

FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE FGFR Y PROCESOS PARA PREPARARLAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud hace referencia a formas sólidas de un inhibidor de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), lo que incluye métodos para su preparación, e intermedios en la preparación de estas, las cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por FGFR, tales como el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son tirosinas cinasas receptoras que se unen a ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Existen cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que son capaces de unirse a ligandos y están implicadas en la regulación de muchos procesos fisiológicos que incluyen desarrollo tisular, angiogénesis, cicatrización y regulación metabólica. Tras unirse a los ligandos, los receptores experimentan dimerización y fosforilación que llevan a la estimulación de la actividad de la proteína cinasa y el reclutamiento de muchas proteínas de acoplamiento intracelulares. Estas interacciones facilitan la activación de una matriz de vías de señalización intracelulares que incluyen Ras-MAPK, AKT-PI3K y fosfolipasa C, las que son importantes para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular (mencionado en Eswarakumar et ál. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005). La activación anómala de esta vía, ya sea a través de la sobreexpresión de ligandos FGF o FGFR o la activación de mutaciones en los FGFR, puede llevar al desarrollo, evolución y resistencia tumoral a terapias contra el cáncer convencionales. En lo que respecta al cáncer humano, se han descrito alteraciones genéticas que incluyen amplificación génica, traslocaciones cromosómicas y mutaciones somáticas que llevan a la activación del receptor independiente de ligandos. La secuenciación de ADN a gran escala de miles de muestras de tumores ha revelado que los componentes de la vía de FGFR se encuentran entre los que mutan más frecuentemente en cáncer humano. Muchas de estas mutaciones activadoras son idénticas a las mutaciones de la línea germinal que producen síndromes de displasia esquelética. Los mecanismos que producen señalización dependiente de ligandos anómala en la enfermedad humana incluyen la sobreexpresión de FGF y cambios en el empalme del FGFR, lo que lleva a receptores con capacidades de unión a ligandos más variadas (analizado en Knights y Cook, *Pharmacology & Therapeutics*, 2010; Turner y Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010). Por lo tanto, el desarrollo de los inhibidores que dirigidos a FGFR puede ser útil en el tratamiento clínico de enfermedades que tienen actividad de FGF o FGFR elevada.

Los tipos de cáncer en los que se encuentran implicados FGF/FGFR incluyen, de modo no taxativo: carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, de cuello uterino, colorrectal, de endometrio, gástrico, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de pulmón, de ovario, de próstata); neoplasias hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T del adulto, leucemia mielógena aguda, linfoma no hodgkiniano, neoplasias mieloproliferativas y macroglubulinemia de Waldenstrom) y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma). Además de cumplir una función en las neoplasias oncogénicas, la activación de FGFR también está involucrada en trastornos esqueléticos y de condrocitos que incluyen, de modo no taxativo, los síndromes de acondroplasia y craneosinostosis. Específicamente, se ha involucrado al eje de señalización de FGFR4-FGF19 en la patogénesis de múltiples cánceres que incluyen carcinoma hepatocelular (Heinzle et ál., *Cur. Pharm. Des.* 2014, 20:2881). Se demostró que la expresión ectópica de FGF19 en ratones transgénicos conduce a la formación tumoral en el hígado y se descubrió que un anticuerpo de neutralización de FGF19 inhibe el crecimiento tumoral en ratones. Además, se observó sobreexpresión de FGFR4 en múltiples tipos de tumores que incluyen carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, de mama, pancreático, de próstata, de pulmón y de tiroides. Además, se ha informado sobre mutaciones de activación en FGFR4 en rabdomiosarcoma (Taylo et ál. *JCI* 2009,119:3395).

En la actualidad, se están desarrollando inhibidores de FGFR para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se informa sobre la molécula 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y otros inhibidores de moléculas pequeñas de FGFR, por ejemplo, en las publicaciones estadounidenses n.º 2012/0165305, 2014-0045814, 2013-0338134, 2014/0171405, 2014/0315902, 2016/0115164, 2016/0244448, 2016/0244449 y 2016-0244450. Por consiguiente, son necesarias nuevas formas sólidas de moléculas inhibidoras de FGFR para preparar formas de dosificación y formulaciones farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas relacionadas, por ejemplo, el facilitar la producción de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de alta calidad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Se proveen en la presente formas sólidas de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Compuesto 1).

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas, las cuales incluyen las formas sólidas tal como se describe en la presente y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción también proporciona métodos para inhibir las enzimas FGFR con las formas sólidas tal como se describe en la presente.

La presente descripción también proporciona métodos terapéuticos para usar las formas sólidas tal como se describe en la presente. La presente descripción también proporciona usos de las formas sólidas descritas en la presente en la elaboración de un medicamento para uso en terapia. La presente descripción también proporciona las formas sólidas descritas en la presente para uso en terapia.

También se proveen en la presente procesos para preparar 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y sus formas sólidas descritas en la presente.

También se proveen en la presente intermediarios útiles para la preparación de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y sus formas sólidas descritas en la presente.

También se provee en la presente un método para tratar colangiocarcinoma en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto 1. También se provee un método para tratar neoplasias linfoides/mieloides (por ejemplo, síndrome mieloproliferativo 8p11) en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1. Además, se provee en la presente un método para aumentar la supervivencia o supervivencia sin evolución en un paciente que tiene colangiocarcinoma, en donde el colangiocarcinoma se caracteriza por una fusión de FGFR2, que comprende la administración de Compuesto 1 al paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del Compuesto 1, Forma I.

La figura 2 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del Compuesto 1, Forma I.

La figura 3 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto 1, Forma I.

La figura 4 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma II.

La figura 5 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma II.

La figura 6 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma II.

La figura 7 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma IIa.

La figura 8 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma IIa.

La figura 9 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma IIa.

La figura 10 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma III.

La figura 11 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma III.
La figura 12 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma III.
La figura 13 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma IV.
La figura 14 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma IV.
La figura 15 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma IV.
La figura 16 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma V.
La figura 17 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma V.
La figura 18 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma VI.
La figura 19 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma VI.
La figura 20 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma VI.
La figura 21 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma VII.
La figura 22 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma VII.
La figura 23 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma VII.
La figura 24 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma VIII.
La figura 25 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma VIII.
La figura 26 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma VIII.
La figura 27 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma VIIIa.
La figura 28 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma IX.
La figura 29 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma IX.
La figura 30 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma IX.
La figura 31 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma X.
La figura 32 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma X.
La figura 33 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma X.
La figura 34 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XI.
La figura 35 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XI.
La figura 36 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XI.
La figura 37 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XII.
La figura 38 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XII.
La figura 39 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XII.
La figura 40 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XIII.
La figura 41 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XIII.
La figura 42 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XIII.
La figura 43 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XIIIa.
La figura 44 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XIIIa.

La figura 45 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XIV.

La figura 46 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XIV.

La figura 47 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XIV.

La figura 48 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XV.

La figura 49 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XV.

La figura 50 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XV.

La figura 51 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XVI.

La figura 52 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XVI.

La figura 53 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XVI.

La figura 54 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XVII.

La figura 55 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XVII.

La figura 56 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XVII.

La figura 57 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XVIII.

La figura 58 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XVIII.

La figura 59 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XVIII.

La figura 60 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XIX.

La figura 61 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XIX.

La figura 62 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XIX.

La figura 63 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XX.

La figura 64 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XX.

La figura 65 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XX.

La figura 66 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XXI.

La figura 67 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXI.

La figura 68 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XXII.

La figura 69 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXII.

La figura 70 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XXIII.

La figura 71 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXIII.

La figura 72 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XXIII.

La figura 73 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XXIV.

La figura 74 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXIV.

La figura 75 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma XXIV.

La figura 76 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XXV.

La figura 77 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXV.

La figura 78 muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma XXVI.

La figura 79 muestra el mejor cambio porcentual de tamaño de lesión diana respecto a la referencia en pacientes con traslocaciones de CCA y FGFR2 (cohorte A) de acuerdo con un investigador independiente.

La figura 80 muestra la duración del tratamiento y la respuesta confirmada en pacientes con traslocaciones de CCA y FGFR2 (cohorte A) de acuerdo con un investigador independiente.

La figura 81 muestra los estimados de Kaplan-Meier de supervivencia sin evolución (PFS; estimados por un investigador independiente) en las cohortes A, B y C.

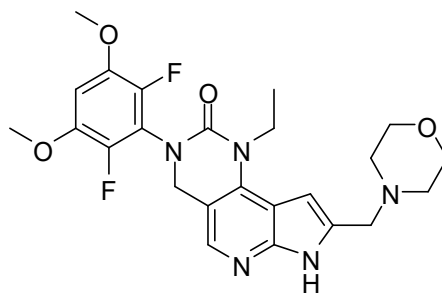
La figura 82 muestra un resumen de las respuestas citogenética y clínica en pacientes con neoplasias linfoides/mieloides con reconfiguraciones de FGFR1.

La figura 83 muestra un análisis PET de referencia de un paciente con mieloproliferación y linfoma linfoblástico T (TLL) antes del tratamiento con Compuesto 1.

La figura 84 muestra un análisis PET de referencia de un paciente con mieloproliferación y linfoma linfoblástico T (TLL) después del tratamiento con Compuesto 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción hace referencia, entre otras cosas, a formas sólidas, lo que incluye formas cristalinas y formas amorfas, de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Compuesto 1) y procesos e intermedios para preparar el compuesto. La estructura del Compuesto 1 se representa a continuación.



Compuesto 1

El Compuesto 1 se describe en la patente estadounidense n.º 9 611 267, cuya totalidad se incorpora a la presente mediante esta referencia.

El Compuesto 1 se puede aislar como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) descritas en la presente pueden tener determinadas ventajas, por ejemplo, pueden tener propiedades deseables, tales como 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, tal como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad.

Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario de forma específica, cuando se utiliza con relación a un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular (por ejemplo, una temperatura o intervalo de temperaturas específicos, tal como al describir una transición vítrea, deshidratación o fusión; un cambio de masa, tal como un cambio de masa en función de temperatura o humedad; un contenido de solvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o porcentaje; o una posición pico, tal como en un análisis, por ejemplo, mediante RMN ^{13}C , DSC, TGA y XRPD, la expresión «alrededor de» indica que el valor o intervalo de valores se puede desviar en una medida que un experto en la técnica considera razonable sin dejar de describir la forma sólida particular. Específicamente, cuando se usa en este contexto, «alrededor de» indica que el valor numérico o intervalo de valores puede variar 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % del valor o intervalo de valores indicado sin dejar de describir la forma sólida particular. Cuando se usa con referencia a un valor de 2 theta grados, la expresión «alrededor de» hace referencia a 2 theta $\pm$ 0,2 grados.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «forma sólida» hace referencia a un compuesto provisto en la presente ya sea en estado amorfo o un estado cristalino («forma cristalina» o «sólido cristalino» o «forma sólida cristalina»), de manera que un compuesto provisto en la presente en un estado cristalino puede incluir opcionalmente solvente o agua en la retícula cristalina, por ejemplo, para formar una forma cristalina solvatada o hidratada. En algunas modalidades, el compuesto provisto en la presente se encuentra en un estado cristalino tal como se describe en la presente.

Tal como se usan en la presente, «pico» o «pico característico» hacen referencia a un reflejo de XRPD con una altura/intensidad relativa de al menos alrededor del 3 % del pico de altura/intensidad máximo.

Tal como se usan en la presente, «cristalino» o «forma cristalina» hacen referencia a una forma sólida cristalina de un compuesto químico que incluye, de modo no taxativo, una forma cristalina con un único componente o con múltiples componentes, por ejemplo, que incluyen solvatos, hidratos, clatratos y un cocrystal. Por ejemplo, «cristalino» significa que tiene un arreglo regularmente repetido y/u ordenado de moléculas, y que posee una retícula de cristal distinguible. Se pretende que la expresión «forma cristalina» haga referencia a una determinada configuración reticulada de una sustancia cristalina. Diferentes formas cristalinas de la misma sustancia suelen tener diferentes retículas cristalinas (por ejemplo, células unitarias), suelen tener diferentes propiedades físicas atribuidas a sus diferentes retículas cristalinas y, en algunos casos, tienen diferente contenido de agua o de solvente. Es posible identificar las diferentes retículas cristalinas

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), ensayos gravimétricos de adsorción de vapor dinámica (DVS) y similares ayudan a identificar adicionalmente la forma cristalina, así como a determinar la estabilidad y el contenido de solvente/agua.

Diferentes formas cristalinas de una sustancia particular, tales como el Compuesto 1 tal como se describe en la presente, pueden incluir tanto formas anhidras de dicha sustancia como formas solvatadas/hidratadas de dicha sustancia y cada una de las formas anhidras y las formas solvatadas/hidratadas se distinguen por patrones de XRPD diferentes o mediante otros métodos de caracterización de estado sólido, lo que implica diferentes retículas cristalinas. En algunos casos, una forma cristalina simple (por ejemplo, identificada por un patrón de XRPD único) puede tener un contenido de agua o solvente variable, en cuyo caso la retícula se mantiene sustancialmente constante (al igual que el patrón de XRPD) a pesar de la variación de composición respecto al agua y/o el solvente.

Usualmente, se considera que un patrón de XRPD de los reflejos (picos) representa una huella de una forma cristalina particular. Es sabido que las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar ampliamente, entre otras cosas, de acuerdo con la técnica de preparación de la muestra, la distribución de tamaño de los cristales, los filtros usados, el procedimiento de fijación de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, se pueden observar picos nuevos o pueden desaparecer picos existentes conforme al tipo de máquina o las configuraciones (por ejemplo, si se utiliza un filtro de Ni o no). Tal como se usa en la presente, el término «pico» hace referencia a un reflejo con una altura/intensidad relativa de al menos alrededor del 3 % o al menos alrededor del 4 % del pico de altura/intensidad máximo. Asimismo, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores de 2θ . Por lo tanto, los picos, tales como los informados en la presente, pueden variar en más o menos alrededor de $0,2^\circ$ (2θ), y el término «sustancialmente», tal como se utiliza en el contexto de XRPD en la presente, pretende abarcar las variaciones mencionadas anteriormente.

En la misma forma, las lecturas de temperatura vinculadas a DSC, TGA u otros experimentos térmicos pueden variar $\pm 3^\circ\text{C}$ conforme al instrumento, las configuraciones particulares, la preparación de muestra, etc. Por consiguiente, se entiende que una forma cristalina respecto a la que se informa en la presente que presenta un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en cualquiera de las Figuras comprende dicha variación.

Es posible obtener las formas cristalinas de una sustancia mediante una variedad de métodos, tal como es de conocimiento en la técnica. Dichos métodos incluyen, de modo no taxativo,

recristalización de fundición, enfriamiento de fundición, recristalización en solvente, recristalización en espacios confinados tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies de plantillas tales como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en presencia de aditivos tales como, por ejemplo, contramoléculas de cocristales, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, exposición a humedad, pulverización y pulverización con eliminación de solvente.

Tal como se usan en la presente, «amorfo» y «forma amorfa» hacen referencia a que la sustancia, componente o producto en cuestión no es cristalino tal como se determinó, por ejemplo, mediante XRPD o a que la sustancia, componente o producto en cuestión, por ejemplo, no es birrefringente cuando se observa en microscopio. Por ejemplo, amorfo significa básicamente sin disposición de repetición regular de las moléculas o que carece de un orden de intervalo largo de un cristal, es decir, la forma amorfa es no cristalina. Una forma amorfa no presenta un patrón de difracción de rayos X definido con máximo agudo. En determinadas modalidades, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede encontrarse sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. Por ejemplo, se puede identificar una sustancia amorfa por un espectro de XRPD con ausencia de reflejos.

Tal como se usa en la presente, la expresión «sustancialmente amorfa» significa que la mayoría del peso de una muestra o preparación del Compuesto 1 es amorfa y el resto de la muestra es una forma cristalina del mismo compuesto. En algunas modalidades, una muestra sustancialmente amorfa tiene menos que alrededor de 5 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 95 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos que alrededor de 4 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 96 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos que alrededor de 3 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 97 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos que alrededor de 2 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 98 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos que alrededor de 1 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 99 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), o alrededor de 0 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 100 % de la forma no cristalina del mismo compuesto). En algunas modalidades, la expresión «totalmente amorfo» significa menos que alrededor de 99 % o alrededor de 0 % de cristalinidad.

El Compuesto 1 puede prepararse en lotes a los que se hace referencia como lotes, muestras o preparaciones. Los lotes, muestras o preparaciones pueden incluir el Compuesto 1 en cualquiera de las formas cristalinas o no cristalinas descritas en la presente, inclusive formas hidratadas y no hidratadas, y mezclas de estas.

Los compuestos que se proporcionan en la presente (por ejemplo, el Compuesto 1) también

pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentren en los compuestos finales o intermedios. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos que se proporcionan en la presente se pueden reemplazar o sustituir con isótopos de los átomos en cantidades naturales o no naturales. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente descripción se pueden reemplazar o sustituir con deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de deuterio. En la técnica, se conocen métodos sintéticos para incluir isótopos en los compuestos orgánicos.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se encuentra sustancialmente aislado. La expresión «sustancialmente aislado» significa que 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 el compuesto, sales, hidratos, solvatos o formas sólidas que se proporcionan en la presente. La separación considerable puede incluir composiciones que contienen 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 del compuesto, sales, hidratos, solvatos o formas sólidas que se proporcionan en la presente.

Tal como se usa en la presente, el término «hidrato» pretende hacer referencia a una forma sólida del Compuesto 1 que incluye agua. El agua en un hidrato se puede encontrar presente en una cantidad estequiométrica con respecto a la cantidad de sal en el sólido o se puede encontrar presente en cantidades variables, tal como se puede encontrar en conexión con hidratos de canales.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «sustancialmente», cuando hace referencia a una figura característica de una forma cristalina, tal como un patrón de XRPD, un termograma de DSC, un termograma de TGA o similares, significa que una figura en cuestión puede ser no idéntica a la referencia ilustrada en la presente, pero se encuentra dentro de los límites de error experimental y por tanto se puede considerar derivada de la misma forma cristalina tal como se describe en la presente, según el criterio de un experto en la técnica.

Tal como se usa en la presente, «sustancialmente cristalino» significa que una mayoría del peso de una muestra o preparación de Compuesto 1 se encuentra en forma cristalina y el resto de la muestra se encuentra en forma no cristalina (por ejemplo, forma amorfa) del mismo compuesto. En algunas modalidades, una muestra sustancialmente cristalina tiene al menos alrededor de 95 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 5 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), al

menos alrededor de 96 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 4 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos alrededor de 97 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 3 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos alrededor de 98 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 2 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos alrededor de 99 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 1 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), o alrededor de 100 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 0 % de la forma no cristalina del mismo compuesto). En algunas modalidades, «totalmente cristalino» significa al menos alrededor de 99 % o alrededor de 100 % de cristalinidad.

Tal como se usa en la presente, «% de cristalinidad» o «pureza cristalina» significa el porcentaje de una forma cristalina en una preparación o muestra que puede contener otras formas tales como una forma amorfa del mismo compuesto o al menos una otra forma cristalina del compuesto, o mezclas de estas. En algunas modalidades, las formas cristalinas pueden aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, las formas cristalinas pueden aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Tal como se usa en la presente, «reaccionar» se usa tal como es usual en la técnica y hace referencia general a la unión de reactivos químicos de forma que haga posible su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física. En algunas modalidades, la reacción involucra al menos dos reactivos, en la que se utilizan uno o más equivalentes del segundo reactivo respecto al primer reactivo. En algunas modalidades, la etapa de reacción de un proceso sintético puede involucrar una o más sustancias además de los reactivos, tales como un solvente y/o un catalizador. Las etapas de reacción de los procesos descritos en la presente se pueden llevar a cabo durante un período de tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el producto identificado.

Tal como se utiliza en la presente, el término «convertir» con respecto al cambio de un intermedio o un reactivo o material de partida en una reacción química hace referencia a someter el intermedio o reactivo o material de partida a reactivos y condiciones adecuadas (por ejemplo, temperatura, tiempo, solvente, etc.) para efectuar determinados cambios (por ejemplo, ruptura o formación de un enlace químico) para generar el producto deseado.

El Compuesto 1 se puede preparar en varias formas cristalinas que incluyen, por ejemplo, Forma I, Forma II, Forma II-a, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI, Forma VII, Forma VIII, Forma VIIa, Forma IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIII-a, Forma XIV, Forma XV, Forma XVI, Forma XVII, Forma XVIII, Forma XIX, Forma XX, Forma XXI, Forma XXII, Forma XXIII, Forma XXIV, Forma XXV o Forma XXVI. En algunas modalidades, la forma sólida del Compuesto 1 es amorfa.

Compuesto 1, Forma I

Se proporciona en la presente una forma sólida del Compuesto 1 que es sólida, a la que se hace referencia como «Forma I», la cual se describe más adelante en los ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 12,9, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 12,9, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 12,9, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,6, alrededor de 12,9, alrededor de 18,6, alrededor de 19,4, alrededor de 22,6, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,6, alrededor de 12,9, alrededor de 18,6, alrededor de 19,4, alrededor de 22,6, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,6, alrededor de 12,9, alrededor de 18,6, alrededor de 19,4, alrededor de 22,6, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma I tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 1.

En algunas modalidades, la Forma I presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma I presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 201 °C. En algunas modalidades, la Forma I presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 2. En algunas modalidades, la Forma I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 3.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se

selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 12,9, alrededor de 25,4, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,5 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 201 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma I del Compuesto 1 que comprende la recristalización del Compuesto 1 en un solvente. En algunas modalidades, el solvente es una mezcla de diclorometano y metil terc-butiléter. En algunas modalidades, el proceso para preparar la Forma I del Compuesto 1 comprende la recristalización del Compuesto 1 a partir de una mezcla de diclorometano y metil terc-butiléter. En algunas modalidades, la recristalización comprende a) calentar una solución de Compuesto 1 en una mezcla de diclorometano y metil terc-butiléter a una temperatura elevada durante un primer período de tiempo y b) enfriarla hasta una temperatura reducida durante un segundo período de tiempo. En algunas modalidades, la temperatura elevada es ≥ 30 °C, ≥ 35 °C, ≥ 36 °C, ≥ 39 °C o ≥ 40 °C. En determinadas modalidades, el primer período de tiempo es entre 5 y 6 horas. En algunas modalidades, el primer período de tiempo es mayor de 5 horas. En algunas modalidades, la temperatura reducida es temperatura ambiente. En algunas modalidades, la temperatura reducida es alrededor de 23 °C. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es entre 10 y 11 horas. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es mayor de 5, 8 o 10 horas. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de 10,5 horas.

En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma II

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma II que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3, alrededor de 19,0, alrededor de 20,5, alrededor de 22,6, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3, alrededor de 19,0, alrededor de 20,5, alrededor de 22,6, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3, alrededor de 19,0, alrededor de 20,5, alrededor de 22,6, alrededor de 25,8, alrededor de 26,2 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 4.

En algunas modalidades, la Forma II presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 5. En algunas modalidades, la Forma II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 6.

En algunas modalidades, la Forma II tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,5, alrededor de 12,8, alrededor de 13,3 y alrededor de 25,8 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma II del Compuesto 1 que comprende la evaporación de una solución saturada de Forma I de Compuesto 1 en diclorometano a 50 ± 1 °C.

En algunas modalidades, la Forma II puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma II-a

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma II-a que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3 y alrededor

de 19,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3 y alrededor de 19,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3 y alrededor de 19,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 12,9, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3, alrededor de 17,5, alrededor de 19,0, alrededor de 19,9, alrededor de 22,5 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 12,9, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3, alrededor de 17,5, alrededor de 19,0, alrededor de 19,9, alrededor de 22,5 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 12,9, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3, alrededor de 17,5, alrededor de 19,0, alrededor de 19,9, alrededor de 22,5 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 7.

En algunas modalidades, la Forma II-a presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 275 °C. En algunas modalidades, la Forma II-a tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 8. En algunas modalidades, la Forma II-a tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 9.

En algunas modalidades, la Forma II-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,9, alrededor de 9,4, alrededor de 13,3, alrededor de 16,3 y alrededor de 19,9 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 275 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma II-a del Compuesto 1 que comprende la evaporación de una solución de Forma I de Compuesto 1 en diclorometano a 25 ± 1 °C.

En algunas modalidades, la Forma II-a puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, alrededor de 99 %, alrededor de 100 %, o cualquier rango entre ellos.

alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma III

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma III que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8 y alrededor de 18,6.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8 y alrededor de 18,6.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8 y alrededor de 18,6.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,5, alrededor de 6,7, alrededor de 8,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8, alrededor de 18,6, alrededor de 19,3, alrededor de 21,5, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,5, alrededor de 6,7, alrededor de 8,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8, alrededor de 18,6, alrededor de 19,3, alrededor de 21,5, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,5, alrededor de 6,7, alrededor de 8,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8, alrededor de 18,6, alrededor de 19,3, alrededor de 21,5, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma III tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 10.

En algunas modalidades, la Forma III presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 101 °C, 204 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma III presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 101 °C. En algunas modalidades, la Forma III presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 204 °C. En algunas modalidades, la Forma III presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de

alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma III tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 11. En algunas modalidades, la Forma III tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 12.

En algunas modalidades, la Forma III tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,5, alrededor de 13,9, alrededor de 15,0, alrededor de 15,3, alrededor de 16,8 y alrededor de 18,6, y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 101 °C, 204 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma III del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución de Forma I del Compuesto 1 en 1,4-dioxano, agitar a 25 ± 1 °C durante 2 días y remover el sobrenadante mediante centrifugado.

En algunas modalidades, la Forma III puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma IV

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma IV que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 18,4, alrededor de 22,2, alrededor de 24,3 y alrededor de 26,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 18,4, alrededor de 22,2, alrededor de 24,3 y alrededor de 26,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 18,4, alrededor de 22,2, alrededor de 24,3 y alrededor de 26,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 15,6, alrededor de 17,3, alrededor de 18,4, alrededor de 20,2, alrededor de 21,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,7, alrededor de 24,3, alrededor de 26,4 y alrededor de 26,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 15,6, alrededor de 17,3, alrededor de 18,4, alrededor de 20,2, alrededor de 21,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,7, alrededor de 24,3, alrededor de 26,4 y alrededor de 26,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 15,6, alrededor de 17,3, alrededor de 18,4, alrededor de 20,2, alrededor de 21,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,7, alrededor de 24,3, alrededor de 26,4 y alrededor de 26,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 13.

En algunas modalidades, la Forma IV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 109 °C, 203 °C y 278 °C. En algunas modalidades, la Forma IV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 109 °C. En algunas modalidades, la Forma IV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 203 °C. En algunas modalidades, la Forma IV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 278 °C. En algunas modalidades, la Forma IV tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 14. En algunas modalidades, la Forma IV tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 15.

En algunas modalidades, la Forma IV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,1, alrededor de 13,0, alrededor de 14,0, alrededor de 18,4, alrededor de 22,2, alrededor de 24,3 y alrededor de 26,4 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 109 °C, 203 °C y 278 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma IV del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia de Forma I del Compuesto 1 en 1,4-dioxano y agitar a 25 ± 1 °C durante 6 días.

En algunas modalidades, la Forma IV puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma V

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma V que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma V tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,4, alrededor de 14,8, alrededor de 21,3, alrededor de 22,0 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma V tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,4, alrededor de 14,8, alrededor de 21,3, alrededor de 22,0 y

alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma V tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,4, alrededor de 14,8, alrededor de 21,3, alrededor de 22,0 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma V tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 16.

En algunas modalidades, la Forma V presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 91 °C, 203 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma V presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 91 °C. En algunas modalidades, la Forma V presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 203 °C. En algunas modalidades, la Forma V presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma V tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 17.

En algunas modalidades, la Forma V tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,4, alrededor de 14,8, alrededor de 21,3, alrededor de 22,0 y alrededor de 22,3 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 91 °C, 203 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma V del Compuesto 1 que comprende permitir el reposo de una solución saturada de Forma I de Compuesto 1 en 1,4-dioxano durante más de 30 días.

En algunas modalidades, la Forma V puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma VI

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VI que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, alrededor de 14,4, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,9 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, alrededor de 14,4, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,9 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, alrededor de 14,4, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,9 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,8, alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, de alrededor de 10,2, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4, alrededor de 14,4, alrededor de 15,9, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,2, alrededor de 19,9, alrededor de 22,3, alrededor de 22,7, alrededor de 25,4 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,8, alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, alrededor de 10,2, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4, alrededor de 14,4, alrededor de 15,9, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,2, alrededor de 19,9, alrededor de 22,3, alrededor de 22,7, alrededor de 25,4 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,8, alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, alrededor de 10,2, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4, alrededor de 14,4, alrededor de 15,9, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,2, alrededor de 19,9, alrededor de 22,3, alrededor de 22,7, alrededor de 25,4 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 18.

En algunas modalidades, la Forma VI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 275 °C. En algunas modalidades, la Forma VI tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 19. En algunas modalidades, la Forma VI tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 20.

En algunas modalidades, la Forma VI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,1, alrededor de 9,5, alrededor de 14,4, alrededor de 17,6, alrededor de 18,6, alrededor de 19,9 y alrededor de 22,3 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 275 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma VI del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia del Compuesto 1 en metanol y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma VI puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una

pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma VII

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VII que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6 y alrededor de 20,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6 y alrededor de 20,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6 y alrededor de 20,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,2, alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 17,9, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6, alrededor de 20,1, alrededor de 21,1, alrededor de 22,3 y alrededor de 24,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,2, alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 17,9, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6, alrededor de 20,1, alrededor de 21,1, alrededor de 22,3 y alrededor de 24,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,2, alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 17,9, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6, alrededor de 20,1, alrededor de 21,1, alrededor de 22,3 y alrededor de 24,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 21.

En algunas modalidades, la Forma VII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 88 °C, 201 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma VII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 88 °C. En algunas modalidades, la Forma VII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 201 °C. En algunas modalidades, la Forma VII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma VII tiene un termograma de DSC

sustancialmente como se ilustra en la Figura 22. En algunas modalidades, la Forma VII tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 23.

En algunas modalidades, la Forma VII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,8, alrededor de 15,4, alrededor de 18,8, alrededor de 19,6 y alrededor de 20,1 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 88 °C, 201 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma VII del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia de Forma I del Compuesto 1 en metilisobutilcetona y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma VII puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma VIII

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VIII que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,1, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6 y alrededor de 20,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,1, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6 y alrededor de 20,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,1, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6 y alrededor de 20,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,1, alrededor de 15,2, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6, alrededor de 20,2, alrededor de 22,5, alrededor de 24,6, alrededor de 26,8 y alrededor de 29,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,1, alrededor de 15,2, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6, alrededor de 20,2, alrededor de 22,5, alrededor de 24,6, alrededor de 26,8 y alrededor de 29,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos

que se seleccionan de alrededor de 9,1, alrededor de 15,2, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6, alrededor de 20,2, alrededor de 22,5, alrededor de 24,6, alrededor de 26,8 y alrededor de 29,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 24.

En algunas modalidades, la Forma VIII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y 277 °C. En algunas modalidades, la Forma VIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 201 °C. En algunas modalidades, la Forma VIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. En algunas modalidades, la Forma VIII tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 25. En algunas modalidades, la Forma VIII tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 26.

En algunas modalidades, la Forma VIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,1, alrededor de 16,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,6 y alrededor de 20,2 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 201 °C y 277 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma VIII del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución del Compuesto 1 en acetona y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma VIII puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma VIII-a

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VIII-a que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 18,0, alrededor de 18,4, alrededor de 19,9 y alrededor de 21,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 18,0, alrededor de 18,4, alrededor de 19,9 y alrededor de 21,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene al menos tres picos de XRPD característicos

que se seleccionan de alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 18,0, alrededor de 18,4, alrededor de 19,9 y alrededor de 21,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 18,0, alrededor de 18,4, alrededor de 19,9, alrededor de 21,1, alrededor de 22,0, alrededor de 23,5, alrededor de 24,1, alrededor de 24,3 y alrededor de 29,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 18,0, alrededor de 18,4, alrededor de 19,9, alrededor de 21,1, alrededor de 22,0, alrededor de 23,5, alrededor de 24,1, alrededor de 24,3 y alrededor de 29,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 18,0, alrededor de 18,4, alrededor de 19,9, alrededor de 21,1, alrededor de 22,0, alrededor de 23,5, alrededor de 24,1, alrededor de 24,3 y alrededor de 29,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 27.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma VIII-a del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia del Compuesto 1 en metiletilcetona y agitar a 50 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma VIII-a puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma IX

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma IX que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,4 y alrededor de 22,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,4 y alrededor de 22,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 14,6, alrededor

de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,4 y alrededor de 22,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 13,9, alrededor de 14,6, alrededor de 15,6, alrededor de 16,8, alrededor de 18,6, alrededor de 19,3, alrededor de 22,4, alrededor de 22,9, alrededor de 24,6 y alrededor de 31,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 13,9, alrededor de 14,6, alrededor de 15,6, alrededor de 16,8, alrededor de 18,6, alrededor de 19,3, alrededor de 22,4, alrededor de 22,9, alrededor de 24,6 y alrededor de 31,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 13,9, alrededor de 14,6, alrededor de 15,6, alrededor de 16,8, alrededor de 18,6, alrededor de 19,3, alrededor de 22,4, alrededor de 22,9, alrededor de 24,6 y alrededor de 31,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 28.

En algunas modalidades, la Forma IX presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma IX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 201 °C. En algunas modalidades, la Forma IX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma IX tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 29. En algunas modalidades, la Forma IX tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 30.

En algunas modalidades, la Forma IX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,5, alrededor de 9,2, alrededor de 12,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,4 y alrededor de 22,9 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 201 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma IX del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia de la Forma I del Compuesto 1 en metil terc-butílico y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma IX puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma X

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma X que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 18,1 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 18,1 y alrededor de 22,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 18,1 y alrededor de 22,3 2-theta grados. En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos un pico de XEPD característico que se selecciona de alrededor de 4,9, alrededor de 10,1, alrededor de 11,3, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 17,2, alrededor de 18,1, alrededor de 19,5, alrededor de 20,0, alrededor de 22,3, alrededor de 23,8, alrededor de 25,3, alrededor de 25,7 y alrededor de 26,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,9, alrededor de 10,1, alrededor de 11,3, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 17,2, alrededor de 18,1, alrededor de 19,5, alrededor de 20,0, alrededor de 22,3, alrededor de 23,8, alrededor de 25,3, alrededor de 25,7 y alrededor de 26,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,9, alrededor de 10,1, alrededor de 11,3, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 17,2, alrededor de 18,1, alrededor de 19,5, alrededor de 20,0, alrededor de 22,3, alrededor de 23,8, alrededor de 25,3, alrededor de 25,7 y alrededor de 26,3 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma X tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 31.

En algunas modalidades, la Forma X presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 202 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma X presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 202 °C. En algunas modalidades, la Forma X presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma X tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 32. En algunas modalidades,

la Forma X tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 33.

En algunas modalidades, la Forma X tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,1, alrededor de 14,6, alrededor de 15,4, alrededor de 15,7, alrededor de 18,1 y alrededor de 22,3 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 202 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma X del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia de Forma I del Compuesto 1 en acetato de etilo y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma X puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XI

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XI que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 17,3, alrededor de 21,4 y alrededor de 22,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 17,3, alrededor de 21,4 y alrededor de 22,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 17,3, alrededor de 21,4 y alrededor de 22,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 4,3, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 13,7, alrededor de 15,0, alrededor de 16,5, alrededor de 17,3, alrededor de 19,1, alrededor de 19,9, alrededor de 21,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,8, alrededor de 25,2 y alrededor de 26,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 4,3, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 13,7, alrededor de 15,0, alrededor de 16,5, alrededor de 17,3, alrededor de 19,1, alrededor de 19,9, alrededor de 21,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,8, alrededor de 25,2 y alrededor de 26,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 4,3, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 13,7, alrededor de 15,0, alrededor de 16,5, alrededor de 17,3, alrededor de 19,1, alrededor de 19,9, alrededor de 21,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,8, alrededor de 25,2 y alrededor de 26,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 34.

En algunas modalidades, la Forma XI presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 141 °C y 279 °C. En algunas modalidades, la Forma XI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 141 °C. En algunas modalidades, la Forma XI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 279 °C. En algunas modalidades, la Forma XI tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 35. En algunas modalidades, la Forma XI tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 36.

En algunas modalidades, la Forma XI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 7,5, alrededor de 13,0, alrededor de 17,3, alrededor de 21,4 y alrededor de 22,8 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 141 °C y 279 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XI del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a 5 mL de una solución turbia de Forma I del Compuesto 1 en formiato de etilo y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

En algunas modalidades, la Forma XI puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XII

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XII que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,5, alrededor de 14,1, alrededor de 17,3, alrededor de 18,3, alrededor de 22,1 y alrededor de 22,7 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,5, alrededor de 14,1, alrededor de 17,3, alrededor de 18,3, alrededor de 22,1 y alrededor de 22,7 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XII puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %.

alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XIII

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIII que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,7, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 21,9, alrededor de 23,1 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,7, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 21,9, alrededor de 23,1 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,7, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 21,9, alrededor de 23,1 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 4,0, alrededor de 7,7, alrededor de 10,9, alrededor de 11,6, alrededor de 14,2, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 17,8, alrededor de 19,0, alrededor de 21,9, alrededor de 22,2, alrededor de 23,1, alrededor de 25,6 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,0, alrededor de 7,7, alrededor de 10,9, alrededor de 11,6, alrededor de 14,2, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 17,8, alrededor de 19,0, alrededor de 21,9, alrededor de 22,2, alrededor de 23,1, alrededor de 25,6 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,0, alrededor de 7,7, alrededor de 10,9, alrededor de 11,6, alrededor de 14,2, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 17,8, alrededor de 19,0, alrededor de 21,9, alrededor de 22,2, alrededor de 23,1, alrededor de 25,6 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 40.

En algunas modalidades, la Forma XIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XIII tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 41. En algunas modalidades, la Forma XIII tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 42.

En algunas modalidades, la Forma XIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,7, alrededor de 15,2, alrededor de 15,7, alrededor de 21,9, alrededor de 23,1 y alrededor de 26,1 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XIII de la Forma I del Compuesto 1 que comprende agregar la Forma I del Compuesto 1 a una solución turbia del Compuesto 1 en THF y agitar a 50 ± 1 °C durante 2 días.

En algunas modalidades, la Forma XIII puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XIII-a

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIII-a que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 15,2, alrededor de 21,5 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 15,2, alrededor de 21,5 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 15,2, alrededor de 21,5 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 8,3, alrededor de 10,4, alrededor de 10,9, alrededor de 12,1, alrededor de 14,4, alrededor de 15,2, alrededor de 18,6, alrededor de 19,7, alrededor de 21,5, alrededor de 22,3, alrededor de 22,6 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 8,3, alrededor de 10,4, alrededor de 10,9, alrededor de 12,1, alrededor de 14,4, alrededor de 15,2, alrededor de 18,6, alrededor de 19,7, alrededor de 21,5, alrededor de 22,3, alrededor de 22,6 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 8,3, alrededor de 10,4,

alrededor de 10,9, alrededor de 12,1, alrededor de 14,4, alrededor de 15,2, alrededor de 18,6, alrededor de 19,7, alrededor de 21,5, alrededor de 22,3, alrededor de 22,6 y alrededor de 26,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 43.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 75 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XIII-a presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 75 °C. En algunas modalidades, la Forma XIII-a presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 44.

En algunas modalidades, la Forma XIII-a tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 15,2, alrededor de 21,5 y alrededor de 26,2 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 75 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XIII-a del Compuesto 1 que comprenden enfriar una solución saturada de la Forma I del Compuesto 1 en THF a -20 °C y mantener la temperatura a -20 °C durante un período de tiempo (por ejemplo, 3 horas).

En algunas modalidades, la Forma XIII-a puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XIV

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIV que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,0, alrededor de 14,1, alrededor de 16,1, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,0, alrededor de 14,1, alrededor de 16,1, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,0, alrededor de 14,1, alrededor de 16,1, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,0, alrededor de 8,6, alrededor de 9,2, de alrededor de 9,6, alrededor de 10,3, alrededor de 11,5, alrededor de 12,2, alrededor de 14,1, alrededor de 14,5, alrededor de 16,1, alrededor de 17,6, alrededor de 18,3, alrededor de 18,7, alrededor de 19,3, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0, alrededor de 22,3, alrededor de 22,9 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,0, alrededor de 8,6, alrededor de 9,2, alrededor de 9,6, alrededor de 10,3, alrededor de 11,5, alrededor de 12,2, alrededor de 14,1, alrededor de 14,5, alrededor de 16,1, alrededor de 17,6, alrededor de 18,3, alrededor de 18,7, alrededor de 19,3, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0, alrededor de 22,3, alrededor de 22,9 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,0, alrededor de 8,6, alrededor de 9,2, alrededor de 9,6, alrededor de 10,3, alrededor de 11,5, alrededor de 12,2, alrededor de 14,1, alrededor de 14,5, alrededor de 16,1, alrededor de 17,6, alrededor de 18,3, alrededor de 18,7, alrededor de 19,3, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0, alrededor de 22,3, alrededor de 22,9 y alrededor de 25,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 45.

En algunas modalidades, la Forma XIV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 78 °C, 118 °C y 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XIV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 78 °C. En algunas modalidades, la Forma XIV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 118 °C. En algunas modalidades, la Forma XIV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XIV tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 46. En algunas modalidades, la Forma XIV tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 47.

En algunas modalidades, la Forma XIV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,0, alrededor de 14,1, alrededor de 16,1, alrededor de 20,0, alrededor de 22,0 y alrededor de 25,8 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 78 °C, 118 °C y 277 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XIV del Compuesto 1 que comprende evaporar una solución saturada de la Forma I del Compuesto 1 en DMF a 25 ± 1 °C.

En algunas modalidades, la Forma XIV puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XV

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XV que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,4.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,4.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,4.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 16,6, alrededor de 18,5, alrededor de 20,3, alrededor de 21,4, alrededor de 21,8, alrededor de 22,4, alrededor de 24,5, alrededor de 24,9, alrededor de 30,0 y alrededor de 31,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 16,6, alrededor de 18,5, alrededor de 20,3, alrededor de 21,4, alrededor de 21,8, alrededor de 22,4, alrededor de 24,5, alrededor de 24,9, alrededor de 30,0 y alrededor de 31,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 16,6, alrededor de 18,5, alrededor de 20,3, alrededor de 21,4, alrededor de 21,8, alrededor de 22,4, alrededor de 24,5, alrededor de 24,9, alrededor de 30,0 y alrededor de 31,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 48.

En algunas modalidades, la Forma XV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 119 °C y alrededor de 276 °C. En algunas

modalidades, la Forma XV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 119 °C. En algunas modalidades, la Forma XV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XV tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 49. En algunas modalidades, la Forma XV tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 50.

En algunas modalidades, la Forma XV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,9, alrededor de 9,2, alrededor de 15,6, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,4; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 119 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XV del Compuesto 1 que comprende la evaporación de una solución saturada de Forma I de Compuesto 1 en DMSO a 25 ± 1 °C.

En algunas modalidades, la Forma XV puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XVI

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XVI que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 10,7, alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0 y alrededor de 19,9.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 10,7, alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0 y alrededor de 19,9.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 10,7, alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0 y alrededor de 19,9.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,7, de alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5, alrededor de 19,2, alrededor de 19,9, alrededor de 22,2, alrededor de 23,5, alrededor de 24,5, alrededor de 25,4, alrededor de 25,7, alrededor de 26,1 y alrededor de 30,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,7, alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5, alrededor de 19,2, alrededor de 19,9, alrededor de 22,2, alrededor de 23,5, alrededor de 24,5, alrededor de 25,4, alrededor de 25,7, alrededor de 26,1 y alrededor de 30,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,7, alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5, alrededor de 19,2, alrededor de 19,9, alrededor de 22,2, alrededor de 23,5, alrededor de 24,5, alrededor de 25,4, alrededor de 25,7, alrededor de 26,1 y alrededor de 30,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 51.

En algunas modalidades, la Forma XVI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XVI tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 52. En algunas modalidades, la Forma XVI tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 53.

En algunas modalidades, la Forma XVI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 10,7, alrededor de 14,0, alrededor de 14,9, alrededor de 16,0 y alrededor de 19,9; y presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XVI del Compuesto 1 que comprende la evaporación de una solución saturada de Forma I de Compuesto 1 en THF a 50 ± 1 °C.

En algunas modalidades, la Forma XVI puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1, Forma XVII

En la presente, se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XVII que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XVII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 15,7, alrededor de 18,1, alrededor de 18,4 y alrededor de 32,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 15,7, alrededor de 18,1, alrededor de 18,4 y alrededor de 32,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 15,7, alrededor de 18,1, alrededor de 18,4 y alrededor de 32,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVII tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 54.

En algunas modalidades, la Forma XVII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 119 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XVII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 119 °C. En algunas modalidades, la Forma XVII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XVII tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 55. En algunas modalidades, la Forma XVII tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 56.

En algunas modalidades, la Forma XVII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 15,7, alrededor de 18,1, alrededor de 18,4 y alrededor de 32,2 2-theta grados; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 119 °C y 276 °C.

También se proveen en la presente procesos para preparar la Forma XVII del Compuesto 1 que comprende la evaporación de una solución saturada de Forma I de Compuesto 1 en DMSO a 50 ± 1 °C.

En algunas modalidades, la Forma XVII puede aislarse con una pureza de alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XVIII

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XVIII, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,8, alrededor de 22,3 y alrededor de 22,7 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos

que se seleccionan de alrededor de 9,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,8, alrededor de 22,3 y alrededor de 22,7 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,8, alrededor de 22,3 y alrededor de 22,7 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,3, alrededor de 11,9, alrededor de 12,6, alrededor de 13,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,3, alrededor de 18,8, alrededor de 20,8, alrededor de 22,3, alrededor de 22,7 y alrededor de 25,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,3, alrededor de 11,9, alrededor de 12,6, alrededor de 13,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,3, alrededor de 18,8, alrededor de 20,8, alrededor de 22,3, alrededor de 22,7 y alrededor de 25,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,3, alrededor de 11,9, alrededor de 12,6, alrededor de 13,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,3, alrededor de 18,8, alrededor de 20,8, alrededor de 22,3, alrededor de 22,7 y alrededor de 25,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 57.

En algunas modalidades, la Forma XVIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 58. En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene un termograma de TGA tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 59.

En algunas modalidades, la Forma XVIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,4, alrededor de 14,6, alrededor de 16,2, alrededor de 17,5, alrededor de 18,8, alrededor de 22,3 y alrededor de 22,7 2-theta grados; y la Forma XVIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XVIII del Compuesto 1 que comprenden agregar hexano a una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en cloroformo.

En algunas modalidades, la Forma XVIII puede aislarse con una pureza de al menos

alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XIX

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIX, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,7, alrededor de 10,0, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2 y alrededor de 21,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 10,0, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2 y alrededor de 21,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 10,0, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2 y alrededor de 21,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 6,7, alrededor de 9,4, alrededor de 10,0, alrededor de 13,6, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2, alrededor de 21,4, alrededor de 22,1 y alrededor de 25,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 6,7, alrededor de 9,4, alrededor de 10,0, alrededor de 13,6, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2, alrededor de 21,4, alrededor de 22,1 y alrededor de 25,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 6,7, alrededor de 9,4, alrededor de 10,0, alrededor de 13,6, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2, alrededor de 21,4, alrededor de 22,1 y alrededor de 25,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 60.

En algunas modalidades, la Forma XIX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XIX tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 61. En algunas modalidades, la Forma XIX tiene un termograma de TGA tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 62.

En algunas modalidades, la Forma XIX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,7, alrededor de 10,0, alrededor de 17,4, alrededor de 18,0, alrededor de 20,2 y alrededor de 21,4 2-theta grados; y la Forma XIX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XIX del Compuesto 1 que comprenden agregar metanol a una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano.

En algunas modalidades, la Forma XIX puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XX

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XX, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 18,6, alrededor de 22,5 y alrededor de 23,0.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 18,6, alrededor de 22,5 y alrededor de 23,0.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 18,6, alrededor de 22,5 y alrededor de 23,0.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,3, alrededor de 22,5, alrededor de 23,0, alrededor de 24,7 y alrededor de 29,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,3, alrededor de 22,5, alrededor de 23,0, alrededor de 24,7 y alrededor de 29,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 15,6, alrededor de 18,6, alrededor de 22,3, alrededor de 22,5, alrededor de 23,0, alrededor de 24,7 y alrededor de 29,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 63.

En algunas modalidades, la Forma XX presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 108 °C, 202 °C y 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 108 °C. En algunas modalidades, la Forma XX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 202 °C. En algunas modalidades, la Forma XX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XX tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 64. En algunas modalidades, la Forma XX tiene un termograma de TGA tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 65.

En algunas modalidades, la Forma XX tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 9,2, alrededor de 14,7, alrededor de 18,6, alrededor de 22,5 y alrededor de 23,0; y la Forma XX presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 108 °C, 202 °C y 277 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XX del Compuesto 1 que comprenden agregar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a metil t-butil éter.

En algunas modalidades, la Forma XX puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XXI

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXI, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,3, alrededor de 14,2, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,3, alrededor de 14,2, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,3, alrededor de 14,2, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 6,5, alrededor de 10,3, alrededor de 13,2, alrededor de 14,2, alrededor de 17,5, alrededor de 19,4, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 6,5, alrededor de 10,3, alrededor de 13,2, alrededor de 14,2, alrededor de 17,5, alrededor de 19,4, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 6,5, alrededor de 10,3, alrededor de 13,2, alrededor de 14,2, alrededor de 17,5, alrededor de 19,4, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 66.

En algunas modalidades, la Forma XXI presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XXI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 201 °C. En algunas modalidades, la Forma XXI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XXI tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 67.

En algunas modalidades, la Forma XXI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,3, alrededor de 14,2, alrededor de 20,7, alrededor de 22,6, alrededor de 24,2 y alrededor de 27,1 2-theta grados; y la Forma XXI presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y 277 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XXI del Compuesto 1 que comprenden agregar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a tolueno.

En algunas modalidades, la Forma XXI puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XXII

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXII, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 14,3, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 14,3, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 14,3, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,2 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 13,3, alrededor de 14,3, alrededor de 15,8, alrededor de 17,5, alrededor de 18,0, alrededor de 18,5, alrededor de 19,2, alrededor de 19,8, alrededor de 22,2, alrededor de 25,3 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 13,3, alrededor de 14,3, alrededor de 15,8, alrededor de 17,5, alrededor de 18,0, alrededor de 18,5, alrededor de 19,2, alrededor de 19,8, alrededor de 22,2, alrededor de 25,3 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 13,3, alrededor de 14,3, alrededor de 15,8, alrededor de 17,5, alrededor de 18,0, alrededor de 18,5, alrededor de 19,2, alrededor de 19,8, alrededor de 22,2, alrededor de 25,3 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 68.

En algunas modalidades, la Forma XXII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XXII tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 69.

En algunas modalidades, la Forma XXII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 10,1, alrededor de 11,4, alrededor de 12,1, alrededor de 14,3, alrededor de 17,5, alrededor de 18,5 y alrededor de 22,2 2-theta grados;

y la Forma XXII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XXII del Compuesto 1 que comprenden agregar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a metanol.

En algunas modalidades, la Forma XXII puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XXIII

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXIII, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 13,2, alrededor de 14,3, alrededor de 18,9, alrededor de 19,6, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 13,2, alrededor de 14,3, alrededor de 18,9, alrededor de 19,6, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 13,2, alrededor de 14,3, alrededor de 18,9, alrededor de 19,6, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene un patrón de XRPD con picos característicos

tal como se muestra sustancialmente en la Figura 70.

En algunas modalidades, la Forma XXIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 71. En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene un termograma de TGA tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 72.

En algunas modalidades, la Forma XXIII tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 12,0, alrededor de 12,7, alrededor de 21,0, alrededor de 24,9 y alrededor de 25,6 2-theta grados; y la Forma XXIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XXIII del Compuesto 1 que comprenden enfriar 10 mL de una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a -20 °C y mantener la temperatura a -20 °C durante 3 h.

En algunas modalidades, la Forma XXIII puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XXIV

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXIV, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,1, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,1, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,1, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,6, alrededor de 9,7, alrededor de 13,8, alrededor de 15,6, alrededor de 17,4, alrededor de 18,1, alrededor de 19,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2, alrededor de 25,5, alrededor de 26,0, alrededor de 27,5 y alrededor de 27,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,6, alrededor de 9,7, alrededor de 13,8, alrededor de 15,6, alrededor de 17,4, alrededor de 18,1, alrededor de 19,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2, alrededor de 25,5, alrededor de 26,0, alrededor de 27,5 y alrededor de 27,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 8,6, alrededor de 9,7, alrededor de 13,8, alrededor de 15,6, alrededor de 17,4, alrededor de 18,1, alrededor de 19,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2, alrededor de 25,5, alrededor de 26,0, alrededor de 27,5 y alrededor de 27,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 73.

En algunas modalidades, la Forma XXIV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 74. En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene un termograma de TGA tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 75.

En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 8,6, alrededor de 15,6, alrededor de 18,1, alrededor de 20,4, alrededor de 22,2, alrededor de 22,9, alrededor de 24,2 y alrededor de 25,5 2-theta grados; y la Forma XXIV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XXIV de Compuesto 1 que comprende el ciclado de una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DMF entre 5-50 °C durante un período de tiempo (por ejemplo, al menos tres días o al menos 72 horas).

En algunas modalidades, la Forma XXIV puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XXV

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXV, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,4,

alrededor de 24,4, alrededor de 24,9 y alrededor de 29,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,4, alrededor de 24,4, alrededor de 24,9 y alrededor de 29,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,4, alrededor de 24,4, alrededor de 24,9 y alrededor de 29,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 21,7, alrededor de 22,4, alrededor de 24,4, alrededor de 24,9, alrededor de 25,7, alrededor de 29,9, alrededor de 31,9, alrededor de 35,8 y alrededor de 38,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 21,7, alrededor de 22,4, alrededor de 24,4, alrededor de 24,9, alrededor de 25,7, alrededor de 29,9, alrededor de 31,9, alrededor de 35,8 y alrededor de 38,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 21,7, alrededor de 22,4, alrededor de 24,4, alrededor de 24,9, alrededor de 25,7, alrededor de 29,9, alrededor de 31,9, alrededor de 35,8 y alrededor de 38,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 76.

En algunas modalidades, la Forma XXV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 113 °C y 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XXV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 113 °C. En algunas modalidades, la Forma XXV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la Forma XXIV tiene un termograma de DSC tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 77.

En algunas modalidades, la Forma XXV tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 16,6, alrededor de 18,4, alrededor de 20,4, alrededor de 22,4, alrededor de 24,4, alrededor de 24,9 y alrededor de 29,9 2-theta grados; y la Forma XXV presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 113 °C y 276 °C.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XXV de Compuesto 1 que comprende el ciclado de una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DMSO entre 5-50

°C durante un período de tiempo (por ejemplo, al menos tres días o al menos 72 horas).

En algunas modalidades, la Forma XXV puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Compuesto 1 Forma XXVI

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXVI, la que se describe más adelante en los Ejemplos.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,9, alrededor de 19,9 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,9, alrededor de 19,9 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,9, alrededor de 19,9 y alrededor de 26,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 9,9, alrededor de 10,6, alrededor de 19,9, alrededor de 25,7, alrededor de 26,1 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 9,9, alrededor de 10,6, alrededor de 19,9, alrededor de 25,7, alrededor de 26,1 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,4, alrededor de 9,9, alrededor de 10,6, alrededor de 19,9, alrededor de 25,7, alrededor de 26,1 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la Forma XXVI tiene un patrón de XRPD con picos característicos tal como se muestra sustancialmente en la Figura 78.

En la presente también se proveen procesos para preparar la Forma XXVI del Compuesto 1 que comprende secar el Compuesto 1, Forma V al vacío a 50 °C durante un período de tiempo (por ejemplo, 3 días).

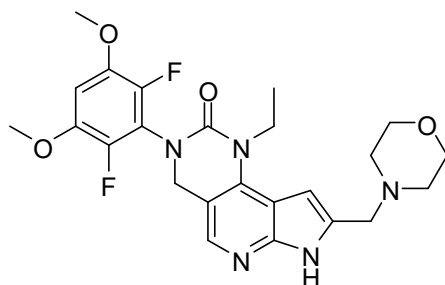
En algunas modalidades, la Forma XXVI puede aislarse con una pureza de al menos alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 % o alrededor de 99 %. En algunas modalidades, la Forma I

puede aislarse con una pureza mayor que alrededor de 99 %.

Proceso para la preparación del Compuesto 1

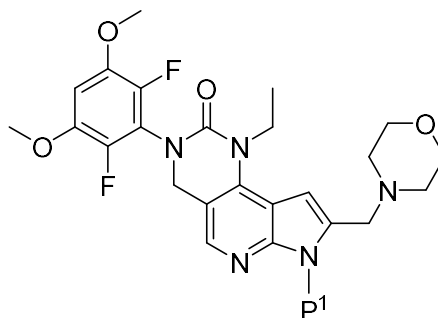
La presente solicitud provee adicionalmente un proceso para preparar el Compuesto 1, en el que el proceso puede ser adecuado para el aumento a escala. Se describe un proceso para preparar el Compuesto 1 en la patente estadounidense 9 611 267, cuya totalidad se incorpora a la presente mediante esta referencia.

La presente invención provee un proceso para elaborar el Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

o una sal de este, el que comprende a) desproteger el Compuesto F8 que tiene la fórmula:



Compuesto F8

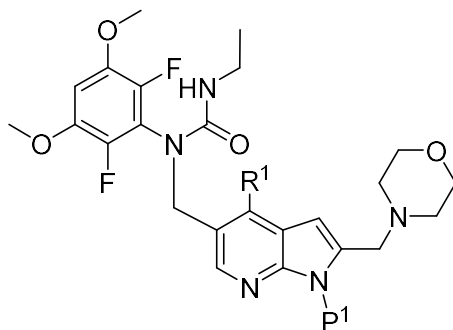
o una sal de este, donde P¹ es un grupo protector amino. En algunas modalidades, P¹ es arilsulfonilo. En algunas modalidades, P¹ es fenilsulfonilo o toluensulfonilo.

En algunas modalidades, la desprotección en la etapa a) comprende hacer reaccionar el Compuesto F8 con un agente desprotector adecuado. En algunas modalidades, la desprotección comprende el tratamiento con base. En algunas modalidades, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En algunas modalidades, la base es un hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso. En algunas modalidades, la base acuosa es una solución 1 M de la base. En algunas modalidades, la desprotección se lleva a cabo en un solvente adecuado a una temperatura de 70-90 °C (por ejemplo, 80 °C). En algunas modalidades, el solvente adecuado es 1,4-dioxano. En algunas modalidades, la base está presente en ≥ 2 , ≥ 3 o ≥ 4 equivalentes molares respecto al compuesto de Fórmula II.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 y el Compuesto F8 se encuentran,

preferentemente, en sus formas distintas a la sal.

En algunas modalidades, el Compuesto F8, o una sal de este, se produce mediante un proceso que comprende b) hacer reaccionar el Compuesto F7 que tiene la fórmula:



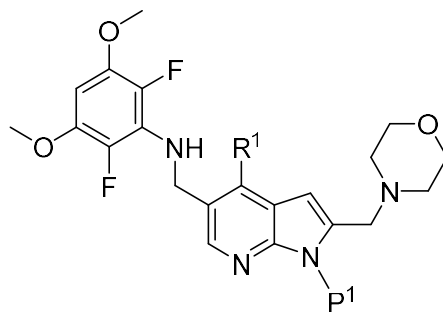
Compuesto F7

o una sal de este, en donde R¹ es Cl, Br o I, con una base.

En algunas modalidades, el Compuesto F7 y el Compuesto F8 se encuentran, preferentemente, en sus formas distintas a la sal.

En algunas modalidades, la base en la etapa b) es hexametildisilazida de litio (LHMDS), hexametildisilazida de sodio (NHMDS), hexametildisilazida de potasio (KHMDS) o diisopropilamida de litio (LDA). En algunas modalidades, la reacción del Compuesto F7 y la base se lleva a cabo en THF a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto F7, o una sal de este, se produce mediante un proceso que comprende c) hacer reaccionar el Compuesto F6 que tiene la fórmula:



Compuesto F6

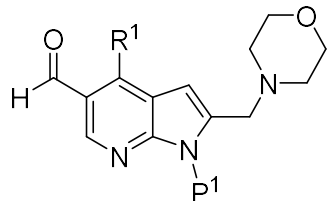
o una sal de este, con isocianato de etilo.

En algunas modalidades, el proceso también comprende la purificación del Compuesto F7. En algunas modalidades, la purificación comprende mezclar el compuesto F7 con un primer solvente orgánico a una temperatura elevada para producir una primera mezcla; filtrar la primera mezcla para producir un primer sólido; mezclar el primer sólido con agua para producir una segunda mezcla; filtrar la segunda mezcla para producir un segundo sólido; y mezclar el segundo sólido con un segundo solvente orgánico. En determinadas modalidades, el primer solvente orgánico es acetonitrilo y el segundo solvente orgánico es heptano.

En algunas modalidades, la reacción en la etapa c) se realiza en presencia de un ácido. En algunas modalidades, el ácido es ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico o HCl.

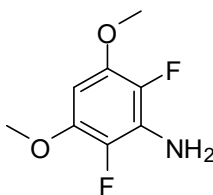
En algunas modalidades, la reacción del Compuesto F6 con isocianato de etilo se lleva a cabo en acetonitrilo a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto F6, o una sal de este, se produce mediante un proceso que comprende d) hacer reaccionar el Compuesto F4 que tiene la fórmula:



Compuesto F4

o una sal de este, con el Compuesto F5 que tiene la fórmula:



Compuesto F5

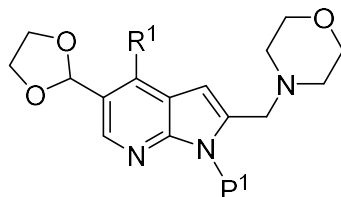
o una sal de este, en presencia de un ácido de Lewis y un agente reductor, en donde P¹ es un grupo protector amino y R¹ es Cl, Br o I.

En algunas modalidades, el Compuesto F4 y el Compuesto F5 se encuentran, preferentemente, en sus formas distintas a la sal.

En algunas modalidades, el ácido de Lewis en la etapa (d) es clorotrimetilsilano. En algunas modalidades, el agente reductor es el complejo de borano y THF (BH₃-THF).

En algunas modalidades, la reacción del Compuesto F4 y el Compuesto F5 se lleva a cabo en DMF a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto F4, o una sal de este, se produce mediante un proceso que comprende e) hacer reaccionar el Compuesto F3 que tiene la fórmula:



Compuesto F3

o una sal de este, con un ácido. En algunas modalidades, P¹ es un grupo protector amino. En algunas modalidades, R¹ es Cl, Br o I.

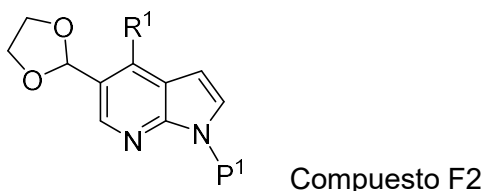
En algunas modalidades, el Compuesto F3 y el Compuesto F4 se encuentran,

preferentemente, en sus formas distintas a la sal.

En algunas modalidades, el ácido en la etapa e) es un ácido acuoso. En algunas modalidades, el ácido es HCl o ácido sulfúrico. En algunas modalidades, el ácido es HCl acuoso o ácido sulfúrico acuoso.

En algunas modalidades, la reacción de un Compuesto F3 se lleva a cabo en diclorometano a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el Compuesto F3, o una sal de este, se produce mediante un proceso que comprende f) hacer reaccionar el Compuesto F2 que tiene la fórmula:



o una sal de este, con N-formilmorfolino en presencia de la base para formar una mezcla; y poner la mezcla en contacto con morfolino y un ácido en presencia de un agente reductor.

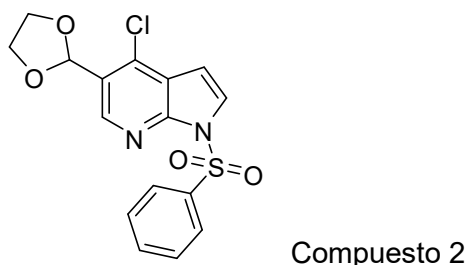
En algunas modalidades, el Compuesto F2 y el Compuesto F3 se encuentran en sus formas distintas a la sal.

En algunas modalidades, la base en la etapa f) es diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio. En algunas modalidades, la reacción del Compuesto F2 con la base se lleva a cabo en THF a una temperatura reducida. En determinadas modalidades, la temperatura es $\leq -50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\leq -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\leq -70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, el agente reductor en la etapa f) es triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. En algunas modalidades, el ácido en la etapa f) es un ácido acético. En algunas modalidades, la reacción en la etapa f) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

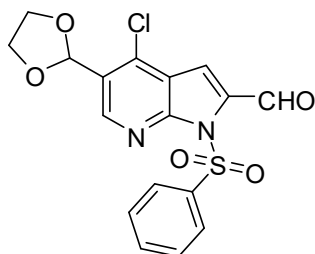
La presente invención provee un proceso para preparar el Compuesto 1 que comprende:

a) poner el compuesto 2 que tiene la fórmula:



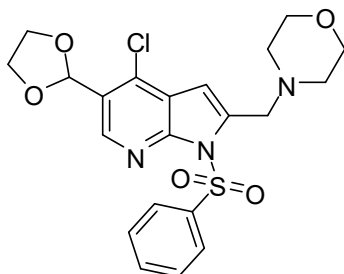
en contacto con N-formilmorfolino en presencia de una base para formar el compuesto 2a que tiene

la fórmula:



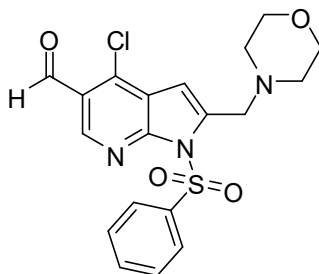
Compuesto 2a;

b) hacer reaccionar el compuesto 2a con morfolino en presencia de un ácido y un agente reductor para formar el compuesto 3 que tiene la fórmula:



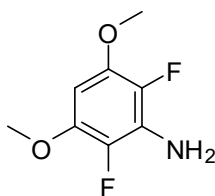
Compuesto 3;

c) convertir el compuesto 3 en el compuesto 4 que tiene la fórmula:



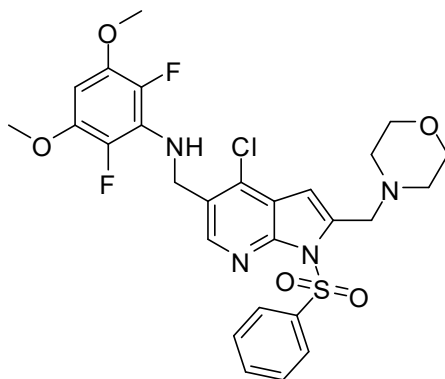
Compuesto 4;

d) hacer reaccionar el compuesto 4 con el compuesto 5 que tiene la fórmula:



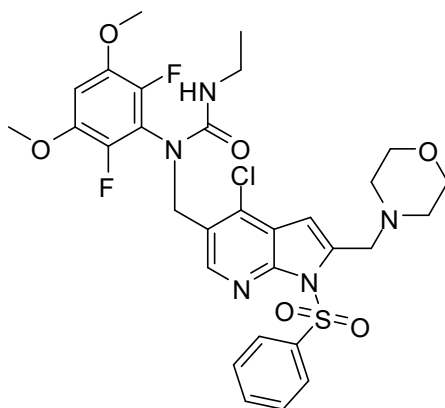
Compuesto 5

en presencia de un ácido de Lewis y un agente reductor para formar el compuesto 6 que tiene la fórmula:



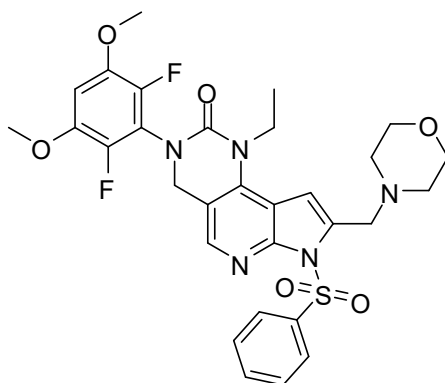
Compuesto 6;

e) hacer reaccionar el compuesto 6 con isocianato de etilo para formar el compuesto 7 que tiene la fórmula:



Compuesto 7;

f) poner el compuesto 7 en contacto con una base para formar el compuesto 8 que tiene la fórmula:



Compuesto 8;

g) poner el compuesto 8 en contacto con una base para producir la Forma I del Compuesto 1.

En algunas modalidades, el proceso también comprende la recristalización del Compuesto 1 en un solvente para producir la Forma I del Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente es una mezcla de diclorometano y éter metil t-butilico.

En algunas modalidades, la base en la etapa a) es diisopropilamida de litio.

En algunas modalidades, el ácido en la etapa b) es un ácido acético. En algunas modalidades, el agente reductor en la etapa b) es triacetoxiborohidruro de sodio. En algunas modalidades, el ácido en la etapa b) es un ácido acético y el agente reductor en la etapa b) es triacetoxiborohidruro de sodio.

En algunas modalidades, la conversión en la etapa c) se realiza en presencia del ácido clorhídrico acuoso.

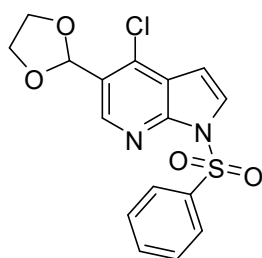
En algunas modalidades, el ácido de Lewis en la etapa d) es clorotrimetilsilano. En algunas modalidades, el agente reductor es $\text{BH}_3\text{-THF}$. En algunas modalidades, el ácido de Lewis en la etapa d) es clorotrimetilsilano y el agente reductor en la etapa d) es $\text{BH}_3\text{-THF}$.

En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) comprende además la purificación del Compuesto 7.

En algunas modalidades, la base en la etapa f) es hexametildisilazida de litio.

En algunas modalidades, la base en la etapa g) es NaOH .

La presente invención provee un proceso para preparar el Compuesto 2 que tiene la fórmula:



Compuesto 2

que comprende:

- a) poner 1H-pirrolo[2,3-b]piridina en contacto con un agente de oxidación para formar 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- b) hacer reaccionar 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina con un agente de cloración para formar 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- c) hacer reaccionar 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con cloruro de triisopropilsililo en presencia de una base para formar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
- d) hacer reaccionar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina con N,N-dimetilformamida en presencia de una base para formar 4-cloro-1H-pirrolo [2, 3-b] piridina-5-carbaldehído;
- e) hacer reaccionar 4-cloro-1H-pirrolo [2, 3-b] piridina-5-carbaldehído con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para formar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridina-5-carbaldehído; y
- f) hacer reaccionar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-b] piridina-5-carbaldehído con etilenglicol en presencia de un ácido para producir el compuesto 2.

En algunas modalidades, el agente de oxidación en la etapa a) es ácido m-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo en diclorometano. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo a una temperatura reducida. En algunas modalidades, la reacción se llevó a cabo entre -5-15 °C o entre 0-10 °C.

En algunas modalidades, el agente de cloración en la etapa b) es cloruro de metanosulfonilo, cloruro de tionilo o *N*-clorosuccinimida. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo en DMF. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas modalidades, la reacción se lleva a cabo a ≥ 70 °C, ≥ 80 °C o ≥ 90 °C.

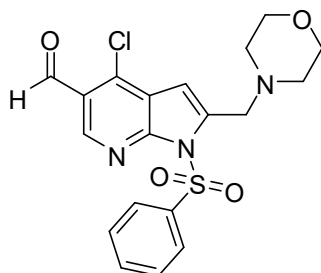
En algunas modalidades, la base en la etapa c) es hidruro de sodio. En algunas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en THF. En algunas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo a ≤ 30 °C o ≤ 25 °C.

En algunas modalidades, la base en la etapa d) es *n*-butilitio, *s*-butilitio o *t*-butilitio. En algunas modalidades, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo a una temperatura reducida. En algunas modalidades, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo a ≤ 30 °C, ≤ 20 °C, ≤ 10 °C o ≤ 5 °C.

En algunas modalidades, la base en la etapa e) es carbonato de cesio. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en dimetilformamida. En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura de ≤ 30 °C, ≤ 20 °C, ≤ 10 °C o ≤ 5 °C. En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado a un intervalo de temperaturas, es decir, de 0 °C a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, el ácido en la etapa f) es ácido p-toluenosulfónico o HCl. En algunas modalidades, la etapa f) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas modalidades, la etapa f) se lleva a cabo a reflujo.

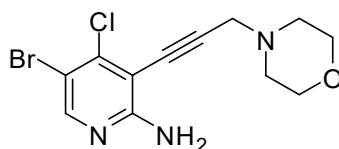
La presente invención provee un proceso para preparar el Compuesto 4 que tiene la fórmula:



Compuesto 4

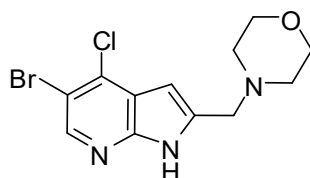
que comprende:

- a) poner 2-amino-4-cloropiridina en contacto con un agente de bromación para formar 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina;
- b) poner 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en contacto con un agente de yodación para formar 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina;
- c) hacer reaccionar 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina con 4-(prop-2-ynil)morfolino en presencia de un catalizador para formar el Compuesto 9 que tiene la fórmula:



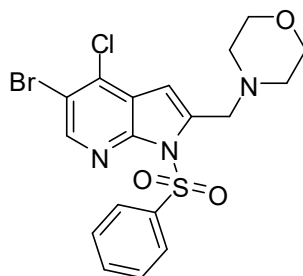
Compuesto 9

- d) hacer reaccionar el Compuesto 9 con una base para formar el Compuesto 10 que tiene la fórmula:



Compuesto 10

- e) hacer reaccionar el compuesto 10 con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para formar el compuesto 11 que tiene la fórmula:



Compuesto 11

- f) poner el compuesto 11 en contacto con un agente haluro de alquilmagnesio para formar una mezcla y agregar N,N-dimetilformamida a la mezcla para producir el Compuesto 4.

En algunas modalidades, el agente de bromación en la etapa a) es *N*-bromosuccinimida. En algunas modalidades, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo en acetonitrilo. En algunas modalidades, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura reducida. En algunas modalidades, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo a $\leq 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\leq 15\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas modalidades, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo entre $10\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ o entre $15\text{-}20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, el agente de yodación en la etapa b) es yodo. En algunas modalidades, el contacto en la etapa b) se realiza en presencia de uno o más ácidos. En algunas

modalidades, el contacto en la etapa b) se realiza en presencia de ácido sulfúrico y ácido periódico. En algunas modalidades, el contacto en la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas modalidades, el contacto en la etapa b) se lleva a cabo entre 75-85 °C o 77-83 °C.

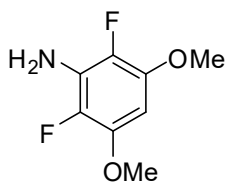
En algunas modalidades, el catalizador en la etapa c) es un catalizador metálico de transición. En algunas modalidades, el catalizador en la etapa c) comprende una combinación de CuI y Pd(PPh₃)₄. En algunas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en tolueno. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo a ≥ 40 °C, ≥ 50 °C o ≥ 60 °C.

En algunas modalidades, la base en la etapa d) es KO^tBu. En algunas modalidades, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo en THF. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo entre 25-40 °C o entre 30-35 °C.

En algunas modalidades, la base en la etapa e) es NaH. En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en THF. En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo entre -5-10 °C o 0-5 °C.

En algunas modalidades, el agente haluro de alquilmagnesio en la etapa e) es cloruro de isopropilmagnesio. En algunas modalidades, el contacto en la etapa f) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, el contacto en la etapa f) se lleva a cabo en THF. En algunas modalidades, el contacto en la etapa f) se lleva a cabo entre -15-5 °C o -10-0 °C.

La presente invención provee un proceso para preparar el Compuesto 5 que tiene la fórmula:



Compuesto 5

que comprende:

- poner ácido pentafluorobenzoico en contacto con alcohol de alquilo en presencia de cloruro de tionilo para formar pentafluorobenzoato de metilo;
- hacer reaccionar pentafluorobenzoato con bencilamina en presencia de la base para formar metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato;
- poner metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato en contacto con metóxido de

sodio para formar una mezcla y agregar agua a la mezcla para generar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico;

d) calentar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico para generar N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina; y

e) hacer reaccionar N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina con formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbono para formar el Compuesto 5.

En algunas modalidades, el alcohol de alquilo en la etapa a) es metanol. En determinadas modalidades, el contacto en la etapa a) se realiza a una temperatura elevada. En algunas modalidades, el contacto en la etapa a) se realiza a reflujo.

En algunas modalidades, la base en la etapa b) es una amina terciaria. En algunas modalidades, la base en la etapa b) es *N,N*-diisopropiletilamina. En algunas modalidades, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo en *N*-metilpirrolidinona. En algunas modalidades, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas modalidades, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo a $\geq 55\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\geq 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\geq 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\geq 70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, el contacto en la etapa c) se realiza en un solvente adecuado. En algunas modalidades, el contacto en la etapa c) se realiza en metanol. En algunas modalidades, el contacto en la etapa c) se realiza a una temperatura elevada. En algunas modalidades, el contacto en la etapa c) se realiza entre $60\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $76\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, el calor en la etapa d) se lleva a cabo entre $65\text{--}95\text{ }^{\circ}\text{C}$, entre $70\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ o entre $75\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas modalidades, el calor en la etapa d) se realiza puro. En algunas modalidades, el calor en la etapa d) se realiza sin un solvente.

En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado. En algunas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en una mezcla de etanol y ácido acético. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en una mezcla 6:1 de etanol y ácido acético. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En determinadas modalidades, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\geq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\geq 60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los procesos descritos en la presente se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tal como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, visible por UV) o espectrometría de masas o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa delgada. Los compuestos obtenidos mediante las reacciones se

pueden purificar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, cromatografía (presión media) en un adsorbente adecuado (por ejemplo, gel de sílice, alúmina y similares), HPLC o cromatografía preparativa de capa delgada, destilación, sublimación, trituración o recristalización. En general, se determina la pureza de los compuestos mediante métodos físicos como la medida del punto de fusión (en caso de un sólido), la obtención de un espectro de RMN o la separación por HPLC. Si disminuye el punto de fusión, si disminuyen las señales no deseadas en el espectro de NMR, o si se retiran los picos irrelevantes en una traza de HPLC, se puede decir que el compuesto se ha purificado. En algunas modalidades, los compuestos están sustancialmente purificados.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a ed., John Wiley & Sons: Nueva York, 2006, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia. Tal como se usa en la presente, «grupo protector amino» hace referencia a cualquier grupo protector para la protección de aminas. Los ejemplos de grupos protectores amino incluyen, de modo no taxativo, fenilsulfonilo, benciloxycarbonilo (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo (Teoc), 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxycarbonilo (Tsc), t-butoxycarbonilo (BOC), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxy-carbonilo (Doc), ciclohexiloxycarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (TcBOC), vinilo, 2-cloroetilo, 2-fenilsulfoniletilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenilo-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidrazinilo, metoximetilo, t-butoximetilo (Bum), benciloximetilo (BOM), o 2-tetrahidropiranilo (THP), tri(alquilo C₁₋₄)sililo (por ejemplo, tri(isopropilo)sililo), 1,1-dietoximetilo o N-pivaloiloximetilo (POM).

Las reacciones de los procesos descritos en la presente se pueden llevar a cabo a temperaturas apropiadas que un experto en la técnica puede determinar fácilmente. Por ejemplo, las temperaturas de reacción dependerán de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y solventes, si los hubiera, de la termodinámica de la reacción (por ejemplo, puede ser necesario llevar a cabo las reacciones vigorosamente exotérmicas a temperaturas reducidas) y de la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación elevada puede requerir temperaturas elevadas).

En algunas modalidades, la concentración de una solución, tal como se describe en la presente, hace referencia a una solución en la que se reduce su volumen al dejar que el solvente se evapore, al calentar la solución, al someter la solución a presión reducida o cualquier combinación

de estos.

Tal como se usa en la presente, la expresión «catalizador de metales de transición» hace referencia a un catalizador de metales, en donde el metal es un elemento del grupo VIII en la tabla periódica (por ejemplo, catalizador de paladio o níquel) adecuado para catalizar una reacción de acoplamiento carbono-carbono. Los catalizadores de metales de transición de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis{di-*terc*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ y $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, donde (dppf) hace referencia a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y (dppp) hace referencia a 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

Los ejemplos de catalizadores de paladio incluyen, de modo no taxativo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis{di-*terc*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), paladio sobre carbono, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4-(di-*terc*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilin-dicloropaladio (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y tetrakis(tri(*o*-tolil)fosfin)paladio(0).

En algunas modalidades, el antisolvente, tal como se describe en la presente, hace referencia a un solvente en el que el Compuesto 1 es menos soluble con relación a otro solvente o mezcla de solventes en la solución. Por ejemplo, los antisolventes pueden incluir, de modo no taxativo, benceno, ciclohexano, pentano, hexano, heptano (por ejemplo, *n*-heptano), tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, *m*-xileno, *o*-xileno o *p*-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Según la etapa de reacción particular, es posible seleccionar solventes adecuados para una etapa de reacción particular. En algunas modalidades, las reacciones se pueden realizar en ausencia de solvente, tal como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o gas.

Los solventes adecuados pueden incluir solventes halogenados tales como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano (cloruro de metileno), tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, α,α,α -trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-

diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, mezclas de estos y similares.

Los solventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol (*diglyme*), éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, anisol, éter metílico de *terc*-butilo, mezclas de estos y similares.

Los solventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol *iso*-butílico, alcohol *terc*-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3- pentanol, alcohol neo-pentílico, alcohol *terc*-pentílico, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

Los solventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo no taxativo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-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.

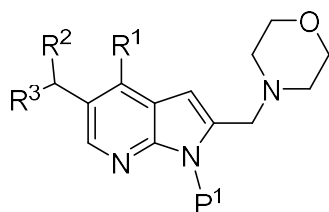
Los solventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-xileno, o-xileno o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

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

La expresión «temperatura ambiente», tal como se usa en la presente, se entiende en la técnica y generalmente hace referencia a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es alrededor de la temperatura del ambiente en el cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C. La expresión «temperatura elevada», tal como se usa en la presente, en la técnica se entiende y se suele hacer referencia a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que está por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, por encima de 30 °C.

Compuestos

En la presente se provee un compuesto de Fórmula F1:



F1

en donde:

P¹ es un grupo protector amino;

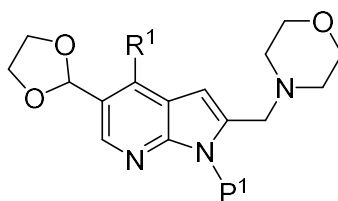
R¹ es Cl, Br o I;

cada R² y R³ es independientemente alcoxi C₁₋₆; o

R² y R³ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman 1,3-dioxolan-2-ilo o 1,3-dioxan-2-ilo; o

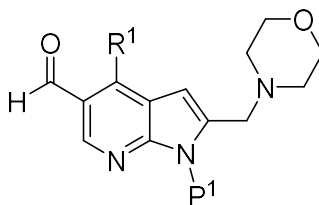
R² y R³ tomados en conjunto forman oxo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula F1 tiene la Fórmula F3:



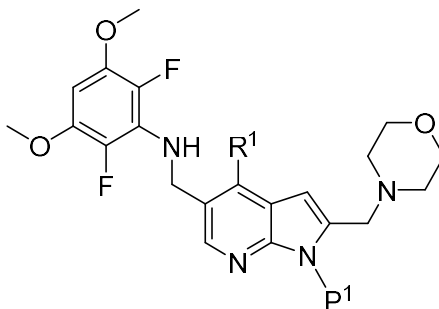
F3.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula F1 tiene la Fórmula F4:



F4.

En algunas modalidades, en la presente se provee un compuesto que tiene la Fórmula F6:



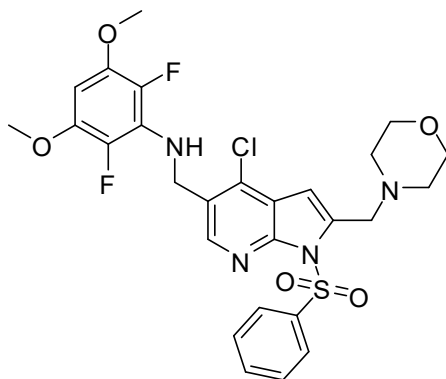
F6.

en donde:

P¹ es un grupo protector amino;

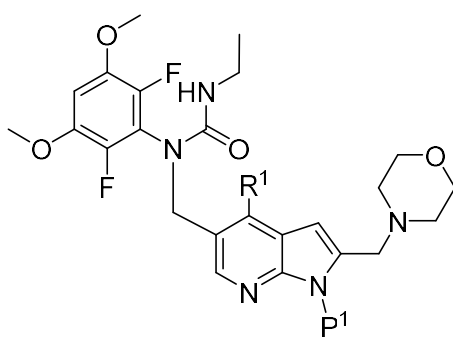
R¹ es Cl, Br o I.

En algunas modalidades, el compuesto que tiene la Fórmula F6 es el Compuesto 6:



Compuesto 6.

En la presente se provee un compuesto que tiene la Fórmula F7:



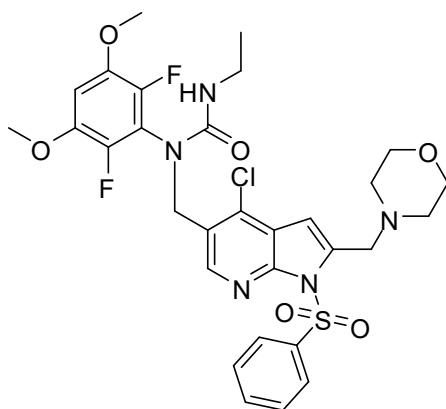
F7

en donde:

P¹ es un grupo protector amino;

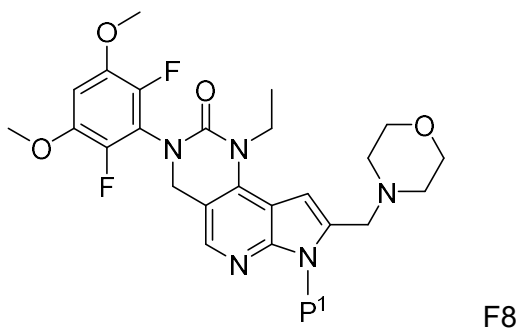
R¹ es Cl, Br o I.

En algunas modalidades, el compuesto que tiene la F7 es el Compuesto 7:



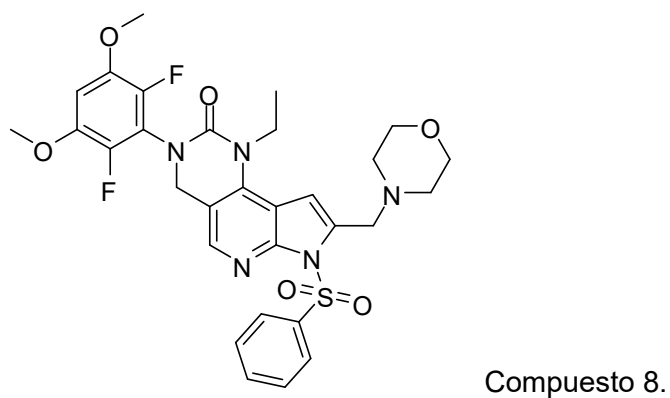
Compuesto 7.

En algunas modalidades, en la presente se provee un compuesto de Fórmula F8:

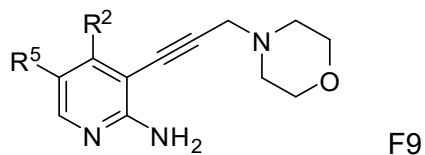


en donde P¹ es un grupo protector amino.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula F8 es el Compuesto 8:

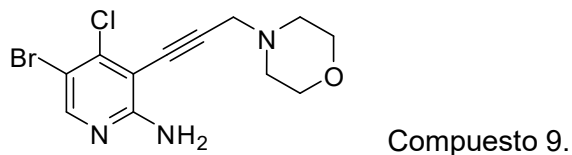


En algunas modalidades, en la presente se provee un compuesto de Fórmula F9:

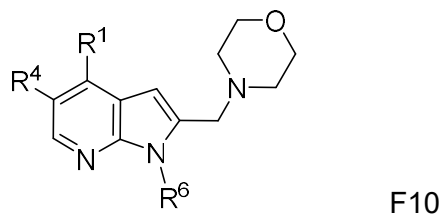


en donde cada R² y R⁵ es independientemente Br, Cl o I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula F9 es el compuesto 9:



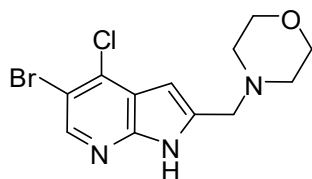
En algunas modalidades, en la presente se provee un compuesto de Fórmula F10:



en donde cada R¹ y R⁴ es independientemente Br, Cl o I; y

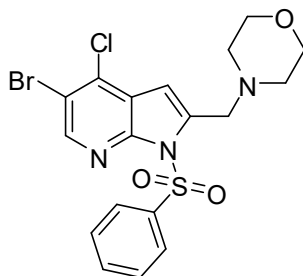
R⁶ es H o bencenosulfonilo.

En algunas modalidades, el compuesto que tiene la Fórmula F10 es el Compuesto 10:



Compuesto 10

En algunas modalidades, el compuesto que tiene la Fórmula F10 es el Compuesto 11:



Compuesto 11.

Métodos de uso

El Compuesto 1 o formas sólidas de este, tal como se describen en la presente, pueden inhibir la actividad de la enzima FGFR. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede usar para inhibir la actividad de una enzima FGFR en una célula o en un individuo o paciente que necesite la inhibición de la enzima mediante la administración de una cantidad inhibidora del Compuesto 1 a la célula, el individuo o el paciente.

Como inhibidor de FGFR, el Compuesto 1 es útil en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas a la expresión o la actividad anómala de la enzima FGFR o los ligandos FGFR. Los compuestos que inhiben FGFR se podrán usar para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibir la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que el Compuesto 1 será útil en el tratamiento o la prevención de los trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutaciones de activación del receptor tirosina cinasa o regulación por aumento del receptor tirosina cinasa pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores.

En determinadas modalidades, la descripción provee un método para tratar un trastorno mediado por FGFR en un paciente que lo necesita, el que comprende la etapa de administrar a dicho paciente el Compuesto 1, o una composición farmacéuticamente aceptable de este.

Por ejemplo, el Compuesto 1 o formas sólidas de este son útiles en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de cáncer incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, hormona R positiva, triple negativa), cáncer de cuello de útero, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ano, cáncer de endometrio, cáncer gástrico (por ejemplo,

tumores estromales gastrointestinales), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios, y boca, cánceres escamosos de cabeza y cuello), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, sarcoma, tumor de Wilms), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular, angiosarcoma de hígado, hepatoblastoma), 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 pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de vesícula, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático exócrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer neuroendocrino (por ejemplo, feocromocitoma, cáncer de célula de Merkel, carcinoma neuroendocrino), 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, astrocitoma, meduloblastoma, ependioma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales).

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 hodgkiniano o no hodgkiniano, neoplasias mieloproliferativas (por ejemplo, síndrome mieloproliferativo 8p11, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), síndrome mielodisplásico, leucemia eosinofílica crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con SIDA y linfoma de Burkitt.

En determinadas modalidades, en la presente se provee un método para tratar neoplasias mieloides/linfoides en un paciente que lo necesita. En determinadas modalidades, la neoplasia mieloide/linfoide son el síndrome mieloproliferativo 8p11. Tal como se usa en la presente, la expresión «síndrome mieloproliferativo 8p11» (EMS) pretende hacer referencia a neoplasias mieloides/linfoides asociadas a eosinofilia y anomalías de FGFR1 o neoplasias mieloides/linfoides (MLN) con reconfiguración de FGFR1. El síndrome mieloproliferativo ocho P once se contempla en Jackson, Courtney C., et ál. *Human Pathology*, 2010, 41, 461-476. La característica determinante de EMS es la presencia de una translocación que involucra al gen de FGFR1 ubicado en el locus del cromosoma 8p11, y al menos 10 translocaciones adicionales y 1 inserción han sido identificadas en EMS, cada una alterando FGFR1 y creando genes de fusión novedosos con varios compañeros. Ver Jackson, Courtney C., et ál. *Human Pathology*, 2010, 41, 461-476.

En algunas modalidades, la neoplasia mieloide/linfoide se caracteriza por la alteración genética FGF/FGFR. En determinadas modalidades, la neoplasia mieloide/linfoide exhibe la fusión

de FGFR1. La fusión de FGFR1 puede ser una translocación, eliminación intersticial o una inversión cromosómica. En algunas modalidades, la fusión de FGFR1 es una translocación de FGFR1. En determinadas modalidades, la neoplasia mieloide/linfoide exhibe una translocación de 8p11. En determinadas modalidades, la translocación de 8p11 está asociada a la activación de FGFR1. En algunas modalidades, la neoplasia mieloide/linfoide exhibe alteraciones de FGF/FGFR distintas a las translocaciones de FGFR1. En determinadas modalidades, el paciente no ha cumplido con al menos un tratamiento previo para neoplasias mieloides/linfoides (por ejemplo, síndrome mieloproliferativo 8p11). En algunas modalidades, el tratamiento previo es cirugía o radioterapia. En algunas modalidades, el paciente tiene un historial de hepatitis. En algunas modalidades, la hepatitis es hepatitis B o hepatitis C crónica. En algunas modalidades, el paciente no tiene un historial de hepatitis.

En determinadas modalidades, en la presente se provee un método para tratar cáncer que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1 o una forma sólida de este. En determinadas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de intestino delgado, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, cáncer de cerebro, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma hodgkiniano y no hodgkiniano, macroglobulinemia de Waldenstrom, neoplasias mieloproliferativas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfoma linfoblástico T, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma, rhabdosarcoma, linfosarcoma y osteosarcoma.

En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga (por ejemplo, carcinoma urotelial, carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma).

En determinadas modalidades, el cáncer de hígado es carcinoma colangiocelular (por ejemplo, intrahepático, hilar o perihiliar, extrahepático distal). Tal como se usa en la presente, carcinoma colangiocelular es igual que el colangiocarcinoma o cáncer del conducto biliar. En determinadas modalidades, el colangiocarcinoma es colangiocarcinoma avanzado o metastásico. En determinadas modalidades, el colangiocarcinoma es inoperable quirúrgicamente. En determinadas modalidades, el colangiocarcinoma es intrahepático. En determinadas modalidades, el colangiocarcinoma es extrahepático. En determinadas modalidades, el colangiocarcinoma exhibe fusiones de tirosina cinasa de FGFR2 que definen un determinado subtipo molecular, tal como se describió en Arai, Yasuhito, et ál. *Hepatology*, 2014, 59, 1427-1434. En algunas modalidades, el

colangiocarcinoma se caracteriza por tumores alterados genéticamente con FGF/FGFR. En algunas modalidades, los tumores exhiben fusiones de FGFR2. La fusión de FGFR2 puede ser una translocación, eliminación intersticial o una inversión cromosómica. En algunas modalidades, la fusión de FGFR2 es una translocación de FGFR2. Las translocaciones de FGFR2 se pueden seleccionar de un grupo que incluye, de modo no taxativo, FGFR2-BICC1, FGFR2-AHCYL1, FGFR2-MACF1, reconfiguración de intrón 17 de FGFR2. En algunas modalidades, el tumor exhibe alteraciones de FGF/FGFR distintas a las translocaciones de FGFR2. En algunas modalidades, el colangiocarcinoma no exhibe tumores alterados genéticamente con FGF/FGFR.

Otros cánceres que se pueden tratar con el Compuesto 1 o formas sólidas de este incluyen tumores del ojo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, leiomiosarcoma, carcinoma urotelial (por ejemplo, uréter, uretra, vejiga, uraco) y osteosarcoma.

El Compuesto 1 o las formas sólidas de este también pueden ser útiles en la inhibición de la metástasis tumoral.

En algunas modalidades, el compuesto 1 o las formas sólidas, tal como se describen en la presente, se pueden usar para tratar la enfermedad de Alzheimer, VIH o tuberculosis.

Además de neoplasias oncogénicas, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del esqueleto y los condrocitos, los que incluyen, de modo no taxativo, acrocondroplasia, hipocondroplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD) (formas clínicas TD I y TD II), síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de cutis gyrata de Beare-Stevenson, síndrome de Pfeiffer y síndromes de craneosinostosis.

Los compuestos provistos en la presente pueden ser útiles adicionalmente en el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como los síntomas de enfermedades o trastornos que se caracterizan por la fibrosis. Los ejemplos de enfermedades fibróticas incluyen cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide y cicatrización de las heridas.

En algunas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden usar en el tratamiento de un trastorno de hipofosfatemia tales como, por ejemplo, raquitismo hipofosfatémico ligado a X, raquitismo hipofosfatémico recesivo autosomal y raquitismo hipofosfatémico dominante autosomal u osteomalacia inducida por tumores.

En algunas modalidades, en la presente se provee un método para aumentar la supervivencia o la supervivencia sin evolución en un paciente, el que comprende administrar al paciente un compuesto provisto en la presente. En algunas modalidades, el paciente padece de cáncer. En algunas modalidades, el paciente tiene una enfermedad o un trastorno descritos en la presente. En algunas modalidades, el paciente tiene colangiocarcinoma. En algunas modalidades,

en la presente se provee un método para aumentar la supervivencia o la supervivencia sin evolución en un paciente que tiene colangiocarcinoma, en donde el colangiocarcinoma se caracteriza por una fusión de FGFR2, el que comprende administrar al paciente un compuesto provisto en la presente. Según se emplea aquí, supervivencia sin evolución se refiere al tiempo durante y después del tratamiento de un tumor sólido que un paciente vive con la enfermedad pero no empeora. La supervivencia sin evolución puede hacer referencia al período de tiempo desde la primera administración del compuesto hasta la muerte más temprana o la evolución de la enfermedad. La evolución de la enfermedad se puede definir mediante RECIST v. 1.1 (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos), tal como lo evaluó un comité de revisión radiológica centralizado e independiente. En algunas modalidades, la administración del compuesto resulta en una supervivencia sin evolución que es mayor que alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 12 meses, alrededor de 16 meses o alrededor de 24 meses. En algunas modalidades, la administración del compuesto resulta en una supervivencia sin evolución que al menos alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses o alrededor de 12 meses; y menos de alrededor de 24 meses, alrededor de 16 meses, alrededor de 12 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 3 meses o alrededor de 2 meses. En algunas modalidades, la administración del compuesto resulta en un aumento de la supervivencia sin evolución que al menos alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses o alrededor de 12 meses; y menos de alrededor de 24 meses, alrededor de 16 meses, alrededor de 12 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 3 meses o alrededor de 2 meses.

Tal como se usa en la presente, el término «célula» hace referencia a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo, tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo, tal como un mamífero.

Tal como se usa en la presente, la expresión «poner en contacto» hace referencia a unir los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, «poner en contacto» la enzima FGFR con un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, el Compuesto 1) incluye la administración de un compuesto descrito en la presente a un individuo o paciente, tal como un ser

humano, que tiene FGFR, tal como, por ejemplo, la introducción de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, el Compuesto 1) en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la enzima FGFR.

Tal como se usa en la presente, los términos «individuo» o «paciente», utilizados indistintamente, hacen referencia a cualquier animal, incluso mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdo, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico, tal como una cantidad de cualquiera de las formas sólidas o sales de este tal como se describe en la presente, que genera la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de profesional médico. Una cantidad «eficaz» adecuada en cualquier caso individual puede determinarse mediante técnicas conocidas para el experto en la técnica.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en la presente para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, conforme a la opinión médica, son adecuados para utilizarlos en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas u otros problemas o complicaciones, proporcionales a una relación de riesgo/beneficio razonable.

Tal como se usa en la presente, la expresión «excipiente o portador farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un material de encapsulación, solvente, diluyente o relleno líquido o sólido. En general, los excipientes o portadores son seguros, no tóxicos y no son indeseables biológicamente o en otra forma, e incluyen excipientes o portadores aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico en personas. En una modalidad, cada componente es farmacéuticamente aceptable, tal como se define en la presente. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6.^a ed.; Rowe et ál., Eds.; *The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association*: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3.^a ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2.^a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Ratón, Fla., 2009.

Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar» o «tratamiento» se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir,

detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Se entiende que determinadas características de la invención que, con fines de claridad, se describen en el contexto de modalidades independientes, también se pueden proveer en combinación en una sola modalidad (mientras que se pretende que las modalidades estén combinadas como si hubieran sido escritas en forma múltiple y dependiente). Por el contrario, también pueden proporcionarse diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada.

Terapia de combinación

Se pueden usar uno o más métodos de tratamiento o agentes farmacéuticos adicionales, por ejemplo, agentes antivirales, agentes 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, combinados con el Compuesto 1 para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a FGFR, o enfermedades o afecciones tal como se describen en la presente. Los agentes se pueden combinar con los compuestos de la presente en una forma de dosificación única, o los agentes se pueden administrar de manera simultánea o secuencial como formas de dosificación independientes.

El Compuesto 1 o las formas sólidas de este, tal como se describen en la presente, se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de cinasas diferentes para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer en las que las múltiples vías de señalización tienen impacto. Por ejemplo, una combinación puede incluir uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. Adicionalmente, las formas sólidas del inhibidor de FGFR descritas en la presente se pueden combinar con inhibidores de cinasas asociados a la vía de señalización de PIK3/Akt/mTOR, tales como PI3K, Akt (lo que incluye Akt1, Akt2 y Akt3) y mTOR cinasas.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 o formas sólidas de este, tal como se describen en la presente, se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de la enzima o receptores

de proteína, tales como HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 y DCLK1 para el tratamiento de enfermedades y trastornos. Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen cáncer, infección, inflamación y trastornos neurodegenerativos.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 o las formas sólidas de este tal como se describen en la presente se pueden utilizar en combinación con un agente terapéutico que selecciona un regulador epigenético como diana. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen inhibidores de bromodominio, metiltransferasas de histona lisina, metiltransferasas de histona arginina, histona desmetilasas, histona desacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

A efectos de tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, el Compuesto 1 o las formas sólidas de este, tal como se describen en la presente, se pueden usar en combinación con terapias dirigidas, las que incluyen inhibidores de cinasa JAK (Ruxolitinib, JAK1/2 adicional y selectivo de JAK1, baricitinib o INCB39110), inhibidores de cinasa Pim (por ejemplo, INCB53914), inhibidores de cinasa PI3 que incluyen inhibidores selectivos de PI3K-delta y PI3K de amplio espectro (por ejemplo, INCB50465 y INCB54707), inhibidores de PI3K-gamma, tal como inhibidores selectivos de PI3K-gamma, inhibidores de MEK, inhibidores de CSF1R, inhibidores del receptor de tirosina cinasa TAM (Tyro-3, Axl y Mer; por ejemplo, INCB81776), inhibidores de angiogénesis, inhibidores del receptor de interleucina, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, inhibidores de BRAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat), inhibidores de ADN metiltransferasa, dexametasona, inhibidores de miembros de la familia de bromodominios y dominio extraterminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores BET, tales como INCB54329 o INCB57643), inhibidores de LSD1 (por ejemplo, INCB59872 o INCB60003), inhibidores de arginasa (por ejemplo, INCB1158), inhibidores de indoleamina 2,3-dioxigenasa (por ejemplo, epacadostat, NLG919 o BMS-986205) e inhibidores de PARP (por ejemplo, olaparib o rucaparib).

Es posible utilizar el Compuesto 1 o las formas sólidas de este, tal como se describen en la presente, en combinación con agentes quimioterapéuticos, agonistas o antagonistas de receptores nucleares u otros agentes antiproliferativos para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas. El Compuesto 1 o las formas sólidas de este también se puede usar en combinación con terapia médica tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con rayos de neutrones, radioterapia con rayos de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoina, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de

arsénico, asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, niraparib, nofetumomab, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panobinostat, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, rucaparib, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, veliparib, talazoparib y zoledronato.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 o las formas sólidas de este, tal como se describen en la presente, se pueden utilizar en combinación con inhibidores de punto de control inmunitario. Los ejemplos de inhibidores de puntos de control de inmunidad incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control de inmunidad tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (que también se conoce como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (por ejemplo, INCAGN2385), TIM3 (por ejemplo, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula del punto de control del sistema inmunitario es una molécula estimuladora del punto de control que se selecciona de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (por ejemplo, INCAGN1949), GITR (por ejemplo, INCAGN1876) y CD137. En algunas modalidades, la molécula de punto de control de inmunidad es una molécula de punto de control de inhibición seleccionada de entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos 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 del punto de control del sistema inmunitario es el anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1 o anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-L1 de molécula pequeña. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 de molécula pequeña tiene una IC50 de menos de 1 μ M, menos de 100 nM, menos de 10 nM o menos de 1 nM en un ensayo de PD-L1 descrito en las publicaciones de patente estadounidense n.º US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 y US 20180016260, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia para todo fin.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunológico es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012, nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, ipilumimab o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otros agentes contra el cáncer incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema 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 o MEDI4736. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es INCB086550.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

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 del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.

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 MEDI0562. En algunas modalidades, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

En algunas modalidades, las sales del Compuesto 1, tal como se describen en la presente, se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades, tal como cáncer. En algunas modalidades, el 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 lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso junto con el Compuesto 1 pueden comprender inhibidores de la transcripción inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcripción inversa no de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

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,-diaminopurina 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 adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (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 Yisum n.º 11607.

Los agentes adecuados para su uso combinado con el Compuesto 1 para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias con selección de dianas para el cáncer, inmunoterapias y terapia por radiación. El Compuesto 1 puede ser eficaz combinado con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Los ejemplos adecuados son 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 que se utilizan para el tratamiento de próstata y otros cánceres también pueden combinarse con el Compuesto 1. Estos incluyen antiandrógenos, inclusive, de modo no taxativo, flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizantes (LHRH, por sus siglas en inglés), inclusive leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina, antagonistas de LHRH (por ejemplo, degarelix), bloqueadores del receptor de andrógenos (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógenos (por ejemplo, abiraterona).

Es posible combinar el Compuesto 1 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, o Flt-3 y contra proteínas cinasas 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, lapitinib 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 FGFR. Estos incluyen onartumzumab, tivantnib, y INC-280. 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 FGFR. 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 el Compuesto 1 incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT e inhibidores de las chaperonas de proteínas y evolución del ciclo celular.

Los agentes contra cinasa PI3 incluyen de modo no taxativo topilalisib, idelalisib, buparlisib. Los inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus, se pueden combinar con inhibidores de FGFR. Otros ejemplos adecuados incluyen de modo no taxativo vemurafenib y dabrafenib (inhibidores Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores MEK).

También es posible combinar inhibidores de uno o más JAK (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), cinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), HDAC (por ejemplo, panobinostat), PARP (por ejemplo, olaparib) y proteasomas (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib) con el Compuesto 1. En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3.

Otros agentes adecuados para su uso combinado con el Compuesto 1 incluye combinaciones de quimioterapia, tales como dobletes a base de platino que se utilizan en el 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 (Cytosan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con el Compuesto 1 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. El Compuesto 1 también se puede combinar 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 anticancerosos adecuados incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (los que incluyen, de modo no taxativo, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina deaminasa) 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 (TAXOL™), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbeno, 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.

Otros agentes contra el cáncer incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptina), anticuerpos respecto a moléculas coestimuladoras tales como anticuerpos de CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 y PD-1, o anticuerpos respecto a citocinas (IL-10, TGF- β , etc.).

Otros agentes contra el cáncer incluyen además aquellos que bloquean la migración de células inmunológicas, tal como antagonistas respecto a receptores de quimiocina, los 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 anticancerosas incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

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 esta referencia como si se estableciera en su totalidad.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se utilizan agentes farmacéuticos, es posible administrar el Compuesto 1 tal como se describe en la presente en la forma de las composiciones farmacéuticas que hacen referencia a una combinación del Compuesto 1 tal como se describe en la presente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar a través de diversas vías, de acuerdo con si se desea un tratamiento local o sistémico y el 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 administración tópica (gotas para los ojos),

inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye administración por inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis de bolo única, o 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 productos similares farmacéuticos convencionales pueden ser necesarios o convenientes.

La presente descripción también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al Compuesto 1 combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones descritas en la presente, el ingrediente activo se mezcla comúnmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de un portador tal en forma, por ejemplo, de cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúe como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas blandas y duras de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de 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. Adicionalmente, las formulaciones pueden incluir: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones descritas en la presente se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al

paciente mediante procedimientos conocidos en la técnica.

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» hace referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad del compuesto efectivamente administrada será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, lo que incluye la afección que se deba tratar, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar las composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del Compuesto 1. Al hacer referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo generalmente se dispersa de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas unitarias de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego, esta preformulación sólida se subdivide en formas unitarias de dosificación del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, entre 0,1 y alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

Las píldoras o comprimidos de la presente divulgación pueden estar recubiertos o formar parte de compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que tiene como ventaja la 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 entérica que sirva para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Es posible utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, la que incluye una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que el Compuesto 1 o las composiciones descritas en la presente

se pueden incorporar para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, 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 elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes orgánicos o acuosos 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 se pueden administrar por vía oral o nasal mediante dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición que se administre al paciente variará en función de qué se administre, el propósito de la administración, por ejemplo profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, es posible administrar a un paciente que ya padezca una enfermedad las composiciones en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad que se trata, así como del criterio del médico tratante en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones que se administran a un paciente se pueden encontrar en la forma de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales o se pueden esterilizar mediante filtración. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso tal como están o liofilizadas, en cuyo caso, la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto generalmente se encontrará entre 3 y 11, más preferentemente, entre 5 y 9 y aún más preferentemente, entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizadores que anteceden dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica del Compuesto 1 puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud

y la afección del paciente, y la opinión del médico tratante. La proporción o concentración de un Compuesto en una composición farmacéutica puede variar en función de una cantidad de factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y vía de administración. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede proporcionarse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene alrededor de 0,1 a alrededor de 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos son 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 extensión de la evolución 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 a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de análisis *in vitro* o en modelos animales.

El Compuesto 1 también se puede formular junto con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunológicos, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra oralmente. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 5 mg a alrededor de 20 mg. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 15 mg. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 9 mg. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de alrededor de 13,5 mg. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra como un comprimido. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 0,5 mg a alrededor de 10 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 2 mg, alrededor de 4,5 mg, alrededor de 9 mg, alrededor de 13,5 mg o alrededor de 18 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 0,5 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 2 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 4,5 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 9 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 13,5 mg de Compuesto 1. En algunas modalidades, el comprimido comprende alrededor de 18 mg de Compuesto 1.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra una vez al día en un régimen de dosificación continua. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra en un régimen de dosificación de 21 días, en donde el régimen de dosificación de 21 días comprende:

(a) un primer período, en donde el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 14 días y

(b) un segundo período, en donde el Compuesto 1 no se administra durante 7 días.

En algunas modalidades, el Compuesto 1 se administra en regímenes de dosificación de 21 días consecutivos, en donde el régimen de dosificación de 21 días comprende:

(a) un primer período, en donde el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 14 días y

(b) un segundo período, en donde el Compuesto 1 no se administra durante 7 días.

EJEMPLOS

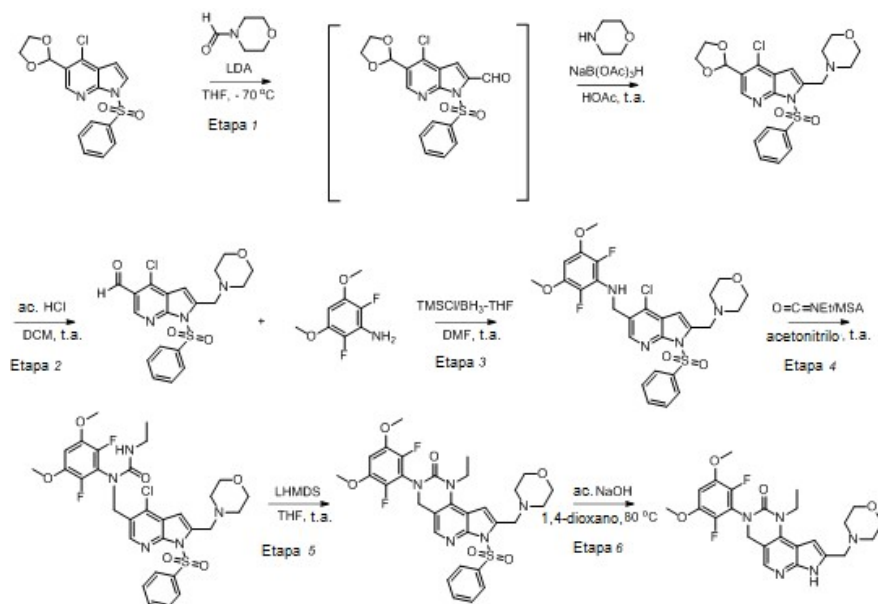
En los ejemplos que se encuentran a continuación, se llevó a cabo un análisis de difracción en polvo de rayos X en un instrumento difractómetro en polvo de rayos X (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1,054056 Å con filtro K_{β} , (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA y (3) dispersión de polvo de muestra en un contenedor de muestra sin fondo. Las condiciones de medida 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.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en dispositivo de calorimetría diferencial de barrido 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 análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo en un instrumento analizador termogravimétrico TA Instruments modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: aumento de 20 °C – 600 °C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido de equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

Ejemplo 1

Síntesis de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Compuesto 1)



Esquema 1.

Etapla 1: Síntesis de 4-((4-cloro-5-(1, 3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-2-il)metil)morfolino

Se agregó 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (50,0 g, 137 mmol) (vea, por ejemplo, el Ejemplo 2) y tetrahidrofurano (THF, 266 g, 300 mL) en N₂ a un matraz de 1 L. Se agregó diisopropilamida de litio 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno (77,4 g, 95 mL, 190 mmol, 1,4 eq.) a esta mezcla a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se agregó N-formimorfolino (29,7 g, 258 mmol, 1,9 eq.) en THF (22,2 g, 25 mL) a la mezcla gota a gota. La reacción finalizó 30 minutos después de la adición. Se demostró mediante LC/MS que el producto deseado, 4-cloro-5-(1, 3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehído, se formó de forma limpia. Se inactivó la reacción con ácido acético (16,4 g, 15,6 mL, 274 mmol, 2,0 eq.) y se removió el hielo seco usado para enfriar. Se agregó morfolino (33,7 g, 33,5 mL, 387 mmol, 2,83 eq.) a la muestra, seguida de ácido (74,0 g, 70 mL, 1231 mmol y 9,0 eq.) a 0 °C (la temperatura interna aumentó de 0 °C a 18 °C) y se agitó durante la noche. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (52,50 g, 247,7 mmol, 1,8 eq.) y la temperatura de la mezcla de reacción aumentó de 20 °C a 32 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. HPLC y LC-MS indicaron que se completó la reacción. se agregó agua (100 g, 100 mL) seguida de carbonato de sodio (Na₂CO₃) 2,0 M en agua (236 g, 200 mL, 400 mmol, 2,9 eq.) lentamente (gas de escape). La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos. Se separó la capa orgánica y se agregaron agua (250 g, 250 mL) y heptano (308 g, 450 mL). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y el sólido se recogió mediante filtración. La torta húmeda se lavó con heptano dos veces (75,00 mL x 2, 51,3 g x 2) antes de secarse en un horno a 50 °C durante la noche para obtener el producto deseado, 4-((4-

cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)morfolino como un sólido marrón claro (52,00 g, 81,8 % de rendimiento): LCMS calculada para C₂₁H₂₃ClN₂O₅S [M+H]⁺: 464,00; Observada: 464,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (s, 1 H), 8,38 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,47 (m, 4H).

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridina-5-carbaldehído

Se colocaron 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)morfolino (20,00 g, 43,1 mmol) y diclorometano (265 g, 200 mL) a temperatura ambiente en un reactor de 2 L con un termoconector, un embudo adicional y un agitador mecánico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (la temperatura interna fue de 19,5 °C) para lograr una solución. La solución de ácido clorhídrico acuosa (0,5 M, 240 g, 200,0 ml, 100 mmol, 2,32 eq.) a temperatura ambiente se agregó en 7 minutos a la solución resultante. Luego de 23 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bicapa se tornó una suspensión incolora espesa. Cuando se determinó mediante HPLC que se completó la reacción, se enfrió la suspensión a 0-5 °C y se agregó solución de hidróxido de sodio acuosa (1 N, 104 g, 100 mL, 100 mmol y 2,32 eq.) en alrededor de 10 minutos para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 10-11. Se agregó *n*-heptano (164 g, 240 mL) y se agitaron la mezcla de reacción y la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó la torta húmeda con agua (2 x 40 mL), heptano (2 x 40 mL) antes de secarse en un horno a 50 °C al vacío para obtener el producto deseado, 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído como un sólido marrón claro (16,9 g, 93 % de rendimiento): LCMS calculada para C₁₉H₁₉ClN₃O₄S [M+H]⁺: 420,00; Observada: 420,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,76 (s, 1 H), 8,42 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,564 (m, 4H), 2,51 (m, 4H).

Etapa 3: Síntesis de N-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

Se colocaron *N,N*-dimetilformamida (450 mL, 425 g), 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (30,0 g, 71,45 mmol) y 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (14,2 g, 75,0 mmol) en un reactor de 2 L equipado con un termoconector, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico. A esta suspensión (temperatura interna de 20 °C) se agregó clorotrimetilsilano (19,4 g, 22,7 mL, 179 mmol) gota a gota en 10 minutos a temperatura ambiente (temperatura interna de 20-23 °C). Se cambió la suspensión por una solución en 5 minutos luego de la adición de clorotrimetilsilano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de enfriarse a 0-5 °C con un baño de hielo. Se agregó el complejo de borano-THF en THF (1,0 M,

71,4 mL, 71,4 mmol, 64,2 g, 1,0 eq.) gota a gota a través del embudo adicional durante 30 minutos mientras que se mantuvo la temperatura a 0-5 °C. Luego de la adición, se agitó la mezcla durante 4 horas. Se agregó agua (150 g, 150 mL) en un baño de hielo en 20 minutos, seguido de la adición lenta de solución de hidróxido de amonio (NH₃ al 28 %, 15,3 g, 17 mL, 252 mmol, 3,53 eq.) a pH 9-10 mientras que se mantuvo la temperatura por debajo de 10 °C. Se agregó más agua (250 mL, 250 g) a través del embudo adicional. La suspensión se agitó durante 30 minutos y se recogieron los sólidos mediante filtración. La torta húmeda se lavó con agua (90 g x 2, 90 mL x 2) y heptano (61,6 g x 2, 90 mL x 2). El producto se secó con succión durante la noche para obtener el producto deseado *N*-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (41,6 g, 96 % de rendimiento): LCMS calculada para C₂₇H₂₈ClF₂N₄O₅S[M+H]⁺: 593,10; Observada: 593,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,56 (m, 4H), 2,47 (m, 4H).

Etapas 4: Síntesis de 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea

Se colocaron *N*-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (67,0 g, 113 mmol) y acetonitrilo (670 mL, 527 g) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L equipado con un termoconector, una entrada para burbujeo con nitrógeno y un agitador magnético. La suspensión se enfrió hasta 0-5 °C. Se agregó isocianato de etilo (17,7 mL, 15,9 g, 224 mmol, 1,98 eq.) a la mezcla durante 30 segundos. La temperatura se mantuvo en 0,7 °C sin variaciones después del agregado. Se cargó ácido metanosulfónico (16,1 mL, 23,9 g, 248 mmol, 2,2 eq.) gota a gota durante 35 minutos mientras que se mantuvo la temperatura por debajo de 2 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras 24 horas desde la adición, se demostró que el producto fue 93,7 %, SM sin reaccionar fue 0,73 % y la impureza principal (aducto de bisisocianato) fue 1,3 %. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se inactivó con solución de hidróxido de sodio (NaOH, 1,0 M, 235 mL, 244 g, 235 mmol, 2,08 eq.) durante 20 minutos y luego, con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (NaHCO₃, 1,07 M, 85 mL, 91 g, 0,091 mol, 0,80 eq.) durante 10 minutos. Se agregó agua (550 mL, 550 g) y el líquido conformó una fase. La mezcla se agitó durante 2 horas y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (165 mL, 165 g) para obtener 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea (70,3 g, 93,7 % de rendimiento).

Se agregó 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea (68,5 g, 103 mmol) en bruto en acetonitrilo (616 mL, 485 g).

Se calentó la mezcla 60-65 °C y se obtuvo una suspensión ligera de color ámbar. El sólido se retiró mediante filtración con Celite y se lavó el Celite con acetonitrilo (68,5 mL, 53,8 g). Se agregó agua (685 g, 685 mL) al filtrado amarillo pálido para formar una suspensión. Se agitó la suspensión durante la noche a temperatura ambiente y se filtró. Se agregó el sólido al agua (685 mL, 685 g) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. El sólido se filtró y se volvió a suspender en heptano (685 mL, 469 g) durante la noche. El producto se secó en un horno a 50 °C al vacío durante 48 horas para obtener 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea como un sólido incoloro (62,2 g, 90,8 % de rendimiento, 99,9 % de pureza por % área de HPLC). KF fue 0,028 %. El acetonitrilo (mediante ¹H RMN) fue alrededor de 1,56 %, DCM (mediante ¹H RMN) 2,0 %: LCMS calculada para C₃₀H₃₃ClF₂N₅O₆S [M+H]⁺: EM: 664,17; Observada: 664,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 0,95 (m, 3H).

*Etapas 5: Síntesis de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ona*

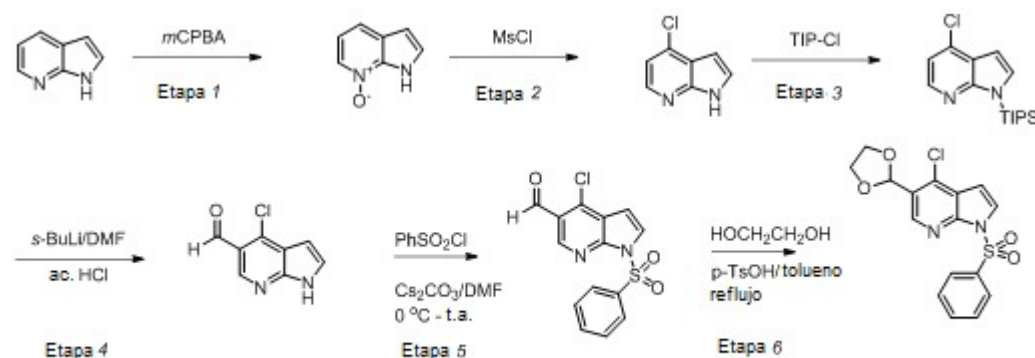
Se colocaron 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea seca (30,0 g, 45,2 mmol, KF=0,11 %) y tetrahidrofurano (1200 mL, 1063 g) en un matraz de 2000 mL equipado con un termconector, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico. Se agregó hexametildisilazida de litio 1,0 M en THF (62,3 mL, 55,5 g, 62,3 mmol, 1,38 eq) a dicha suspensión a temperatura ambiente. La mezcla se tornó en una solución luego de la adición de base. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y HPLC demuestra que el material de partida no era detectable. Se agregó ácido clorhídrico 1,0 M (18,1 mL, ~18,1 g, 18,1 mmol, 0,4 eq.) a dicha mezcla. La solución se concentró a 600 mL y se agregó agua (1200 mL, 1200 g). La suspensión se formó después de la adición de agua. La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración. Se lavó la torta húmeda con agua dos veces (60 mLx2, 60 gx2) y se secó a 50 °C durante la noche para obtener 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ona como un sólido marrón claro (26,58 g, rendimiento tal cual de 93,7 %): THF mediante ¹H RMN 0,32 %, KF 5,26 %, rendimiento ajustado 88,5 %: LCMS calculada para C₃₀H₃₂F₂N₅O₆S [M+H]⁺: EM: 628,20; Observada: 628,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,60 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,28 (m, 3H).

*Etapas 6: Síntesis de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ona*

Se agregó hidróxido de sodio acuoso 1 M (63,7 ml, 66,3 g, 63,7 mmol) a una suspensión con agitación de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolinometil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (10,0 g, 15,93 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml, 103 g) en un matraz de 500 mL equipado con una entrada de nitrógeno, un condensador, un termoconector y una manta calefactora. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 18 horas. LCMS demostró que se completó la reacción. Se agregó agua (100 mL, 100 g) para producir una suspensión espesa. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó con agua (3 x 10 mL, 3 x 10 g) y heptano (2 x 10 mL, 2 x 6,84 g). La torta se secó durante la noche al ejercer vacío sobre la torta de filtro y luego se secó en un horno a 50 °C al vacío durante la noche para obtener 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (6,8 g, 87,6 % de rendimiento): LCMS calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$: 488,20; Observada: 488,2.

Ejemplo 2. Síntesis de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Esquema 2.



Etapa 1: Síntesis de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-óxido

Se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (105,5 Kg, 612 mol, 1,2 eq) a una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60 Kg, 507,6 mol) en diclorometano (600 L) durante 5 horas con agitación a 0-10 °C. Luego de completada la adición, se agitó la mezcla a 0-10 °C durante 3 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con heptano y se secó para obtener 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina. La solución madre se concentró y el residuo se trató con diclorometano:heptano (2:3) y se filtró para recuperar materiales adicionales. Se obtuvo el 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-óxido (72 kg, 96 % de pureza), el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-7-óxido en bruto (72 Kg, 253 mol) se disolvió en DMF (360 L) y se calentó a 50 °C. Se agregó gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (85,2 Kg, 746

mol, 3,0 eq.) a la solución mientras que se mantuvo una temperatura menor de 70 °C. Luego de 2 horas de agitación a 90 °C, se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se agregaron 720 Kg de hielo/agua. La mezcla se neutralizó con NaOH 6,0 M a 0 °C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se mezcló con 72 L de agua, 48 L de etanol y 29 L de NaOH al 30 %, y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Se agregó agua (144 L) y la mezcla se trató con HCl al 37 % para ajustar el pH a ~1. El producto se recogió mediante filtración y se secó para obtener 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (26 kg en bruto, 97 % de pureza, la cual se usó sin purificación): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,65 (m, 1H).

Etapas 3: Síntesis de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se agitó una solución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (24 Kg, 155,2 mol) en THF (216 L) a 0 °C mientras que se agregó NaH (60 %, 7,56 Kg, 188,6 mol, 1,3 eq.) en partes en N₂. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de triisopropilsililo (39,6 Kg, 188,6 mol, 1,3 eq) gota a gota mientras que se mantiene a una temperatura menor de 25 °C. Luego de 20 horas de agitación, la mezcla se inactivó con 144 L de agua y se extrajo con 144 L de heptano. La capa de agua se retroextrajo con 72 L de metil terc-butílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para obtener 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2, 3-b]piridina como un líquido. El material se usó sin purificación, pero se controló su contenido de agua para que fuera menor de 0,1 %.

Etapas 4: Síntesis de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

Se agregaron 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (50 Kg, ~138 mol) y THF anhidro (150 Kg) en un reactor criogénico de 1000 L. La mezcla se enfrió a -75 °C y se agitó en N₂ al tiempo que se agregó S-BuLi (1,3 M en ciclohexano, 230 L, 300 mol, 2,2 eq.) gota a gota durante 6,0 horas y se mantuvo la temperatura interna menor de -60 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 2 horas adicionales. Se agregó N,N-dimetilformamida (30,4 Kg, 416,1 mol, 3,0 eq.) gota a gota durante un período de ~3,0 horas para controlar que la temperatura interna sea menor de -65 °C. Luego de 2 horas de agitación a -65~-75 °C, la mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución de HCl al 20 % en alcohol isopropílico (115 Kg, 635 mol, 4,5 eq.). Entonces, se agitó la mezcla a temperatura ambiente (20-25 °C) durante la noche. Se ajustó el pH a 7-8 mediante el agregado de NaHCO₃ saturado. El precipitado formado se recogió mediante filtración. Se lavó la torta de filtro con 76 L de agua para obtener 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (14 Kg, 58 % de rendimiento): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 6,72 (m, 1H).

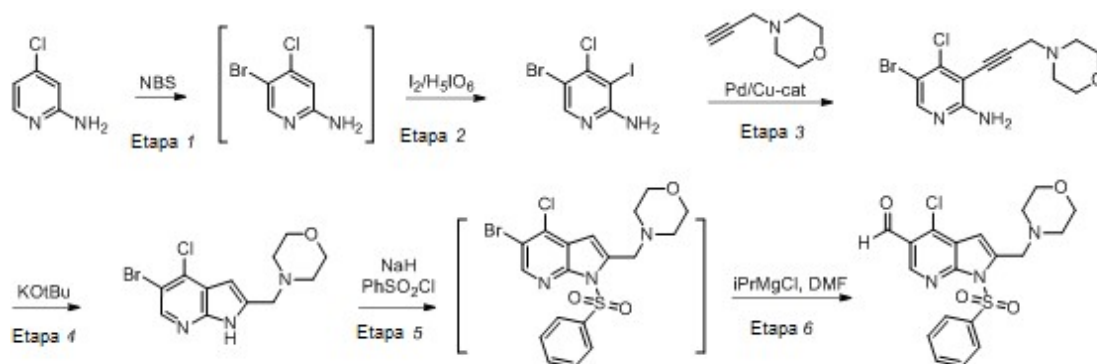
Etapas 5: Síntesis de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

Se colocaron *N,N*-dimetilformamida (108 L) y 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído (10,8 Kg, 59,8 mol) en un reactor de 500 L y se enfrió a 0-5 °C. Se agregó carbonato de cesio (39 Kg, 120 mol) a 0-5 °C a la suspensión espesa resultante. La suspensión se agitó a 0 °C durante alrededor de 20 minutos y la mezcla cambió a una suspensión ligera de color ámbar. Se agregó cloruro de bencenosulfonilo (11,6 Kg, 65,8 mol, 1,1 eq.) gota a gota a la suspensión ligera a menos de 10 °C a través de un embudo adicional. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a menos de 10 °C y HPLC indicó que la reacción se completó. La agitación extendida a temperatura ambiente durante la noche afectó poco el perfil de la mezcla de reacción. Se agregó agua (160 L) a esta mezcla y la suspensión se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración (lenta). La torta de filtro se lavó con agua y se secó en un horno al vacío para obtener 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído como un sólido marrón claro (17,8 Kg, 93 % de rendimiento): LCMS calculada para C₁₄H₁₀ClN₂O₃S [M+H]⁺: 321,00; Observada: 320,9; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,05 (m, 1H).

Etapa 6: Síntesis de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se cargaron tolueno (270 L) y 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbaldehído (27 Kg, 84,2 mmol) en un reactor de 1000 L. Monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (217 g, 1,26 mol, 0,015 eq.), y 1,2-etandiol (73,7 Kg, 1187 mol, 14,1 eq.). Se agitó y se calentó la mezcla hasta reflujo para remover el agua (también se removió algo de etilenglicol al desarrollarse la reacción) durante 9 horas (se demostró mediante LCMS que la reacción se completó). Luego de agitación durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (135 L) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con solución de NaCl ac. al 10 % y se concentró. Se agregó heptano (108 L) y se formó una suspensión. El sólido se recogió por filtración. Se disolvió el sólido en diclorometano (108 L) y se filtró para remover las impurezas mecánicas. Se concentró el filtrado, luego se disolvió en 67,5 L (2,5V) de acetato de etilo caliente y se agitó durante 2 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara a medida que se formó el sólido. Se recogió el sólido mediante filtración para obtener 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina como un sólido blancuzco (22 Kg, 70 % de rendimiento): LCMS calculada para C₁₆H₁₄ClN₂O₄S [M+H]⁺: 365,03; Observada: 365,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

Ejemplo 3. Una síntesis alternativa de 4-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carbaldehído

Esquema 3.***Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina***

Se agregó *N*-bromosuccinimida (131,5 g, 738,9 mmol, 0,95 eq.) en partes a una suspensión de 2-amino-4-cloropiridina (100 g, 777,8 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (500 mL, 5 vol. rel.) a 15–20 °C durante 2 horas con la temperatura a 15–20 °C. Se agitó la reacción durante 30 minutos y se comprobó la conversión mediante HPLC. De acuerdo con la conversión, se agregó 0-5 % de *N*-bromosuccinimida adicional y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. Luego de que HPLC indicó que se completó la conversión, se calentó la mezcla de reacción y se destiló acetonitrilo (300 mL) a presión normal. Se agregó agua (250 mL), se ajustó la temperatura a 50-55 °C y se formó una suspensión. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y se agregó agua (350 mL) durante 1 hora. Se enfrió la suspensión a 20-25 °C, se agitó durante 1 hora y se recogió el sólido por filtración. Se lavó la torta húmeda con una mezcla de agua (75 mL) y acetonitrilo (25 mL) para obtener el producto húmedo 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (191 g, 92,1 % área de pureza mediante HPLC). Se disolvió el producto húmedo en ácido acético (500 mL, 5 vol. rel. en 2-amino-4-cloropiridina, 55-70 °C) y la solución se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina

La solución de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en ácido acético (191 g, 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en 500 mL de ácido acético) se destiló a presión reducida a 40–60 °C para remover los solventes. Entonces, se agregaron ácido sulfúrico (39,7 g, 96 % p/p, 388,9 mmol, 0,5 eq.) y yoduro (76,2 g, 300,3 mmol, 0,386 eq.) y se ajustó la temperatura a 77–83 °C. A dicha temperatura, se agregó una solución de ácido peryódico (50 % p/p, 54,89 g, 120,4 mmol, 0,155 eq.) durante 2-3 horas. La reacción se agitó durante 2–3 horas a 77–83 °C y se comprobó la conversión mediante HPLC (SM < 1,0 % a/a). A 75-85 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfito de amonio sólido en partes de 4,53 g (0,05 eq.) hasta que el ensayo de almidón/KI fue negativo. Usualmente, fueron necesarias dos partes (0,1 eq.) de sulfito de amonio. También se puede observar el fin de la inactivación mediante la ausencia del color púrpura del yoduro. Entonces,

la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL, 2,0 vol. rel., a temperatura ambiente) y la temperatura se redujo a ~50 °C. Se extrajo el producto mediante precipitación. A 45–60 °C, se ajustó el pH a 3,0–3,5 con amoníaco (25 % p/p en agua, alrededor de 63,6 g, 0,93 mol, 1,2 eq. necesarios). La neutralización fue muy exotérmica. La suspensión se agitó durante 30 minutos a 45-50 °C y luego se recogió el sólido mediante filtración. Usualmente, la torta de filtro se lavó con alrededor de 600 mL de agua y luego se lavó con 2-propanol (200 mL). El producto húmedo se secó en un gabinete con vacío a 60 °C para obtener 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amina como un sólido amarillo a beige (213,5 g, 82,3 % de rendimiento): LCMS calculada para $C_5H_4BrClIN_2$ $[M+H]^+$: 332,82; Observada: 332,8; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 6,60 (s, 2H).

Etapas 3: Síntesis de 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amina

Se agregaron 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (50 g, 150 mmol, 1,0 eq.), 4-(prop-2-inil)morfolino (22,5 g, 180 mmol, 1,20 eq.), diisopropilamina (18,2 g, 180 mmol, 1,2 eq.) y 150 mL de tolueno a un reactor. Se desgasificó la solución con cuidado mediante aplicación de 3 ciclos de vacío con argón. Entonces, se agregaron CuI (0,29 g, 1,5 mmol, 1 % molar) y $Pd(PPh_3)_4$ y se volvió a purgar el matraz con argón. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche (17 horas). Se agregó agua (50 mL, 1 vol.) en una parte y se enfrió la mezcla a 20-25 °C. Se extrajo el producto en bruto mediante filtración y se lavó de forma consecutiva con amoníaco al 10 % (50 ml, 1,0 vol.), agua (50 ml, 1 vol.), tolueno (25 ml, 0,5 vol.) y 2-isopropanol (50 ml, 1,0 vol.). Luego de secado al vacío a 50 °C, se obtuvo 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amina como un sólido marrón claro (41,6 g, 87 % de rendimiento): LCMS calculada para $C_{12}H_{14}BrClIN_5O$ $[M+H]^+$: 329,99; Observada: 330,0; ^1H RMN 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,54 (m, 4H).

Etapas 4: Síntesis de 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolino

Se calentó una solución de KOtBu (18,1 g, 1,4 eq., 112,21 mmol) en tetrahidrofurano (114 mL, 3 vol) a 30-35 °C mientras que se agregaba 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amina (38 g, 114,9 mmol, 1,0 eq.) en partes durante 1,0 hora a 30-35 °C. Luego de 2 horas de agitación, se inactivó la reacción con una solución de ácido acético (10,4 g, 172,4 mmol, 1,5 eq.) en agua (76 mL, 2 vol.) y se removieron 76 mL de THF (76 mL) mediante destilación. Entonces, se calentó la solución a reflujo y se agregó MeOH (38 mL, 1 vol.), y la suspensión resultante se enfrió a 23 °C durante 1 hora. Luego de 0,5 horas de agitación a 23 °C, se extrajo el sólido mediante filtración y se lavó con agua (38 ml, 1 vol.) y MeOH (38 mL, 1 vol.). Se obtuvo 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolino como un polvo marrón claro 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolino luego de secado al vacío a 50 °C (32,8 g, 86 % de rendimiento): LCMS calculada para $C_{12}H_{14}BrClIN_5O$ $[M+H]^+$: 329,99; Observada: 329,8; ^1H RMN

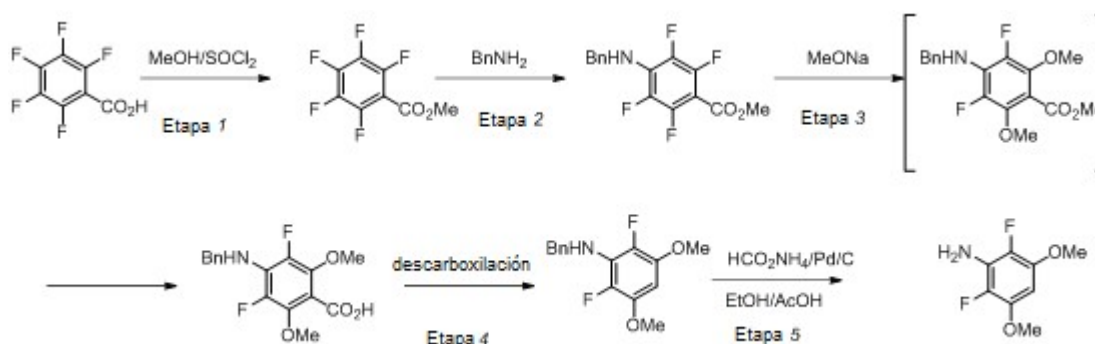
(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

Etapa 5: Síntesis de 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-2-il)metil)morfolino

Se agregó una suspensión de 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-2-il)metil)morfolino (10 g, 30,25 mmol, 1,0 eq., 94 % p/p en ensayo) y NaH (1,69 g, 60 %, 42,35 mmol, 1,4 eq.) en 38 mL de tetrahidrofurano se enfrió a 0-5 °C mientras que se agregaba PhSO₂Cl (7,48 g, 42,35 mmol, 1,4 eq.) durante 1 hora. Luego de 1,5 horas, HPLC indicó que la reacción no se completó. Se agregó NaH adicional (0,34 g, 0,3 eq.), después de lo cual se observó evolución del gas. Cuando HPLC demostró que se había completado la reacción, se inactivó la mezcla de reacción con ácido acético (0,5 g) y se agregó una mezcla de agua (15 mL) y metanol (15 mL). Se ajustó el pH a 6,5 con soda cáustica y se aisló el producto mediante filtración. La torta húmeda se lavó con 2-isopropanol (20 mL) y agua (20 mL), y el producto húmedo (14,8 g) se secó en un gabinete con vacío para obtener 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolino como un sólido marrón (12,57 g, 86 % de rendimiento): LCMS calculada para C₁₈H₁₈BrClIN₃O₃S [M+H]⁺: 469,99; Observada: 470,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,46 (m, 4H).

Etapa 6: Síntesis de 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2, 3-b]piridina-5-carbaldehído

Se agregó iPrMgCl (6,9 mL, 2 M en tetrahidrofurano, 13,80 mmol, 1,3 eq.) a una suspensión de 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolino (5,0 g, 10,6 mmol, 1,0 eq.) en 50 mL tetrahidrofurano a -10 °C a 0 °C. Luego de 2 horas de agitación, se agregó N,N-dimetilformamida (1,55 g, 21,2 mmol, 2,0 eq.) a la solución de reacción durante 0,5 horas a -5 °C a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a -5 °C a 0 °C, luego se calentó a 23 °C durante 0,5 horas y se agitó durante 1 hora a 23 °C. El pH se ajustó a 6-7 mediante la adición de 1,5 mL de ácido acético y 10 mL de agua. Se agregaron 25 mL de MeOH y 15 mL de agua a la mezcla bifásica. Luego de 1 hora de agitación, se removió el producto mediante filtración y se lavó con 20 mL de MeOH/agua (1/1) y 30 mL de agua. Luego de secado al vacío a 50 °C, se obtuvo 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído como un polvo blancuzco (3,39 g, 76 % de rendimiento): LCMS calculada para C₁₉H₁₉ClIN₃O₄S [M+H]⁺: 420,07; Observada: 420,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,564 (m, 4H), 2,51 (m, 4H).

Ejemplo 4. Síntesis de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina**Esquema 4.*****Etapa 1: Síntesis de pentafluorobenzoato de metilo***

Se agregó SOCl_2 (29,2 Kg, 245,2 mol, 1,3 eq.) gota a gota durante 4,0 horas a 20-50 °C a una solución de ácido pentafluorobenzoico (40 Kg, 188,6 mol) en 68 L de metanol. Entonces, la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. Se removi6 metanol mediante destilaci6n al vaci6 y se disolvi6 el residuo en metil terc-buti6ter (77 L). La soluci6n se lav6 con NaHCO_3 saturado (37 L), se sec6 en MgSO_4 y se evapor6 para obtener pentafluorobenzoato de metilo como un aceite incoloro (39 kg, 91 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato

Se disolvieron pentafluorobenzoato de metilo (39 Kg, 172,5 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26,8 Kg, 207 mol, 1,2 eq.) en *N*-metilpirrolidinona (39 L). Se agreg6 una soluci6n de bencilamina (18,5 Kg, 172,5 mol, 1,0 eq.) en 19,5 L de *N*-metilpirrolidinona gota a gota durante 3,5 horas, al tiempo que se mantuvo la temperatura interna por debajo de 50 °C. La suspensi6n amarilla espesa resultante se calent6 a 65 °C y se agit6 durante 1 hora m6s. La mezcla se verti6 en 195 L de soluci6n de 6cido ac6tico (10 % 6cido ac6tico y 90 % H_2O) y la suspensi6n se agit6 durante 1 hora y se filtr6. La torta de filtro se lav6 con agua y heptano, y se sec6 a 35 °C al vaci6 para obtener metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato (38 Kg, 70 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (m, 5H), 4,67 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 6cido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico

Se agit6 el metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato (38 Kg, 121,3 mol) en metanol (72 L) a temperatura ambiente en N_2 , al tiempo que se agreg6 una soluci6n de NaOMe en metanol (25 % en peso, 110,8Kg, 545,85 mol, 4,5 eq.) gota a gota durante 3,0 horas mientras que se mantuvo una temperatura menor de 50 °C. Luego de calentar durante 18 horas a 65-70 °C, se agregaron 18 L de agua a la mezcla de reacci6n y la soluci6n resultante se agit6 durante 1 hora. El solvente se removi6 mediante destilaci6n al vaci6. Se agreg6 agua (54 L) y la soluci6n resultante se acidific6 a pH 2 con HCl al 37 %. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (54 kg cada una). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (43 L) y se concentraron hasta sequedad para formar un sólido. El sólido se trituró con heptano (43 L) para remover las impurezas. Se recogió el sólido y se secó a 40 °C al vacío para obtener ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico (35 Kg, 86 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,74 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 3,96 (s, 6H).

Etapas 4: Síntesis de n-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

Se calentó ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico (17 Kg) puro a 75-85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3-4 horas. Una vez que se completó la reacción, se agregaron 40 L de metil terc-butiléter y 20 L de NaOH 1 M. La mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 L) y salmuera (20 L). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con heptano y se secó a 35 °C al vacío para obtener N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (12 Kg, 82 % de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 5H), 6,09 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,85 (s, 6H).

Etapas 5: Síntesis de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

Se disolvió N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (24 Kg, 85,9 mol) en solventes mixtos de etanol (120 L) y ácido acético (20 L) como formiato de aluminio (13,2 Kg), y se agregó 1,68 Kg de Pd/C. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2-3 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con etanol (1,2 L X2) y se concentró. Se agregó el producto en bruto a 80 L de agua y se filtró la suspensión resultante. Se agregó el producto en bruto a 60 L de metil terc-butiléter y 2,5 kg de carbono activado, y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Luego de filtración y concentración, se agregó el sólido resultante a 36 L de heptano y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó a 35 °C al vacío para obtener 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina como un sólido marrón claro (15,2 Kg, 93 % de rendimiento): LCMS calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190,16; Observada: 190,1; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,16 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,78 (s, 6H).

Ejemplo 5

Preparación y caracterización de la Forma I

Se agregaron a un reactor de vidrio de 100 L y un reactor de vidrio de 200 L un dispositivo de agitación superior, un condensador, un termoconector, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, y se enjuagó cada aparato con nitrógeno. Se agregaron metanol (1,39 L), cloruro de metileno (21,7 L) y 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (3330 g) secuencialmente en el reactor de 100 L y se calentó la mezcla de reacción a alrededor de 33 °C y se agitó a alrededor de 33 °C durante alrededor

de 43 minutos hasta que se obtuvo una solución traslúcida. Se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro en línea con cloruro de metileno (2,1 L) para enjuagar el reactor a través del filtro. El filtrado se concentró parcialmente (con 2 evaporadores rotativos a efectos de conveniencia) al vacío a alrededor de 30 °C para seleccionar como diana el volumen total restante de 15,5 L (~4,6 L por kg de producto agregado). Se agregó el residuo de destilación (15,5 L) al reactor de 200 L con cloruro de metilano (1,3 L) para ayudar con la transferencia. La mezcla de reacción se calentó a alrededor de 39 °C y se agitó durante alrededor de 3 minutos hasta que se obtuvo una solución traslúcida. Se agregó metil terc-butiléter filtrado (23,1 L), al tiempo que se mantuvo la temperatura de reacción a alrededor de 39 °C. La mezcla de reacción se agitó a alrededor de 36 °C durante alrededor de 5,25 horas, se enfrió a alrededor de 30 °C y se agitó a alrededor de 23 °C durante alrededor de 10,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con metil terc-butiléter filtrado (3,3 L). El producto se secó al aire en el filtro durante alrededor de 3,25 horas y luego se secó al vacío a 25-50 °C para obtener 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona como un sólido blanco a blancuzco (3002 g, 91,0 % de rendimiento): LCMS calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$: 488,20; Observada: 488,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,60 (m, 6H), 2,44 (m, 4H), 1,33 (m, 3H).

Se confirmó que el producto sólido era un sólido cristalino con Forma I de acuerdo con análisis XRPD. El patrón de XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 1 y los datos de XRPD se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de picos de XRPD para Forma I

2-Theta	Altura	I %
3,8	194	2,5
6,8	7767	100
7,9	105	1,4
9,6	563	7,2
10,1	70	0,9
11,4	96	1,2
12,2	56	0,7
12,9	1131	14,6
13,4	132	1,7
14,4	327	4,2
15,9	181	2,3

17,6	217	2,8
18,2	91	1,2
18,6	723	9,3
19,4	550	7,1
19,9	174	2,2
20,5	192	2,5
21,8	77	1
22,3	197	2,5
22,6	752	9,7
24,0	133	1,7
24,8	127	1,6
25,4	1761	22,7
25,8	3393	43,7
26,2	5024	64,7
27,5	1568	20,2
28,4	120	1,5
29,5	205	2,6
30,0	88	1,1
30,7	75	1
31,0	81	1
31,8	112	1,4
32,7	64	0,8
33,7	69	0,9
34,5	62	0,8
36,6	72	0,9
37,9	76	1
39,1	119	1,5
43,8	51	0,7

La Forma I presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y alrededor de 276 °C. La figura 2 muestra un termograma de DSC de la Forma I. La Figura 3 muestra un termograma de TGA de la Forma I.

Ejemplo 6

Métodos de análisis de forma cristalina y resultados

Se obtuvieron nuevas formas cristalinas del compuesto de Fórmula I a partir de los diversos métodos de análisis que se describen a continuación. La Forma I, tal como se describió anteriormente en el Ejemplo 5, se usó como el material de partida en los análisis a menos que se indique lo contrario.

Medición de solubilidad

La Forma I se saturó en sistemas de solventes diferentes (**Tabla 2**) a 25 °C y 50 °C, los cuales se agitaron durante 24 horas y se midió su solubilidad mediante HPLC. Se determinó que la Forma I era completamente soluble (>50 mg/mL) en varios solventes, los que incluyen DMF (50 °C), DCM, cloroformo, DMSO y DCM/MeOH (9/1) a 25 °C y 50 °C. También se determinó que era soluble en la mayoría de los otros solventes, pero casi insoluble en agua, heptano y hexano y moderadamente soluble en MTBE, tolueno, IPAc, metanol e IPA a 25 °C. En general, su solubilidad aumentó en todos los solventes a 50 °C.

Tabla 2: Determinación de solubilidad

Solvente	Solubilidad a 25 °C (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
MeCN	5,39	8,39
Cloroformo	>50	>50
Diclorometano	>50 ¹	>50
DCM/MeOH (9/1)	>50	>50
DMF	41,99	>50
1,4-Dioxano	2,23 ²	5,69 ²
Metanol	0,64 ³	2,05
2-Metoxietanol	15,28	20,49
MIBK	0,43 ⁴	1,12
Tolueno	0,45	0,82
Hexano	0,00	0,00
THF	4,11	10,04 ⁵
Acetona	2,68 ⁶	6,67
<i>n</i> -BuOH	0,82	1,65
MTBE	0,05 ⁷	0,19
DMSO	>50 ⁸	>50

EtOH	0,97	2,73
EtOAc	0,70 ⁹	2,26
Formiato de etilo	4,16 ¹⁰	15,29
Heptano	0,00	0,00
Acetato de isobutilo	0,46	0,58
IPAc	0,88	1,33
1-Propanol	1,16	2,50
IPA	0,56	1,37
IPA/agua (4/1)	5,35	8,77
MEK	1,20	3,22

Nota: 1. Solubilidad de la Forma II en DCM; 2. Solubilidad de la Forma III en 1,4-Dioxano; 3. Solubilidad de la Forma VI en metanol; 4. Solubilidad de la Forma VII en MIBK; 5. Solubilidad de la Forma XIII en THF 6. Solubilidad de la Forma VIII en acetona; 7. Solubilidad de la Forma IX en MTBE; 8. Se obtuvo una suspensión luego de agitar la solución traslúcida de 60 mg de Forma I en 1 mL de DMSO y la solubilidad de la solución saturada es 6,13 mg/mL. 9. Solubilidad de la Forma X en acetato de etilo; 10. Solubilidad de la Forma XI en formiato de etilo.

Análisis de equilibrio de fases a 25, 40 y 50 °C

Los estudios de equilibrio de fases se diseñaron para proporcionar información sobre una forma cristalina predominante para la identificación de fases. Con base en su solubilidad en varios sistemas de solventes (Tabla 2), la Forma I se equilibró en un grupo representativo de solventes a 25 ± 1 °C (Tabla 3), 40 °C (Tabla 4a) y 50 ± 1 °C (Tabla 4). Luego del equilibrio, se removió el sobrenadante mediante centrifugado o se filtró el sólido. Se usó XRPD para estudiar la morfología de estado sólido de las formas cristalinas.

EL equilibrio de fases a 25 °C produjo varias formas polimórficas que incluyen la Forma II (DCM, 9:1 DCM-MeOH), Forma III (1,4-dioxano, centrifugado), Forma IV ((1,4-dioxano, filtrado), Forma V (1,4-dioxano, sólido cristalino de solución saturada), Forma VI (MeOH), Forma VII (MIBK), Forma VIII (acetona y MEK), Forma IX (MTBE), Forma X (acetato de etilo), Forma XI (formiato de etilo), y formas parcialmente amorfas o amorfas (DMF, DMSO y agua).

El equilibrio de fases a 40 °C produjo la Forma II (DCM, DCM/MeOH).

El equilibrio de fases a 50 °C produjo dos formas polimórficas nuevas que incluyen la Forma XII (1,4-dioxano) y la Forma XIII (THF). La Forma VII se produjo a partir de MIBK.

Tabla 3: Forma cristalina para el equilibrio de fases a 25°C

Solvente	Forma estado sólido
----------	---------------------

N/A	I
MeCN	I
Cloroformo	I
Diclorometano	II
DCM/MeOH (9/1)	II
DMF	AI
1,4-Dioxano	III
1,4-Dioxano	IV
1,4-Dioxano	V
Metanol	VI
2-Metoxietanol	I
MIBK	VII
Tolueno	I
Hexano	I
THF	I
Acetona	VIII
<i>n</i> -BuOH	I
MTBE	IX
DMSO	Forma cristalina + amorfa
EtOH	I
EtOAc	X
Formiato de etilo	XI
Heptano	I
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	Amorfo

MEK	VIII
-----	------

Tabla 4: Forma cristalina para el equilibrio de fases a 50°C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I
1,4-Dioxano	XII
MeOH	I
2-Metoxietanol	I
MIBK	VII
Tolueno	I
Hexano	I
THF	XIII
Acetona	I
<i>n</i> -BuOH	I
MTBE	I
EtOH	I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	I
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	I
MEK	VIII-a

Tabla 4a: Forma cristalina para el equilibrio de fases a 40 °C

Forma I (mg)	Solvente (mL)	<u>RESULTADO</u> (Forma estado sólido)
100,2	DCM (0,5 mL)	Suspensión (Forma II)
100,3	DCM/MeOH (9/1, 0,5 mL)	Suspensión (Forma II)
100,4	DCM/MeOH/MTBE (0,47/0,03/0,7; 1,2 mL)	Agregado de 0,5 mL de DCM/MeOH para obtener una solución traslúcida a 25 °C. Agregado de MTBE para obtener suspensión (Forma I)
100,1	DCM/MeOH (0,47/0,03, 0,5 mL)	Suspensión (Forma II)
99,01	DCM/MeOH (0,47/0,03; 0,6 mL)	Solución traslúcida

Análisis de evaporación a 25 y 50 °C

Se llevaron a cabo estudios de evaporación para identificar la forma cristalina predominante durante la precipitación no controlada. No se estudiaron más los experimentos que no produjeron ningún sólido particulado (es decir, películas y aceites finos y traslúcidos). Se usó XRPD para estudiar la morfología de estado sólido de las formas cristalinas de las muestras de evaporación a 25 °C y 50 °C. Los resultados se presentan en la Tabla 5 (25 °C) y la Tabla 6 (50 °C).

Tabla 5: Identificación de la forma cristalina de la evaporación a 25 °C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I
Cloroformo	I+IV
Diclorometano	II-a
DCM/MeOH (9/1)	II-a
DMF	I

DMF	XIV
1,4-Dioxano	Forma cristalina + amorfa
Metanol	N/A
2-Metoxi-etanol	N/A
MIBK	N/A
Tolueno	N/A
Hexano	N/A
THF	I
Acetona	I
<i>n</i> -BuOH	I
MTBE	II-a
DMSO	XV
EtOH	I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	N/A
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	N/A
MEK	I

N/A: No disponible. Ya sea la solución traslúcida o la cantidad de precipitado fue muy pequeña para análisis mediante XRPD.

Tabla 6: Identificación de la forma cristalina de la evaporación a 50 °C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I

Solvente	Forma estado sólido
Cloroformo	I
DCM	II
DCM/MeOH (9/1)	I
DMF	I
1,4-Dioxano	I
Metanol	I
2-Metoxietanol	I
MIBK	I
Tolueno	N/A
Hexano	N/A
THF	XVI
Acetona	I
<i>n</i> -BuOH	I
MTBE	N/A
DMSO	XVII
EtOH	I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	N/A
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	N/A
MEK	I

N/A: No disponible. Ya sea la solución traslúcida o la cantidad de precipitado fue muy pequeña para análisis mediante XRPD.

Análisis de adición de antisolvente

Se prepararon soluciones saturadas o casi saturadas de Compuesto 1 mediante la adición de la Forma I a un solvente. Se agregó un antisolvente para inducir la precipitación. Se seleccionaron heptano, hexano, MTBE, agua, MeOH, IPA, IPAc, acetato de etilo y tolueno como los antisolventes. No se estudió adicionalmente a aquellos experimentos que no produjeron ningún sólido particulado con la adición del antisolvente.

La adición de antisolvente produjo varias formas polimórficas que incluyen la Forma XVIII (cloroformo/hexano, DCM/tolueno y DCM-MeOH/tolueno) y la Forma XIX (DCM/MeOH).

Tabla 7. Adición de antisolvente

Solvente/Antisolvente	Forma
MeCN (0,5 mL)/ MTBE (4 mL)	N/A
MeCN (0,5 mL)/agua (4 mL)	N/A
Cloroformo (1 mL) ¹ / Heptano (3 mL)	I
Cloroformo (1 mL) ¹ / Hexano (3 mL)	XVIII
Cloroformo (1 mL) ¹ / MTBE (3 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / Heptano (0,5 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / Hexano (0,5 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / MTBE (1 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / Tolueno (4 mL)	XVIII
DCM (0,5 mL) ² / IPA (4 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / MeOH (5 mL)	XIX
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Heptano (0,5 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Hexano (0,5 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / MTBE (1,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Tolueno (4,0 mL)	XVIII
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / IPA (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / MeOH (3,0 mL)	I
DMF (saturada, 0,8 mL)/ agua (4mL)	I (principal) + amorfo
2-metoxietanol (saturado, 0,7 mL)/ agua (4 mL)	N/A
THF (saturada, 1,4 mL)/ Heptano (3,6 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ Hexano (4 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ MTBE (4 mL)	N/A
THF (saturada, 1,5 mL)/ agua (4 mL)	N/A

Notas: N/A: no disponible. Las muestras fueron demasiado pequeñas para análisis mediante

XRPD.

1. La concentración del Compuesto 1 en cloroformo es 83,7 mg/mL.
2. La concentración del Compuesto 1 en DCM es 92 mg/mL.
3. La concentración del Compuesto 1 en DCM/MeOH (9:1) es 80 mg/mL.

Análisis de adición inversa

Se prepararon soluciones saturadas o casi saturadas de Compuesto 1 en los solventes mencionados en la Tabla 8 y se agregaron a un volumen mayor de un antisolvente miscible (es decir, heptano, hexano, MTBE, agua, tolueno, MeOH, IPA y acetato de etilo). No se estudiaron adicionalmente aquellos experimentos que no produjeron ningún sólido particulado tras la adición del antisolvente.

La adición inversa generó varias formas polimórficas que incluyen Forma XX (DCM/MTBE), Forma XXI (DCM/tolueno), Forma XXII (DCM-MeOH/MeOH) y Forma IX (THF/MTBE).

Tabla 8. Adición inversa

Solvente/Antisolvente	Forma
MeCN/ MTBE	N/A
MeCN/ agua	N/A
Cloroformo (1 mL) ¹ / Heptano (2 mL)	I
Cloroformo (1 mL) ¹ / Hexano (2,0 mL)	I
Cloroformo (1 mL) ¹ / MTBE (2,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / Heptano (4,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / Hexano (4,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / MTBE (4,0 mL)	XX
DCM (0,8 mL) ² / Tolueno (4,0 mL)	XXI
DCM (0,8 mL) ² / IPA (4,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / MeOH (4 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / IPAc (4 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / EtOAc (4 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / Heptano (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / Hexano (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / MTBE (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / Tolueno (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / IPA (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ³ / MeOH (4,0 mL)	XXII

DMF (saturada, 0,8 mL)/ agua (4 mL)	I (principal) + amorfo
Muestra 1922-120-7-2-8 se secó con aire durante 18 horas	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ Heptano (4,0 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ Hexano (4,0 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ MTBE (4 mL)	IX
THF (saturada, 1,5 mL)/ agua (4 mL)	N/A

Notas: N/A: no disponible. Las muestras fueron demasiado pequeñas para análisis mediante XRPD.

1. La concentración del Compuesto 1 en cloroformo es 83,7 mg/mL.
2. La concentración del Compuesto 1 en DCM es 55 mg/mL.
3. La concentración del Compuesto 1 en DCM/MeOH (9:1) es 80 mg/mL.

Inactivación por frío de la solución saturada

Las soluciones saturadas se inactivaron por frío a alrededor de -20 °C para inducir la precipitación de formas de energía más elevada. Los solventes representativos se seleccionaron con base en los datos de solubilidad medidos a 25 °C y 50 °C. Los solventes estudiados y la forma cristalina de la muestra en cada uno de los solventes se muestran en la Tabla 4.

La inactivación por frío de soluciones saturadas produjo la Forma XXIII (diclorometano).

Tabla 9. Identificación de forma cristalina por enfriamiento para inactivación

Solvente	Forma
MeCN (Se filtró después de enfriarse durante 5 horas a -20 °C.)	I
Cloroformo	N/A
Diclorometano (Se filtró después de enfriarse durante 3 horas a -20 °C.)	XXIII
DCM/MeOH (9/1)	N/A
DMF	N/A
1,4-Dioxano	N/A
2-Metoxietanol	N/A
THF (Se filtró después de enfriarse	XIII-a

durante 3 horas a -20 °C.)	
Formiato de etilo	N/A
IPA/agua (4/1)	N/A

N/A: Ya sea la solución traslúcida o la cantidad de precipitado fue muy pequeña para análisis mediante XRPD.

Ejemplo 7

Estabilidad de las formas cristalinas

Cristalización de la solución saturada con ciclos de calor y frío

Se prepararon soluciones saturadas a 30 °C o 50 °C, y se enfriaron en un baño lentamente mediante el uso de un baño de circulación programada. Luego se calentó la suspensión formada a 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió a 5 °C durante 2 horas. Se repitió este proceso durante 3 días y se filtró el sólido para un análisis adicional. Los resultados se presentan en la Tabla 10.

En los ciclos de calor y frío (Tabla 10), se identificaron dos formas nuevas que incluyen la Forma XXIV (DMF) y la Forma XXV (DMSO).

Tabla 10: Cristalización de la solución saturada con ciclos de calor y frío

Solvente	Forma estado sólido
MeCN	I
DMF	XXIV
1,4-Dioxano	XIII
2-Metoxietanol	I
THF	I
Acetona	VIII
DMSO (Se agitó la solución casi saturada para obtener una suspensión.)	XXV
Formiato de etilo	I
IPA/AGUA (4/1)	I

Muestras mixtas de polimorfos del compuesto 1 en IPA, EtOH y acetonitrilo

Se llevaron a cabo experimentos de suspensión competitivos tal como se indica más adelante para evaluar la transformación de formas sólidas de Compuesto 1. Se agregó Forma I (5 mg) a la solución saturada de Forma I en el solvente tal como se enumera en la Tabla 11 y luego,

5 mg de cada una de Forma II a Forma XXVI.

Se agitó la suspensión durante la noche, se filtró y se analizó mediante XRPD. Los resultados en la Tabla 11 revelaron que la Forma I parece ser la más estable en IPA, etanol y acetonitrilo.

Tabla 11. Muestras mixtas en solventes diferentes (suspensiones competitivas)

Solvente	Forma estado sólido
Isopropanol (1,7 mL)	Forma I
Etanol (1,7 mL)	Forma I
Acetonitrilo (1,7 mL)	Forma I

Muestras mixtas de polimorfos del Compuesto 1 en diclorometano/metanol (9/1)

Se llevó a cabo un experimento de suspensión competitiva en diclorometano/metanol (9/1) de acuerdo con el procedimiento de la Tabla 12. Se convirtió la mezcla de formas (Forma I a Forma XXVI) en la Forma II luego de 15 minutos, tal como se demuestra mediante XRPD en varios momentos, lo que incluye 15 minutos, 1 hora, 18 horas y 3 días, lo cual indicó que la Forma II se obtuvo de forma consistente. La Forma II es la forma polimórfica estable en el sistema solvente.

Tabla 12. Experimento de suspensión competitiva

OP#	Operación	Resultado
1	Se agregó la solución turbia de 97 mg de Forma I en DCM/MeOH (9:1, 0,6 mL) a la mezcla de 5 mg de cada uno de los polimorfos del Compuesto 1 (Forma I a Forma XXVI)	
2	Se agitó durante 15 minutos, XRPD (Forma II)	Forma II
3	Se agitó durante 60 minutos, XRPD (Forma II)	Forma II
4	Se agitó durante 18 horas, XRPD (Forma II)	Forma II
5	Se agitó durante 3 días, XRPD (Forma II)	Forma II

Conversión de Forma II en Forma I en solventes diferentes

La Forma II se convirtió en Forma I en acetonitrilo, etanol e IPA, respectivamente, tal como se describe en la Tabla 13.

Tabla 13. Conversión de Forma II en Forma I en solventes diferentes

OP#	Forma II	Solvente (mL)	Resultado
1	18 mg	MeCN (0,7)	Forma I
2	18 mg	IPA (0,7)	Forma I
3	18 mg	EtOH (0,7)	Forma I

Ejemplo 8**Preparación y caracterización de la Forma II**

Se evaporaron alrededor de 3 mL de solución saturada de Forma I en DCM al aire sin agitación a 50 ± 1 °C para obtener un sólido, el cual se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA como Forma II.

Tabla 14. Datos de picos de XRPD para Forma II

2-Theta	Altura	I %
6,8	3218	100
8,0	46	1,4
9,5	412	12,8
12,8	134	4,2
13,3	118	3,7
16,3	102	3,2
17,5	53	1,6
19,0	134	4,2
19,4	63	2
20,5	115	3,6
22,6	382	11,9
25,8	505	15,7
26,2	679	21,1
27,4	247	7,7
29,4	63	2

La Forma II presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. La figura 5 muestra un termograma de DSC de la Forma II. La figura 6 muestra un termograma de TGA de la Forma II.

Ejemplo 9**Preparación y caracterización de la Forma II-a**

Se evaporaron alrededor de 3 mL de solución saturada de Forma I del Compuesto 1 en DCM

al aire sin agitación a 25 ± 1 °C para obtener un sólido, el cual se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA como Forma II-a.

Tabla 15. Datos de picos de XRPD para Forma II-a

2-Theta	Altura	I %
4,6	43	2,5
6,9	1742	100
9,4	751	43,1
10,1	53	3
12,9	197	11,3
13,3	246	14,1
14,5	115	6,6
15,1	131	7,5
16,3	391	22,4
17,5	265	15,2
19,0	221	12,7
19,9	449	25,8
22,0	196	11,3
22,5	577	33,1
24,3	116	6,7
26,1	977	56,1
27,4	260	14,9
30,6	106	6,1
36,6	75	4,3

La Forma II-a presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 275 °C. La figura 8 muestra un termograma de DSC de la Forma IIa. La figura 9 muestra un termograma de TGA de la Forma IIa.

Ejemplo 10

Preparación y caracterización de la Forma III

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de la Forma I del Compuesto 1 preparadas en 1,4-dioxano, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 2 días, de lo cual se removió el sobrenadante mediante centrifugación. Se

analizó el sólido mediante XRPD como Forma III.

Tabla 16. Datos de picos de XRPD para Forma III

2-Theta	Altura	I %
3,5	532	50,1
6,7	151	14,2
7,4	37	3,5
8,5	203	19,1
9,3	56	5,3
9,9	113	10,7
10,7	109	10,3
11,3	38	3,6
13,9	627	59,1
15,0	388	36,6
15,3	493	46,5
16,0	170	16
16,8	366	34,5
18,6	1061	100
19,3	209	19,7
20,5	104	9,8
21,5	478	45,1
22,1	98	9,2
22,9	253	23,8
23,4	193	18,2
24,2	392	36,9
25,2	58	5,5
25,9	257	24,2
26,5	107	10,1
27,6	71	6,7
28,2	115	10,8
29,3	136	12,8
30,2	96	9
30,9	60	5,7

31,2	62	5,8
32,5	60	5,7
33,1	73	6,9
34,4	54	5,1
36,1	60	5,7
41,0	70	6,6
42,7	42	4
43,2	36	3,4

La Forma III presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 101 °C, alrededor de 204 °C y alrededor de 276 °C. La figura 11 muestra un termograma de DSC de la Forma III. La figura 12 muestra un termograma de TGA de la Forma III.

Ejemplo 11

Preparación y caracterización de la Forma IV

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias o saturadas de la Forma I del Compuesto 1 preparadas en 1,4-dioxano, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 6 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma IV.

Tabla 17. Datos de picos de XRPD para Forma IV

2-Theta	Altura	I %
5,8	83	2,2
10,1	1486	39,4
11,5	374	9,9
13,0	1078	28,6
14,0	2326	61,6
14,8	426	11,3
15,6	1027	27,2
17,3	928	24,6
18,4	2315	61,3
20,2	567	15
21,0	162	4,3
21,4	523	13,9

22,2	3642	96,5
22,7	1261	33,4
23,5	225	6
24,3	3775	100
26,4	2703	71,6
26,8	1150	30,5
28,0	515	13,6
29,3	140	3,7
30,0	322	8,5
30,5	471	12,5
32,1	233	6,2
32,7	326	8,6
34,0	726	19,2
34,6	218	5,8
36,1	305	8,1
37,9	506	13,4
39,6	323	8,6
40,6	106	2,8
41,4	81	2,1
43,6	183	4,8
44,1	126	3,3

La Forma IV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 109 °C, alrededor de 203 °C y alrededor de 278 °C. La figura 14 muestra un termograma de DSC de la Forma IV. La figura 15 muestra un termograma de TGA de la Forma IV.

Ejemplo 12

Preparación y caracterización de la Forma V

Se colocó una solución saturada de Forma I del Compuesto 1 en una campana durante más de 30 días para obtener un sólido cristalino, el cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma V.

Tabla 18. Datos de picos de XRPD para Forma V

2-Theta	Altura	I %
6,7	833	1,3

7,4	64827	100
9,5	70	0,1
10,9	518	0,8
11,5	823	1,3
12,4	104	0,2
13,8	761	1,2
14,8	17728	27,3
15,3	750	1,2
16,1	243	0,4
17,0	268	0,4
17,4	850	1,3
18,2	140	0,2
19,2	226	0,3
20,2	219	0,3
20,5	840	1,3
21,3	2445	3,8
22,0	1989	3,1
22,3	11335	17,5
23,2	478	0,7
23,9	313	0,5
24,2	148	0,2
25,9	331	0,5
26,3	217	0,3
26,7	649	1
27,2	195	0,3
28,1	331	0,5
29,2	690	1,1
30,0	88	0,1
30,4	94	0,1
31,6	137	0,2
33,1	219	0,3
34,4	87	0,1

35,2	91	0,1
36,8	184	0,3
37,6	829	1,3
42,9	219	0,3

La Forma V presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 91 °C, alrededor de 203 °C y alrededor de 276 °C. La figura 17 muestra un termograma de DSC de la Forma V.

Ejemplo 13

Preparación y caracterización de la Forma VI

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias o saturadas de la Forma I del Compuesto 1 preparadas en metanol, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma VI.

Tabla 19. Datos de picos de XRPD para Forma VI

2-Theta	Altura	I %
7,8	102	10,3
9,1	757	76,6
9,5	388	39,3
10,2	230	23,3
11,4	279	28,2
12,1	278	28,1
12,6	106	10,7
13,4	188	19
14,4	464	47
15,9	234	23,7
17,6	514	52
18,6	458	46,4
19,2	324	32,8
19,9	443	44,8
20,4	77	7,8
21,0	75	7,6
22,3	716	72,5

22,7	265	26,8
23,4	66	6,7
24,1	83	8,4
25,4	536	54,3
26,2	988	100
27,5	207	21
29,1	136	13,8
31,1	67	6,8
36,6	64	6,5

La Forma VI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 275 °C. La figura 19 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma VI. La figura 20 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma VI.

Ejemplo 14

Preparación y caracterización de la Forma VII

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias o saturadas de la Forma I del Compuesto 1 preparadas en metilisobutilcetona, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma VII.

Tabla 20. Datos de picos de XRPD para Forma VII

2-Theta	Altura	I %
8,2	116	15,1
9,8	768	100
12,3	96	12,5
15,4	519	67,6
16,0	84	10,9
16,2	132	17,2
17,4	93	12,1
17,9	223	29
18,8	375	48,8
19,6	554	72,1
20,1	357	46,5

21,1	266	34,6
22,3	191	24,9
22,8	127	16,5
23,1	130	16,9
23,7	112	14,6
24,3	236	30,7
25,5	139	18,1
26,7	74	9,6
27,6	48	6,3
29,3	62	8,1
29,7	67	8,7
30,5	40	5,2
32,1	37	4,8
35,9	32	4,2
38,6	58	7,6
42,1	56	7,3

La Forma VII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 88 °C, alrededor de 201 °C y alrededor de 276 °C. La figura 22 muestra un termograma de DSC de la Forma VII. La figura 23 muestra un termograma de TGA de la Forma VII.

Ejemplo 15

Preparación y caracterización de la Forma VIII

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de la Forma I del Compuesto 1 preparadas en acetona, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma VIII.

Tabla 21. Datos de picos de XRPD para Forma VIII

2-Theta	Altura	I %
9,1	953	39,6
9,9	196	8,1
15,2	409	17
16,7	650	27
18,2	2409	100

18,6	589	24,4
20,2	2079	86,3
21,4	196	8,1
22,5	768	31,9
23,8	64	2,7
24,6	701	29,1
25,4	83	3,4
26,8	376	15,6
27,5	123	5,1
29,8	376	15,6
30,6	64	2,7
31,4	239	9,9
32,0	61	2,5
34,8	87	3,6
35,9	162	6,7
40,0	50	2,1

La Forma VIII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y alrededor de 277 °C. La figura 25 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma VIII. La figura 26 muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma VIII.

Ejemplo 16

Preparación y caracterización de la Forma VIII-a

Se agregaron alrededor de 30 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de Forma I del Compuesto 1, preparadas en metiletilcetona, seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma VIII-a.

Tabla 22. Datos de picos de XRPD para Forma VIII-a

2-Theta	Altura	I %
7,7	104	1,7
8,9	1887	30,7
9,7	311	5,1
14,6	346	5,6

15,0	492	8
15,5	230	3,7
16,2	1484	24,1
18,0	6145	100
18,4	1644	26,8
19,3	291	4,7
19,9	6032	98,2
21,1	1654	26,9
22,0	2276	37
22,9	144	2,3
23,5	804	13,1
24,1	1923	31,3
24,3	1489	24,2
25,3	429	7
25,8	202	3,3
26,3	846	13,8
27,1	516	8,4
28,0	144	2,3
28,5	100	1,6
29,1	317	5,2
29,5	1196	19,5
30,2	84	1,4
30,9	570	9,3
31,3	541	8,8
31,6	271	4,4
32,1	90	1,5
32,6	439	7,1
34,1	187	3
35,5	643	10,5
36,1	172	2,8
36,9	143	2,3
38,0	187	3

39,4	276	4,5
40,4	82	1,3
41,0	116	1,9
42,1	181	2,9
42,7	92	1,5

Ejemplo 17

Preparación y caracterización de la Forma IX

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de Forma I del Compuesto 1, preparadas en MTBE, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma IX.

Tabla 23. Datos de picos de XRPD para Forma IX

2-Theta	Altura	I %
8,5	424	31
9,2	982	71,8
12,1	521	38,1
13,9	304	22,2
14,6	813	59,5
15,6	692	50,6
16,8	361	26,4
18,6	893	65,3
19,3	413	30,2
22,4	1188	86,9
22,9	1367	100
24,6	528	38,6
26,1	107	7,8
29,4	259	18,9
30,1	98	7,2
31,4	339	24,8
32,8	62	4,5
35,7	67	4,9

La Forma IX presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de

alrededor de 201 °C y alrededor de 276 °C. La figura 29 muestra un termograma de DSC de la Forma IX. La figura 30 muestra un termograma de TGA de la Forma IX.

Ejemplo 18

Preparación y caracterización de la Forma X

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de la Forma I del Compuesto 1, preparadas en acetato de etilo, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma X.

Tabla 24. Datos de picos de XRPD para Forma X

2-Theta	Altura	I %
4,9	113	9,6
10,1	971	82,7
11,3	167	14,2
12,3	95	8,1
13,7	63	5,4
14,6	696	59,3
15,4	603	51,4
15,7	1174	100
17,2	186	15,8
18,1	974	83
19,5	245	20,9
20,0	637	54,3
22,3	912	77,7
23,8	234	19,9
25,3	370	31,5
25,7	495	42,2
26,3	579	49,3
30,3	56	4,8
30,9	56	4,8
32,0	128	10,9
34,4	101	8,6
37,8	46	3,9

La Forma X presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de

alrededor de 202 °C y alrededor de 276 °C. La figura 32 muestra un termograma de DSC de la Forma X. La Figura 33 muestra un termograma de TGA de la Forma X

Ejemplo 19

Preparación y caracterización de la Forma XI

Se agregaron alrededor de 20 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de la Forma I del Compuesto 1, preparadas en formiato de etilo, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma XI

Tabla 25. Datos de picos de XRPD para Forma XI

2-Theta	Altura	I %
3,9	381	42,9
4,3	231	26
7,5	548	61,6
8,6	70	7,9
11,8	70	7,9
13,0	889	100
13,7	167	18,8
15,0	156	17,5
16,5	104	11,7
17,3	377	42,4
19,1	207	23,3
19,9	340	38,2
21,4	557	62,7
22,2	117	13,2
22,8	442	49,7
23,7	86	9,7
24,6	68	7,6
25,2	646	72,7
26,2	418	47
26,9	255	28,7
27,7	178	20
29,4	131	14,7
30,3	115	12,9

31,0	83	9,3
31,5	66	7,4
33,3	125	14,1
33,9	67	7,5
35,7	78	8,8
37,4	54	6,1
40,3	59	6,6
42,6	56	6,3

La Forma XI presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 141 °C y alrededor de 279 °C. La figura 35 muestra un termograma de DSC de la Forma XI. La figura 36 muestra un termograma de TGA de la Forma XI.

Ejemplo 20

Preparación y caracterización de la Forma XII

Se agregaron alrededor de 30 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de la Forma I del Compuesto 1, preparadas en 1,4-dioxano, seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma XII.

Tabla 26. Datos de picos de XRPD para Forma XII

2-Theta	Altura	I %
3,9	151	12,4
7,5	161	13,3
9,8	199	16,4
11,5	112	9,2
12,9	233	19,2
14,1	721	59,4
14,9	87	7,2
17,3	391	32,2
18,3	797	65,7
20,5	128	10,6
22,1	1213	100
22,7	719	59,3
23,6	140	11,5

24,3	408	33,6
26,3	844	69,6
26,9	178	14,7
28,3	69	5,7
30,5	138	11,4
32,6	71	5,9
34,1	154	12,7
36,3	89	7,3
37,8	119	9,8
39,5	70	5,8

La Forma XII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 105 °C y alrededor de 276 °C. La figura 38 muestra un termograma de DSC de la Forma XII. La figura 39 muestra un termograma de TGA de la Forma XII.

Ejemplo 21

Preparación y caracterización de la Forma XIII

Se agregaron alrededor de 30 mg de Forma I del Compuesto 1 a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de Forma I del Compuesto 1, preparadas en THF, seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, lo cual se filtró y se analizó mediante XRPD como Forma XIII.

Tabla 27. Datos de picos de XRPD para Forma XIII

2-Theta	Altura	I %
4,0	162	11,3
7,7	1438	100
10,9	166	11,5
11,6	175	12,2
14,2	302	21
15,2	629	43,7
15,7	1150	80
16,6	78	5,4
17,8	368	25,6
19,0	424	29,5
21,9	922	64,1

22,2	436	30,3
23,1	1034	71,9
25,6	595	41,4
26,1	1333	92,7
31,6	89	6,2
34,8	80	5,6
37,0	143	9,9

La Forma XIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. La figura 41 muestra un termograma de DSC de la Forma XIII. La figura 42 muestra un termograma de TGA de la Forma XIII.

Ejemplo 22

Preparación y caracterización de la Forma XIII-a

Se inactivó alrededor de 10 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, en THF, preparada a 35 °C, hasta alrededor de -20 °C, y se mantuvo a la temperatura durante 3 h para producir una suspensión fina, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como la Forma XIII-a.

Tabla 28. Datos de picos de XRPD para la Forma XIII-a

2-Theta	Altura	I%
3,6	132	4,8
6,9	1047	38,2
7,7	2739	100
8,3	289	10,6
9,5	156	5,7
10,4	760	27,7
10,9	208	7,6
11,4	169	6,2
12,1	259	9,5
14,4	241	8,8
15,2	864	31,5
17,3	223	8,1
18,6	425	15,5
19,7	565	20,6

20,1	177	6,5
20,6	113	4,1
21,5	687	25,1
22,3	297	10,8
22,6	562	20,5
23,0	459	16,8
25,5	541	19,8
26,2	942	34,4
27,5	233	8,5
28,3	160	5,8
31,2	88	3,2

La Forma XIII-a presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 75 °C y alrededor de 276 °C. La Figura 44 muestra un termograma de DSC de la Forma XIIIa.

Ejemplo 23

Preparación y caracterización de la Forma XIV

Se evaporó aproximadamente 2,0 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, en DMF al aire sin agitación a 25 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó mediante XRPD como la Forma XV.

Tabla 29. Datos de picos de XRPD para la Forma XIV

2-Theta	Altura	I%
7,0	722	84,5
8,6	175	20,5
9,2	179	21
9,6	249	29,2
10,3	241	28,2
11,5	218	25,5
12,2	173	20,3
12,8	79	9,3
13,5	62	7,3
14,1	854	100

14,5	289	33,8
16,1	488	57,1
16,8	55	6,4
17,6	246	28,8
18,3	240	28,1
18,7	198	23,2
19,3	283	33,1
20,0	805	94,3
20,9	136	15,9
22,0	661	77,4
22,3	407	47,7
22,9	339	39,7
23,6	123	14,4
24,0	70	8,2
25,8	774	90,6
26,2	365	42,7
27,5	97	11,4
29,0	106	12,4
30,2	66	7,7
33,2	45	5,3
34,7	90	10,5
36,7	47	5,5

La Forma XIV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 78 °C, alrededor de 118 °C y alrededor de 277 °C. La Figura 46 muestra un termograma de DSC de la Forma XIV. La Figura 47 muestra un termograma de TGA de la Forma XIV.

Ejemplo 24

Preparación y caracterización de la Forma XV

Se evaporó aproximadamente 2,0 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, en DMSO al aire sin agitación a 25 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó mediante XRPD como la Forma XV.

Tabla 30. Datos de picos de XRPD para la Forma XV

2-Theta	Altura	I%
3,9	120	8,1
8,9	172	11,6
9,2	419	28,2
14,3	59	4
15,2	59	4
15,6	279	18,8
16,6	183	12,3
18,5	1485	100
19,8	74	5
20,3	294	19,8
21,1	122	8,2
21,4	470	31,6
21,8	289	19,5
22,4	1467	98,8
23,2	86	5,8
23,8	133	9
24,5	221	14,9
24,9	220	14,8
25,5	129	8,7
25,8	218	14,7
27,2	136	9,2
28,0	97	6,5
29,4	129	8,7
30,0	320	21,5
31,1	339	22,8
31,9	267	18
32,4	208	14
33,2	342	23
33,7	135	9,1
35,1	93	6,3
36,0	55	3,7

36,7	109	7,3
37,2	70	4,7
38,7	83	5,6
40,0	56	3,8
42,8	160	10,8
43,1	126	8,5

La Forma XV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 119 °C y alrededor de 276 °C. La Figura 49 muestra un termograma de DSC de la Forma XV. La Figura 50 muestra un termograma de TGA de la Forma XV.

Ejemplo 25

Preparación y caracterización de la Forma XVI

Se evaporó aproximadamente 4,0 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, en THF al aire sin agitación a 50 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó mediante XRPD como la Forma XVI.

Tabla 31. Datos de picos de XRPD para la Forma XVI

2-Theta	Altura	I%
6,8	907	68,7
9,4	327	24,8
10,1	170	12,9
10,7	440	33,3
11,4	169	12,8
12,1	143	10,8
12,8	66	5
13,3	62	4,7
14,0	758	57,4
14,9	1320	100
16,0	364	27,6
17,5	277	21
18,2	150	11,4
18,5	209	15,8
19,2	222	16,8

19,9	951	72
20,9	218	16,5
22,2	691	52,3
22,7	168	12,7
23,5	335	25,4
24,5	276	20,9
25,4	338	25,6
25,7	573	43,4
26,1	529	40,1
27,3	241	18,3
29,0	72	5,5
30,2	603	45,7
32,5	49	3,7
36,6	168	12,7

La Forma XVI presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. La Figura 52 muestra un termograma de DSC de la Forma XVI. La Figura 53 muestra un termograma de TGA de la Forma XVI.

Ejemplo 26

Preparación y caracterización de la Forma XVII

Se evaporó aproximadamente 2,0 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, en DMSO al aire sin agitación a 50 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó mediante XRPD como la Forma XVII.

Tabla 32. Datos de picos de XRPD para la Forma XVII

2-Theta	Altura	I%
3,8	135	0,6
7,9	96	0,4
8,8	52	0,2
10,1	57	0,3
14,1	86	0,4
15,7	3210	14,8
15,9	179	0,8

16,2	178	0,8
16,5	240	1,1
18,1	2253	10,4
18,4	21691	100
18,8	292	1,3
20,1	304	1,4
21,0	52	0,2
21,7	817	3,8
22,3	117	0,5
24,0	153	0,7
24,5	736	3,4
24,8	56	0,3
25,6	147	0,7
28,4	107	0,5
29,3	339	1,6
29,9	148	0,7
30,1	95	0,4
31,7	81	0,4
32,2	3360	15,5
32,5	259	1,2
33,0	61	0,3
33,5	75	0,3
34,9	270	1,2
35,8	88	0,4
36,4	59	0,3
37,0	174	0,8
38,7	286	1,3
39,7	276	1,3
40,7	185	0,9
41,9	242	1,1
43,2	46	0,2

La Forma XVII presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 119 °C y alrededor de 276 °C. La Figura 55 muestra un termograma de DSC de la Forma XVII. La Figura 56 muestra un termograma de TGA de la Forma XVII.

Ejemplo 27

Preparación y caracterización de la Forma XVIII

Se agregó 3,0 mL de hexano a alrededor de 1 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, preparada en cloroformo para producir una suspensión, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como la Forma XVIII.

Tabla 33. Datos de picos de XRPD para la Forma XVIII

2-Theta	Altura	I%
6,8	958	17,2
9,4	5580	100
10,3	985	17,7
11,9	1397	25
12,6	792	14,2
13,4	798	14,3
13,9	389	7
14,6	3188	57,1
16,2	1820	32,6
17,5	1759	31,5
18,3	939	16,8
18,8	3352	60,1
19,7	288	5,2
20,8	744	13,3
21,4	545	9,8
22,3	2328	41,7
22,7	3594	64,4
23,6	360	6,5
24,0	557	10
24,6	73	1,3
25,4	1582	28,4
26,0	506	9,1

26,6	1676	30
27,0	101	1,8
27,9	219	3,9
28,5	303	5,4
29,4	671	12
29,9	447	8
30,8	626	11,2
31,5	136	2,4
33,4	157	2,8
33,7	232	4,2
34,4	116	2,1
34,8	77	1,4
36,1	594	10,6
36,8	108	1,9
38,0	154	2,8
38,2	269	4,8
40,4	141	2,5
40,9	81	1,5
41,4	91	1,6
42,0	77	1,4
42,6	91	1,6
43,0	98	1,8
44,0	126	2,3

La Forma XVIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. La Figura 58 muestra un termograma de DSC de la Forma XVIII. La Figura 59 muestra un termograma de TGA de la Forma XVIII.

Ejemplo 28

Preparación y caracterización de la Forma XIX

Se agregó 5,0 mL de metanol a alrededor de 0,5 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, preparada en DCM para producir una suspensión, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como la Forma XIX.

Tabla 34. Datos de picos de XRPD para la Forma XIX

2-Theta	Altura	I%
3,9	188	4,2
4,7	44	1
6,7	986	22,1
8,5	83	1,9
9,4	459	10,3
10,0	1260	28,3
11,3	189	4,2
12,0	151	3,4
12,6	106	2,4
13,6	593	13,3
14,3	257	5,8
14,9	232	5,2
15,7	106	2,4
16,7	205	4,6
17,4	971	21,8
18,0	4459	100
19,4	186	4,2
20,2	1645	36,9
20,5	420	9,4
21,4	1036	23,2
22,1	980	22
22,8	252	5,7
23,4	161	3,6
24,0	186	4,2
24,8	397	8,9
25,0	682	15,3
26,0	263	5,9
26,9	357	8
27,3	105	2,4
28,1	77	1,7
28,6	216	4,8

30,2	207	4,6
31,3	188	4,2
31,7	362	8,1
33,8	108	2,4
34,6	53	1,2
35,7	56	1,3
37,3	91	2
39,0	112	2,5
40,1	67	1,5
41,8	63	1,4
42,2	57	1,3

La Forma XIX presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. La Figura 61 muestra un termograma de DSC de la Forma XIX. La Figura 62 muestra un termograma de TGA de la Forma XIX.

Ejemplo 29

Preparación y caracterización de la Forma XX

Se agregó 0,8 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, preparada en diclorometano a 4,0 mL de MTBE para producir una suspensión, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como XX.

Tabla 35. Datos de picos de XRPD para la Forma XX

2-Theta	Altura	I%
3,6	121	1,4
9,2	8874	100
12,1	349	3,9
13,9	395	4,5
14,7	3145	35,4
15,6	1104	12,4
16,9	507	5,7
18,6	2044	23
19,4	187	2,1
21,1	84	0,9

22,3	1340	15,1
22,5	2189	24,7
23,0	5723	64,5
24,7	1414	15,9
25,5	232	2,6
26,1	140	1,6
28,3	66	0,7
29,5	1207	13,6
30,1	146	1,6
31,4	456	5,1
32,0	219	2,5
32,8	326	3,7
34,8	56	0,6
36,0	185	2,1
37,1	121	1,4
38,2	113	1,3
38,8	63	0,7
41,9	265	3

La Forma XX presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 108 °C, alrededor de 202 °C y alrededor de 277 °C. La Figura 64 muestra un termograma de DSC de la Forma XX. La Figura 65 muestra un termograma de TGA de la Forma XX.

Ejemplo 30

Preparación y caracterización de la Forma XXI

Se agregó 0,8 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, preparada en diclorometano a 4,0 mL de tolueno para producir una suspensión, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como XXI.

Tabla 36. Datos de picos de XRPD para la Forma XXI

2-Theta	Altura	I%
3,9	150	5,9
6,5	158	6,3

6,9	116	4,6
9,2	81	3,2
10,3	2523	100
11,3	130	5,2
12,2	187	7,4
13,2	319	12,6
14,2	1367	54,2
17,5	439	17,4
19,4	379	15
20,7	1031	40,9
21,5	112	4,4
22,6	1331	52,8
24,2	2072	82,1
26,5	149	5,9
27,1	458	18,2
28,5	147	5,8
33,3	57	2,3
35,8	77	3,1
36,8	125	5
42,9	102	4

La Forma XXI presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 201 °C y alrededor de 277 °C. La Figura 67 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXI.

Ejemplo 31

Preparación y caracterización de la Forma XXII

Se agregó 0,8 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, preparada en la mezcla de diclorometano y metanol (9:1) a 4,0 mL de metanol para producir una suspensión, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como XXII.

Tabla 37. Datos de picos de XRPD para la Forma XXII

2-Theta	Altura	I%
3,5	118	6,1

4,7	70	3,6
6,8	1950	100
7,9	59	3
9,4	861	44,2
10,1	553	28,4
11,4	533	27,3
12,1	407	20,9
12,6	152	7,8
13,3	230	11,8
14,3	571	29,3
15,8	301	15,4
17,5	620	31,8
18,0	229	11,7
18,5	620	31,8
19,2	399	20,5
19,8	521	26,7
20,3	154	7,9
20,9	97	5
22,2	874	44,8
22,6	291	14,9
23,5	71	3,6
24,0	93	4,8
25,3	599	30,7
26,1	1022	52,4
27,4	214	11
29,0	159	8,2
30,9	79	4,1
31,6	51	2,6
34,5	47	2,4
36,4	64	3,3
39,5	46	2,4
40,0	50	2,6

La Forma XXII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. La Figura 69 muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma XXII.

Ejemplo 32

Preparación y caracterización de la Forma XXIII

Se inactivó alrededor de 2 mL de solución saturada de Compuesto 1, Forma I, en DCM a alrededor de -20 °C, y se mantuvo a la temperatura durante 3 h para producir una suspensión, la que se filtró y se analizó mediante XRPD como la Forma XXIII.

Tabla 38. Datos de picos de XRPD para la Forma XXIII

2-Theta	Altura	I%
6,7	251	2,9
8,7	59	0,7
12,0	6208	72,1
12,7	7944	92,2
13,2	817	9,5
14,3	714	8,3
16,4	360	4,2
17,3	214	2,5
18,9	1521	17,7
19,6	923	10,7
21,0	3317	38,5
22,7	520	6
24,9	2536	29,4
25,6	8613	100
26,5	311	3,6
28,7	293	3,4
29,6	78	0,9
30,7	193	2,2
31,1	187	2,2
34,5	72	0,8
35,4	90	1

36,4	150	1,7
37,6	145	1,7
39,9	84	1
42,8	104	1,2
43,7	217	2,5

La Forma XXIII presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. La Figura 71 muestra un termograma de DSC de la Forma XXIII. La Figura 72 muestra un termograma de TGA de la Forma XXIII.

Ejemplo 33

Preparación y caracterización de la Forma XXIV

Se prepararon aproximadamente 3 mL de soluciones saturadas de Compuesto 1, Forma I, en DMF a 30 °C hasta 50 °C y se enfriaron hasta 25 °C en un baño lentamente mediante el uso de un baño de circulación programado. Se calentó la solución formada hasta 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta 5 °C durante 2 horas. Este proceso se repitió durante 76 horas y el sólido se aisló mediante filtración y se analizó mediante XRPD como la Forma XXIV.

Tabla 39. Datos de picos de XRPD para la Forma XXIV

2-Theta	Altura	I%
8,6	1794	38,4
9,7	659	14,1
11,5	97	2,1
13,8	325	7
15,6	4674	100
16,1	102	2,2
16,5	95	2
17,4	566	12,1
18,1	1472	31,5
18,6	95	2
19,4	1000	21,4
20,4	2789	59,7
21,1	545	11,7
22,2	1511	32,3

22,9	3619	77,4
23,6	524	11,2
24,2	1442	30,9
24,9	488	10,4
25,5	1577	33,7
26,0	1382	29,6
27,5	916	19,6
27,9	1312	28,1
28,7	874	18,7
29,1	179	3,8
29,8	658	14,1
30,7	359	7,7
31,0	402	8,6
32,8	153	3,3
33,5	435	9,3
34,3	464	9,9
35,3	490	10,5
36,0	361	7,7
36,4	237	5,1
38,1	82	1,8
38,9	189	4
39,3	218	4,7
40,3	141	3
40,6	230	4,9
41,4	225	4,8
43,1	248	5,3
43,9	210	4,5
44,2	131	2,8

La Forma XXIV presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 277 °C. La Figura 74 muestra un termograma de DSC de la Forma XXIV. La Figura 75 muestra un termograma de TGA de la Forma XXIV.

Ejemplo 34**Preparación y caracterización de la Forma XXV**

Se prepararon aproximadamente 2 mL de soluciones saturadas de Compuesto 1, Forma I, en DMSO a 30 °C hasta 50 °C y se enfriaron hasta 25 °C en un baño lentamente mediante el uso de un baño de circulación programado. Se calentó la solución formada hasta 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta 5 °C durante 2 horas. Este proceso se repitió durante 76 horas y el sólido se aisló mediante filtración y se analizó mediante XRPD como la Forma XXV.

Tabla 40. Datos de picos de XRPD para la Forma XXV

2-Theta	Altura	I%
16,6	190	22,7
18,4	837	100
20,4	374	44,7
21,7	181	21,6
22,4	572	68,3
24,4	423	50,5
24,9	300	35,8
25,7	149	17,8
26,6	60	7,2
27,1	166	19,8
29,9	331	39,5
31,1	142	17
31,9	162	19,4
32,4	108	12,9
33,3	130	15,5
33,8	67	8
35,2	67	8
35,8	203	24,3
36,8	108	12,9
38,9	202	24,1
41,9	116	13,9
42,7	157	18,8
43,1	105	12,5

La Forma XXV presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 113 °C y alrededor de 276 °C. La Figura 77 muestra un termograma de DSC de la Forma XXV.

Ejemplo 35

Preparación y caracterización de la Forma XXVI

La Forma V se secó al vacío a 50 °C durante 3 días para proporcionar la Forma XXVI.

Tabla 41. Datos de picos de XRPD para la Forma XXVI

2-Theta	Altura	I%
6,8	1089	98,6
9,4	198	17,9
9,9	1104	100
10,6	74	6,7
12,7	66	6
13,3	49	4,4
17,5	50	4,5
19,9	246	22,3
21,8	51	4,6
22,5	64	5,8
25,7	115	10,4
26,1	216	19,6
27,4	112	10,1
30,2	33	3
39,9	53	4,8

Ejemplo 36

Preparación y caracterización del Compuesto 1 amorfo

Se agregó alrededor de 30 mg de Compuesto 1, Forma I, a alrededor de 5 mL de soluciones turbias de Compuesto 1, Forma I, preparadas en agua seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 2 días, lo que se filtró y se determinó como amorfo mediante XRPD.

Ejemplo A

Ensayo enzimático de FGFR

La potencia inhibidora del Compuesto 1 se midió en un ensayo enzimático que mide la fosforilación de péptidos mediante el uso de mediciones de FRET para detectar la formación del

producto. El Compuesto 1 se diluyó en serie en DMSO y se transfirió un volumen de 0,5 µL a los pocillos de una placa de 384 pocillos. Para FGFR3, se agregó un volumen de 10 µL de enzima de FGFR3 (Millipore) diluido en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01 %, DTT 5 mM, pH 7,5) a la placa y se preincubó durante 5-10 minutos. Se incluyeron en la placa controles adecuados (sin enzima y enzima sin inhibidor). El ensayo se inició mediante la adición de una solución de 10 µL que contenía sustrato de péptido de EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado (SEQ ID NO: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 µM respectivamente) en el amortiguador de ensayo a los pocillos. La placa se incubó a 25 °C durante 1 hora. Las reacciones se finalizaron con la adición de 10 µL/pocillo de solución de inactivación (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, 0,5 mg/mL de BSA, pH 7,8; EDTA 30 mM con Perkin Elmer Lance Reagents en anticuerpo Eu PY20 3,75 nM y APC-Estreptavidina 180 nM). Se dejó que la placa se equilibrara durante ~1 hora antes de analizar los pocillos en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

Se midieron FGFR1 y FGFR2 bajo condiciones equivalentes con los siguientes cambios en las concentraciones de enzima y ATP: FGFR1, 0,02 nM y 210 µM, respectivamente y FGFR2, 0,01 nM y 100 µM, respectivamente. Las enzimas se compraron a Millipore o Invitrogen.

Se utilizó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron mediante la aproximación de datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{PicoPendiente})})$ donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. Los compuestos con una IC₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

Se descubrió que el Compuesto 1 de la invención eran inhibidores de uno o más de FGFR1, FGFR2 y FGFR3 de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. A continuación, en la Tabla 1, se proporcionan los datos de IC₅₀. El símbolo «+» indica una IC₅₀ menor de 100 nM y el símbolo «++» indica una IC₅₀ de 100 a 500 nM.

Tabla 42

	FGFR1 IC₅₀ (nM)	FGFR2 IC₅₀ (nM)	FGFR3 IC₅₀ (nM)
Compuesto 1	+	+	+

Ejemplo B

Ensayos de proliferación/supervivencia celular de FGFR

La capacidad de los compuestos de ejemplo de inhibir el crecimiento de las células dependiente de la señalización de FGFR para la supervivencia se midió usando ensayos de viabilidad. Una línea celular recombinante que sobreexpresa FGFR3 humano se desarrolló mediante

transfección estable de células de ratón pro-B Ba/F3 (obtenidas de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) con un plásmido que codifica el FGFR3 humano de longitud completa. Las células se seleccionaron secuencialmente para verificar la resistencia y proliferación de puomicina en presencia de heparina y FGF1. Se aisló una célula clonada única y se caracterizó para verificar la expresión funcional de FGFR3. Este clon de Ba/F3-FGFR3 se utiliza en ensayos de proliferación celular y los compuestos se examinan para detectar su capacidad de inhibir la proliferación/supervivencia celular. Las células Ba/F3-FGFR3 se cultivan en placas de cultivo celular negras de 96 pocillos, a 3500 células/pocillo en medio RPMI1640 que contiene FBS al 2 %, 20 µg/mL de heparina y 5 ng/mL de FGF1. Las células se trataron con 10 µL de concentraciones 10X de compuestos diluidos en serie (diluidos con medio carente de suero de puntos de DMSO 5 mM) hasta un volumen final de 100 µL/pocillo. Después de 72 horas de incubación, se agregaron a cada pocillo 100 µL de reactivo Cell Titer Glo® (Promega Corporation) que mide los niveles celulares de ATP. Después de incubar durante 20 minutos con agitación, se leyó la luminiscencia en un lector de placas. Las lecturas luminiscentes se convierten a porcentaje de inhibición con respecto a los pocillos de control tratados con DMSO, y se calculan los valores de IC_{50} mediante el uso del software GraphPad Prism al ajustar los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. Los compuestos con una IC_{50} de 10 µM o menos se consideran activos. Las líneas celulares que representan una variedad de tipos tumorales, incluyendo KMS-11 (mieloma múltiple, translocación de FGFR3), RT112 (cáncer de vejiga, sobreexpresión de FGFR3), KatolIII (cáncer gástrico, amplificación génica de FGFR2) y H-1581 (pulmón, amplificación génica de FGFR1) se usaron en ensayos de proliferación similares. En algunos experimentos, se agrega reactivo MTS, solución de reactivo Cell Titer 96® AQueous One (Promega Corporation) a una concentración final de 333 µg/mL en lugar de Cell Titer Glo y se leyó en un lector de placas a 490/650 nm. Los compuestos con una IC_{50} de 5 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo C

Ensayos de fosforilación de FGFR basados en células

El efecto inhibitorio del compuesto en la fosforilación de FGFR en líneas celulares relevantes (líneas celulares de cáncer Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatolIII, H-1581 y la línea celular HUVEC) puede analizarse usando inmunoensayos específicos para la fosforilación de FGFR. Las células se someten a privación en medio con suero reducido (0,5 %) y sin FGF1 durante 4 a 18 horas, según la línea celular que se tratará con varias concentraciones de inhibidores individuales durante 1-4 horas. Para algunas líneas celulares, tales como Ba/F3-FGFR3 y KMS-11, se estimulan las células con heparina (20 µg/mL) y FGF1 (10 ng/mL) durante 10 minutos. Los extractos de proteína celular entera se preparan mediante incubación en amortiguador de lisis con inhibidores de

fosfatasa y proteasa [HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, Glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1%, ortovanadato de sodio 1 mM, fluoruro de sodio 1 mM, aprotinina (2 µg/mL), leupeptina (2 µg/mL), pepstatina A (2 µg/mL) y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (1 mM)] a 4 °C. Los extractos de proteínas se limpiaron de desechos celulares mediante centrifugación a 14 000 x g durante 10 minutos y se cuantificaron con el reactivo de ensayo de microplaca de BCA (ácido bicinconínico) (Thermo Scientific).

La fosforilación del receptor de FGFR en extractos de proteínas se determinó con inmunoensayos que incluyen western blot, inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o inmunoensayos basados en perlas (Luminex). Para la detección de FGFR2 fosforilado, se puede usar un kit comercial de ELISA, ensayo ELISA DuoSet IC fosfo-FGF R2α humana (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para el ensayo se colocan células Kat0III en placas en medio Iscove complementado con FBS al 0,2 % (50 000 células/pocillo/cada 100 µL) en placas de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos tratadas (Corning, Corning, NY), en la presencia o ausencia de un intervalo de concentración de los compuestos de prueba e incubadas durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El ensayo se detiene con la adición de 200 µL de PBS frío y centrifugación. Las células lavadas se lisaron en amortiguador celular de lisis (Cell Signaling, N° 9803) con inhibidor de proteasa (Calbiochem, N° 535140) y PMSF (Sigma, N° P7626) durante 30 minutos en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelaron a -80 °C antes de analizar una alícuota con el kit de ensayo ELISA DuoSet IC fosfo-FGF R2α humana. Se utilizó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron mediante la aproximación de datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable.

Para la detección de FGFR 3 fosforilado, se llevó a cabo un inmunoensayo basado en perlas. Se conjugó un mAB de ratón de FGFR3 antihumano (R&D Systems, n.º de cat. MAB7661) con microesferas Luminex MAGplez, región de perlas 20 y se usó como anticuerpo de captura. Las células RT-112 se colocaron en placas de cultivo de tejidos de múltiples pocillos y se cultivaron hasta una confluencia del 70%. Las células se lavaron con PBS y se sometieron a privación en RPMI + FBS al 0,5 % durante 18 horas. Las células se trataron con 10 µL de concentraciones 10X de compuestos diluidos en serie durante 1 hora a 37 °C, CO₂ al 5 % antes de la estimulación con 10 ng/mL de FGF1 humano y 20 µg/mL de heparina durante 10 minutos. Las células se lavaron con PBS frío y se lisaron con amortiguador de extracción celular (Invitrogen) y se centrifugaron. Los sobrenadantes clarificados se congelaron a -80 °C hasta su análisis.

Para el ensayo, los lisados celulares se diluyen a 1:10 en diluyente de ensayo y se incuban con perlas unidas al anticuerpo de captura en una placa de filtro de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de placas. Las placas se lavaron tres veces mediante el uso

de un colector de vacío y se incubaron con anticuerpo policlonal de conejo (Y653/Y654) R1-4 anti-fosfo-FGF (R&D Systems n.º de cat. AF3285) durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron tres veces. El anticuerpo reportero, anticuerpo conjugado de cabra antiratón-RPE (Invitrogen Cat. n.º LHB0002) se agrega y se incuba durante 30 minutos con agitación. Las placas se lavan tres veces. Las perlas se suspenden en amortiguador de lavado con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se leen en un instrumento Luminex 200 configurado para contar 50 eventos por muestra, configuración de compuerta 7500-13 500. Los datos se expresan como promedio de intensidad de fluorescencia (MFI). La MFI de las muestras tratadas con compuesto se divide por los valores de MFI de los controles con DMSO para determinar el porcentaje de inhibición, y los valores de IC_{50} se calcularon usando el software GraphPad Prism. Los compuestos con una IC_{50} de 1 μ M o menos se consideran activos.

Ejemplo D

Ensayos de señalización basados en células de FGFR

La activación de FGFR lleva a la fosforilación de la proteína Erk. La detección de pErk se monitorea con el ensayo de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) Cellu'Erk (CisBio) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las células KMS-11 se colocan en placas de 96 pocillos a 40 000 células/pocillo en medio de RPMI con FBS al 0,25 % y se sometieron a privación durante 2 días. El medio se aspira y las células se tratan con 30 μ L de concentraciones 1X de compuestos diluidos en serie (diluidos con medio carente de suero de puntos de DMSO 5 mM) hasta un volumen final de 30 μ L/pocillo y se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente. Las células se estimulan mediante la adición de 10 μ L de heparina (100 μ g/mL) y FGF1 (50 ng/mL) a cada pocillo y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la lisis, una alícuota de extracto celular se transfiere a placas de bajo volumen de 384 pocillos, y se agregan 4 μ L de reactivos de detección, seguido de incubación durante 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se leen en un instrumento PheraStar con la configuración para HTRF. Las lecturas de fluorescencia normalizadas se convierten a porcentaje de inhibición relativa a los pocillos de control tratados con DMSO y los valores de IC_{50} se calculan usando el software GraphPad Prism. Los compuestos con una IC_{50} de 1 μ M o menos se consideran activos.

Ejemplo E

Ensayo de cinasa VEGFR2

Se procesan 40 μ L de reacciones de enzima en placas de poliestireno negras de 384 pocillos durante 1 hora a 25 °C. Los pocillos se manchan con 0,8 μ L de compuesto de prueba en DMSO. El amortiguador de ensayo contiene Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01 %, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 5 mM, sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE marcado con biotina 0,5 μ M (SEQ ID

NO: 1), ATP 1 mM y enzima 0,1 nM (Millipore número de catálogo 14-630). Las reacciones se detienen mediante la adición de 20 μ L de amortiguador de detención (Tris 50 mM, pH= 7,8, NaCl 150 mM, 0,5 mg/mL de BSA, EDTA 45 mM) con APC Surelight® estreptavidina LANCE 225 nM (PerkinElmer, número de catálogo CR130-100) y anticuerpo (PY20) anti fosfotirosina Eu-W1024 LANCE 4,5 nM (PerkinElmer, número de catálogo AD0067). Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leen en un lector de placas PheraStar FS (BMG Labtech). Los valores de IC_{50} se pueden calcular mediante el uso de GraphPad Prism al ajustar los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. Los compuestos con una IC_{50} de 1 μ M o menos se consideran activos.

Ejemplo F.

Ensayo clínico que evalúa el Compuesto 1 en el tratamiento de pacientes con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente

Este Ejemplo describe un ensayo clínico de fase 2 en curso para evaluar la eficiencia del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente con translocación de FGFR 2 que no han cumplido con al menos un tratamiento previo. El ensayo evalúa además la eficiencia del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente con subgrupos moleculares diferentes. El ensayo también evalúa la seguridad del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente. Un objetivo adicional es identificar y evaluar covariables que puedan influenciar la farmacocinética del Compuesto 1 en esta población de sujetos a través del análisis farmacocinético de la población. El ensayo también considera los análisis de exposición-respuesta para determinar parámetros de seguridad y eficiencia claves. El presente ensayo explora adicionalmente la farmacocinética y biomarcadores potenciales del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente, así como evalúa el impacto del Compuesto 1 sobre la calidad de vida de tales sujetos.

El ensayo es un ensayo de monoterapia abierto del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente con translocaciones de FGFR2, con otras alteraciones de FGF/FGFR o quienes son negativos para alteraciones de FGF/FGFR. El ensayo inscribe aproximadamente 100 sujetos en la Cohorte A (translocaciones de FGFR2), 20 sujetos en la Cohorte B (otras alteraciones de FGF/FGFR) y 20 sujetos en la Cohorte C (solamente Estados Unidos, negativos para alteraciones de FGF/FGFR). Los sujetos reciben una dosis diaria (QD) del Compuesto 1 a 13,5 mg en un cronograma de 2 semanas de terapia y 1 semana sin terapia. El tratamiento iniciará en el día 1. Los sujetos se someten a evaluaciones de seguridad regulares durante el tratamiento así como evaluaciones de eficiencia regulares. Se permite que los

sujetos continúen la administración en ciclos de 21 días hasta registrar la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable documentadas.

El Compuesto 1 se autoadministra como un tratamiento por vía oral QD en un cronograma de 2 semanas de terapia y 1 semana sin terapia. Cada dosis del Compuesto 1 se toma inmediatamente después de levantarse o luego de un ayuno de 2 horas; los sujetos ayunan durante 1 hora adicional luego de tomar el Compuesto 1. Los comprimidos están disponibles en concentraciones de 2 mg y 4,5 mg. La dosis inicial es de 13,5 mg. Un ciclo se define como 21 días. Además del Compuesto 1, cada comprimido contiene celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio.

Los sujetos del ensayo son aquellos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente con translocaciones de FGFR2, con otras alteraciones de FGF/FGFR, o quienes son negativos para cualquier alteración de FGF/FGFR, quienes no cumplen con al menos un tratamiento previo.

Los criterios claves de inclusión incluyeron hombres y mujeres, de 18 años o mayores. Los sujetos tienen colangiocarcinoma avanzado/metastásico o inoperable quirúrgicamente confirmado de forma histológica o citológica. Los sujetos en la Cohorte A tienen translocaciones de FGFR2 con un compañero de fusión documentado en el informe de laboratorio central. Los sujetos en la Cohorte B tienen otras alteraciones de FGF/FGFR. Los sujetos en la Cohorte C (solamente Estados Unidos) son negativos para alteraciones de FGF/FGFR. Los criterios claves de inclusión incluyen la enfermedad medible de forma radiográfica por RECIST v. 1.1; documentación de estado de alteración génica de FGF/FGFR; evolución de la enfermedad documentada luego de al menos 1 línea de terapia sistémica anterior; estado de rendimiento ECOG de 0 o 2; una expectativa de vida mayor o igual a 12 semanas; función hepática adecuada; función renal adecuada; fosfato en suero $\leq$ ULN institucional; y calcio en suero dentro de un intervalo institucional normal.

Los criterios de exclusión claves incluyen recepción anterior de un inhibidor de FGFR selectivo; historial y/o pruebas actuales de mineralización/calcificación ectópica, lo que incluye, de modo no taxativo, tejido blando, riñones, intestino, miocardio o pulmón, excepto ganglios linfáticos calcificados y calcificaciones de tendón/cartílago o arteriales asintomáticas; prueba actual de trastorno de la córnea y la retina clínicamente significativo confirmado mediante examen oftalmológico; y uso de cualquier inductor o inhibidor de CYP3A4 potente dentro de 14 días o 5 semividas, lo que sea más corto, antes de la primera dosis del fármaco de ensayo (está permitido el ketoconazol tópico).

El cronograma de ensayo y los procedimientos incluyen visitas de ensayo programadas en el sitio de la clínica como parte de un ciclo de 21 días. Las visitas de ensayo comienzan con un

análisis previo para obtener el estado de FGF/FGFR si se desconocer (son válidos los resultados dentro de aproximadamente 2 años del análisis). Los análisis tienen lugar en el día -28 hasta el día -1. El ciclo 1 tiene lugar en los días 1, 8 y 15. Los ciclos 2+ comienzan en el día 1. Un seguimiento de seguridad ocurre 30 días (+5 días) después de la fecha de la última dosis. El seguimiento del estado de la enfermedad ocurre cada 9 semanas para los sujetos que lo interrumpen por razones distintas a la evolución de la enfermedad. Hay un seguimiento de supervivencia cada 12 semanas luego de la interrupción. Se permiten hasta 28 días para el análisis, seguido de tratamiento continuo en ciclos de 21 días consecutivos siempre que los sujetos reciban el beneficio y no cumplan con ningún criterio para el retiro del ensayo, y 30 días (+5 días) para el seguimiento de seguridad luego de la última dosis del fármaco de ensayo. Las visitas del ensayo incluyen extracción de muestras para el análisis de hematología, química, coagulación, monitoreo endocrino, lípidos y urinalisis. De manera adicional, el análisis de VIH (requerido para sujetos fuera de Estados Unidos) y el análisis de hepatitis (serología) se lleva a cabo en el análisis. La prueba de embarazo también se realiza en el análisis, Día 1 de cada ciclo antes de la administración de dosis, y al final del tratamiento. El estado de FGF/FGFR se puede determinar localmente.

El tejido tumoral se evalúa a través del laboratorio central para obtener confirmación del estado de alteración de FGF/FGFR. Se extraen muestras de sangre para el análisis farmacocinético de la población y farmacodinámica de sangre entera y ensayos correlativos en varios momentos durante el ensayo y se analizan en el laboratorio central o designado.

Las evaluaciones de eventos adversos, signos vitales, electrocardiogramas, examen físico, examen ocular exhaustivo de estado de rendimiento ECOG y evaluaciones de respuesta a la enfermedad y el tumor se llevan a cabo por el sitio de investigación. Una evaluación objetiva del estado de la enfermedad se realiza en el análisis. Posteriormente, el estado de la enfermedad que incluye la evaluación de respuesta radiológica RECIST se evalúa cada 2 ciclos durante los primeros 4 ciclos y cada 3 ciclos en adelante. Un grupo de radiología central provee una lectura centralizada de todas las evaluaciones.

El criterio de valoración primario del ensayo es para determinar la tasa de respuesta objetiva (ORR) en sujetos con translocaciones de FGFR2 con base en los resultados de laboratorio genómico central. La tasa de respuesta objetiva se define como la proporción de sujetos que lograron una respuesta completa (CR; desaparición de todas las lesiones objetivo) o una respuesta parcial (PR; mayor o igual a una reducción de 30 % en la suma de los diámetros más grandes de lesiones objetivo) con base en la respuesta clínica de la versión 1.1 de RECIST se determina por un comité de revisión radiológica independiente.

Los criterios de valoración secundarios incluyen ORR en sujetos con alteraciones de

FGF/FGFR distintas a las translocaciones de FGFR2 (Cohorte B); ORR en todos los sujetos con alteraciones de FGF/FGFR (Cohortes A y B); ORR en sujetos negativos para alteraciones de FGF/FGFR (Cohorte C [solamente Estados Unidos]); supervivencia libre de evolución (primera dosis hasta enfermedad progresiva o muerte; todas las cohortes); duración de la respuesta (tiempo desde la fecha de CR o PR hasta la enfermedad progresiva; todas las cohortes); tasa de control de enfermedad (CR + PR + enfermedad estable; todas las cohortes); supervivencia general (primera dosis hasta muerte por cualquier causa; todas las cohortes); y farmacocinética de la población (todas las cohortes). Además, se analiza la seguridad y la tolerabilidad al evaluar la frecuencia, duración y gravedad de los eventos adversos; a través de hallazgos de revisión de exámenes físicos, cambios en signos vitales y electrocardiogramas, y a través de evaluaciones de muestras de sangre y orina de laboratorio clínico (todas las cohortes).

Los criterios de valoración de exploración incluyen la realización de perfiles de muestras de tumor y sangre para determinar características de referencia y tratamiento en curso asociadas a la respuesta, resistencia y seguridad, lo que incluye exámenes de marcadores de plasma y características de tumor y glóbulos rojos. Además, los criterios de valoración de exploración incluyen la comparación de resultados de pruebas genómicas locales con resultados de pruebas genómicas centrales. Por último, los criterios de valoración de exploración incluyen la evaluación de calidad de vida (cuestionario sobre la calidad de vida de la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer [EORTC QLQ]-C30 y EORTC QLQ-BIL21).

El análisis primario se lleva a cabo en sujetos con translocación de FGFR2. Se planifican aproximadamente 100 sujetos con documentación de translocación de FGFR2 del laboratorio genómico central para el análisis final del criterio de valoración primario de ORR. Con las tasas presuntas de 33 % por la intervención, un tamaño de muestra de aproximadamente 100 sujetos proveerá > 95 % de probabilidad de tener un intervalo de confianza de 95 % con límite inferior de > 15 % si se presume 10 % perdido para el seguimiento. Se inscribirán hasta 20 sujetos en las Cohortes B y C (solamente Estados Unidos), respectivamente, lo que proveerá > 80 % de probabilidad de observar al menos 4 personas que responden en cada cohorte si la ORR subyacente es 30 %.

Los análisis de seguridad se realizan en todos los pacientes inscritos en el ensayo que recibieron al menos 1 dosis de fármaco de ensayo; los análisis de eficiencia se realizan en todos los pacientes inscritos en el ensayo que recibieron al menos 1 dosis de fármaco de ensayo y quienes tienen una alteración de FGF/FGFR conocida o quienes tienen una alteración de FGF/FGFR negativa del laboratorio genómico central.

La proporción de sujetos con ORR y DCR se estimarán con CI de 95 %. PFS, DOR y OS se

analizarán mediante el método de Kaplan-Meier.

Para la Cohorte A (translocaciones de FGFR2), se realizará el análisis de futilidad cuando se inscriban aproximadamente 25 sujetos en la cohorte y tengan al menos 1 evaluación de tumor o hayan interrumpido de forma permanente el tratamiento de ensayo. La Cohorte A se puede detener por futilidad si se observa que 2 o menos personas responden, por lo que existe menos de 10 % de probabilidad de sostener $ORR > 15\%$ con base en una cohorte de 60 sujetos.

Las Cohortes B (otras alteraciones de FGF/FGFR) y C (solamente Estados Unidos; negativo para alteraciones de FGF/FGFR) se pueden detener si se observa que 1 o menos personas responden dentro de los primeros 10 sujetos que tienen al menos 2 ciclos de datos.

Datos preliminares

Los siguientes datos preliminares se extraen de un total de 91 pacientes en la Cohorte A, 22 pacientes en la Cohorte B y 18 pacientes en la Cohorte C. El análisis de los datos de la Cohorte A se enfoca en los primeros 47 pacientes inscritos en la Cohorte A que se siguieron durante un período mayor o igual a 8 meses.

La mediana de la cantidad de ciclos de tratamiento en la Cohorte A fue 11 (intervalo: 1-23) y la mediana de la duración del tratamiento fue 217 días (intervalo: 14-489 días). La mediana de la cantidad de ciclos en la Cohorte B fue 2,5 (1-14); y la mediana de la duración del tratamiento fue 47,5 días (intervalo: 7-287 días). La mediana de la cantidad de ciclos en la Cohorte C fue 2,0 (1-7); y la mediana de la duración del tratamiento fue 39 días (intervalo: 7-142 días).

A continuación, en la Tabla 43, se resume la disposición de pacientes por cohorte.

Tabla 43.

Cohorte A (translocaciones de FGFR2; N = 47)	Cohorte B (otras alteraciones genéticas de FGF/FGFR; N = 22)	Cohorte C (sin alteraciones genéticas de FGF/FGFR; N = 18)
Tratamiento interrumpido: n = 28 PD: n = 20 AE: n = 2 Muerte: n = 1 Decisión del médico: n = 2 Retiro por parte del sujeto: n = 2 Otro: n = 1	Tratamiento interrumpido: n = 20 PD: n = 14 AE: n = 2 Muerte: n = 1 Decisión del médico: n = 1 Retiro por parte del sujeto: n = 2	Tratamiento interrumpido: n = 18 PD: n = 11 AE: n = 2 Perdido para el seguimiento: n = 1 Retiro por parte del sujeto: n = 2 Otro: n = 2

Tratamiento en curso: n = 19	Tratamiento en curso: n = 2	Tratamiento en curso: n = 0
---------------------------------	-----------------------------	-----------------------------

En la Tabla 44 se muestran características de la enfermedad y valor de referencia presentados para todas las cohortes. En la cohorte A, la mediana de edad de pacientes fue 55 años (intervalo: 26-76), 53,2 % fueron del sexo femenino y 98 % tenían iCCA. Además:

- 98 % de los pacientes tenía ECOG PS ≤ 1
- 49 % de los pacientes recibió ≥ 2 terapias anteriores
- 94 % de los pacientes eran de regiones distintas a Asia
- 66 % de los pacientes tenía enfermedad de estadio 4 al momento de la inscripción
- 1 paciente de cada uno tenía antecedentes de hepatitis C o hepatitis B crónica.

Tabla 44. Características de la enfermedad y valor de referencia

	Cohorte A (n = 47)	Cohorte B (n = 22)	Cohorte C (n = 18)
Edad, mediana (intervalo), años	55 (26-76)	63 (28-78)	65 (31-78)
Sexo, n (%)			
Masculino	22 (46,8)	11 (50,0)	10 (55,6)
Femenino	25 (53,2)	11 (50,0)	8 (44,4)
Región, n (%)			
Asia	3 (6,4)	11 (50,0)	0 (0,0)
Fuera de Asia	44 (93,6)	11 (50,0)	18 (100,0)
ECOG PS, n (%)			
0	15 (31,9)	7 (31,8)	7 (38,9)
1	31 (66,0)	12 (54,5)	8 (44,4)
2	1 (2,1)	3 (13,6)	3 (16,7)
Cantidad de terapias sistémicas anteriores, n (%)			
1	24 (51,1)	13 (59,1)	11 (61,1)
2	15 (31,9)	5 (22,7)	3 (16,7)
≥ 3	8 (17,0)	4 (18,2)	4 (22,2)

Cirugía anterior, n (%)	16 (34,0)	7 (31,8)	6 (33,3)
Radiación anterior, n (%)	9 (19,1)	4 (18,2)	5 (27,8)
Estadio en diagnóstico inicial, n (%)			
1	5 (10,6)	1 (4,5)	1 (5,6)
2	6 (12,8)	1(4,5)	1 (5,6)
3	3 (6,4)	3 (13,6)	1 (5,6)
4	31 (66,0)	17 (77,3)	12 (66,7)
Falta	2 (4,3)	0 (0,0)	3 (16,7)
Ubicación del tumor, n (%)			
Intrahepático	46 (97,9)	15 (68,2)	11 (61,1)
Extrahepático	0 (0,0)	3 (13,6)	7 (38,9)
Otro	0 (0,0)	4 (18,2)	0 (0,0)
Desconocido	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antecedentes de hepatitis, n (%)			
Hepatitis B crónica	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0,0)
Hepatitis C	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0,0)

Las translocaciones de FGFR de los pacientes se muestran en la Tabla 45. La translocación de FGFR2 más común fue FGFR2-BICC1 (29,8 %), seguida de FGFR2-AHCYL1 (4,3 %), FGFR2-MACF1 (4,3 %) y reconfiguración de intrón 17 de FGFR2 (4,3 %).

Tabla 45. Translocaciones de FGFR2 en la Cohorte A.

Translocación de <i>FGFR2</i> , n (%)	Cohorte A (n = 47)
FGFR2-BICC1	14 (29,8)
FGFR2-AHCYL1	2 (4,3)
FGFR2-MACF1	2 (4,3)

Reconfiguración de intrón 17 de FGFR2	2 (4,3)
FGFR-NEDD4L	1 (2,1)
FGFR2-SOGA1	1 (2,1)
FGFR2-POC1B	1 (2,1)
FGFR2-NOL4	1 (2,1)
FGFR2-ACLY	1 (2,1)
FGFR2-SLMAP	1 (2,1)
FGFR2-FILIP1	1 (2,1)
FGFR2-SPICE1	1 (2,1)
FGFR2-KIAA1217/exón 1-17 de FGFR2	1 (2,1)
FGFR2-KIAA1217	1 (2,1)
FGFR2-TTC28	1 (2,1)
FGFR2-CCDC158	1 (2,1)
FGFR2-AFR	1 (2,1)
FGFR2-SHROOM	1 (2,1)
FGFR2-NRAP	1 (2,1)
FGFR2-COL16A1	1 (2,1)
FGFR2-GOPC	1 (2,1)
FGFR2-NOL4	1 (2,1)
FGFR2 amp/FGFR2-RABPGAP1L y FGFR2-LAMC1	1 (2,1)
FGFR2-ARH GAP24	1 (2,1)
FGFR2-PAWR	1 (2,1)

FGFR2-GAB2	1 (2,1)
FGFR2-RASSF4	1 (2,1)
FGFR2-ARHGAP24	1 (2,1)
FGFR2-TACC1	1 (2,1)
FGFR2-STRN4	1 (2,1)
FGFR2-ATF2	1 (2,1)

Los datos de eficiencia preliminares se muestran en la Tabla 46 a continuación.

Tabla 46. Criterios de valoración primarios y secundarios mediante cohorte de pacientes (evaluados por un investigador independiente).

Variable	Cohorte A (n = 47)	Cohorte B (n = 22)	Cohorte C (n = 18)
ORR, % (CI de 95 %)	40,4 (26,4-55,7)	0 (0,0-15,4)	0 (0,0-18,5)
Mejor OR, n (%)			
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR	19 (40,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
SD	21 (44,7)	10 (45,5)	4 (22,2)
PD	5 (10,6)	7 (31,8)	10 (55,6)
NE	2 (4,3)	5 (22,7)	4 (22,2)
Mediana de DOR, meses (CI de 95 %)	NE (6,93-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
DCR, % (CI de 95 %)	85,1 (71,7-93,8)	45,5 (24,4-67,8)	22,2 (6,4-47,6)

NE = no evaluable, no se alcanzó el límite superior.

La Tabla 46 muestra los resultados preliminares para los criterios de valoración primarios. ORR en la cohorte A fue 40,4 %. 19 pacientes (40,4 %) presentaron PR confirmada. 21 pacientes (44,7 %) tuvieron una mejor respuesta de enfermedad estable.

Para los criterios de valoración secundarios, no se ha alcanzado la mediana de la duración

de la respuesta (DOR) en la Cohorte A; la probabilidad de mantener la respuesta durante un período mayor o igual a seis meses fue 86,2 %. La tasa de control de la enfermedad (DCR) fue 85,1 % en la Cohorte A. La DCR en los Cohortes B y C fue 45,5 % y 22,2 %, respectivamente.

La Figura 79 muestra el mejor cambio porcentual de tamaño de lesión diana respecto a la referencia en pacientes con translocaciones de CCA y FGFR2 (cohorte A) de acuerdo con un investigador independiente. La Figura 80 muestra la duración del tratamiento y la respuesta confirmada en pacientes con translocaciones de CCA y FGFR2 (cohorte A) de acuerdo con un investigador independiente.

La Figura 81 muestra los estimados de Kaplan-Meier de supervivencia sin evolución (PFS; estimados por un investigador independiente) en las Cohortes A, B y C. La PFS se define como el período de tiempo desde el inicio del fármaco de ensayo (Día 1) hasta la muerte más temprana o la evolución de la enfermedad mediante RECIST, tal como lo evaluó el comité de revisión radiológica centralizado e independiente. La censura en el caso de PFS sucede, por ejemplo, en las siguientes situaciones: no hay evaluación de tumor de referencia, no hay evaluación de respuesta posterior a la referencia adecuada, no hay evolución, se interrumpe el ensayo para la evolución no documentada, se inició un nuevo tratamiento contra el cáncer y la muerte o evolución luego de más de una evaluación perdida. Tal como se muestra a continuación, en la Tabla 47, la mediana de PFS fue 9,2 meses en la Cohorte A. La mediana de PFS en las Cohortes B y C fueron 2,1 y 1,7 meses, respectivamente. La mediana de OS fue 15,8 meses en la Cohorte A. La mediana de OS en las Cohortes B y C fueron 6,8 y 4,0 meses, respectivamente.

Tabla 47.

	Cohorte A	Cohorte B	Cohorte C
Pacientes evaluables, n	47	22	18
Eventos, n (%)	22 (46,8 %)	17 (77,3%)	16 (88,9%)
Censurado, n (%)	25 (53,2%)	5 (22,7%)	3 (11,1%)
Mediana de tiempo hasta los eventos (CI de 95 %), meses	9,20 (6,44-NE)	2,10 (1,18-6,80)	1,68 (1,38-1,84)

Tabla 48. Cantidad de pacientes en riesgo

Tiempo hasta el evento (meses)	Cantidad de pacientes en riesgo		
	Cohorte A	Cohorte B	Cohorte C
0	47	22	18
1	46	20	15

2	40	11	3
3	36	8	2
4	34	8	1
5	30	6	1
6	30	6	1
7	23	3	0
8	23	1	0
9	17	1	0
10	10	0	0
11	9	0	0
12	5	0	0
13	3	0	0
14	3	0	0
15	1	0	0
16	0	0	0

Seguridad y tolerancia

Los eventos adversos que surgen del tratamiento (TEAE) más comunes en todos los pacientes fueron hiperfosfatemia (60,7 %), alopecia (41,6 %), diarrea (39,3 %), disminución del apetito (37,1 %), fatiga (36,0 %) y disgeusia (36,0 %). La hiperfosfatemia se controló con dieta, aglutinantes de fosfato o modificación de la dosis. Los TEAE de grado 3 o mayores en más de 5 % de todos los pacientes incluyen hipofosfatemia (13,5 %), hiponatremia (7,9 %), dolor abdominal (6,7 %) y artralgia (6,7 %). Cinco pacientes presentan TEAE con un resultado fatal, ninguno de los cuales tenían relación con el tratamiento de ensayo: en la Cohorte A, 1 paciente murió debido a un retraso del desarrollo; en la Cohorte B, 3 pacientes murieron debido a distensión abdominal, sepsis, evolución de neoplasia maligna, disnea y efusiones pleurales; en la Cohorte C, 1 paciente murió debido a colangitis. A continuación, en la Tabla 49, se muestran los TEAE y TRAE más comunes.

Tabla 49. TEAE y TRAE más comunes que ocurren en ≥ 20 %^a de pacientes con CCA.		
	TEAE - Todas las Cohortes (N = 89)^b	TRAE – Todas las Cohortes (N = 89)^b

Evento adverso, n (%)	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Hiperfosfatemia	54 (60,7)	0 (0,0)	49 (55,1)	0 (0,0)
Alopecia	37 (41,6)	0 (0,0)	33 (37,1)	0 (0,0)
Diarrea	35 (39,3)	2 (2,2)	26 (29,2)	2 (2,2)
Reducción del apetito	33 (37,1)	2 (2,2)	22 (24,7)	1 (1,1)
Fatiga	32 (36,0)	4 (4,5)	21 (23,6)	1 (1,1)
Disgeusia	32 (36,0)	0 (0,0)	31 (34,8)	0 (0,0)
Estreñimiento	27 (30,3)	0 (0,0)	10 (11,2)	0 (0,0)
Estomatitis	27 (30,3)	3 (3,4)	24 (27,0)	3 (3,4)
Boca seca	26 (29,2)	0 (0,0)	21 (23,6)	0 (0,0)
Náuseas	26 (29,2)	0 (0,0)	14 (15,7)	0 (0,0)
Hipofosfatemia	23 (25,8)	12 (13,5)	9 (10,1)	5 (5,6)
Artralgia	21 (23,6)	6 (6,7)	10 (11,2)	4 (4,5)
Edema periférico	20 (22,5)	1 (1,1)	3 (3,4)	0 (0,0)
Ojo seco	18 (20,2)	1 (1,1)	12 (13,5)	1 (1,1)

TEAE, evento adverso que surge del tratamiento; TRAE, evento adverso que tiene relación con el tratamiento.

^a Los pacientes se contaron una vez por cada término preferido por el Diccionario médico para actividades de regulación (MedDRA).

^b Dos pacientes se clasificaron como «otro» debido a que no presentaban alteración de *FGF/FGFR* confirmada por el laboratorio central, por lo tanto, no se realizó evaluación de la cohorte.

Conclusión

En este análisis intermedio de pacientes de la Cohorte que tenían un seguimiento de al

menos 8 meses, el Compuesto 1 se toleró bien en general y demostró eficiencia preliminar en pacientes tratados previamente con CCA que contiene translocaciones de FGFR2. La ORR fue de 40,4 %. Los TEAE más comunes incluyen hiperfosfatemia, alopecia y diarrea. Estos resultados sustentan el desarrollo continuo del Compuesto 1 como un tratamiento para pacientes con CCA que contiene translocaciones de FGFR2.

Ejemplo G. Ensayo clínico que evalúa el Compuesto 1 en el tratamiento de pacientes con neoplasias mieloides/linfoides con reconfiguración de FGFR1

Este Ejemplo describe un ensayo clínico de fase 2 en curso para evaluar la eficiencia del Compuesto 1 en sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reconfiguración de FGFR1. El ensayo evalúa además la seguridad del Compuesto 1 en sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reconfiguración de FGFR1. Los objetivos de exploración adicionales son evaluar farmacocinética, biomarcadores y calidad de vida de sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reconfiguración de FGFR1 tratados con el Compuesto 1.

Este ensayo es un ensayo de monoterapia abierto del Compuesto 1 en sujetos con neoplasia mioide/linfoides con reconfiguración de FGFR1. Los sujetos reciben una dosis diaria (QD) del Compuesto 1 a 13,5 mg en un cronograma de 2 semanas de terapia y 1 semana sin terapia. Además, la administración se ajustó de forma que los sujetos recién inscritos reciban el Compuesto 1 a una administración continua de 13,5 mg (sin detención de dosis prevista). Los sujetos que recibieron tratamiento en versiones previas se pueden cambiar a la administración continua luego de completar al menos 3 ciclos si no se presentan TEAE relacionadas de grado 2 o superior en curso.

Todos los sujetos potenciales deben tener documentación de una translocación de 8p11 que activa FGFR1 a través del laboratorio de citogenética del sitio mismo. Una vez provista la documentación, el sujeto se somete a análisis para cumplir con el resto de los criterios de inclusión y exclusión. Una vez que un sujeto ha completado el análisis y se ha inscrito al ensayo, el tratamiento inicia en el Día 1 del Ciclo 1. Los sujetos se someten a evaluaciones de seguridad regulares durante el tratamiento así como evaluaciones de eficiencia regulares.

Se permite que los sujetos continúen la administración en ciclos de 21 días hasta registrar la pérdida de beneficio de la terapia o toxicidad inaceptable.

El Compuesto 1 se autoadministra como un tratamiento por vía oral QD en un cronograma de 2 semanas de terapia y 1 semana sin terapia o administración continua (sin detención de dosis prevista). Cada dosis del Compuesto 1 se toma inmediatamente después de levantarse o luego de un ayuno de 2 horas; los sujetos ayunan durante 1 hora adicional luego de tomar el fármaco de ensayo. Los comprimidos están disponibles en concentraciones de 2 mg y 4,5 mg. La dosis inicial es de 13,5 mg. Un ciclo se define como 21 días de tratamiento. Además del Compuesto 1, cada

comprimido contiene celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio.

La población del ensayo son sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reconfiguración de FGFR1. Los criterios clave de inclusión incluyen: hombres y mujeres de 18 años o mayores; neoplasia mieloide/linfoide con reconfiguración de 8p11 documentada que lleva a la activación de FGFR1, con base en la evaluación citogénica de diagnóstico estándar realizada a nivel local, antes de firmar el consentimiento informado para este ensayo; expectativa de vida de al menos 12 semanas; estado de rendimiento ECOG de 0 a 2. Además, solo los sujetos que no son candidatos para el trasplante de células madre o que han recaído luego del trasplante de células madre y la infusión de linfocitos retrasada, y quienes han evolucionado y no son candidatos para otras terapias que modifican la enfermedad, son elegibles para el ensayo. Todos los sujetos recurrentes/refractarios deben presentar pruebas de enfermedad citogenética o hematológica, y no deben presentar pruebas de toxicidad residual (por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped que requiere tratamiento).

Los criterios clave de exclusión incluyen la recepción previa de un inhibidor de FGFR selectivo; antecedentes de trastorno de homeostasis del calcio y fósforo o desequilibrio mineral sistémico con calcificación ectópica de tejidos blandos (excepción: calcificaciones observadas comúnmente en tejidos blandos, tales como la piel, riñón, tendones o vasos sanguíneos debido a lesiones, enfermedades y envejecimiento, en ausencia de desequilibrio mineral sistémico); enfermedad de CNS activa; y el uso de cualquier inhibidor o inductor de citocromo P450 3A4 potente dentro de 14 días o 5 semividas (lo que sea más corto) antes de la primera dosis del fármaco de ensayo. Los criterios clave de exclusión incluyen pruebas actuales de trastorno de la córnea/queratopatía clínicamente significativa (lo que incluye, de modo no taxativo, queratopatía bullosa/en banda, abrasión en la córnea, inflamación/ulceración y queratoconjuntivitis, etc.) o trastorno de la retina (lo que incluye, de modo no taxativo, degeneración macular/de la retina, retinopatía diabética, desprendimiento de retina, etc.) tal como lo confirmó el examen oftalmológico.

El cronograma de ensayo y los procedimientos incluyen visitas de ensayo programadas en el sitio de la clínica como parte de un ciclo de 21 días. Las visitas del ensayo incluyen un análisis (día -28 hasta el día -1); ciclo 1 (días 1, 8 y 15 $\pm$ 3 días); ciclos 2+ (día 1 $\pm$ 3 días); fin del tratamiento (tras interrumpir de forma permanente el fármaco de ensayo); seguimiento de seguridad (30 días $\pm$ 5 días] desde la fecha de la última dosis); estado de la enfermedad (seguir al sujeto según estándar de atención hasta evolución documentada); y seguimiento de supervivencia (cada 12 semanas). Las visitas del ensayo pueden incluir extracción de muestras para análisis de química, hematología, coagulación, panel de lípidos, monitoreo endocrino y urinálisis. De manera adicional, el análisis de hepatitis (serología) se realiza en el análisis, y las pruebas de embarazo se realizan en el análisis,

el Día 1 de cada ciclo antes de la administración de la dosis, y al final del tratamiento. Se envía una muestra de aspirado de médula ósea o sangre periférica al laboratorio central para obtener confirmación de reconfiguración de FGFR1 así como a un laboratorio central de patología para su análisis. Además, los sitios proveen diapositivas y/o imágenes digitalizadas de aspirado de médula ósea en el valor de referencia y al momento de lograr la respuesta, y las envía a un grupo de patología central para su revisión. El sitio de investigación realiza evaluaciones de eventos adversos, exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas, exámenes oculares exhaustivos, estado de rendimiento ECOG y evaluaciones de respuesta a la enfermedad.

Una vez que se confirma la elegibilidad del sujeto a través del laboratorio del sitio, puede comenzar el análisis. Se permiten hasta 28 días para el análisis, seguido de tratamiento continuo en ciclos de 21 días consecutivos siempre que el sujeto reciba un beneficio (a criterio del médico tratante) y no haya cumplido con ningún criterio para su retiro del ensayo. El seguimiento de seguridad es de 30 días (+ 5 días) luego de la última dosis del fármaco de ensayo. Además, se siguen sujetos para determinar la supervivencia general luego de detener el tratamiento con el fármaco de ensayo. Se espera que la participación en el ensayo promedie aproximadamente 6 meses por sujeto individual.

El criterio de valoración primario del ensayo es determinar la tasa de beneficio clínico general al lograr uno de los siguientes: respuesta completa (CR; normalización de BM (médula ósea) y sangre periférica y resolución completa de EMD (enfermedad extramedular)), respuesta parcial (PR; normalización de sangre periférica, resolución completa de EMD y reducción al 50 % de blastos BM), respuesta hematológica completa (CHR; normalización de sangre periférica), respuesta citogénica, respuesta de médula ósea o beneficio clínico (respuesta eritroide, respuesta de plaquetas, respuesta de neutrófilos, respuesta de eosinófilos y/o respuesta de EMD). Una respuesta de médula ósea completa se define como criterios de médula ósea necesarios para la respuesta completa sin normalización de sangre periférica. Una respuesta de médula ósea parcial se define como reducción al 50 % en blastos de BM pero $>5\%$ que permanece, o reducción en clasificación de fibrosis de reticulina respecto al valor de referencia sobre ≥ 2 evaluaciones de BM con separación de ≥ 2 meses entre sí en caso de no existir exceso de blastos en el valor de referencia. Se define una respuesta citogenética completa (CCyR) como 0 % de metafases translocadas de 8p11 o FISH. Se define una respuesta citogenética parcial (PCyR) como reducción $\geq 50\%$ respecto al valor de referencia en metafases translocadas de 8p11 o FISH.

Los criterios de valoración secundarios incluyen la duración de la respuesta/el beneficio; la supervivencia libre de evolución; la supervivencia general; y la seguridad y la tolerabilidad según se evaluó al evaluar la frecuencia, duración y gravedad de los eventos adversos (a través de hallazgos

de revisión de exámenes físicos, cambios en signos vitales y electrocardiogramas, y a través de evaluaciones de muestras de sangre y orina de laboratorio clínico). Los criterios de valoración de exploración incluyen parámetros PK de la población, generación de perfiles de expresión génica y molecular del tumor; generación de perfiles de expresión génica y molecular de sangre periférica, niveles de biomarcadores de citocina y plasma en la referencia y cambios con el tratamiento; y evaluación de la calidad de vida (cuestionario sobre la calidad de vida de la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer Core 30 y formulario de evaluación de síntomas de neoplasia mieloproliferativa).

Se programan aproximadamente 46 sujetos para el análisis final del criterio de valoración primario de la tasa de beneficio clínico general. Con las tasas presuntas de 35 % por la intervención, un tamaño de muestra de 46 sujetos proveería > 80 % de probabilidad de tener un intervalo de confianza de 95 % con límite inferior de > 15 % si se presume 10 % perdido para el seguimiento.

La tasa de beneficio clínico general, definida como la proporción de sujetos que logran CR, PR, respuesta citogenética, CHR, respuesta de médula ósea o beneficio clínico, se estimará con CI de 95 %. La supervivencia libre de evolución, la duración de la respuesta/beneficio y la supervivencia general se analizarán mediante el método Kaplan-Meier.

Datos preliminares

Los siguientes datos preliminares se extraen de un total de 14 pacientes. Un paciente no presentó reconfiguración de 8p11 de FGFR que lleva a la activación de FGFR1 y se excluyó del análisis de eficiencia. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos del Compuesto 1 (intervalo: 2-25 ciclos)

A continuación, en la Tabla 50, se resume la disposición de pacientes por cohorte.

Tabla 50. Disposición de pacientes

Pacientes inscritos	14
Pacientes tratados	14
Tratamiento en curso	6
Tratamiento interrumpido	8
Razón por la interrupción	
Puente a HSCT	3
Evento adverso	2
Enfermedad progresiva	3

En la Tabla 51 a continuación se muestra un resumen de la información demográfica y características de la enfermedad de los pacientes tratados.

Tabla 51. Características de la enfermedad y datos demográficos de referencia (N = 14)

Edad, mediana (intervalo), años	61,5 (39-78)
Sexo, n (%)	7 (50)
Masculino	7 (50)
Femenino	
Características de MLN, n (%) ^a	
MLN	3 (21)
MLN + linfoma	2 (14)
MLN + sarcoma mieloide	3 (21)
Fase blástica de MLN	5 (36)
Terapias anteriores, mediana (intervalo), n ^b	2 (0-4)
ECOG PS	
0	5 (36)
1	8 (57)
2	1 (7)

^a Un paciente en el grupo de MLN no presentó reconfiguración de 8p11 de *FGFR1* para llevar a la actividad de *FGFR1* y se excluyó del análisis de eficiencia pero se incluyó en el análisis de seguridad

^b Se identificó que un paciente no recibió terapia anterior

Las respuestas clínicas y citogenéticas para los pacientes tratados se muestran a continuación en la Tabla 52.

Tabla 52. Respuestas clínicas y citogenéticas

Edad/sexo	Enfermedad	Compañero de fusión ^a	Terapia anterior	Respuesta clínica ^b	Respuesta en EMD	Respuesta citogenética ^c
48 F	MLN	BCR	HU	CR	-	CCyR
39 F	MLN (aCML)	BCR	HU, ponatinib	CR	-	PCyR

66 F	MLN + esplenomegalia	TPR y ZMYM2	HU	CR	-	PCyR
71 M	MLN + EMD (linfoma ^d)	ZMYM2	CVAD hiper, esteroides	CR	-	CCyR
50 M	MLN + EMD (linfoma)	ZMYM2	CHOEP	CR	CR	CCyR
78 F	MLN + EMD (sarcoma mieloide)	ZMYM2	MITO- FLAG, dauno	PR	SD	PCyR
63 M	MLN + EMD (sarcoma mieloide)	ZMYM2	Ninguno	PR	PD	CCyR
60 M	MLN + EMD (sarcoma mieloide)	ZMYM2	FLAI	PR	PD	CCyR
68 F	Fase blástica de MLN (linfoide)	BCR	NILG-ALL, Blin, HU, MTX-Ara- C	PD (Crisis blástica mieloide)	-	Ninguno
67 M	Fase blástica de MLN (linfoide)	BCR	HU, HSCT	CR	-	PCyR
46 F	Fase blástica de MLN (linfoide)	ZMYM2	R-IEV, FLA, ponatinib	CR	-	CCyR
51 M	Fase blástica de MLN (mieloide)	BCR	CLAG-M	PR	-	Ninguno
41 F	Fase blástica de MLN (mieloide)	TRIM24	3+7, MEC, FLAI, AraC	SD	-	Ninguno

CBC = conteo sanguíneo completo; NGS = secuenciación de nueva generación; PD = enfermedad progresiva; SD = enfermedad estable

^a Se determinaron los compañeros de fusión enumerados mediante NGS de forma retrospectiva y no se usaron para evaluar la elegibilidad del paciente

^b CR: médula ósea (BM) con <5 % de blastos y celularidad normal, CBC normal, resolución completa de EMD; PR, igual que CR excepto reducción al 50 % de blastos de BM (y equivalentes de blastos), pero con <5 % de fibrosis y displasia restante.

^c CCyR: 0 % de metafases anómalas; PCyR: reducción de ≥ 50 % de metafases anómalas

^d No presente en el valor de referencia.

En la Figura 82 también se muestra un resumen de las respuestas clínicas y citogenéticas. 11 de 13 (85 %) de los pacientes que se pueden evaluar lograron respuesta clínica, lo que incluye respuestas clínicas y citogenéticas, tal como se muestra a continuación en la Tabla 53.

Tabla 53. Mejores respuestas

Mejores respuestas	ORR	CR (n)	PR (n)
Respuestas clínicas ^a	85 %	7	4
Respuestas citogenéticas ^b	77 %	6	4

^a CR, médula ósea con <5 % de blastos y celularidad normal, CBC normal, resolución completa de EMD; PR, igual que CR excepto reducción al 50 % de blastos de médula ósea (y equivalentes de blastos), pero con <5 % de fibrosis y displasia restante.

^b CCyR, 0 % de metafases anómalas; PCyR, reducción de ≥ 50 % de metafases anómalas

Las Figuras 83 y 84 muestran un análisis PET de referencia de un paciente con mieloproliferación y linfoma linfoblástico T (TLL) antes (Figura 83) y después (Figura 84) del tratamiento con el Compuesto 1. El paciente era un hombre de 50 años que padecía mieloproliferación y TLL, que había recibido quimioterapia CHOEP (quimioterapia con ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido, vincristina y prednisona) sin respuesta alguna. El paciente presentó linfadenopatía paraaórtica y un bazo agrandado. Su citogenética muestra la fusión ZMYM2-FGFR1. Luego de la dosificación diaria de 13,5 mg de Compuesto 1 (2 semanas sí, 1 semana no), el paciente logró la remisión citogenética completa y la remisión de ganglio linfático completa según análisis PET a los 4 meses (comienzo del ciclo 6). Además, se resolvió la esplenomegalia. El paciente permaneció en tratamiento luego de más de 1,5 años con efectos secundarios mínimos.

Seguridad y tolerancia

En general, el Compuesto 1 se tolera bien. El evento adverso con relación al tratamiento (TRAE) más común fue hiperfosfatemia (n = 9; 64 %; controlado con dieta y aglutinantes de fosfato), diarrea (n = 5; 36 %), alopecia (n = 4; 29 %), aumento de fosfatasa alcalina en sangre (n = 3, 21 %), dispepsia, y fatiga, y estomatitis (n = 2; 14 % cada uno). Tres pacientes presentaron TRAE de grado 3: diarrea (n = 1; llevó a la reducción de la dosis); leucopenia (n = 1); y aumento de fosfatasa alcalina (n = 1; llevó a la interrupción del Compuesto 1). Dos pacientes presentaron TEAE fatales no relacionados con el tratamiento. Un paciente falleció debido a insuficiencia de múltiples órganos y evolución de la enfermedad. Un paciente falleció debido a cloroma, sarcoma mielóide y shock séptico.

Conclusión

El Compuesto 1 mostró actividad clínica y citogenética. La tasa de respuesta clínica fue de 65 % (CR en 7 pacientes y PR en 4 pacientes). La tasa de respuesta citogenética principal fue de 77 % (CCyR en 6 pacientes y PCyR en 4 pacientes). En líneas generales, los pacientes en el ensayo toleraron bien el Compuesto 1.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. Dichas modificaciones también pretenden estar 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 este documento mediante referencia en su totalidad.