilato del Compuesto II

La sal de esilato del Compuesto II se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC del esilato del Compuesto II se muestra en la Figura 23. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura inicial de 180.4 °C con un pico de temperatura de 187.7 °C que se considera que es la descomposición/fusión del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el esilato del compuesto II

La sal de esilato del Compuesto II se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido por equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de la muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA del esilato del Compuesto II se muestra en la Figura 24. Se observó una reducción de peso de alrededor de 1.6% hasta 100 °C y se estima que está asociada a la reducción de humedad o solventes residuales. Se observó una reducción de peso significativa por encima de 200 °C y se considera que está asociada a la descomposición del compuesto.

Ejemplo 16. Preparación de otras formas cristalinas de maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de ácido maleico del Compuesto I, Formas II-V)

Los procedimientos experimentales para la formación de las Formas II, III, IV y V de la sal de maleato del Compuesto I se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Procedimientos de cristalización para la formación de formas sólidas de maleato del Compuesto I

	Procedimiento	Forma de estado sólido después de secar a 45-46 °C al vacío durante 8 h
5	Se evaporaron aproximadamente 3.5 mL de solución saturada de la sal de maleato del Compuesto I en cloroformo al aire sin agitación a 25 ± 1 °C y el sólido obtenido se analizó mediante XRPD como la Forma II. XRPD (véase el Ejemplo 17, Figura 25).	Forma II
10		
15	Se evaporó aproximadamente 4.0 mL de solución saturada de la sal de maleato del Compuesto I en 1,4-dioxano al aire sin agitación a 25 ± 1 °C y el sólido obtenido se analizó mediante XRPD como la Forma III. XRPD (véase el Ejemplo 18, Figura 26), DSC (véase el Ejemplo 18, Figura 27) y TGA (véase el Ejemplo 18, Figura 28)	Forma III

20

25

30

5	Se evaporaron aproximadamente 10 mL de solución saturada de la sal de maleato del Compuesto I en <i>n</i> -BuOH al aire sin agitación a 50 ± 1 °C y el sólido obtenido se analizó mediante XRPD como la Forma IV . XRPD (véase el Ejemplo 19, Figura 29), DSC (véase el Ejemplo 19, Figura 30) y TGA (véase el Ejemplo 19, Figura 31)	Forma IV
10 15	Adición inversa de DCM/Hexano: A 3.0 mL de heptano se le agregaron 1 mL de solución saturada de sal de maleato del Compuesto I preparada en diclorometano seguido por agitación para proporcionar un sólido, que se analizó mediante XRPD como la Forma V . XRPD (véase el Ejemplo 20, Figura 32), DSC (véase el Ejemplo 20, Figura 33) y TGA (véase el Ejemplo 20, Figura 34)	Forma V

20 **Ejemplo 17. Caracterización del estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma II**

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal de maleato del Compuesto I, Forma II

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo a partir del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45
30 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la Forma II de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 25 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11.

2-Theta (°)	Altura	H %
3.8	500	100
7.8	268	53.6

12.3	65	13
19.7	70	14
23.5	128	25.6
26.0	90	18
26.7	52	10.4

Ejemplo 18. Caracterización del estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma III

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo a partir del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la Forma III de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 26 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 12.

Tabla 12.

2-Theta (°)	Altura	H %
3.8	719	100
7.7	654	91
8.5	61	8.5
10.8	50	7
11.5	44	6.1
12.1	320	44.5
13.8	84	11.7
14.9	57	7.9
15.4	88	12.2
16.2	57	7.9
16.9	93	12.9
18.3	75	10.4
18.9	335	46.6
19.6	60	8.3
20.6	196	27.3
21.6	71	9.9
23.1	192	26.7
25.3	139	19.3
25.8	162	22.5
29.1	58	8.1
30.4	42	5.8
37.0	39	5.4

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III

La Forma III de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones

del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 – 300 °C a 10 °C/min; muestra de aluminio en bandeja y tapa Tzero; y flujo de gas de nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma III se muestra en la Figura 27. El termograma de DSC reveló dos eventos endotérmicos: el primero con una temperatura inicial de 143.9 °C con un pico de temperatura de 165.4 °C y un segundo evento con una temperatura inicial de 186.3 °C con un pico de temperatura de 195.4 °C.

10 Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III

La Forma III de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales del TGA fueron: aumento
15 de 20 °C a 600 °C a 20 °C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido de equilibrio del flujo de purga; muestra de flujo de purga a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III se muestra en la Figura 28.

Ejemplo 19. Caracterización del estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma IV

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo a partir del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales
25 generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45
30 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la Forma IV de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 29 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 13.

Tabla 13.

2-Theta (°)	Altura	H %
3.9	1181	100
4.6	276	23.4
6.2	109	9.2
7.8	699	59.2
8.5	81	6.9
9.1	237	20.1
10.1	31	2.6
11.6	61	5.2
12.2	96	8.1
13.6	106	9
16.1	63	5.3
16.6	34	2.9
18.2	30	2.5
18.7	61	5.2
19.3	65	5.5
20.2	37	3.1
20.5	42	3.6
21.8	87	7.4
22.8	188	15.9
23.3	77	6.5
25.6	43	3.6
26.8	29	2.5
27.4	46	3.9
36.8	29	2.5

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV

La Forma IV de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 – 300 °C a 10 °C/min; muestra de aluminio en bandeja y tapa Tzero; y flujo de gas de nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma IV se muestra en la Figura 30. El termograma de DSC reveló dos eventos endotérmicos: el primero con una temperatura inicial de 145.7 °C con un pico de temperatura de 152.1 °C y un segundo evento con una temperatura inicial de 188.3 °C con un pico de temperatura de 202.6 °C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV

La Forma IV de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales del TGA fueron: aumento de 20 °C a 600 °C a 20 °C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido de equilibrio del flujo de purga; muestra de flujo de purga a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV se muestra en la Figura 31.

Ejemplo 20. Caracterización del estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma V

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo a partir del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con

filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0.02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

- 5 El patrón de XRPD de la Forma V de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 32 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 14.

Tabla 14.

10

2-Theta (°)	Altura	H %
4.1	423	95.3
8.3	444	100

15

8.8	140	31.5
10.7	43	9.7
12.5	35	7.9
13.0	34	7.7
15.6	44	9.9
18.0	130	29.3
20.5	41	9.2
23.1	53	11.9
23.5	122	27.5
24.1	38	8.6
27.3	150	33.8
28.4	42	9.5
29.4	36	8.1
31.4	43	9.7
35.5	49	11

20

25

30

Estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V

La Forma V de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó mediante DSC. La DSC se obtuvo a partir de la calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con procesador de muestras automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 – 300 °C a 10 °C/min; muestra de aluminio en bandeja y tapa Tzero; y flujo de gas de nitrógeno a 50 mL/min.

El termograma de DSC de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma V se muestra en la Figura 33. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico con una temperatura inicial de 189.1 °C con un pico de temperatura de 200.1 °C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V

La Forma V de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó mediante TGA. Se obtuvo el TGA de un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales del TGA fueron: aumento de 20 °C a 600 °C a 20 °C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido de equilibrio del flujo de purga; muestra de flujo de purga a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

El termograma de TGA de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V se muestra en la Figura 34.

25 **Ejemplo A**

Ensayo de autofosforilación de Axl

La autofosforilación de Axl se llevó a cabo mediante la incubación de la proteína Axl recombinante (Life Technologies, PV4275) en solución amortiguadora con Tris 50 mM, pH 7.5, Axl 0.2 mg/ml, ATP 5 mM, MgCl₂ 20 mM y DTT 2 mM a temperatura ambiente durante 1 hora.

Ensayo enzimático de TAM

El amortiguador de ensayo de cinasa contenía HEPES 50 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 0.01 % y DTT 2 mM. Se transfirió 0.1 ul de los compuestos de ensayo disueltos en DMSO de placas para compuestos comunes a
 5 placas de ensayo de 384 pocillos blancas (placas Greiner LUMITRAC). La concentración final de DMSO fue de 1.25 %. Las soluciones enzimáticas de Axl fosforilada 5.1 nM o c-Mer 0.0625 nM (Carna Biosciences, 08-108), o Tyro3 0.366 nM (Life Technologies, PR7480A) se prepararon en amortiguador de ensayo. Una solución madre 1 mM de sustrato peptídico Biotina-EQEDEPEGDYFEWLE-
 10 amida SEQ ID NO: 1 (Quality Controlled Biochemicals, MA) disuelto en DMSO se disolvió hasta 1 uM en amortiguador de ensayo con ATP 2000 uM. Se agregaron 4 ul de solución enzimática (o amortiguador de ensayo para el blanco de enzimas) a los pocillos adecuados en cada placa y luego se agregaron 4 ul/pocillo de solución de sustrato para iniciar la reacción. Se protegió a la placa de la luz y se incubó a
 15 temperatura ambiente durante 60 minutos. Se detuvo la reacción mediante la adición de 4 ul de solución de detección que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7.8, NaCl 150 mM, BSA al 0.05 %, EDTA 45 mM, SA-APC 180 nM (Perkin Elmer, CR130-100) y Eu-W1024 antifosfotirosina PY20 3 nM (Perkin Elmer, AD0067). Se incubó la placa durante 1 hora a temperatura ambiente y se midió la señal de HRTF (fluorescencia
 20 homogénea resuelta en el tiempo) en un lector de placas PHERAstar FS (BMG labtech). Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración y se generó el valor de IC₅₀ a partir de ajuste de curvas con software GraphPad Prism.

Se observó que los compuestos de las Fórmulas I y II son inhibidores de una o más
 25 de AXL, MER y TYRO3. Los datos de IC₅₀ para las sales de ácido trifluoroacético de los compuestos de las Fórmulas I y II se describen en la solicitud estadounidense n.º 15/469,975 y se proporcionan a continuación en la Tabla 15. El símbolo “†” indica una IC₅₀ ≤ 5 nM, “††” indica una IC₅₀ > 5 nM pero ≤ 10 nM, Y “†††” indica una IC₅₀ > 10 nM pero ≤ 100 nM.

Tabla 15

Compuesto	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	Tyro3 IC ₅₀ (nM)
Sal de ácido trifluoroacético del Compuesto I	†	†	†††
Sal de ácido maleico del Compuesto I	†	†	†††
Compuesto II Sal de ácido trifluoroacético	†	†	†††
Compuesto II Sal de ácido hemi-sulfúrico	†	†	†††

Ejemplo B. Generación de células de BAF3-AXL, BAF3-MER y BAF3-TYRO3 y ensayo de proliferación celular

Se clona el dominio citoplasmático de AXL, MER o TYRO3 fusionado con secuencia de dimerización y etiqueta HA en el vector pMSCV con marcador de resistencia a la puromicina para generar tres construcciones (pMSCV-AXL, pMSCV-MER y pMSCV-TYRO3). Se transfectan las células de BAF3 con las tres construcciones de forma individual mediante electroporación. Se seleccionan y se caracterizan los clones simples independientes de IL3 y resistentes a la puromicina. Se seleccionan células con expresión estable de AXL, MER o TYRO3 y se designan como células BAF3-AXL, BAF3-MER y BAF3-TYRO3.

Se mantienen las líneas celulares BAF3, BAF3-AXL, BAF3-MER o BAF3-TYRO3 en RPMI1640 con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en la viabilidad celular, se colocan 1000 células/pocillo en placas de cultivo de tejidos de 384 pocillos en medio de cultivo con una dilución serial del compuesto o DMSO solo durante 48 horas a 37 °C con CO₂ al 5 % y se mide la viabilidad celular mediante ensayo de ATP (ensayo CellTiter-Glo, Promega) de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Se convierten los datos a porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se ajustan las curvas de IC₅₀ con software GraphPad Prism.

Ejemplo C. ELISA BaF3-AXL y ELISA BaF3-MER

Se mantienen células BaF3-AXL o BaF3-MER en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % y puromicina (1 µg/ml, Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo sobre AXL fosforilada o MER fosforilada, se colocan las células en placas (5x10⁴ células/pocillo) en una placa de polipropileno con fondo en V (Greiner bio-one) en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo diluidos en medio de cultivo y se incuban durante 1 hora a 37 °C con CO₂ al 5 %. Las células se cosechan mediante centrifugado y se lisan en 110 µl de amortiguador de lisis helado (Cell Signaling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher) durante 30 minutos en hielo. El lisado celular se almacena a -80 °C para ELISA. Se preparan las placas de ELISA mediante incubación de placas Costar con anticuerpo anti-HA (1 µg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavan las placas y se bloquean con PBS con BSA al 3 %. Se cargan lisados celulares en la placa de ELISA y se incuban a 4 °C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en amortiguador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora y se leen en el lector Pherastar (BMG Labtech). Se convierten los datos en porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se determina la IC₅₀ mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición en función de logaritmo de la concentración de inhibidor con GraphPad Prism.

Ejemplo D. ELISA de AXL fosforilada en H1299

Se mantienen células H1299 (ATCC), línea celular de carcinoma de pulmón no microcítico humano con expresión de Axl, en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en AXL fosforilada, se colocan las células en placas (30 000 células/pocillo) de cultivo de tejido de 96 pocillos (Costar) y se incuban durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se agregan los compuestos a una concentración adecuada y se incuban durante 1 hora a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se agrega rhGas6 (R&D Systems, 6 µg/ml) a cada pocillo. Se incuban las placas a 37 °C con CO₂ al

5 % durante 15 minutos. Las células se cosechan y se lisan en 110 μ L de amortiguador de lisis helado (Cell Signaling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher). El lisado se incuba durante 1 hora en hielo y se almacena a -80 °C para ELISA. Se preparan las placas de ELISA mediante incubación de
5 placas Costar con anticuerpo anti-HA (1 μ g/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavan las placas y se bloquean con PBS con BSA al 3 %. Se cargan lisados celulares en placas de ELISA y se incuban a 4 °C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en amortiguador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1
10 hora y se leen en el lector Pherastar (BMG Labtech). Se convierten los datos en porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se determina la IC₅₀ mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición en función de logaritmo de la concentración de inhibidor con GraphPad Prism.

15 **Ejemplo E. ELISA de AXL fosforilada en H1299 en sangre entera**

Se mantienen células H1299 (ATCC) en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en AXL fosforilada en sangre entera, se colocan las células en placas (30 000 células/pocillo) de cultivo de tejido de 96 pocillos (Costar) y se incuban
20 durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se mezcla la sangre obtenida de donantes normales con compuestos de ensayo durante 1 hora. Se extrae el medio de cultivo de las células H1299 y se agrega sangre con el compuesto a cada pocillo. Después de 1 hora de incubación a 37 °C con CO₂ al 5 %, se agrega rh-Gas6 (4 μ g/ml, R&D Systems) a cada pocillo. Se incuba la placa a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 15
25 minutos. Las células se lavan con PBS y se lisan en 110 μ L de amortiguador de lisis helado (Cell Signaling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher) durante 1 hora en hielo. La placa se almacena a -80 °C para ELISA. Se preparan las placas de ELISA mediante incubación de placas Costar con anticuerpo anti-HA (1 μ g/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavan las placas y se
30 bloquean con PBS con BSA al 3 %. Se cargan lisados celulares en la placa de ELISA y se incuban a 4 °C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con

anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en amortiguador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora y se leen en el lector Pherastar (BMG Labtech). Se convierten los datos en porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se determina la IC₅₀ mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición en función de logaritmo de la concentración de inhibidor con GraphPad Prism.

Ejemplo F. ELISA Insight de células de Akt fosforiladas en G361

Se mantuvieron células G361 (ATCC), línea celular de melanoma maligno con expresión de Mer, en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de prueba sobre la vía de señalización de MER, las células se colocan en placas a 2×10^4 células/pocillo en volumen de 100 μ L en placas de superficie CellBind de 96 pocillos (Corning), y se incuban durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se agregan 20 μ L de compuestos a concentraciones adecuadas a las células y se incuban durante 1 hora. Se agrega rhGas6 (4 μ g/ml, R&D Systems) a cada pocillo y se incuban durante 20 minutos. Se fijan las células mediante la adición de 50 μ L de paraformaldehído al 4 % (Electron Microscopy Sciences) en PBS (Corning) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavan y se incuban con 50 μ L de triton X-100 al 0.2 % (Sigma) en PBS durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavan y se incuban con 100 μ L de amortiguador de bloqueo (BSA al 0.1 % en PBS) durante 30 minutos. Las placas se lavan y se incuban con mAb de conejo Phospho-AKT (Ser473) (D9E) (Cell Signaling) diluido en BSA al 0.1 % (dilución 1:300) a 4 °C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con 50 μ L de fragmento F(ab')₂ Alexaflour 488 de IgG de cabra anticonejo (H+L) (Molecular Probes, dilución 1:1000) y Hoechst 33342 (Thermo Fisher, dilución 1:2000) en PBS a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se lavan con PBS y se leen en Cell Insight CX5 (Thermo Fisher).

Resultarán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, para los expertos en la técnica a partir de la descripción

que antecede. También se pretende que dichas modificaciones estén comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente en su totalidad mediante referencia.