

FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE HPK1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con formas salinas de los inhibidores de la cinasa 1 del progenitor hematopoyético (HPK1) N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida y N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida, incluidos los métodos de preparación de estas, en donde los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el HPK1, como el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La cinasa 1 del progenitor hematopoyético (HPK1) que se clona originalmente de células progenitoras hematopoyéticas es un miembro de la familia de cinasas cinasa cinasa cinasa MAP (MAP4K), que incluye MAP4K1/HPK1, MAP4K2/GCK, MAP4K3/GLK, MAP4K4/HGK, MAP4K5/KHS y MAP4K6/MINK (Hu, M.C., et al., Genes Dev, 1996. 10(18): págs. 2251-64). La HPK1 es de particular interés porque se expresa predominantemente en células hematopoyéticas tales como linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y mastocitos (Hu, M.C., et al., Genes Dev, 1996. 10(18): págs. 2251-64; Kiefer, F., et al., EMBO J, 1996. 15(24): p. 7013-25). La actividad cinasa HPK1 ha demostrado que se induce tras la activación de receptores de linfocitos T (TCR) (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399-408), receptores de linfocitos B (BCR, por su sigla en inglés) (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399-408), receptor del factor de crecimiento en transformación (TGF- β R) (Wang, W., et al., J Biol Chem, 1997. 272(36): p. 22771-5; Zhou, G., et al., J Biol Chem, 1999. 274(19): p. 13133-8) o receptores de PGE₂ acoplados a G_s (EP2 y EP4) (Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166(7): págs. 4689-96). Como tal, la HPK1 regula las diversas funciones de distintas células inmunitarias.

La HPK1 es importante en la regulación de las funciones de diversas células inmunológicas y ha estado implicada en enfermedades autoinmunes y en la inmunidad antitumoral (Shui, J.W., et al., Nat Immunol, 2007. 8(1): p. 84-91; Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287(14): págs 11037-48). Los ratones con inactivación HPK1 fueron más susceptibles a la inducción de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Shui, J.W., et al., Nat Immunol, 2007. 8(1): págs. 84-91). En el humano, la HPK1 se reguló por disminución en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con artritis psoriásica o linfocitos T de pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus

siglas en inglés) (Batiwalla, F.M., et ál., Mol Med, 2005. 11(1-12): p. 21-9). Esas observaciones sugirieron que la atenuación de la actividad de HPK1 puede contribuir a la autoinmunidad en los pacientes. Adicionalmente, la HPK1 también puede controlar la inmunidad antitumoral mediante mecanismos dependientes de linfocitos T. En el modelo de tumor de carcinoma pulmonar de Lewis con producción de PGE2, los tumores se desarrollaron con mayor lentitud en los ratones con inactivación de HPK1, en comparación con ratones de tipo salvaje (remitirse a US 2007/0087988). Además, se demostró que la transferencia adoptiva de linfocitos T con deficiencia de HPK1 era más eficaz para controlar el crecimiento tumoral y la metástasis que los linfocitos T de tipo salvaje (Alzabin, S., et al., Cancer Immunol Immunother, 2010. 59(3): págs. 419-29). De manera similar, las BMDC de los ratones con inactivación HPK1 fueron más eficaces para preparar una respuesta de linfocitos T para erradicar el carcinoma de pulmón de Lewis en comparación con las BMDC de tipo salvaje (Alzabin, S., et al., J Immunol, 2009. 182(10): págs. 6187-94). Estos datos, junto con la expresión limitada de HPK1 en células hematopoyéticas y la falta de efecto en el desarrollo normal de las células inmunitarias sugiere que la HPK1 es un fármaco propicio para mejorar la inmunidad antitumoral.

En la actualidad, se están desarrollando inhibidores de HPK1 para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, las moléculas N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida y N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida, y otros inhibidores de moléculas pequeñas de HPK1 se informan p. ej., en la Solicitud de patente estadounidense núm. 16/278.865 (publicada como Publicación de Patente estadounidense núm. 2019/0382380). Por consiguiente, son necesarias nuevas formas sólidas y sales de moléculas inhibitoras de HPK1 para preparar formulaciones y formas de dosificación farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas relacionadas con, por ejemplo, facilitar la producción de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de alta calidad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a formas sólidas de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 1) y sales de estas.

La presente invención está dirigida además a sales del Compuesto 1. La presente invención está dirigida además a la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1, la sal

de ácido málico del Compuesto 1, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 y a la sal de ácido cítrico del Compuesto 1.

La presente invención está dirigida a formas sólidas de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenilo)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 2) y sus sales.

La presente invención está dirigida además a sales del Compuesto 2. La presente invención está dirigida además a la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 y a la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2.

La presente invención está dirigida además a formas cristalinas de las sales descritas en la presente.

La presente invención está dirigida además a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal o forma cristalina descrita en la presente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención está dirigida además a métodos terapéuticos para emplear las sales y las formas sólidas descritas en la presente. La presente descripción también proporciona usos de las sales y formas sólidas descritas en la presente para la fabricación de un medicamento para uso en terapia. La presente descripción también proporciona las sales y formas sólidas descritas en la presente para uso en terapia.

La presente invención está dirigida además a procesos para preparar las sales y las formas sólidas descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

En la Figura 1 se muestra un patrón de XRPD del Compuesto 1, Forma I.

En la Figura 2 se muestra un termograma de DSC del Compuesto 1, Forma I.

En la Figura 3 se muestra un termograma de TGA del Compuesto 1, Forma I.

En la Figura 4 se muestra un patrón de XRPD del fosfato del Compuesto 1.

En la Figura 5 se muestra un termograma de DSC del fosfato del Compuesto 1.

En la Figura 6 se muestra un termograma de TGA del fosfato del Compuesto 1.

En la Figura 7 se muestra un patrón de XRPD del clorhidrato del Compuesto 1.

En la Figura 8 se muestra un termograma de DSC del clorhidrato del Compuesto 1.

En la Figura 9 se muestra un termograma de TGA del clorhidrato del Compuesto 1.

En la Figura 10 se muestra un patrón de XRPD del L-tartrato del Compuesto 1.

En la Figura 11 se muestra un termograma de DSC del L-tartrato del Compuesto 1.

En la Figura 12 se muestra un termograma de TGA del L-tartrato del Compuesto 1.

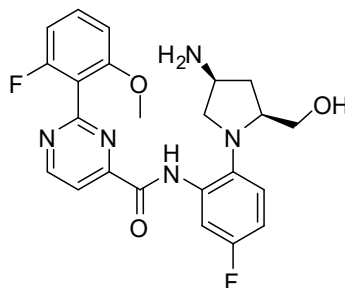
En la Figura 13 se muestra un patrón de XRPD del malato del Compuesto 1.

En la Figura 14 se muestra un termograma de DSC del malato del Compuesto 1.

En la Figura 15 se muestra un termograma de TGA del malato del Compuesto 1.
 En la Figura 16 se muestra un patrón de XRPD del camsilato del Compuesto 1.
 En la Figura 17 se muestra un termograma de DSC del camsilato del Compuesto 1.
 En la Figura 18 se muestra un termograma de TGA del camsilato del Compuesto 1.
 En la Figura 19 se muestra un patrón de XRPD del mandelato del Compuesto 1.
 En la Figura 20 se muestra un termograma de DSC del mandelato del Compuesto 1.
 En la Figura 21 se muestra un termograma de TGA del mandelato del Compuesto 1.
 En la Figura 22 se muestra un patrón de XRPD del citrato del Compuesto 1.
 En la Figura 23 se muestra un termograma de DSC del citrato del Compuesto 1.
 En la Figura 24 se muestra un termograma de TGA del citrato del Compuesto 1.
 En la Figura 25 se muestra un patrón de XRPD del fosfato del Compuesto 2.
 En la Figura 26 se muestra un termograma de DSC del fosfato del Compuesto 2.
 En la Figura 27 se muestra un termograma de TGA del fosfato del Compuesto 2.
 En la Figura 28 se muestra un patrón de XRPD del clorhidrato del Compuesto 2.
 En la Figura 29 se muestra un termograma de DSC del clorhidrato del Compuesto 2.
 En la Figura 30 se muestra un termograma de TGA del clorhidrato del Compuesto 2.

DESCRPCIÓN DETALLADA

La presente invención se dirige, entre otras cosas, a formas sólidas de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 1) y sales de estas, cuyas estructuras se muestran a continuación.



Compuesto 1

El Compuesto 1 se describe en la Solicitud de Patente estadounidense núm. 16/278.865, (publicada como Publicación de Patente estadounidense núm. 2019/0382380), cuya totalidad se incorpora a la presente mediante esta referencia.

El Compuesto 1 y sus sales se pueden aislar como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (p. ej., formas cristalinas) descritas en la presente tienen muchas ventajas, por ejemplo, tienen propiedades deseables, tales como la facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad en almacenamiento y facilidad de purificación. Asimismo, las

formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad. Por ejemplo, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 es ventajosa porque es altamente cristalina, aislable como un polimorfo único, no higroscópica, estable en formulaciones acuosas, y puede fabricarse de manera reproducible.

En algunas modalidades, la sal del Compuesto 1 es una sal ácida del Compuesto 1. En algunas modalidades, el ácido se selecciona del ácido fosfórico, el ácido clorhídrico, ácido L-(+)-tartárico, ácido málico, ácido camforsulfónico, ácido mandélico y ácido cítrico. En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido fosfórico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 como "sal fosfórica del Compuesto 1", "forma de sal de ácido fosfórico del Compuesto 1", "ácido fosfórico del Compuesto 1" o "fosfato del Compuesto 1". Un nombre alternativo para la sal es fosfato de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1. La forma de sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 se denomina en el presente documento como "sal de clorhidrato del Compuesto 1", "forma de sal de clorhidrato del Compuesto 1", "ácido clorhídrico del Compuesto 1" o "clorhidrato del Compuesto 1". Un nombre alternativo para la sal es clorhidrato de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 como "sal L-tartárica del Compuesto 1", "forma de sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1", "ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1" o "L-tartrato del Compuesto 1". Un nombre alternativo para la sal es L-tartrato de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

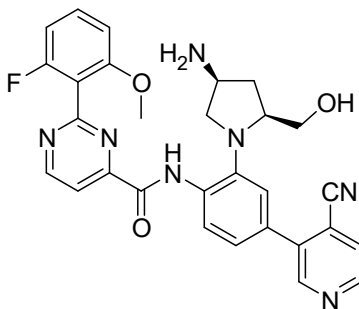
En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido málico (p. ej., L-(-)-sal de ácido málico) del Compuesto 1. La forma de sal del ácido málico del Compuesto 1 se denomina en la presente como "sal de malato del Compuesto 1", "sal de L-malato del Compuesto 1", "forma de sal del ácido málico del Compuesto 1", "ácido málico del Compuesto 1", "malato del Compuesto 1" o "L-malato del Compuesto 1 L". Un nombre alternativo para la sal es malato de N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1. La forma de sal del ácido camforsulfónico del Compuesto 1 se denomina en la presente como “sal de camsilato del Compuesto 1”, “forma de sal del ácido camforsulfónico del Compuesto 1”, “ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico del Compuesto 1”, “ácido alcanforsulfónico del Compuesto 1” o “camsilato del Compuesto 1”. Un nombre alternativo para la sal es camsilato de N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido mandélico del Compuesto 1. La forma de la sal del ácido mandélico del Compuesto 1 se denomina en este documento “sal del mandelato del Compuesto 1”, “forma de sal del ácido mandélico del Compuesto 1”, “ácido mandélico del Compuesto 1”, “ácido (S)-(+)-mandélico del Compuesto 1”, “mandelato del Compuesto 1” o “(S)-(+)-mandelato del Compuesto 1”. Un nombre alternativo para la sal es mandelato de N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido cítrico del Compuesto 1. La forma de la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 se denomina en este documento “sal de citrato del Compuesto 1”, “forma de sal de ácido cítrico del Compuesto 1”, “ácido cítrico del Compuesto 1” o “citrato del Compuesto 1”. Un nombre alternativo para la sal es citrato de N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

La presente invención se dirige, entre otras cosas, a formas sólidas de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenilo)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 2) y sales de estas, cuyas estructuras se muestran a continuación.



Compuesto 2

El Compuesto 2 se describe en la Solicitud de Patente estadounidense núm. 16/278.865, (publicada como Publicación de Patente estadounidense núm. 2019/0382380), cuya totalidad se incorpora a la presente mediante esta referencia.

El Compuesto 2 y sus sales se pueden aislar como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (p. ej., formas cristalinas) descritas en la presente, tienen muchas ventajas, por ejemplo, tienen propiedades deseables, tales como la facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad en almacenamiento y facilidad de purificación. Asimismo, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad. Por ejemplo, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 (p. ej., la sal de ácido fosfórico de dihidrato del Compuesto 2) es ventajosa porque es altamente cristalina, aislable como un polimorfo único, no higroscópica, estable en formulaciones acuosas, y puede fabricarse de manera reproducible.

En algunas modalidades, la sal del Compuesto 2 es una sal ácida del Compuesto 2. En algunas modalidades, el ácido se selecciona de ácido fosfórico y ácido clorhídrico.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido fosfórico del Compuesto 2. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 como “sal fosfórica del Compuesto 2”, “forma de sal de ácido fosfórico del Compuesto 2”, “ácido fosfórico del Compuesto 2” o “fosfato del Compuesto 2”. Un nombre alternativo para la sal es fosfato de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il) -4-(4- -4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2. La forma de sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 se denomina en el presente documento “sal de clorhidrato del Compuesto 2”, “forma de sal de clorhidrato del Compuesto 2”, “ácido clorhídrico del Compuesto 2” o “de clorhidrato del Compuesto 2”. Un nombre alternativo para la sal es clorhidrato de N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il) -4-(4- -4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida.

Las sales de la invención se pueden aislar como una o más formas sólidas. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “forma sólida” hace referencia a una sal de la invención ya sea en un estado amorfo o un estado cristalino (“forma cristalina” o “sólido cristalino”), de manera que una sal de la invención 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, la sal de la presente invención se encuentra en un estado cristalino tal como se describe en la presente. Tal como se usa en la presente, el término “hidratado” pretende hacer referencia a una forma cristalina que incluye una o más moléculas de agua en la retícula cristalina. Los ejemplos de formas cristalinas “hidratadas” incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y

similares. En el significado del término también se incluyen otras formas hidratadas, tal como hidratos de canales y similares.

En algunas modalidades, es posible preparar las sales de la invención mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido. Por ejemplo, puede combinarse una base libre de un compuesto (p. ej., del Compuesto 1 o del Compuesto 2) con el ácido deseado en un solvente o en una fusión. De manera alternativa, una sal de adición de ácido de un compuesto se puede convertir en una sal de adición de ácido diferente mediante intercambio aniónico. Las sales de la invención que se preparan en un sistema de solventes se pueden aislar mediante precipitación del solvente. Es posible inducir la precipitación y/o cristalización, por ejemplo, mediante evaporación, reducción de temperatura, adición de antisolvente o combinación de estas.

En algunas modalidades, las sales de la invención son cristalinas, lo que incluye formas cristalinas anhidras, hidratadas, no solvatadas o solvatadas. Ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y similares. En algunas modalidades, las sales cristalinas son anhidras y no solvatadas. La expresión “anhidra” significa que la sal cristalina no contiene agua unida en la estructura de retícula cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

En algunas modalidades, las sales de la invención se encuentran sustancialmente aisladas. La expresión “sustancialmente aislada” significa que la sal está al menos parcial o sustancialmente separada del entorno en el cual se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida con la sal de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 % o al menos aproximadamente 99 % en peso de la sal.

Se observó que las formas de sales de la invención son muy cristalinas, una propiedad deseable que puede facilitar, por ejemplo, la purificación del fármaco, tal como mediante cristalización y recristalización, según sea necesario. Además, una forma cristalina tiende a ser más estable y puede ser más fácil de moler o micronizar cuando se formula un fármaco. Las sales cristalinas también tienden a tener excelentes propiedades con respecto a solubilidad y pueden ser más adecuadas para fabricación reproducible en una relación ácido/base clara, lo cual facilita la preparación de formulaciones líquidas para aplicación oral, así como para aplicaciones intravenosas.

Tal como se usan en la presente, las expresiones “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, p. ej., que incluyen solvatos, hidratos, clatratos y cocristales. Tal como se usa en la presente, se busca que la expresión “forma cristalina” haga referencia a una determinada configuración reticulada de una sustancia cristalina. Comúnmente, distintas formas cristalinas de la misma sustancia tienen distintas retículas cristalinas (p. ej., celdas unitarias) que se atribuyen a distintas propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, distintas configuraciones reticuladas tienen distinto contenido de agua o solvente. Es posible identificar las diferentes retículas cristalinas mediante métodos de caracterización de estado sólido tales como difracción de rayos X en polvo (XRPD, por su sigla en inglés). Otros métodos de caracterización tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC, por su sigla en inglés), análisis termogravimétrico (TGA, por su sigla en inglés), ensayos gravimétricos de sorción de vapor dinámica (DVS, por su sigla en inglés), RMN de estado sólido y similares, ayudan a identificar adicionalmente la forma cristalina, así como a determinar la estabilidad y el contenido de solvente/agua.

Las formas cristalinas de una sustancia incluyen tanto formas solvatadas (p. ej., hidratadas) y no solvatadas (p. ej., anhidras). Una forma hidratada es una forma hidratada que incluye agua en la retícula cristalina. Las formas hidratadas pueden ser hidratos estequiométricos, donde el agua se encuentra presente en la retícula en una relación agua/molécula determinada, tal como para hemihidratos, monohidratos, dihidratos, etc. Las formas hidratadas también pueden ser no estequiométricas, donde el contenido de agua es variable y depende de condiciones externas, tales como la humedad.

Tal como se usa en la presente, la expresión “sustancialmente cristalino” significa que una mayoría del peso de una muestra o preparación de una sal de la invención (o hidrato o solvato de esta) se encuentra en forma cristalina y el resto de la muestra se encuentra en forma no cristalina (p. ej., forma amorfa) del mismo compuesto. En algunas modalidades, una muestra sustancialmente cristalina tiene al menos aproximadamente 95 % de cristalinidad (p. ej., aproximadamente 5 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), preferentemente, al menos aproximadamente 96 % de cristalinidad (p. ej., aproximadamente 4 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), más preferentemente, al menos aproximadamente 97 % de cristalinidad (p. ej., aproximadamente 3 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), incluso más preferentemente, al menos aproximadamente 98 % de cristalinidad (p. ej., aproximadamente 2 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), incluso más preferentemente, al menos aproximadamente 99 % de cristalinidad (p. ej.,

aproximadamente 1 % de la forma no cristalina del mismo compuesto) y más preferentemente, aproximadamente 100 % de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 0 % de la forma no cristalina del mismo compuesto). En algunas modalidades, “totalmente cristalino” significa al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % de cristalinidad.

Las formas cristalinas se caracterizan más comúnmente mediante XRPD. 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, 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, en función del tipo de instrumento o las configuraciones (por ejemplo, si se utiliza o no un filtro de Ni). Tal como se emplea en esta descripción, la expresión “pico” hace referencia a un reflejo con una altura/intensidad relativa de al menos aproximadamente 4 % del pico de altura/intensidad máxima. Asimismo, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores de 2 theta. Por lo tanto, los picos adjudicados, tales como los informados en la presente, pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2 ° (2 theta), y el término “sustancialmente”, tal como se utiliza en el contexto de XRPD en la presente, busca abarcar las variaciones mencionadas anteriormente.

De la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC, TGA u otros experimentos térmicos, pueden variar aproximadamente ± 3 °C, en función del instrumento, de las configuraciones particulares, de la preparación de la muestra, etc. Por ejemplo, en el caso de DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Por lo tanto, los valores informados en la presente y relacionados con termogramas de DSC pueden variar, tal como se indicó anteriormente, ± 3 °C. Por consiguiente, se entiende que una forma cristalina que se informa en la presente y que tiene un termograma de DSC “sustancialmente” tal como el que se muestra en cualquiera de las Figuras, se adapta a dicha variación.

Las sales y compuestos descritos en la presente pueden incluir todos los isótopos de átomos presentes en su interior. 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. Los compuestos y las sales de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos presentes 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 de la invención pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en cantidades naturales o artificiales. 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 pueden reemplazarse o sustituirse 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.

Tal como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario de forma específica, la expresión “aproximadamente”, cuando se utiliza en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular (p. ej., una temperatura o intervalo de temperaturas específicos, tal como al describir una fusión, deshidratación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como un cambio de masa como una función de la temperatura o la 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 NMR ^{13}C , DSC, TGA y XRPD), indica que el valor o intervalo de valores se puede desviar hasta un grado considerado razonable por un experto en la técnica, sin dejar de describir la forma sólida particular. Específicamente, cuando se usa en este contexto, la expresión “aproximadamente” 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 la expresión “aproximadamente” se utiliza en referencia a un valor de 2 theta grados, esta hace referencia a $\pm 0,2$ grados 2-theta.

La frase “farmacéuticamente aceptable” en la presente, se emplea para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según un criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

Tal como se usa en la presente, la expresión “punto de fusión” hace referencia a un evento endotérmico observado, p. ej., en un experimento de DSC. Un evento endotérmico es un proceso o reacción en el cual una muestra absorbe energía de su entorno en la forma, por ejemplo, de calor, tal como en un experimento de DSC. Un evento exotérmico es un proceso o reacción en el cual la muestra libera energía. Es posible detectar el proceso de absorción y liberación de calor mediante DSC. En algunas

modalidades, la expresión “punto de fusión” se usa para describir el evento endotérmico principal revelado en un termograma de DSC particular.

Tal como se usa en la presente, se entiende la expresión “temperatura ambiente” tal como se usa en la técnica y hace referencia, en general, a una temperatura, p. ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 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, p. ej., una temperatura de reacción, que es superior a la temperatura ambiente, p. ej., superior a 30 °C.

Formas sólidas del Compuesto 1

Compuesto 1, Forma I

En la presente se proporciona una forma sólida del Compuesto 1 que es cristalina, a la que se hace referencia como “Forma I”, la cual se describe más adelante en los ejemplos. En la presente, también se proporcionan 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 un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es alcohol isopropílico.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene un pico XRPD a aproximadamente 6,7 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene un pico XRPD a aproximadamente 9,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene un pico XRPD a aproximadamente 13,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene un pico XRPD a aproximadamente 15,5 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,1, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 18,3,

de aproximadamente 19,9 y de aproximadamente 20,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,1, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,9 y de aproximadamente 20,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,1, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,9 y de aproximadamente 20,4 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,1, de aproximadamente 14,6, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,9, aproximadamente 20,4, de aproximadamente 21,0, de aproximadamente 22,8 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,1, de aproximadamente 14,6, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,9, de aproximadamente 20,4, de aproximadamente 21,0, de aproximadamente 22,8 y de aproximadamente 25,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,1, de aproximadamente 14,6, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,9, de aproximadamente 20,4, de aproximadamente 21,0, de aproximadamente 22,8 y de aproximadamente 25,5 grados 2-theta.

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 aproximadamente 86 °C y 183 °C. En algunas modalidades, la Forma I presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 86 °C. En algunas modalidades, la Forma I presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 183 °C. En algunas modalidades, la Forma I tiene un termograma de DSC sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 2. En algunas modalidades, la Forma I tiene un termograma de TGA sustancialmente tal 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 aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta; y presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 86 °C y de aproximadamente 183 °C. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta; y presenta un termograma de DSC con un pico endotérmico a temperaturas de aproximadamente 86 °C. En algunas modalidades, la Forma I tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,9, de aproximadamente 13,4 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta; y presenta un termograma de DSC con un pico endotérmico a temperaturas de aproximadamente 183 °C.

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

Sales de ácido fosfórico

La sal de ácido fosfórico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido fosfórico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido fosfórico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido fosfórico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido fosfórico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido fosfórico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1

a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es agua.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,4, aproximadamente 7,0, aproximadamente 11,2 y aproximadamente 12,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 12,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 12,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 6,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 7,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 11,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 12,5 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 8,9, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 19,9 y de aproximadamente 22,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 8,9, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 19,9 y de aproximadamente 22,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 8,9, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 19,9 y de aproximadamente 22,9 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 8,9, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 15,8, de

aproximadamente 17,0, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,9, de aproximadamente 22,9, de aproximadamente 24,5 y de aproximadamente 25,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 8,9, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 17,0, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,9, de aproximadamente 22,9, de aproximadamente 24,5 y de aproximadamente 25,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 8,9, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 17,0, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,9, de aproximadamente 22,9, de aproximadamente 24,5 y de aproximadamente 25,2 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 4.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 92 °C y de aproximadamente 229 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 92 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 229 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 5. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 6.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 12,5 grados 2-theta; y la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 92 °C y de aproximadamente 229 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 12,5 grados 2-

theta; y la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 92 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 12,5 grados 2-theta; y la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 229 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Sales de ácido clorhídrico

La sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido clorhídrico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido clorhídrico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es agua.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 13,5 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 13,5 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al

menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 13,5 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 6,7 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 9,1 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 13,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 15,5 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 12,7, de aproximadamente 13,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 17,1 y de aproximadamente 23,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 12,7, de aproximadamente 13,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 17,1 y de aproximadamente 23,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 12,7, de aproximadamente 13,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 17,1 y de aproximadamente 23,4 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,5, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 10,6, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 12,7, de aproximadamente 13,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 17,1, de aproximadamente 18,2, de aproximadamente 21,2, de aproximadamente 22,7 y de aproximadamente 23,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,5, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 10,6, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 12,7, de aproximadamente 13,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 17,1, de aproximadamente 18,2, de aproximadamente 21,2, de aproximadamente 22,7 y de aproximadamente 23,4 grados 2-theta. En algunas

modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,5, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 10,6, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 12,7, de aproximadamente 13,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 17,1, de aproximadamente 18,2, de aproximadamente 21,2, de aproximadamente 22,7 y de aproximadamente 23,4 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 7.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 107 °C y de aproximadamente 233 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 107 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 233 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 8. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 9.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 13,5 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta; y la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 107 °C y de aproximadamente 233 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 13,5 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta; y la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 107 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 9,1, de aproximadamente 13,5 y de aproximadamente 15,5 grados 2-theta; y la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 233 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Sales de ácido L-(+)-tartárico

La sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido L-(+)-tartárico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido L-(+)-tartárico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido L-(+)-tartárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido L-(+)-tartárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,15 equivalentes molares de ácido L-(+)-tartárico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es agua.

En algunas modalidades, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9 y de aproximadamente 9,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9 y de aproximadamente 9,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9 y de aproximadamente 9,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 4,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 7,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 9,8 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,9, de aproximadamente 19,6 y de aproximadamente 23,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,9, de aproximadamente 19,6 y de aproximadamente 23,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,9, de aproximadamente 19,6 y de aproximadamente 23,0 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 10,5, de aproximadamente 13,7, de aproximadamente 14,7, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,0, de aproximadamente 16,9, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 19,6, de aproximadamente 20,8, de aproximadamente 23,0 y de aproximadamente 24,7 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 10,5, de aproximadamente 13,7, de aproximadamente 14,7, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,0, de aproximadamente 16,9, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 19,6, de aproximadamente 20,8, de aproximadamente 23,0 y de aproximadamente 24,7 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente de 4,9, de aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 10,5, de aproximadamente 13,7, de aproximadamente 14,7, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,0, de aproximadamente 16,9, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 19,6, de aproximadamente 20,8, de aproximadamente 23,0 y de aproximadamente 24,7 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 10.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 102 °C y de aproximadamente 217 °C. En algunas modalidades, el pico endotérmico se encuentra a una temperatura de aproximadamente 102 °C. En algunas modalidades, el pico endotérmico se encuentra a una temperatura de aproximadamente 217 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 11. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 12.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9 y de aproximadamente 9,8 grados 2-theta; y la sal de ácido *L*-(+)-tartárico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 102 °C y de aproximadamente 217 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9 y de aproximadamente 9,8 grados 2-theta; y la sal de ácido *L*-(+)-tartárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 102 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 7,9 y de aproximadamente 9,8 grados 2-theta; y la sal de ácido *L*-(+)-tartárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 217 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Sales de ácido málico

La sal de ácido málico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido málico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido *L*-(-)-málico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido *L*-(-)-málico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido *L*-(-)-málico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,2 equivalentes

molares de ácido *L*-(-)-málico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido málico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido málico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido málico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 10,4 y de aproximadamente 21,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 10,4 y de aproximadamente 21,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 10,4 y de aproximadamente 21,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 5,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 10,4 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 21,0 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 10,4, de aproximadamente 14,3, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 21,0 y de aproximadamente 21,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 10,4, de aproximadamente 14,3, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 21,0 y de aproximadamente 21,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 10,4, de aproximadamente 14,3, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 16,6, de

aproximadamente 18,0, de aproximadamente 21,0 y de aproximadamente 21,2 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 10,4, de aproximadamente 14,3, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,2, de aproximadamente 21,0, de aproximadamente 21,2 y de aproximadamente 25,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 10,4, de aproximadamente 14,3, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,2, de aproximadamente 21,0, de aproximadamente 21,2 y de aproximadamente 25,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 7,9, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 10,4, de aproximadamente 14,3, de aproximadamente 15,8, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,2, de aproximadamente 21,0, de aproximadamente 21,2 y de aproximadamente 25,9 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 13.

En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 71 °C y de aproximadamente 198 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 71 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 198 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 14. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 15.

En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 10,4 y de aproximadamente 21,0 grados 2-theta; y la sal de ácido

málico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 71 °C y de aproximadamente 198 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 10,4 y de aproximadamente 21,0 grados 2-theta; y la sal de ácido málico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 71 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 10,4 y de aproximadamente 21,0 grados 2-theta; y la sal de ácido málico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 198 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido málico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Sales de ácido camforsulfónico

La sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido camforsulfónico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido (1S)-(+)-camforsulfónico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido (1S)-(+)-camforsulfónico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido (1S)-(+)-camforsulfónico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido (1S)-(+)-camforsulfónico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es agua. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9 y de aproximadamente 15,1 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos

de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9 y de aproximadamente 15,1 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9 y de aproximadamente 15,1 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 4,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 5,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 15,1 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 10,9, de aproximadamente 14,4, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,1, de aproximadamente 19,8, de aproximadamente 20,1 y de aproximadamente 25,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 10,9, de aproximadamente 14,4, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,1, de aproximadamente 19,8, de aproximadamente 20,1 y de aproximadamente 25,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 10,9, de aproximadamente 14,4, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,1, de aproximadamente 19,8, de aproximadamente 20,1 y de aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 10,9, de aproximadamente 12,2, de aproximadamente 14,4, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,1, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 19,8, de aproximadamente 20,1, de aproximadamente 20,9 y de aproximadamente 25,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 10,9, de aproximadamente 12,2, de aproximadamente 14,4, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,1, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 19,8, de

aproximadamente 20,1, de aproximadamente 20,9 y de aproximadamente 25,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 9,8, de aproximadamente 10,9, de aproximadamente 12,2, de aproximadamente 14,4, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,1, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 19,8, de aproximadamente 20,1, de aproximadamente 20,9 y de aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 16.

En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 64 °C y de aproximadamente 236 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 64 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 236 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 17. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 18.

En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9 y de aproximadamente 15,1 grados 2-theta; y la sal de ácido camforsulfónico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 64 °C y de aproximadamente 236 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9 y de aproximadamente 15,1 grados 2-theta; y la sal de ácido camforsulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 64 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,9, de aproximadamente 5,9 y de aproximadamente 15,1 grados 2-theta; y la sal de ácido camforsulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 236 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido camforsulfónico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Sales de ácido mandélico

La sal de ácido mandélico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido mandélico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido (S)-(+)-mandélico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido (S)-(+)-mandélico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido (S)-(+)-mandélico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,2 equivalentes molares de ácido (S)-(+)-mandélico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido mandélico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es agua.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,8 y de aproximadamente 6,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,8 y de aproximadamente 6,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,8 y de aproximadamente 6,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 4,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 5,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 5,8 grados 2-

theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 6,9 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,9, de aproximadamente 14,2, de aproximadamente 15,3, de aproximadamente 19,0 y de aproximadamente 19,6 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,9, de aproximadamente 14,2, de aproximadamente 15,3, de aproximadamente 19,0 y de aproximadamente 19,6 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,9, de aproximadamente 14,2, de aproximadamente 15,3, de aproximadamente 19,0 y de aproximadamente 19,6 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,9, de aproximadamente 10,1, de aproximadamente 12,6, de aproximadamente 14,2, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,3, de aproximadamente 17,1, de aproximadamente 18,7, de aproximadamente 19,0 y de aproximadamente 19,6 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,9, de aproximadamente 10,1, de aproximadamente 12,6, de aproximadamente 14,2, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,3, de aproximadamente 17,1, de aproximadamente 18,7, de aproximadamente 19,0 y de aproximadamente 19,6 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,9, de aproximadamente 10,1, de aproximadamente 12,6, de aproximadamente 14,2, de aproximadamente 15,0, de aproximadamente 15,3, de aproximadamente 17,1, de

aproximadamente 18,7, de aproximadamente 19,0 y de aproximadamente 19,6 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 19.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 93 °C y de aproximadamente 217 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 93 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 217 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 20. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 21.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,8 y de aproximadamente 6,9 grados 2-theta; y la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 93 °C y de aproximadamente 217 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,8 y de aproximadamente 6,9 grados 2-theta; y la sal de ácido mandélico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 93 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 4,2, de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,8 y de aproximadamente 6,9 grados 2-theta; y la sal de ácido mandélico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 217 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido mandélico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Sales de ácido cítrico

La sal de ácido cítrico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido cítrico. Por ejemplo, el

Compuesto 1 se puede combinar con ácido cítrico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido cítrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido cítrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido cítrico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es acetona. En algunas modalidades, el disolvente es una combinación de acetona y agua.

La sal de ácido cítrico del Compuesto 1 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 comprende precipitar la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristizador. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es acetona. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es una mezcla de acetona y agua.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6 y de aproximadamente 18,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6 y de aproximadamente 18,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6 y de aproximadamente 18,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 7,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 9,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 13,6 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 18,3 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,5, de

aproximadamente 20,1 y de aproximadamente 20,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,5, de aproximadamente 20,1 y de aproximadamente 20,9 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 19,5, de aproximadamente 20,1 y de aproximadamente 20,9 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 13,9, de aproximadamente 14,9, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 18,8, de aproximadamente 19,5, de aproximadamente 20,1, de aproximadamente 20,9, de aproximadamente 21,6, de aproximadamente 22,4 y de aproximadamente 24,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 13,9, de aproximadamente 14,9, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 18,8, de aproximadamente 19,5, de aproximadamente 20,1, de aproximadamente 20,9, de aproximadamente 21,6, de aproximadamente 22,4 y de aproximadamente 24,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 13,9, de aproximadamente 14,9, de aproximadamente 16,6, de aproximadamente 18,1, de aproximadamente 18,3, de aproximadamente 18,8, de aproximadamente 19,5, de aproximadamente 20,1, de aproximadamente 20,9, de aproximadamente 21,6, de aproximadamente 22,4 y de aproximadamente 24,5 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 22.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 210 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 23. En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 24.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 7,3, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 13,6 y de aproximadamente 18,3 grados 2-theta; y la sal de ácido cítrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 210 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido cítrico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Formas sólidas del Compuesto 2

Sales de ácido fosfórico

La sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido fosfórico. Por ejemplo, el Compuesto 2 se puede combinar con ácido fosfórico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 2 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido fosfórico. En determinadas modalidades, el Compuesto 2 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido fosfórico. En determinadas modalidades, el Compuesto 2 se combina con aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido fosfórico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es acetona.

La sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 comprende precipitar la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es acetona.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 14,5 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 14,5 y de aproximadamente 18,0 grados 2-

theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 14,5 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 6,7 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 10,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 14,5 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 18,0 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 17,4 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 17,4 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 17,4 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 11,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 17,4, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,2, de aproximadamente 20,4 y de aproximadamente 23,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 11,9, de aproximadamente 13,4, de

aproximadamente 14,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 17,4, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,2, de aproximadamente 20,4 y de aproximadamente 23,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 5,9, de aproximadamente 6,3, de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 11,0, de aproximadamente 11,9, de aproximadamente 13,4, de aproximadamente 14,5, de aproximadamente 15,5, de aproximadamente 15,9, de aproximadamente 16,5, de aproximadamente 17,4, de aproximadamente 18,0, de aproximadamente 19,2, de aproximadamente 20,4 y de aproximadamente 23,3 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 25.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 116 °C y de aproximadamente 200 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 116 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 200 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 26. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 27.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 14,5 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta; y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 116 °C y de aproximadamente 200 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 14,5 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta; y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 116 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de

aproximadamente 6,7, de aproximadamente 10,2, de aproximadamente 14,5 y de aproximadamente 18,0 grados 2-theta; y la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 200 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 2 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En determinadas modalidades, la sal es un dihidrato.

Sales de ácido clorhídrico

La sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido clorhídrico. Por ejemplo, el Compuesto 2 se puede combinar con ácido clorhídrico (p. ej., aproximadamente 1,0 equivalente molar o más) en un solvente y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 2 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 2 se combina con aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 2 se combina con aproximadamente 1,05 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En algunas modalidades, el solvente es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente es un solvente de alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente es metanol.

La sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 puede cristalizarse para proporcionar una forma sólida cristalina. En algunas modalidades, la cristalización de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 comprende precipitar la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 a partir de un solvente cristalizador. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un solvente polar. En algunas modalidades, el solvente cristalizador es un alcohol de alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 17,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 17,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 17,3 grados

2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 6,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 6,8 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 11,2 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene un pico XRPD característico a aproximadamente 17,3 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 17,3, de aproximadamente 18,4, de aproximadamente 21,6 y de aproximadamente 22,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 17,3, de aproximadamente 18,4, de aproximadamente 21,6 y de aproximadamente 22,3 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 17,3, de aproximadamente 18,4, de aproximadamente 21,6 y de aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 13,8, de aproximadamente 16,8, de aproximadamente 17,3, de aproximadamente 18,4, de aproximadamente 21,6, de aproximadamente 22,3 y de aproximadamente 24,1 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 13,8, de aproximadamente 16,8, de aproximadamente 17,3, de aproximadamente 18,4, de aproximadamente 21,6, de aproximadamente 22,3 y de aproximadamente 24,1 grados 2-theta. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente

11,2, de aproximadamente 12,5, de aproximadamente 13,6, de aproximadamente 13,8, de aproximadamente 16,8, de aproximadamente 17,3, de aproximadamente 18,4, de aproximadamente 21,6, de aproximadamente 22,3 y de aproximadamente 24,1 grados 2-theta.

En algunas modalidades, la sal clorhídrica del Compuesto 2 tiene un patrón de XRPD con picos característicos, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 28.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 130 °C y de aproximadamente 249 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 130 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 249 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene un termograma de DSC, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 29. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene un termograma de TGA, tal como se muestra sustancialmente en la Figura 30.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 17,3 grados 2-theta; y la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 130 °C y de aproximadamente 249 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 17,3 grados 2-theta; y la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 130 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 11,2 y de aproximadamente 17,3 grados 2-theta; y la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 249 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 2 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina.

Métodos de uso

Los estudios han establecido que HPK1 es un regulador negativo de la activación de linfocitos T y linfocitos B (Hu, M.C., et al., *Genes Dev*, 1996. 10(18): págs. 2251-64; Kiefer, F., et al., *EMBO J*, 1996. 15(24): p. 7013-25). Los linfocitos T de ratón deficientes en HPK1 mostraron una activación drásticamente mayor de señalización próxima a TCR, mejor producción de IL-2 e hiperproliferación *in vitro* tras la estimulación anti-CD3 (Shui, J.W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8(1): p. 84-91). De manera similar a los linfocitos T, los linfocitos B con inactivación HPK1 produjeron niveles mucho mayores de isoformas IgM e IgG luego de la inmunización con KLH y mostraron hiperproliferación potencialmente como resultado de señalización de BCR mejorada. Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): p. 11037-48. Mecánicamente, durante la señalización de TCR o BCR, la HPK1 se activa mediante LCK/ZAP70 (linfocitos T) o SYK/LYN (linfocitos B) fosforilación mediada por Tyr379 y su unión posterior a la proteína adaptadora SLP-76 (linfocitos T) o BLNK (linfocitos B) (Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): p. 11037-48). La HPK1 activada fosforila SLP-76 en Ser376 o BLNK en Thr152, lo cual conduce al reclutamiento de la molécula de señalización 14-3-3 y degradación mediada por ubiquitinación definitiva de SLP-76 o BLNK (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12(4): p. 399-408; Di Bartolo, V., et al., *J Exp Med*, 2007. 204(3): págs. 681-91). Como SLP-76 y BLNK son fundamentales para la activación de señalización mediada por TCR/BCR (p. ej., ERK, fosfolipasa Cy1 , flujo de calcio y activación de NFAT), la regulación por disminución mediada por HPK1 de estas proteínas adaptadoras proporciona un mecanismo de retroalimentación negativo para atenuar la intensidad de señalización durante la activación de linfocitos T o linfocitos B (Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287(14): págs. 11037-48).

Las células dendríticas derivadas de la médula ósea (BDMC, por su sigla en inglés) de los ratones con inactivación de HPK1, mostraron mayor expresión de moléculas coestimuladoras (p. ej., CD80/CD86) y mejor producción de citocinas proinflamatorias (IL-12, $\text{TNF-}\alpha$ etc.) y demostraron una capacidad superior para estimular la proliferación de linfocitos T *in vitro* e *in vivo*, en comparación con CD de tipo salvaje (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182(10): págs. 6187-94). Estos datos sugieren que la HPK1 es también un regulador negativo importante de activación de células dendríticas (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182(10): págs. 6187-94). No obstante, aún no se han dilucidado los mecanismos de señalización que subyacen a la regulación negativa de la activación de CD mediada por HPK-1.

Por el contrario, la HPK1 parece ser un regulador positivo de las funciones de supresión de linfocitos T reguladores (Treg) (Sawasdikosol, S. et al., *The journal of immunology*, 2012. 188(suplemento 1): p. 163). Los Tregs Foxp3+ de ratones con deficiencia de HPK1

no lograron la supresión de la proliferación de linfocitos T efectores inducida por TCR y, de forma paradójica, adquirieron la capacidad de producir IL-2 tras el contacto con TCR (Sawasdikosol, S. et al., *The Journal of Immunology*, 2012. 188(suplemento 1): p. 163). Estos datos sugieren que la HPK1 es un importante regulador de las funciones de Treg y la autotolerancia periférica.

La HPK1 también ha estado implicada en la inhibición de la activación de linfocitos T CD4+ mediada por PGE2 (Ikegami, R., et al., *J Immunol*, 2001. 166(7): págs. 4689-96). Los estudios publicados en US 2007/0087988 indicaron que la actividad de la cinasa HPK1 aumentó por exposición a concentraciones fisiológicas de PGE2 en linfocitos T CD4+ y este efecto fue mediado por activación PKA inducida por PEG2. La proliferación de linfocitos T deficientes en HPK1 fue resistente a los efectos supresores de PGE2 (véase US 2007/0087988). Por lo tanto, la activación de HPK1 mediada por PGE2 puede representar una vía de regulación novedosa para modular la respuesta inmunitaria.

La presente descripción proporciona métodos para modular (p. ej., inhibir) la actividad de la HPK1 poniendo en contacto la HPK1 con un compuesto de la invención o una forma sólida o sal de este. En algunas modalidades, el contacto puede realizarse mediante administración a un paciente de un compuesto proporcionado en la presente o de una forma sólida o sal de este. En determinadas modalidades, los compuestos de la presente descripción o una forma sólida o sales de estos, son útiles para administración terapéutica para mejorar, estimular y/o aumentar la inmunidad en el cáncer. Por ejemplo, un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociados con la inhibición de la interacción de HPK1 puede incluir administrarle a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se proporciona en la presente o una forma sólida o sal de este. Los compuestos de la presente descripción o una forma sólida o sal de estos, pueden usarse solos, en combinación con otros agentes o terapias, o como un adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, incluidos los cánceres. Para los usos descritos en la presente, puede utilizarse cualquiera de los compuestos de la descripción o una forma sólida o sal de estos, incluidas cualquiera de sus modalidades de la presente.

Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción o formas sólidas o sales de estos, incluyen, de manera no taxativa, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de vías respiratorias altas o de vías digestivas altas, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, rectal cáncer, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, cáncer endometrial, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva,

enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkiniano, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS, por su sigla en inglés), linfoma primario del CNS, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el amianto, y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas modalidades, los cánceres tratables con compuestos de la presente descripción o formas sólidas o sales de estos, incluyen melanoma (p. ej., melanoma maligno metastásico), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células claras), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de colon y cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico). De manera adicional, la descripción incluye neoplasias malignas resistentes o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse mediante el uso de los compuestos de la descripción o formas sólidas o sales de estos.

En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, incluyen, de manera no taxativa, tumores sólidos (p. ej., cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (p. ej., linfoma, leucemia como leucemia linfoblástica aguda (ALL, por su sigla en inglés), leucemia mielógena aguda (AML, por su sigla en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por su sigla en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por su sigla en inglés), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkiniano (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente descripción o formas sólidas o sales de estos, incluyen, de manera no taxativa, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres

gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL, por su sigla en inglés), leucemia mielógena aguda (AML, por su sigla en inglés), leucemia promielocítica aguda (APL, por su sigla en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por su sigla en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por su sigla en inglés), linfoma de linfocitos B grandes difusos (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkiniano (lo que incluye LNH reincidente o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis primaria (PMF, por su sigla en inglés), policitemia vera (PV, por su sigla en inglés), trombocitosis esencial (ET, por su sigla en inglés)), síndrome mielodisplásico (SMD, por su sigla en inglés), linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (T-ALL, por su sigla en inglés), mieloma múltiple, linfoma cutáneo de linfocitos T, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico y linfoma de Burkitt. Los ejemplos de sarcomas incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), de cuello de útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y de trompas de Falopio (carcinoma).

Los ejemplos de cánceres de piel incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas modalidades, las enfermedades y las indicaciones que se pueden tratar utilizando los compuestos de la presente descripción incluyen, de manera no taxativa, enfermedad de célula falciforme (p. ej., anemia falciforme), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

Ejemplos de cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas incluyen, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, osteosarcoma, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cáncer nasal y paranasal, cáncer de tiroides y paratiroides.

En algunas modalidades, los inhibidores de HPK1 pueden utilizarse para tratar tumores que producen PGE2 (p. ej., tumores con sobreexpresión de Cox-2) y/o adenosina (tumores con sobreexpresión de CD73 y CD39). Se ha detectado sobreexpresión de Cox-2 en diversos tumores, como cáncer colorrectal, de mama, pancreático y de pulmón, en los que tiene correlación con un pronóstico negativo. La sobreexpresión de COX-2 se ha indicado en modelos de cáncer hematológico como RAJI (linfoma de Burkitt) y U937 (leucemia promonocítica aguda), así como en los blastocitos del paciente. CD73 se regula en aumento en diversos carcinomas humanos, incluidos los de colon, pulmón, páncreas y ovario. Cabe señalar que los mayores niveles de expresión de CD73 se encuentran asociados con la neovascularización, capacidad de invasión y metástasis tumoral, así como con una menor supervivencia para el paciente en el cáncer de mama. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “poner en contacto” hace referencia a acercar los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*, de modo tal que se encuentren suficientemente cerca como para interactuar.

Las expresiones “individuo” o “paciente”, usados de manera intercambiable, hacen referencia a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal que está siendo tratada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

Tal como se usa en la presente, la expresión “que trata” o “tratamiento” hace referencia a uno o más de (1) inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, una afección o un trastorno en un individuo que padezca o presente la patología o sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padezca o presente la patología o sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención, o formas sólidas o sales de estos, son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente, p. ej., prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no padece ni presente la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias de combinación

I. Terapias de punto de control inmunológico

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente, o las formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario para el tratamiento del cáncer, tal como se describe en la presente. Los compuestos de la presente descripción, o las formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario. Los ejemplos de inhibidores de punto de control inmunológico incluyen inhibidores contra las moléculas de punto de control del sistema inmunitario, como CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula de punto de control del sistema inmunitario es una molécula de punto de control estimulador seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula del punto de control del sistema inmunitario es una molécula inhibidora del punto de control que se selecciona de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos de la descripción proporcionados en la presente, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas modalidades, los compuestos que se proporcionan en la presente, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de control inmunológico, p. ej., OX40, CD27, GITR y CD137 (también conocido como 4-1BB).

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, mgA012, PDR001, AB122 o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo

monoclonal anti-PD-1 es mgA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es SHR-1210. Otros agentes contra el cáncer incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (p. ej., urelumab, utomilumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-L1, p. ej., 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 una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, p. ej., un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, p. ej., un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884 o CP-675.206.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de CSF1R, p. ej., un anticuerpo anti-CSF1R. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CSF1R es IMC-CS4 o RG7155.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de LAG3, p. ej., un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781 o INCAGN2385.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control del sistema inmunitario es un inhibidor de TIM3, p. ej., un anticuerpo anti-TIM3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de GITR, p. ej., un anticuerpo anti-GITR. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 o MEDI1873.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un agonista de OX40, p. ej., un anticuerpo agonista de OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es INCAGN01949, MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 o BMS-986178. En algunas modalidades, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de CD20, p. ej., un anticuerpo anti-CD20. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

Los compuestos de la presente descripción, o las formas sólidas o sales de estos, se pueden utilizar en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios de los anticuerpos biespecíficos selecciona el receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF β .

En algunas modalidades, los compuestos de la descripción o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas modalidades, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196. Un ejemplo de un inhibidor de arginasa es CB-1158.

Como se indica en todo el documento, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales pueden combinarse con el compuesto de la presente en una forma de dosificación única o continua, o pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, como formas de dosificación separadas.

II. Terapias contra el cáncer

El desarrollo y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, resulta útil combinar distintos inhibidores de enzimas/proteínas/receptores que presentan diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan, para el tratamiento de dichas afecciones. Los ejemplos de agentes que pueden combinarse con compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT, inhibidores de la vía de catenina beta, inhibidores de la vía notch, inhibidores de la vía hedgehog, inhibidores de cinasas Pim e inhibidores de las chaperonas de proteínas y evolución del ciclo celular. El direccionamiento de más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que se produzca una resistencia al fármaco en una población celular y/o de reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden usarse en combinación con uno u otros inhibidores de enzimas/proteínas/receptores para el tratamiento de enfermedades, tales como el cáncer. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, tales como cánceres de la sangre. Por

ejemplo, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-kinase, phosphorylase kinase, 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 and B-Raf. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento del cáncer. Los ejemplos no taxativos de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, para el tratamiento del cáncer incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, p. ej., AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 y INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, p. ej., ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (p. ej., epacadostat y NLG919), un inhibidor de LSD1 (p. ej., GSK2979552, INCB59872 y INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (p. ej., INCB50797 y INCB50465), un inhibidor de PI3K-gamma, como un inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de CSF1R (p. ej., PLX3397 y LY3022855), tirosina cinasas del receptor TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucinas, inhibidores de miembros de la familia bromo y extraterminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET, como OTX015, CPI-0610, INCB54329 y INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de estos. Inhibidores de HDAC, como panobinostat y vorinostat. Inhibidores de c-Met, como onartumzumab, tivantinib e INC-280. Inhibidores de BTK, como ibrutinib. Inhibidores de mTOR, como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus. Inhibidores de Raf, como vemurafenib y dabrafenib. Inhibidores de MEK, como trametinib, selumetinib y GDC-0973. También se pueden combinar inhibidores de Hsp90 (p. ej., tanespimycin), cinasas dependientes de ciclina (p. ej., palbociclib), PARP (p. ej., olaparib) y cinasas Pim (LGH447, INCB053914 y SGI-1776) con los compuestos de la presente descripción.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. En algunas modalidades, el agente es un agente alquilante, un inhibidor de proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen bendamustina, mostazas de nitrógeno, derivados de

etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triacenos, mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida. En algunas modalidades, el inhibidor de proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticosteroide es dexametasona (DEX, por su sigla en inglés). En algunas modalidades, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN, por su sigla en inglés) o pomalidomida (POM, por su sigla en inglés).

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse además en combinación con otros métodos para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, mediante quimioterapia, terapia de radiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen el tratamiento con citocinas (p. ej., interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia con CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia adoptiva de linfocitos T, tratamiento con linfocitos T CAR (receptor de antígeno quimérico) como potenciador de la activación de linfocitos T, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluidos talidomida o el inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos anticancerosos, tales como un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, abiraterona, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamina, amsacrina, anastrozol, aphidicolon, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bicalutamida, bleomicina, bortezombi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfan intravenoso, busulfan oral, calusterona, camptosar, capecitabina, carboplatino, carmustina, cediranib, cetuximab, clorambucilp, cisplatino, cladribina, clofarabina, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dacomitinib, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin, denileukin diftotox, deoxicoformicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, droloxafina, propionato de drostanolona, eculizumab, enzalutamida, epidofilotoxina, epirubicina, epotilonas, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrilina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, idelalisib, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecanp, lapatinib ditosilato, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenilpropionato de nandrolona, navelbeno,

necitumumab, nelarabina, neratinib, nilotinib, nilutamid, nofetumomab, oserelina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pilaralisib, pipobroman, plicamicina, ponatinib, porfimer, prednisona, procarbazona, quinacrina, ranibizumab, rasburicasa, regorafenib, reloxafina, revlimid, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifén, tegafur, temozolomida, tenipósido, testolactona talidomida tioguanina tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, triptorelin, mostaza de uracilo, valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otros agentes anticancerosos incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptina), anticuerpos para moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4 (p. ej., ipilimumab o tremelimumab), 4-1BB, anticuerpos para el PD-1 y PD-L1 o anticuerpos para citocinas (IL-10, TGF- β , etc.). Los ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con compuestos de la presente descripción para el tratamiento de cánceres o infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasíticas incluyen, de manera no taxativa, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

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

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

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse adicionalmente en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos. Los esteroides incluyen, de modo no taxativo, 17 alfa-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianisena, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida y medroxiprogesteronaacetato.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, también pueden utilizarse en combinación con lonafarnib (SCH6636), tipifarnib (R115777), L778123, BMS 214662, tezacitabina (MDL 101731), Sml1, triapina, didox, trimidox y amidox.

Los compuestos de la descripción, o las sales o formas sólidas de estos, se pueden combinar con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidrato), células, y células transfectadas con genes que codifican citocinas que estimulan el sistema inmunitario. Los ejemplos no taxativos de vacunas contra tumores que se pueden utilizar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tal como péptidos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa o células tumorales transfectadas para expresar la citosina GM-CSF.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, se pueden utilizar en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas contra tumores incluyen las proteínas de virus involucrados en cánceres humanos, tales como los virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés), los virus de la hepatitis (HBV y HCV, por sus siglas en inglés) y el virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi (KHSV, por su sigla en inglés). En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con antígenos específicos del tumor, tales como las proteínas de choque térmico aisladas del tejido tumoral en sí mismo. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, se pueden combinar con la inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse junto con péptidos macrocíclicos biespecíficos que seleccionan células efectoras que expresan el receptor alfa de Fe o gamma de Fe para células tumorales. Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmunitaria del hospedador.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden utilizarse en combinación con un trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso junto con los compuestos de la presente descripción pueden comprender inhibidores de la transcripción inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI, por su sigla en inglés), inhibidores de la transcripción inversa no de nucleósidos (NNRTI, por su sigla en inglés), inhibidores de proteasa y otros agentes antivirales.

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emitricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citidena), DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano) y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados comunes incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa comunes adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto Yisum núm. 11607.

Cuando se le administra más de un agente farmacéutico a un paciente, estos pueden administrarse de manera simultánea, por separado, en secuencia o en combinación (p. ej., para más de dos agentes).

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción, o las formas sólidas o sales de estos, se pueden utilizar en combinación con INCB086550.

Formulación, formas de dosificación y administración

Cuando se utilizan como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente descripción proporciona una composición que comprende los compuestos de la presente descripción o formas sólidas o sales de estos, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar a través de diversas vías, dependiendo de si se indica un tratamiento local o sistémico y del área que se tratará. La administración puede ser tópica (incluidas transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas de la mucosa, incluidas la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluido mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una única dosis en bolo o puede ser, p. ej., mediante una 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. Pueden ser necesarios o deseables los portadores farmacéuticos convencionales, las bases acuosas, en polvo o en aceite, los espesantes y similares.

Esta invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, los compuestos de la presente descripción o formas sólidas o sales de estos, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al realizar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se incluye dentro de este portador, p. ej., en forma de cápsula, sachet, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, cápsulas amiláceas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, p. ej., hasta el 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, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej., aproximadamente 40 mesh.

Los compuestos de la presente descripción, o formas sólidas o sales de estos, se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos, tal como molienda húmeda, para obtener un tamaño de partícula adecuado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante de procesos conocidos en la técnica, p. ej., véase WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes,

agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes como benzoatos de metil- y propilhidroxi, agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de manera de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo luego de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silificada (SMCC, por su sigla en inglés) y al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina silificada comprende aproximadamente 98 % de celulosa microcristalina y aproximadamente 2 % de dióxido de silicona p/p.

En algunas modalidades, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende un compuesto de la presente descripción, o una forma sólida o sal de este, y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y óxido de polietileno. En algunas modalidades, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicona. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas modalidades, el monohidrato de lactosa es Fast-flo 316™. En algunas modalidades, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (p. ej., Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (p. ej., Methocel K00LV™). En algunas modalidades, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (p. ej., Polyox WSR 1105™).

En algunas modalidades, se utiliza un proceso de granulación húmedo para producir la composición. En algunas modalidades, se utiliza un proceso de granulación seco para producir la composición.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosificación contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 1 000 mg (1 g), más comúnmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosificación contiene aproximadamente 10 mg del

ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosis contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosis contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. La expresión “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y son sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (p. ej., al menos de grado Alimentario Nacional, en general al menos de grado analítico, y más típicamente al menos de grado farmacéutico). En particular para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferentemente de acuerdo con los estándares de las Buenas Prácticas de Fabricación definidas en las normas aplicables de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o en cumplimiento absoluto de todas las normas de buenas prácticas de fabricación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio espectro de dosis y se administra por lo general en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado usualmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluso la afección que se tratará, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una forma sólida o sal de este, puede variar, p. ej., en función del uso particular para el cual se realice el tratamiento, la forma de administración del compuesto, el estado de salud y estado general del paciente y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la descripción en una composición farmacéutica puede variar en función de diversos factores que incluyen la dosificación, las características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención o una sal o forma sólida a de estos, pueden proporcionarse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos van de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 µg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis probablemente dependa

de variables como el tipo y el grado de avance de la enfermedad o trastorno, del 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 pueden extrapolarse de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulaciones como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa de manera uniforme a través de la composición, de manera tal que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego, esta preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o las píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o estar compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que logra la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o esté controlado en la liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para dichos recubrimientos o capas gastrorresistentes, y dichos materiales incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes

farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran a través de la vía respiratoria nasal u oral para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede unir a una mascarilla, cámara o respirador artificial positivo 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.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas modalidades, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados, p. ej., de parafina líquida, alquil éter de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones de portadores de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes diferentes, por ejemplo, glicerínmonostearato, PEG-glicerínmonostearato y alcohol cetoestearílico. Los geles se pueden formular mediante el uso de alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes, p. ej., glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos, p. ej., de 100 g que opcionalmente están asociados con las instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, p. ej., psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada al paciente variará dependiendo de qué se está administrando, el propósito de la administración, por ejemplo, profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padezca una enfermedad 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 afección que se trata, así como del juicio del médico responsable, en función de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden encontrarse en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden empaquetarse para su uso tal como se

encuentran o liofilizarse, en las que la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril previo a la administración. El pH de las preparaciones del compuesto en general estará entre 3 y 11, más preferentemente, de 5 a 9 y más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una forma sólida o sal de este, puede variar, p. ej., en función del uso particular para el cual se realice el tratamiento, la forma de administración del compuesto, el estado de salud y estado general del paciente y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la invención, o una forma sólida o sal de este en una composición farmacéutica, puede variar en función de una cantidad de factores, que incluyen la dosis, las características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o formas sólidas o sales de estos, pueden proporcionarse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis va de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o 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 pueden extrapolarse de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

EJEMPLOS

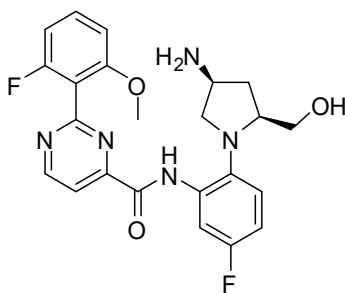
Métodos experimentales

En los ejemplos que figuran a continuación, se llevó a cabo el análisis de Difracción de rayos X de muestras en polvo en un instrumento Difractómetro de rayos X (XRPD, por su sigla en inglés) Bruker D8 Advance ECO de muestras en polvo. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) Radiación de rayos X de cobre a 1,5418 Å y detector de LYNXEYETM; (2) energía de rayos X a 40 kV, 25 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medida generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; Ángulo de detención 30 grados; Toma de muestras 0,015 grados y Velocidad de barrido 2 grados/min.

Se llevó a cabo la Calorimetría diferencial de barrido (DSC, por su sigla en inglés) en una Calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Discovery DSC2500, con muestreador automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 20-300 °C a 10 °C/min; bandeja y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

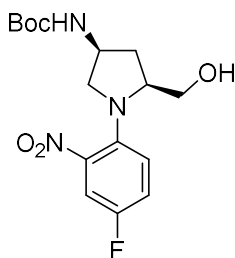
Se llevó a cabo el Análisis termogravimétrico (TGA, por su sigla en inglés) en un analizador termogravimétrico de TA Instrument, Discovery TGA5500, con muestreador automático. Las condiciones experimentales generales del TGA fueron: aumento de 25 °C to 300 °C a los 10 °C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 25 mL/min; soporte de muestra de platino.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto 1



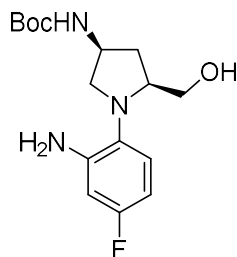
Compuesto 1

Etapas 1. Carbamato de *terc*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-3-il)



Se trató una solución de 1,4-difluoro-2-nitrobenzoceno (68,2 µL, 0,629 mmol) y carbamato de *terc*-butilo ((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (136 mg, 0,629 mmol) en DMSO (2,5 mL) con trietilamina (131 µL, 0,943 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 h. Tras el enfriamiento hasta t.a., la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y se evaporó el solvente al vacío. El producto bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₁₂H₁₅FN₃O₄ (M+H-C₄H₈)⁺: m/z = 300,1; Encontrado 300,1.

*Etapas 2. Carbamato de *tert*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-3-il)*



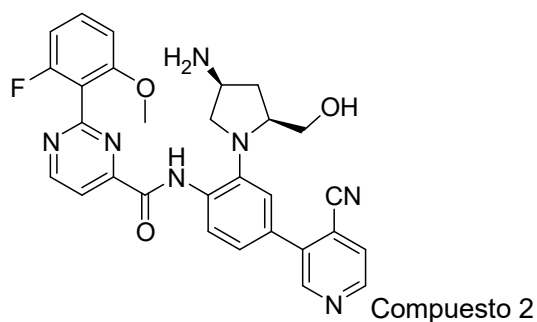
Se agitó una mezcla de carbamato de *tert*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (100 mg, 0,281 mmol), hierro (79 mg, 1,407 mmol) y cloruro de amonio (90 mg, 1,7 mmol) en THF (2 mL), agua (2 mL) y metanol (2 mL) a 60 °C durante 3 h. Tras el enfriamiento hasta t.a., la mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio y los solventes se evaporaron al vacío. El producto bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₁₆H₂₅FN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 326,2; Encontrado: 326,2.

*Etapas 3. N-(2-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-5-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 1)*

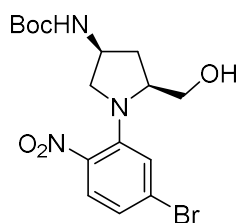
Se agregó HATU (175 mg, 0,461 mmol) a una solución de carbamato de *tert*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (100 mg, 0,307 mmol), ácido carboxílico 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4- (el producto del ejemplo 1, etapa 1, 76 mg, 0,307 mmol) y DIPEA (107 µL, 0,615 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, luego se agregó agua y se recogió el producto precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido se disolvió en TFA y la solución resultante se agitó a t.a. durante 10 min. La solución luego se diluyó con acetonitrilo y se purificó con prep-LCMS. LCMS calculado para C₂₃H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; Encontrado: 456,3. Prep-LCMS (columna XBridge C18, elución con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1 %, a una velocidad de flujo de 60 mL/min). Base libre: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 – 9,18 (m, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 1H), 8,18 – 8,14 (m, 1H), 7,60 – 7,49 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 2H), 3,78 – 3,71 (s, 3H), 3,38 – 3,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,23 – 3,17 (m, 1H), 3,17 – 3,10 (dd, *J* = 11,1; 6,1 Hz, 1H), 2,95 – 2,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (dt, *J* = 14,1; 8,0 Hz, 1H), 1,25 – 1,12 (m, 1H) ppm. Prep-LCMS (columna XBridge C18, elución con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %, a una velocidad de flujo de 60 mL/min). Sal de TFA: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 – 10,58 (s, 1H), 9,32 – 9,20 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H),

8,24 – 8,08 (m, 2H), 7,93 – 7,77 (br, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,62 – 7,53 (td, $J = 8,4$; 6,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (dd, $J = 8,8$; 5,7 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 7,02 – 6,93 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,82 – 3,73 (s, 3H), 3,75 – 3,67 (m, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 4H), 2,44 – 2,35 (ddd, $J = 13,6$; 9,1; 7,2 Hz, 1H), 1,81 – 1,71 (dt, $J = 13,5$; 4,3 Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 2

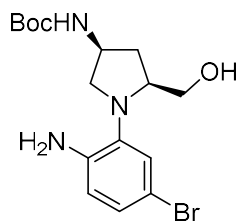


Etapa 1. Carbamato de terc-butilo ((3S,5S)-1-(5-bromo-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-3-il)



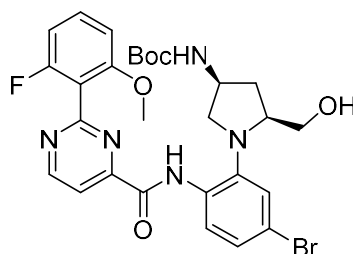
Se trató una solución de carbamato de *terc*-butilo 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (532 mg, 2,42 mmol) y ((3S,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (523 mg, 2,42 mmol) en DMSO (8 mL) con trietilamina (506 μ L, 3,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Tras el enfriamiento hasta t.a., se agregó agua y se recogió el producto precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Esto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z = 360,0/362,0$; Encontrado: 360,0/362,0.

Etapa 2. Carbamato de terc-butilo ((3S,5S)-1-(2-amino-5-bromofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-3-il)



Se agitó una mezcla de carbamato de *terc*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(5-bromo-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (1 g, 2,45 mmol), hierro (684 mg, 12,25 mmol) y cloruro de amonio (786 mg, 14,70 mmol) en THF (5 mL), agua (5 mL) y metanol (5 mL) a 60 °C durante 3 h. Tras el enfriamiento hasta t.a., se filtró a través de un tapón de Celite y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio y los solventes se evaporaron al vacío. El producto bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₁₆H₂₅BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 386,1; 388,1; Encontrado: 386,1-388,1.

Etapa 3. Carbamato de terc-butilo ((3S,5S)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)



Se agregó HATU (1196 mg, 3,15 mmol) a una solución de carbamato de *terc*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(2-amino-5-bromofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (810 mg, 2,097 mmol), ácido carboxílico-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4 (el producto del ejemplo 1, etapa 1, 520 mg, 2,097 mmol) y DIPEA (732 µL, 4,19 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, luego se agregó agua y se recogió el producto precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₂₈H₃₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 616,2/618,2; Encontrado: 616,2-618,2.

Etapa 4. N-(2-((2S,4S)-4-Amino-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-4-(4-cianopiridin-3-il)fenil)-2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto 2)

Se combinaron una mezcla de carbamato de *terc*-butilo ((3*S*,5*S*)-1-(5-bromo-2-(2-(2-fluoro-6-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamido)fenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il) (10 mg, 0,016 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isonicotinonitrilo (9,8 mg, 0,043 mmol), Xphos Pd G2 (1,3 mg, 1,6 µmol) y fosfato de potasio tribásico (6,7 mg, 0,032 mmol) con 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) y se evacuó el matraz de reacción, se volvió a llenar con nitrógeno y luego se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a., se evaporaron los solventes al vacío y se agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min, luego se diluyó con CH₃CN

y agua y se purificó con prep-LCMS. LCMS calculado para $C_{29}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 540,2; Encontrado: 540,1. Prep-LCMS (columna XBridge C18, elución con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,1 %, a una velocidad de flujo de 60 mL/min). Base libre: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,33 – 9,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,98 – 8,93 (s, 1H), 8,84 – 8,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 – 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 – 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (td, J = 8,4; 6,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (dd, J = 8,3; 2,1 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 – 3,73 (s, 3H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 3,39 – 3,29 (m, 3H), 3,28 – 3,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,06 – 2,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,31 – 2,18 (dt, J = 12,6; 7,5 Hz, 1H), 1,40 – 1,29 (dt, J = 12,7; 6,2 Hz, 1H) ppm. Prep-LCMS (columna XBridge C18, elución con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %, a una velocidad de flujo de 60 mL/min). Sal de TFA: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,66 – 10,59 (s, 1H), 9,31 – 9,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,03 – 8,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,88 – 8,78 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 – 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 – 8,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 – 7,95 (dd, J = 5,1; 0,8 Hz, 1H), 7,92 – 7,82 (br, J = 5,5 Hz, 2H), 7,73 – 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (td, J = 8,5; 6,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (dd, J = 8,4; 2,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,81 – 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 3,42 – 3,21 (m, 4H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (dt, J = 13,2; 5,3 Hz, 1H) ppm.

Ejemplo 3: Síntesis de la Forma cristalina I del Compuesto 1

La Forma I del Compuesto 1 se obtuvo agitando 52,63 mg de la base libre amorfa en 1 mL de alcohol isopropílico (IPA, por su sigla en inglés) en un frasco de vidrio transparente de 4 mL a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos cristalinos se recogieron mediante filtración y se secaron al aire.

La Forma I se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la Forma I se muestra en la Figura y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de los picos de XRPD para la Forma I de base libre

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,7	100
9,1	2,1
9,9	19,9
10,4	5,0
10,9	2,6
13,4	19,7
14,1	14,2

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
14,6	12,4
15,5	23,1
15,9	2,4
16,2	5,5
16,5	8,0
16,9	4,4
17,5	6,3
18,3	20,5
19,2	7,2
19,9	31,5
20,4	36,8
20,9	13,8
21,0	14,3
21,5	3,0
21,9	9,6
22,2	11,3
22,8	13,3
23,5	9,7
24,4	10,2
25,1	3,5
26,0	2,5
25,5	27,2
26,0	2,9
26,2	4,5
26,6	5,5
27,4	18,8
28,1	3,5
28,6	4,8
29,5	3,8

El análisis de DSC de la Forma I de base libre reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 57,3 °C y una máxima a 86,2 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 182,8 °C y una máxima a 183,4 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 2.

El análisis de TGA de la Forma I de base libre reveló una pérdida de peso del 10,4 % por debajo de 100 °C y una pérdida de peso significativa superior a 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 3.

Ejemplo 4: Preparación y caracterización de la sal de fosfato del Compuesto 1

Se añadieron 104,5 mg del Compuesto 1 en 1 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución/suspensión se le añadieron 60,2 µL de ácido fosfórico acuoso 4M (1,05 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó a seco a temperatura ambiente. El sólido resultante se trató con 1 mL de agua y se agitó durante 2

horas a temperatura ambiente. La sal de fosfato sólida se recogió mediante filtración y se secó al aire. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido fosfórico era de 1,05 por análisis de RMN.

La sal de fosfato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de fosfato se muestra en la Figura 4 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos de los picos de XRPD para la sal de fosfato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,3	63,3
6,4	100
7,0	65,3
8,9	22,2
10,7	2,3
11,2	47,8
11,4	5,4
12,5	60,8
12,8	10,0
14,1	19,1
14,4	13,1
15,4	8,0
15,8	33,0
16,8	10,8
17,0	33,5
17,2	1,5
18,0	37,1
18,8	11,8
19,2	8,3
19,4	17,3
19,9	64,7
20,3	17,6
20,7	4,8
20,9	1,1
21,2	21,8
21,6	21,6
21,9	7,3
22,1	4,8
22,6	32,4
22,9	90,0
23,1	13,6
23,4	6,4
23,7	3,1
23,9	1,9
24,5	48,3
25,2	55,7
26,2	15,0
26,6	22,1
27,0	19,4

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
27,5	13,5
28,2	2,3
28,4	15,5
28,9	6,1
29,1	2,1
29,5	3,0

El análisis de DSC de la sal de fosfato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 56,6 °C y una máxima a 92,5 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 220,3 °C y una máxima a 228,9 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 5.

El análisis de TGA de la sal de fosfato reveló una pérdida de peso del 18,7 % por debajo de 100 °C y una pérdida de peso significativa superior a 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 6.

Ejemplo 5. Preparación y caracterización de la sal de clorhidrato del Compuesto 1

Se combinaron 112,4 mg del Compuesto 1 en 1 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución/suspensión se le añadieron 86,4 µL de HCl acuoso 3M (1,05 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó a seco a temperatura ambiente. El sólido resultante se trató con 1 mL de agua y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La sal de clorhidrato sólida se recogió mediante filtración y se secó al aire.

La sal de clorhidrato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de clorhidrato se muestra en la Figura 7 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos de los picos de XRPD para la sal de clorhidrato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,5	73
6,0	5,0
6,7	100
9,1	25,3
9,7	6,1
10,6	12,1
11,0	15,0
11,5	0,6
12,1	1,8
12,7	13,8
12,9	3,6
13,5	18,5

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
13,9	7,1
14,4	1,0
14,8	2,4
15,5	30,6
16,5	14,0
17,1	22,7
17,2	7,9
18,2	17,2
18,5	1,3
19,2	10,7
19,5	3,6
20,0	4,1
20,3	3,6
20,9	8,1
21,2	15,4
21,4	11,1
21,8	5,1
22,2	3,1
22,5	3,0
22,7	20,8
23,2	21,8
23,4	36,3
23,8	4,9
24,2	1,6
24,6	6,8
25,3	11,3
26,0	7,8
26,8	5,3
27,4	4,3
28,2	6,4
28,6	3,8
28,9	4,9
29,3	4,8

El análisis de DSC de la sal de clorhidrato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 106,3 °C y una máxima a 107,2 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 230,9 °C y una máxima a 232,7 °C. Un pico exotérmico también se observó a aproximadamente 160-175 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 8.

El análisis de TGA de la sal de clorhidrato reveló una pérdida de peso del 11,2 % por debajo de 125 °C y una pérdida de peso significativa superior a 225 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 9.

Ejemplo 6: Preparación y caracterización de la sal de *L*-tartrato del Compuesto 1

Se combinaron 98,9 mg del Compuesto 1 con 2 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución/suspensión se le añadieron 37,53 mg de ácido *L*-tartárico (1,15 eq) y se mezcló bien. Los sólidos se precipitaron rápidamente. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La sal sólida de *L*-tartrato se recogió mediante filtración y se secó al aire. El sólido seco se trató con 2 mL de agua en un frasco de vidrio transparente de 4 mL y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido recristalizado de la sal de *L*-tartrato se recogió por filtración y se secó a 30 °C al vacío durante la noche. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido *L*-tartárico era de 1,0 por análisis de RMN.

La sal de *L*-tartrato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de *L*-tartrato se muestra en la Figura 10 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de los picos de XRPD para la sal de *L*-tartrato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,9	29,1
7,5	10,9
7,9	31,7
9,0	5,7
9,8	100
10,0	12,0
10,5	18,2
12,4	4,4
13,0	3,4
13,7	26,4
14,4	6,3
14,7	23,3
15,1	4,7
15,4	2,7
15,9	72,1
16,0	63,5
16,5	6,1
16,9	71,6
17,5	7,3
18,1	30,1
18,3	5,4
18,8	10,7
19,6	71,2
20,2	6,1
20,8	24,8
21,2	19,3
22,4	7,5
23,0	60,2
23,4	7,7

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
24,0	13,0
24,7	23,3
24,8	13,9
25,2	10,6
25,9	23,8
26,3	8,0
26,9	8,0
27,7	4,8
28,2	3,1
28,7	9,9
29,1	1,8
29,6	5,7

El análisis de DSC de la sal de *L*-tartrato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 76,4 °C y una máxima a 101,5 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 213,9 °C y una máxima a 216,6 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 11.

El análisis de TGA de la sal de *L*-tartrato reveló una pérdida de peso del 6,3 % por debajo de 100 °C y una pérdida de peso significativa superior a 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 12.

Ejemplo 7: Preparación y caracterización de la sal de malato del Compuesto 1

Se combinaron 64,4 mg del Compuesto 1 con 1 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución/suspensión se le añadieron 23,0 mg de ácido (-)-*L*-málico (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución resultante se evaporó a seco a temperatura ambiente. El sólido resultante se trató con 1 mL de metanol y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La sal de malato sólida se recogió mediante filtración y se secó al aire. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido málico era de 1,0 por análisis de RMN.

La sal de malato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de malato se muestra en la Figura 13 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos de los picos de XRPD para la sal de malato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
5,2	54,6
7,9	17,8
8,2	6,9

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
9,3	0,6
10,4	100
11,3	8,0
12,5	5,5
12,8	7,3
13,4	6,7
14,3	15,7
14,7	5,6
15,8	40,3
16,6	47,6
17,3	3,2
18,0	43,8
18,3	8,1
19,2	14,5
20,4	5,5
21,0	80,1
21,2	73,2
21,8	3,5
22,9	12,0
23,7	10,0
24,3	7,6
24,9	11,0
25,4	9,1
25,9	15,7
27,1	8,3
28,1	1,3
28,7	3,1
29,5	4,8

El análisis de DSC de la sal de malato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 23,7 °C y una máxima a 71,2 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 195,9 °C y una máxima a 198,4 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 14.

El análisis de TGA de la sal de malato reveló una pérdida de peso del 1,5 % por debajo de 100 °C y una pérdida de peso significativa superior a 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 15.

Ejemplo 8: Preparación y caracterización de la sal de camsilato del Compuesto 1

Se trataron 62,17 mg del Compuesto 1 con 1 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución/suspensión se le añadieron 35,4 mg de ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico (1,1 eq) y se mezcló bien. La solución resultante se evaporó a seco a temperatura ambiente. El sólido resultante se trató con 1 mL de agua y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido de la sal de camsilato se

recogió mediante filtración y se secó al aire. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y (1S)-(+)-10-camforsulfónico era de 1,0 por análisis de RMN.

La sal de camsilato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de camsilato se muestra en la Figura 16 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos de los picos de XRPD para la sal de camsilato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,9	90,7
5,9	96,6
8,1	1,8
9,8	17,5
10,1	6,5
10,9	32,4
11,8	2,7
12,2	25,4
12,8	9,1
13,2	3,1
14,0	15,7
14,4	67,9
15,0	84,0
15,1	100
15,7	35,5
16,2	27,9
16,5	28,2
17,6	7,7
18,5	10,1
19,2	4,0
19,8	45,9
20,1	37,9
20,5	15,8
20,9	24,7
23,0	6,5
23,4	5,7
24,1	3,5
25,8	43,3
26,5	29,6
27,6	9,2
28,1	4,5
28,8	9,8

El análisis de DSC de la sal de camsilato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 21,6 °C y una máxima a 64,4 °C y un segundo pico endotérmico principal con una temperatura de inicio de 227,2 °C y una máxima a 235,6 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 17.

El análisis de TGA de la sal de camsilato reveló una pérdida de peso del 0,9 % por debajo de 150 °C y una pérdida de peso significativa superior a 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 18.

Ejemplo 9: Preparación y caracterización de la sal de mandelato del Compuesto 1

Se disolvieron 65,18 mg del Compuesto 1 con 1 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución se le añadieron 26,58 mg de ácido (S)-(+)-mandélico (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución resultante se evaporó a seco a temperatura ambiente. El aceite resultante se trató con 1 mL de agua y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido de la sal de mandelato se recogió mediante filtración y se secó al aire. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido (S)-(+)-mandélico era de 1,1 por análisis de RMN.

La sal de mandelato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de mandelato se muestra en la Figura 19 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos de los picos de XRPD para la sal de mandelato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,2	100
5,0	33,2
5,4	30,4
5,8	46,6
6,9	32,1
8,4	2,6
8,9	1,6
10,1	13,3
10,4	2,6
11,0	5,4
12,0	8,1
12,6	11,2
13,0	5,8
13,4	8,4
13,9	16,8
14,2	25,1
15,0	23,6
15,3	28,9
16,1	7,2
16,4	16,3
17,1	15,3
17,6	8,0
18,0	2,4
18,7	20,0
19,0	42,4
19,6	36,7
20,1	10,1

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
20,2	13,2
20,7	3,2
21,0	10,8
21,6	15,7
22,0	10,8
22,3	16,2
23,0	9,6
23,8	13,9
24,4	10,5
25,0	17,2
25,5	15,7
25,9	13,4
26,3	13,7
26,9	4,1
27,3	13,3
27,7	10,0
28,1	3,4
28,4	3,8
29,3	1,9

El análisis de DSC de la sal de mandelato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 81,5 °C y una máxima a 92,8 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 187,5 °C y una máxima a 217,4 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 20.

El análisis de TGA de la sal de mandelato reveló una pérdida de peso del 4,6 % por debajo de 150 °C y una pérdida de peso significativa superior a 170 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 21.

Ejemplo 10: Preparación y caracterización de la sal de citrato del Compuesto 1

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 L con el Compuesto 1 (59,7 g, 131 mmol) y acetona (600 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. hasta que se obtuvo una solución. El ácido cítrico, monohidrato (28,9 g, 138 mmol) se cargó como una solución en 60 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío y la torta húmeda se lavó con 3 x 50 mL de acetona (también se utilizó para enjuagar el frasco), y luego se secó mediante vacío de extracción a través de la torta húmeda durante 5 h. Luego, los sólidos se disolvieron en agua a 80 °C (se necesitaron unos 20 volúmenes para disolver la mayor parte de la muestra). La mezcla se filtró para pulirla y luego se enfrió lentamente. El precipitado se recogió por filtración luego de 15 h. La torta húmeda se lavó con 20 mL de agua fría, luego con 100 mL de heptano y se secó con vacío de extracción a través de la

torta húmeda durante 5 h. La muestra de color amarillo pálido se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 48 h para obtener 66,2 g de sal de citrato (78 % de rendimiento). El XRPD se ajusta. Pureza HPLC = 99,1 % a 254 nm. KF = 0,1 % MS: 456,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,09 – 6,95 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,71 – 3,68 (br m, 1H), 3,55 – 3,51 (br m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 4H), 2,59 – 2,55 y 2,52 – 2,48 (picos de citrato, 4H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 1,77 – 1,71 (m, 1H).

La sal de citrato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido cítrico era de 1,0 por análisis de RMN. El patrón de XRPD de la sal de citrato se muestra en la Figura 22 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de los picos de XRPD para la sal de citrato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,1	1,1
6,6	0,3
7,3	26,9
9,0	50,4
11,3	2,6
12,2	6,4
13,3	2,1
13,6	54,2
13,9	9,9
14,6	1,3
14,9	12,6
16,2	4,0
16,4	5,7
16,6	26,8
17,0	2,3
17,8	1,3
18,1	51,7
18,3	100
18,8	12,6
19,5	40,9
20,1	33,9
20,4	9,4
20,9	47,6
21,6	23,8
21,8	12,8
22,0	4,2
22,4	30,8
22,7	10,0
23,5	9,5
23,8	2,4
24,1	10,2
24,5	29,4

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
24,9	2,8
25,3	23,6
25,7	16,3
26,4	7,6
26,8	8,4
27,3	24,2
27,5	4,7
28,0	34,7
28,4	4,5
28,9	1,0
29,1	0,4
29,5	16,3
29,8	13,2

El análisis de DSC de la sal de citrato reveló un primer pico endotérmico principal con una temperatura de inicio de 205,8 °C y una máxima a 210,0 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 23.

El análisis de TGA de la sal de citrato reveló una pérdida de peso del 0,8 % por debajo de 200 °C y una pérdida de peso significativa superior a 200 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 24.

Ejemplo 11: Sal de fosfato del Compuesto 2

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 L con el Compuesto 2 (21,5 g, 39,8 mmol) y acetona (1000 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una solución de ácido fosfórico acuoso 1 M (41,8 mL, 41,8 mmol) durante 5 min. La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se filtró al vacío. La torta húmeda se lavó con 3 x 50 mL de acetona (que también se utilizó para enjuagar el recipiente), luego se lavó con 100 mL de heptano y se secó con vacío de extracción a través de la torta húmeda durante 5 h. La muestra de color amarillo pálido se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 48 h para obtener 25,1 g de sal de dihidrato de monofosfato (94 % de rendimiento). El XRPD se ajusta. Pureza HPLC = 98,7 % a 254 nm. KF = 5,2 % MS: 540,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (br s, 1H), 9,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 5,1; 0,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (td, J = 8,5; 6,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,11 – 6,96 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (br m, 1H), 3,57 – 3,48 (br m, 1H), 3,33 – 3,26 (m, 2H), 3,24 – 3,18 (m, 2H), 2,36 – 2,27 (dt, J = 13,2; 7,8 Hz, 1H), 1,78 – 1,69 (dt, J = 12,1; 5,2 Hz, 1H). La proporción de sal de fosfato se determinó mediante la RMN ³¹P utilizando trifenilfosfato como patrón interno.

La sal de fosfato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido fosfórico era de 1,0 por análisis de RMN. El patrón de XRPD de la sal de fosfato se muestra en la Figura 25 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9. Datos de los picos de XRPD para la sal de fosfato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
5,9	11,8
6,3	5,5
6,7	60,6
10,2	39,5
11,0	11,0
11,9	15,6
12,6	4,2
13,4	24,1
13,7	1,1
14,5	52,7
15,5	37,1
15,9	24,7
16,1	2,9
16,5	40,8
17,4	36,3
18,0	100
18,3	3,2
18,8	6,8
19,0	18,6
19,2	28,8
19,8	19,0
20,0	15,1
20,4	57,3
21,2	13,3
21,6	0,7
22,0	25,7
22,2	26,0
23,0	37,9
23,3	65,2
23,6	26,2
24,0	6,9
24,7	42,6
25,2	15,5
25,7	11,5
26,2	23,0
26,5	6,2
27,1	10,7
27,3	7,4
27,5	6,6
28,0	21,5
28,3	17,3
28,9	4,6

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
29,3	11,6
29,5	6,6

La sal de fosfato del Compuesto 2 se caracterizó mediante el DSC. El análisis de DSC de la sal de fosfato reveló un primer pico endotérmico principal con una temperatura de inicio de 76,8 °C y una máxima a 115,5 °C y un segundo pico endotérmico principal con una temperatura de inicio de 194,8 °C y una máxima a 199,5 °C. Se observó también un pico endotérmico pequeño con un máximo a 179,7 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 26.

El análisis de TGA de la sal de fosfato reveló una pérdida de peso del 5,0 % por debajo de 125 °C y una pérdida de peso significativa superior a 175 °C debido a la descomposición de la muestra. Se determinó que el contenido de agua era de 5,2-5,3 %, mediante valoración de Karl Fischer, lo que sugiere que la sal de fosfato es posiblemente un dihidrato. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 27.

Ejemplo 12: Sal de clorhidrato del Compuesto 2

Se disolvieron 53,83 mg de la base libre del Compuesto 2 con 1 mL de metanol en un frasco de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución se le añadieron 35 µL de HCl acuoso 3M (1,05 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa y a seco a temperatura ambiente. Al sólido resultante se le añadió 1 mL de MeOH y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido de la sal de clorhidrato se recogió mediante filtración y se secó al aire.

La sal de clorhidrato se confirmó como un sólido cristalino, según el análisis XRPD. El patrón de XRPD de la sal de clorhidrato se muestra en la Figura 28 y los datos de los picos se presentan a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Datos de los picos de XRPD para la sal de clorhidrato

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,2	100
6,8	21,1
11,2	17,1
12,0	0,2
12,5	9,5
13,6	13,2
13,8	7,0
14,7	0,3
16,3	0,3
16,8	11,3

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
17,3	33,2
17,7	0,8
18,4	12,6
18,3	3,5
19,5	0,7
19,9	4,9
20,2	3,1
20,4	2,6
21,1	4,9
21,3	8,4
21,6	10,8
22,3	11,7
22,7	4,5
23,1	2,3
23,3	4,4
24,1	7,9
23,7	1,6
25,1	6,2
25,3	6,7
25,8	6,3
26,6	1,0
27,2	1,9
27,5	5,7
27,9	7,6
29,2	1,8
29,6	0,7

El análisis de DSC de la sal de clorhidrato reveló un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 121,9 °C y una máxima a 130,3 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 243,9 °C y una máxima a 249,3 °C. El termograma de DSC se proporciona en la Figura 29.

El análisis de TGA de la sal de clorhidrato reveló una pérdida de peso del 2,9 % por debajo de 150 °C y una pérdida de peso significativa superior a 225 °C debido a la descomposición de la muestra. El termograma de TGA se proporciona en la Figura 30.

Ejemplo A. Ensayo de unión de cinasa HPK1

Se preparó una solución madre de compuesto de prueba 1 mM en DMSO. La placa del compuesto se preparó en diluciones seriales de 11 puntos y 3 veces. Se transfirieron 0,1 µL del compuesto en DMSO desde la placa de compuesto a las placas blancas de poliestireno de 384 pocillos. El amortiguador del ensayo contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01 %, mgCl_2 5 mM, BSA al 0,01 % y DTT 5 mM. Se agregaron a la placa 5 µL de HPK1 activa 4 nM (SignalChem M23-11G) preparada en el amortiguador. La

concentración enzimática se basó en la concentración de solución madre indicada por el proveedor. Se agregaron 5 µL de rastreador 222 18 nM (ThermoFisher PV6121) y anticuerpo anti-GST LanthaScreen Eu 4 nM (ThermoFisher PV5595). Tras una hora de incubación a 25 °C, se leyeron las placas en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Se determinaron los valores K_i .

Los compuestos de la presente descripción, como se ilustra en los Ejemplos 6 y 42 de la Solicitud de Patente estadounidense núm. 16/278.865 (publicada como Publicación de Patente estadounidense núm. 2019/0382380), mostraron los valores de K_i en los siguientes intervalos: + = $K_i \leq 100$ nM; ++ = 100 nM < $K_i \leq 500$ nM; +++ = 500 nM < $K_i \leq 5000$ nM.

Tabla 11.

Compuesto	K_i , nM
1	+
2	+

Ejemplo B. Ensayo de HTRF p-SLP76S376

Se pueden analizar uno o más compuestos de la invención utilizando el ensayo de HTRF p-SLP76S376 como se describe a continuación. Se recolectaron y centrifugaron células Jurkat (cultivadas en medio RPMI1640 con FBS al 10 %), seguido por resuspensión en medio adecuado a 3×10^6 células / mL. Las células Jurkat (35 mL) se colocan en cada pocillo en una placa de 384 pocillos. Los compuestos de prueba se diluyeron con medios de cultivo celulares para la dilución en 40 veces (agregando 39 mL de medios de cultivo en 1 mL del compuesto). Las células Jurkat en la placa de pocillos se trataron con los compuestos de prueba en diversas concentraciones (agregando 5 µL del compuesto diluido en 35 mL de células Jurkat y comenzando a partir de 3 µM con dilución 1:3) durante 1 hora a 37 °C, CO₂ al 5 %) seguido por el tratamiento con anti-CD3 (5 mg/mL, clon OKT3) durante 30 minutos. Se prepara una dilución 1:25 de reactivo de bloqueo 100x (del kit p-SLP76 ser376HTRF) con amortiguador de lisis (LB) 4x y se agregan 15 mL del amortiguador con reactivo de bloqueo LB 4x a cada pocillo y se incuba a temperatura ambiente durante 45 minutos con agitación suave. Se agregó el lisado celular (16 mL) a una placa blanca de Greiner, tratada con reactivos p-SLP76 ser376HTRF (2 mL de donante, 2 µL de aceptor) y se incubó a 4 °C durante la noche. Al siguiente día, se midió la fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por su sigla en inglés) en un lector de placas PHERAstar. La determinación de IC₅₀ se realizó

mediante ajuste de la curva de porcentaje de inhibición con respecto al registro de concentración de inhibidor con el software GraphPad Prism 5.0.

Ejemplo C. Aislamiento de linfocitos T CD4+ o CD8+ y medición de citocinas

Se extrajeron muestras de sangre de donantes saludables. Se aislaron linfocitos T CD4+ o CD8+ mediante selección negativa mediante la utilización de kits de enriquecimiento de CD4+ o CD8 + (lifetech, EE. UU.). Se determinó la pureza de los linfocitos T CD4+ o CD8+ aislados mediante citometría de flujo y suele ser de >80 %. Las células se cultivaron en RPMI 1640 complementado con FCS al 10 %, glutamina y antibióticos (Invitrogen Life Technologies, EE. UU.). Para la medición de citocinas, se colocaron células Jurkat o linfocitos primarios T CD4+ o CD8 + en placas a 200 k células/pocillo y se estimularon durante 24 h con microesferas anti-CD3/anti-CD28 en presencia o ausencia de compuestos de prueba a diversas concentraciones. Luego se transfirieron 16 µL de sobrenadantes a una placa de detección blanca y se analizaron utilizando los kits de ensayo de IFN γ o IL2 humana (Cisbio).

Ejemplo D. Ensayo de Treg

Se pueden analizar uno o más compuestos utilizando el ensayo de proliferación de linfocitos T reguladores, como se describe a continuación. Se aislaron linfocitos T CD4+/CD25- primarios y linfocitos T reguladores CD4+/CD25+ de las células mononucleares en sangre periférica de donantes humanos, utilizando un kit de aislamiento de Thermo Fisher Scientific (11363D). Los linfocitos T CD4+/CD25- se marcaron con CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554), siguiendo el protocolo proporcionado por el proveedor. Los linfocitos T marcados con CFSE y linfocitos T reguladores CD4+/CD25+ se volvieron a suspender a la concentración de 1×10^6 células/mL en medio RPMI-1640. Se mezclaron 100 µL de linfocitos T marcados con CFSE con o sin 50 µL de linfocitos T reguladores CD4+/CD25+, se trataron con 5 µL de microesferas anti-CD3/CD28 (Thermo Fisher Scientific, 11132D) y varias concentraciones de compuestos diluidos en 50 µL de medio RPMI-1640. Las poblaciones mezcladas de células se cultivaron durante 5 días (37 °C, CO $_2$ al 5 %) y se analizó la proliferación de linfocitos T marcados con CFSE mediante BD LSRFortessa X-20 usando el canal FITC en el 5º día.

Para los expertos en la técnica resultarán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, 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 en su totalidad a este documento mediante referencia.