

SALES Y FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE PD-1/PD-L1

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/933,689, presentada el 11 de noviembre de 2019, y de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/022,131, presentada el 8 de mayo de 2020, cada una de las cuales se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente solicitud se relaciona con formas sólidas y formas en sal del inhibidor de PD-1/PD-L1 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil))bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico), que incluye procesos de preparación de estas, donde el compuesto es útil en el tratamiento de diversas enfermedades que incluyen enfermedades infecciosas y cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema inmunitario desempeña un papel importante en el control y la erradicación de enfermedades tales como el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas a menudo desarrollan estrategias para evadir o suprimir el sistema inmunitario con el fin de favorecer su desarrollo. Uno de estos mecanismos es la alteración de la expresión de moléculas coestimuladoras y coinhibidoras expresadas en células inmunitarias (Postow et ál., J. Clinical Oncology 2015, 1-9). El bloqueo de la señalización de un inhibidor del punto de control del sistema inmunitario, tal como PD-1, ha probado ser una modalidad de tratamiento prometedora y eficaz.

La muerte celular programada 1 (PD-1), también conocida como CD279, es un receptor de la superficie celular expresado en linfocitos T activados, linfocitos T citotóxicos naturales, linfocitos B y macrófagos (Greenwald et ál., Annu. Rev. Immunol. 2005, 23:515–548; Okazaki y Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Funciona como un sistema intrínseco de respuesta negativa para prevenir la activación de los linfocitos T, lo cual, a su vez, reduce la autoinmunidad y promueve la autotolerancia. Además, también se conoce que el PD-1

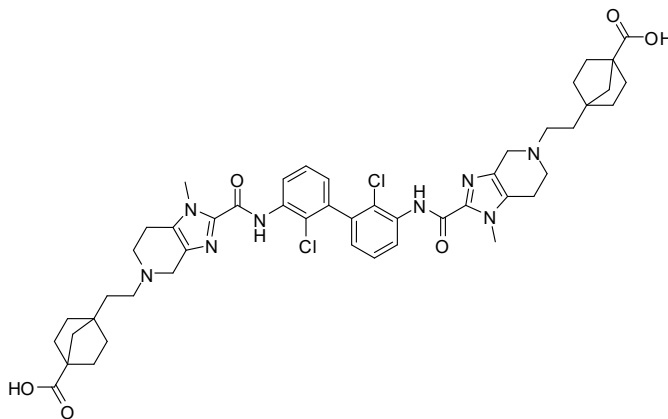
desempeña un papel fundamental en la supresión de la respuesta de los linfocitos T específica a un antígeno en enfermedades tales como cáncer e infección viral (Sharpe et ál., *Nat Immunol* 2007 8, 239–245; Postow et ál., *J. Clinical Oncol.* 2015, 1-9).

- 5 La estructura de PD-1 consiste en un dominio extracelular de inmunoglobulina similar a variable seguido por una región transmembrana y un dominio intracelular (Parry et ál., *Mol Cell Biol* 2005, 9543–9553). El dominio intracelular contiene dos sitios de fosforilación ubicados en un motivo inhibidor de inmunorreceptor a base de tirosina y un motivo de cambio de inmunorreceptor a base de tirosina, lo cual indica que el PD-1 ejerce una
- 10 regulación negativa de las señales mediadas por receptores de linfocitos T. El PD-1 posee dos ligandos, PD-L1 y PD-L2 (Parry et ál., *Mol Cell Biol* 2005, 9543–9553; Latchman et ál., *Nat Immunol* 2001, 2, 261–268) y estos difieren en sus patrones de expresión. La proteína PD-L1 se regula por aumento en macrófagos y células dendríticas como respuesta al tratamiento con GM-CSF y lipopolisacáridos, y en linfocitos T y linfocitos B tras la
- 15 señalización del receptor de linfocitos B y el receptor de linfocitos T. El PD-L1 también presenta una expresión alta en casi todas las células tumorales, y la expresión aumenta de manera adicional después del tratamiento con IFN- γ (Iwai et ál., *PNAS* 2002, 99(19):12293-7; Blank et ál., *Cancer Res* 2004, 64(3):1140-5). De hecho, el estado de la expresión de PD-L1 en tumores ha mostrado ser un pronóstico en múltiples tipos de tumores (Wang et ál., *Eur J Surg Oncol* 2015; Huang et ál., *Oncol Rep* 2015; Sabatier et ál., *Oncotarget* 2015, 6(7):
- 20 5449–5464). En contraposición, la expresión de PD-L2, es más restringida y se expresa principalmente en células dendríticas (Nakae et ál., *J Immunol* 2006, 177:566-73). La unión de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 en linfocitos T suministra una señal que inhibe la producción de IL-2 e IFN- γ , así como la proliferación celular inducida tras la activación de
- 25 receptores de linfocitos T (Carter et ál., *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et ál., *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34). El mecanismo implica el reclutamiento de fosfatasa SHP-1 o SHP-2 para inhibir la señalización del receptor de linfocitos T tal como la fosforilación de Lck y Syk (Sharpe et ál., *Nat Immunol* 2007, 8, 239–245). La activación del eje de señalización de PD-1 también atenúa la fosforilación del bucle de activación de PKC- θ , que
- 30 es necesaria para la activación de las vías NF- κ B y AP1, y para la producción de citocinas como IL-2, IFN- γ y TNF (Sharpe et ál., *Nat Immunol* 2007, 8, 239–245; Carter et al., *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et ál., *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34).

Varias líneas de evidencia de estudios preclínicos en animales indican que el PD-1 y sus ligandos ejercen una regulación negativa de las respuestas inmunitarias. Se ha mostrado que los ratones con deficiencia de PD-1 desarrollan glomerulonefritis similar al lupus y cardiomiopatía dilatada (Nishimura et ál., Immunity 1999, 11:141–151; Nishimura et ál., Science 2001, 291:319–322). Mediante el uso de un modelo de LCMV de infección crónica, se ha mostrado que la interacción de PD-1/PD-L1 inhibe la activación, expansión y adquisición de funciones efectoras de los linfocitos T CD8 específicos del virus (Barber et ál., Nature 2006, 439, 682-7). En conjunto, estos datos respaldan el desarrollo de un abordaje terapéutico para bloquear la cascada de señalización inhibitoria mediada por el PD-1 con el fin de aumentar o "rescatar" la respuesta de los linfocitos T. Por consiguiente, se necesitan nuevos compuestos y sales que bloqueen la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se dirige a formas sólidas y formas en sal de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (Compuesto 1, un inhibidor de la inhibición de la interacción de PD-1/PD-L1).



Compuesto 1

La presente descripción se dirige adicionalmente a la base libre cristalina, la sal disódica, la sal de ácido monoclórhídrico y la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La presente descripción se dirige adicionalmente a formas cristalinas de sales del Compuesto 1.

5 La presente descripción se dirige adicionalmente a las composiciones farmacéuticas que comprenden formas sólidas y formas en sal descritas en la presente y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente descripción se dirige adicionalmente a formas de dosificación sólidas que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

10 La presente descripción se dirige adicionalmente a un método de inhibición de la interacción de PD-1/PD-L1 que comprende la administración a un paciente de las formas sólidas o formas en sal descritas en la presente.

15 La presente descripción se dirige adicionalmente para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la inhibición de la interacción de PD-1/PD-L1 que comprende la administración a un paciente de las formas sólidas o formas en sal descritas en la presente. La presente descripción se dirige adicionalmente a potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente que comprende la administración a un paciente de las formas sólidas y formas en sal descritas en la presente.

20

La presente descripción también proporciona usos de las formas sólidas y formas en sal descritas en la presente para la fabricación de un medicamento para el uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

25 La presente descripción también proporciona usos de las formas sólidas y formas en sal descritas en la presente para el uso en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

30 La presente descripción proporciona adicionalmente procesos para preparar el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende las etapas detalladas más adelante.

La presente invención se dirige adicionalmente a procesos para la preparación de las formas sólidas y formas en sal descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra un patrón de XRPD de la base libre cristalina del Compuesto 1.

5 La FIG. 2 muestra un termograma de DSC de la base libre cristalina del Compuesto 1.

La FIG. 3 muestra un termograma de TGA de la base libre cristalina del Compuesto 1.

La FIG. 4 se muestra un patrón de XRPD de la sal disódica del Compuesto 1.

10

La FIG. 5 se muestra un termograma de DSC de la sal disódica del Compuesto 1.

La FIG. 6 se muestra un termograma de TGA de la sal disódica del Compuesto 1.

15 La FIG. 7 muestra un patrón de XRPD de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 8 muestra un termograma de DSC de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

20

La FIG. 9 muestra un termograma de TGA de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 10 muestra un ^1H NMR de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en DMSO-d₆.

25

La FIG. 11 muestra un patrón de XRPD de la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

30 La FIG. 12 muestra un termograma de DSC de la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 13 muestra un termograma de TGA de la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del

Compuesto 1.

La FIG. 14 muestra un patrón de XRPD de la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

5

La FIG. 15 muestra un termograma de DSC de la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

10 La FIG. 16 muestra un termograma de TGA de la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 17 muestra un patrón de XRPD de la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

15 La FIG. 18 muestra un termograma de DSC de la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 19 muestra un termograma de TGA de la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

20

La FIG. 20 muestra un ^1H NMR de la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en DMSO- d_6 .

25 La FIG. 21 muestra un patrón de XRPD de la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 22 muestra un termograma de DSC de la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

30 La FIG. 23 muestra un termograma de TGA de la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 24 muestra un ^1H NMR de la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

en DMSO-d6.

La FIG. 25 muestra un patrón de XRPD de la Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1.

5

La FIG. 26 muestra un termograma de DSC de la Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 27 muestra un termograma de TGA de la Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1.

10

La FIG. 28 muestra un ^1H NMR de la Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 en DMSO-d6.

La FIG. 29 muestra un patrón de XRPD de la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

15

La FIG. 30 muestra un termograma de DSC de la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

20

La FIG. 31 muestra un termograma de TGA de la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 32 muestra un ^1H NMR de la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en DMSO-d6.

25

La FIG. 33 muestra un patrón de XRPD de la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 34 muestra un termograma de DSC de la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

30

La FIG. 35 muestra un termograma de TGA de la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del

Compuesto 1.

La FIG. 36 muestra un ^1H NMR de la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en DMSO- d_6 .

5

La FIG. 37 muestra un patrón de XRPD de la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

10

La FIG. 38 muestra un termograma de DSC de la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La FIG. 39 muestra un termograma de TGA de la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

15

La FIG. 40 muestra una superposición de difracción de rayos X en polvo de las mezclas de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en 10 % de agua/acetona:

1) Mezcla de las Formas I, III-IX (espectro superior, púrpura, agitado durante 20 h a 25 ± 1 °C);

20

2) Mezcla de las Formas I, III-IX (segundo espectro, rojo, agitado durante 2 h a 25 ± 1 °C);

3) Mezcla de las Formas I, III-IX (tercer espectro, azul, agitado durante 6 h a 25 ± 1 °C); y

25

4) Forma I (espectro inferior, negro).

La FIG. 41 muestra una superposición de difracción de rayos X en polvo de las mezclas de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en 10 % de agua/acetona preparado a 60 °C:

30

1) Mezcla de las Formas I, III-IX (espectro superior, azul, agitado durante 2 h a 60 ± 1 °C);

2) Mezcla de las Formas I, III-IX (espectro del medio, rojo, agitado durante 20 h a 60 ± 1 °C);

y

3) Forma I (inferior, negro).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 5 La presente descripción se dirige a, entre otros, una forma sólida o forma en sal de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (Compuesto 1).
- 10 En algunas modalidades, la forma sólida es una base libre cristalina de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (base libre del Compuesto 1).
- 15 En algunas modalidades, la presente descripción proporciona sales del Compuesto 1.
- En algunas modalidades, la sal es 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (sal del ácido diclorhídrico del Compuesto 1).
- 20
- En algunas modalidades, la sal es sal de ácido monoclórhídrico de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (sal del ácido monoclórhídrico del Compuesto 1).
- 25
- En algunas modalidades, la sal es sal disódica de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (sal disódica del Compuesto 1).
- 30

Las formas diferentes de la misma sustancia tienen propiedades de densidad diferentes, por ejemplo, con relación a la higroscopicidad, solubilidad, estabilidad y similares. Las formas

con puntos de fusión altos suelen tener buena estabilidad termodinámica, lo cual es beneficioso para prolongar la vida útil de formulaciones de fármaco que comprenden la forma sólida. Las formas con puntos de fusión bajos suelen ser menos termodinámicamente estables, pero son beneficiosas en tanto que presentan mayor solubilidad en agua, lo cual se traduce en mayor biodisponibilidad del fármaco. Son convenientes las formas que son débilmente higroscópicas por su estabilidad frente al calor y la humedad, y son resistentes a la degradación durante el almacenamiento prolongado.

En algunas modalidades, la forma sólida del Compuesto 1 es cristalina. En algunas modalidades, una sal del Compuesto 1 proporcionada en la presente es cristalina. Como se usa en la presente, se pretende que las expresiones “cristalino/a” o “forma cristalina” hagan referencia a una determinada configuración estructural de una sustancia cristalina. Comúnmente, distintas formas cristalinas de la misma sustancia tienen distintas estructuras cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a distintas propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, distintas configuraciones estructurales tienen distinto contenido de agua o solvente.

Es posible identificar las distintas formas sólidas y en sal de estas mediante métodos de caracterización de estado sólido tales como difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC, 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), NMR de estado sólido y similares, ayudan a identificar adicionalmente la forma, así como a determinar la estabilidad y el contenido de solvente/agua.

Usualmente, se considera que un patrón de XRPD de los reflejos (picos) representa una huella de una forma cristalina particular. Es sabido que las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar ampliamente conforme a, entre otros, la técnica de preparación de la muestra, la distribución de tamaño de los cristales, los diversos filtros utilizados, el procedimiento de fijación de la muestra y el instrumento particular utilizado. En algunos casos, pueden observarse picos nuevos o pueden desaparecer picos existentes en función de tipo de instrumento o las configuraciones. Tal como se usa en la presente, el término "pico" hace referencia a un reflejo con una altura/intensidad relativa de al menos alrededor

del 4 % del pico de altura/intensidad máximo. Asimismo, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores de 2θ . Por ende, las asignaciones de los picos, tales como las informadas en la presente, pueden variar en más o menos alrededor de $0,2^\circ$ (2θ), y las expresiones “sustancialmente” y “alrededor de”, tal como se usan en el contexto de XRPD en la presente, comprenden las variaciones mencionadas anteriormente.

De la misma manera, las lecturas de temperatura vinculadas a DSC, TGA u otros experimentos térmicos pueden variar $\pm 3^\circ\text{C}$ dependiendo del instrumento, las configuraciones particulares, la preparación de las muestras, etc. Por consiguiente, se entiende que cuando se informa que una forma cristalina presenta un termograma de DSC “sustancialmente” como se ilustra en cualquiera de las Figuras o la expresión “alrededor de” comprende dicha variación.

En algunas modalidades, el término “alrededor de” significa $\pm 10\%$. En algunas modalidades, el término “alrededor de” significa $\pm 5\%$.

En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal se encuentran sustancialmente aisladas. “Sustancialmente aislado” significa que la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina estas se encuentra al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en las formas sólidas y formas en sal. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor de 50% , al menos alrededor de 60% , al menos alrededor de 70% , al menos alrededor de 80% , al menos alrededor de 90% , al menos alrededor de 95% , al menos alrededor de 97% o al menos alrededor de 99% en peso de las formas sólidas y formas en sal. Los métodos para aislar formas sólidas y formas en sal de estas son normales en la técnica.

En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal descritas en la presente pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden encontrarse aislados.

La frase “farmacéuticamente aceptable” en el presente se emplea para referirse a las sales, 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.

- 5 Las reacciones que forman sales descritas en la presente se pueden llevar a cabo a temperaturas apropiadas que un experto en la técnica puede determinar fácilmente. Las temperaturas de reacción dependerán de, por ejemplo, los puntos de ebullición y fusión de los reactivos y solvente, si están presentes; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, las reacciones vigorosamente exotérmicas pueden necesitar llevarse a cabo a temperaturas
- 10 reducidas) y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta puede necesitar temperaturas elevadas).

La expresión "temperatura ambiente", tal como se utiliza en la presente, se entiende en la técnica y generalmente hace referencia a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de

15 reacción, que se aproxima a la temperatura de la habitación en la cual se lleva a cabo la reacción que forma sales, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

Las reacciones que forman sales descritas en la presente pueden llevarse a cabo en aire o

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

Sales de sodio

25

En algunas modalidades, la sal del Compuesto 1 es sal disódica de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil))bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (sal disódica del Compuesto 1).

30

La sal disódica del Compuesto 1 pueden prepararse mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición disódicas. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede reaccionar con hidróxido de sodio (por ejemplo, alrededor de 2,0 eq. molar o más) en un

solvente y la sal resultante puede aislarse al retirar mediante filtración la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se hace reaccionar con alrededor de 2 a alrededor de 3 equivalentes molares de hidróxido de sodio. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se hace reaccionar con alrededor de 2 a alrededor de 2,5 equivalentes molares de hidróxido de sodio. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se hace reaccionar con alrededor de 2,2 equivalentes molares de hidróxido de sodio.

El solvente puede comprender cualquier solvente o mezcla de solventes capaz de disolver, al menos parcialmente, el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, i-butil alcohol, t-butil alcohol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3-pentanol, neo-pentil alcohol, t-pentil alcohol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente comprende acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente comprende acetona. En algunas modalidades, el solvente comprende agua.

En algunas modalidades, el solvente es una combinación de acetona y agua.

En algunas modalidades, el solvente se encuentra a alrededor de la temperatura ambiente. En algunas modalidades, el solvente se calienta hasta una temperatura de alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, la temperatura es alrededor de 45 °C, alrededor de 50 °C, alrededor de 55 °C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, el solvente se calienta hasta una temperatura que puede inducir la precipitación y/o la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización se completa en alrededor de 1 a alrededor de 12 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de

precipitación/cristalización y temperatura. En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización se completa dentro de alrededor de 1 hora.

En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización de la sal disódica se lleva a cabo mediante la eliminación mediante la filtración de la sal de la solución.

En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 es amorfa. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 es cristalina. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 es una mezcla que comprende formas cristalinas y amorfas.

10

En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se ilustra en la FIG. 4.

En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 y 17,4 grados. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 y 17,4 grados. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 y 17,4 grados. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 y 17,4 grados. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene una difracción de rayos X en polvo (XRPD) característica, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 y 17,4 grados.

En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 47 ± 3 °C y una máxima a 108 ± 3 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 258 ± 3 °C y una máxima a 280 ± 3 °C. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 5. En algunas modalidades, la sal disódica del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA

considerablemente como se ilustra en la FIG. 6.

Sales de ácido clorhídrico

- 5 En algunas modalidades, la sal del Compuesto 1 es sal de ácido diclorhídrico de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil))bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (sal del ácido diclorhídrico del Compuesto 1).
- 10 En algunas modalidades, la sal es sal de ácido monoclórhídrico de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil))bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (sal del ácido monoclórhídrico del Compuesto 1).
- 15 La sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 puede prepararse mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido monoclórhídrico. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede reaccionar con el ácido clorhídrico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq. molar o más) en un solvente y la sal resultante puede aislarse al retirar mediante filtración la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 reacciona con
20 alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 reacciona con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 reacciona con alrededor de 1,05 equivalentes molares de ácido clorhídrico.
- 25 El solvente puede comprender cualquier solvente o mezcla de solventes capaz de disolver, al menos parcialmente, el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, i-butil alcohol, t-butil alcohol, 2-etoxietanol, dietilenglicol,
30 1-, 2-, o 3-pentanol, neo-pentil alcohol, t-pentil alcohol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente comprende acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el componente de solvente

comprende diclorometano. En algunas modalidades, el primer solvente comprende metanol.

5 En algunas modalidades, el solvente es una mezcla de isopropanol, agua, metanol y diclorometano. En algunas modalidades, el solvente es una mezcla de isopropanol, agua y metanol.

10 En algunas modalidades, el solvente se combina con el Compuesto 1 y ácido clorhídrico a alrededor de la temperatura ambiente. En algunas modalidades, el solvente se calienta hasta una temperatura de alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, la temperatura es alrededor de 45 °C, alrededor de 50 °C, alrededor de 55 °C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

15

En algunas modalidades, el solvente se calienta hasta una temperatura que puede inducir la precipitación y/o la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización se completa en alrededor de 1 a alrededor de 12 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de precipitación/cristalización y temperatura. En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización se completa dentro de alrededor de 1 hora.

20

En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización de la sal de ácido monoclórhídrico se lleva a cabo mediante la filtración de la sal de la solución.

25

En algunas modalidades, la sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 es amorfa. En algunas modalidades, la sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 es cristalina. En algunas modalidades, la sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 es una mezcla que comprende formas cristalinas y amorfas.

30

En algunas modalidades, la sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma VI.

En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 se

produce mediante la adición de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a una solución saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en agua a 50 ± 1 °C, con agitación durante 2 días a 50 ± 1 °C, y con filtración del sólido resultante.

- 5 En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se ilustra en la FIG. 25.

En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 y 19,5 grados. En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 y 19,5 grados.

15 En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 y 19,5 grados. En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm$

20 0,2 grados), seleccionados de 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 y 19,5 grados. En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 y 19,5 grados.

25

En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 44 ± 3 °C y una máxima a 77 ± 3 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 244 ± 3 °C y una máxima a 251 ± 3 °C. En algunas modalidades, la

30 Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 26. En algunas modalidades, la Forma VI de sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 27. En algunas modalidades, la Forma VI de la sal de ácido

monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene un espectro de ^1H NMR sustancialmente como se ilustra en la FIG. 28.

La sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede prepararse mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido diclorhídrico. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede reaccionar con el ácido clorhídrico (por ejemplo, alrededor de 2,0 eq. molar o más) en un solvente y la sal resultante puede aislarse al retirar mediante filtración la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 reacciona con alrededor de 2 a alrededor de 3 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 reacciona con alrededor de 2 a alrededor de 2,5 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 reacciona con alrededor de 2,2 equivalentes molares de ácido clorhídrico.

El solvente puede comprender cualquier solvente o mezcla de solventes capaz de disolver, al menos parcialmente, el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente comprende un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, i-butil alcohol, t-butil alcohol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3-pentanol, neo-pentil alcohol, t-pentil alcohol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente comprende dioxano, dimetilsulfóxido, acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente comprende acetona. En algunas modalidades, el solvente comprende agua. En algunas modalidades, el solvente comprende acetona y agua.

En algunas modalidades, el solvente es una combinación de acetona y agua.

En algunas modalidades, el solvente se encuentra a alrededor de la temperatura ambiente. En algunas modalidades, el solvente se calienta hasta una temperatura de alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, la temperatura es de alrededor de 55 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, la temperatura es alrededor de 45 °C, alrededor de 50 °C, alrededor

de 55 °C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

5 En algunas modalidades, el solvente se calienta hasta una temperatura que puede inducir la precipitación a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la precipitación se completa en alrededor de 4 a alrededor de 24 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de precipitación y temperatura. En algunas modalidades, la precipitación se completa dentro de alrededor de 5 horas.

10 La precipitación de la sal de ácido diclorhídrico, en algunas modalidades, se lleva a cabo mediante la filtración de la sal de la solución.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 es amorfa. En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 es cristalina. En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 es una mezcla que comprende formas cristalinas y amorfas.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma I.

20 En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede ser producida mediante un proceso que comprende la precipitación de la Forma I de ácido diclorhídrico del Compuesto I a partir de un solvente, seguido de la reacción del Compuesto 1 con ácido clorhídrico (por ejemplo, alrededor de 2,0 eq molares o más) en el solvente. En algunas modalidades, el solvente es acetona, agua o una mezcla de estas.

25

Por ejemplo, la Forma 1 de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede prepararse mediante un proceso que comprende:

30 a) preparar una suspensión del Compuesto 1 y al menos 2 equivalentes de ácido clorhídrico en un solvente que comprende acetona;

b) calentar la suspensión de a) hasta más de la temperatura ambiente para formar una solución transparente;

c) enfriar la solución transparente de b) hasta alrededor de la temperatura ambiente;

d) agregar un solvente que comprende acetona a la mezcla de c) para formar una solución turbia; y

5

e) filtrar la solución turbia de d) para proporcionar dicha Forma I como un sólido.

Por ejemplo, la Forma 1 de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede prepararse mediante un proceso que comprende:

10

a) preparar una suspensión del Compuesto 1 y al menos 2 equivalentes (por ejemplo, alrededor de 2,2 equivalentes) de ácido clorhídrico en un solvente que comprende acetona;

15

b) calentar la suspensión de a) hasta alrededor de 55 °C para formar una solución transparente;

c) enfriar la solución transparente de b) hasta temperatura ambiente seguido de una filtración de pulido para proporcionar una mezcla;

20

d) agregar un solvente que comprende acetona a la mezcla de c) para formar una solución turbia;

e) filtrar la solución turbia de d) para proporcionar dicha Forma I como un sólido;

25

f) agregar un solvente que comprende acetona y agua al sólido de e) para proporcionar una mezcla;

g) calentar la mezcla de f) hasta una temperatura de alrededor de 55 a alrededor de 60 °C;

30

h) enfriar la mezcla de g) hasta alrededor de la temperatura ambiente;

i) filtrar la mezcla de h) para proporcionar un sólido, y

j) secar el sólido i) al vacío a alrededor de 50 °C.

En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se ilustra en la FIG. 7.

En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 y 17,6 grados. En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 y 17,6 grados. En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 y 17,6 grados. En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 y 17,6 grados. En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 y 17,6 grados.

En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 31,1 °C y una máxima a 91,4 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de origen a 231,0 °C y una máxima a 236,4 °C, En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC considerablemente como se ilustra en la FIG. 8. En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA considerablemente como se ilustra en la FIG. 9. En algunas modalidades, la Forma I de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 tiene un espectro de ^1H NMR considerablemente como se ilustra en la FIG. 10.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma II.

En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al disolver la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 amorfa en un solvente que comprende alrededor de 10:3 de acetonitrilo/agua, reducir el volumen de la mezcla mediante evaporación a alrededor de 70 °C, agregar de acetonitrilo y calentar hasta alrededor de 70 °C, agitar la suspensión resultante a alrededor de la temperatura ambiente, aislar el sólido resultante y secar el sólido a alrededor de 50 °C.

En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se ilustra en la FIG. 11.

En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 y 25,6 grados. En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 y 25,6 grados. En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 y 25,6 grados. En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 y 25,6 grados. En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 y 25,6 grados.

En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un

termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 22,2 °C y una máxima a 89,7 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de origen a 251,7 °C y una máxima a 258,3 °C. En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC considerablemente como se ilustra en la FIG. 12. En algunas modalidades, la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA considerablemente como se ilustra en la FIG. 13.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma III.

10 En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al agregar la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a una solución saturada o turbia de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprender metanol, agitar (por ejemplo, durante al menos 24 horas o durante alrededor de 3 días) y aislar el sólido resultante.

15

En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la FIG. 14.

20 En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 y 25,9 grados. En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados),
 25 seleccionados de 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 y 25,9 grados. En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 y 25,9 grados. En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos
 30 cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 y 25,9 grados. En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados),

a 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 y 25,9 grados.

En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 247 ± 3 °C y una máxima a 258 ± 3 °C. En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 15. En algunas modalidades, la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 16.

10 En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma IV.

En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al agregar la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a una solución saturada o turbia de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprender butanol, agitar (por ejemplo, durante al menos 24 horas o durante alrededor de 3 días) a alrededor de 25 °C y aislar el sólido resultante.

En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente como se ilustra en la FIG. 17.

En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 y 26,3 grados. En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 y 26,3 grados. En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 y 26,3 grados. En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 y 26,3 grados. En

algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 y 26,3 grados.

- 5 En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 268 ± 3 °C y una máxima a 273 ± 3 °C. En algunas modalidades, la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 18. En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido diclorhídrico del
- 10 Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 19. En algunas modalidades, la Forma IV de la sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1 tiene un espectro de ^1H NMR sustancialmente como se ilustra en la FIG. 20.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma V.

15

- En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al agregar la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a una solución saturada o turbia de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprender n-propanol, agitar durante al menos 24 horas (por ejemplo, alrededor de 3
- 20 días) a alrededor de 25 °C y aislar el sólido resultante.

En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la FIG. 21.

25

- En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 y 19,3 grados. En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos
- 30 picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 y 19,3 grados. En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados),

seleccionados de 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 y 19,3 grados. En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 y 19,3 grados. En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 y 19,3 grados.

En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio de 241 ± 3 °C y una máxima a 249 ± 3 °C. En algunas modalidades, la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 22. En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 23. En algunas modalidades, la Forma V de la sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 tiene un espectro de ^1H NMR sustancialmente como se ilustra en la FIG. 24.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma VII.

En algunas modalidades, la Forma VII de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce mediante la preparación de una solución saturada de la Forma 1 de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprende alrededor de 10 % de agua/acetonitrilo a alrededor de 50 °C, enfriar hasta alrededor de 5 °C, recalentar a alrededor de 50 °C, enfriar hasta alrededor de 5 °C, repetir dichas etapas anteriores del proceso y aislar el sólido resultante.

En algunas modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la FIG. 29.

En algunas modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 y 24,4 grados. En algunas

modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 y 24,4 grados. En algunas modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 y 24,4 grados. En algunas modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 y 24,4 grados. En algunas modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 y 24,4 grados.

En algunas modalidades, la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 44 ± 3 °C y una máxima de 85 ± 3 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 260 ± 3 °C y una máxima a 274 ± 3 °C. En algunas modalidades, la Forma VII de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 30. En algunas modalidades, la Forma VII de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 31. En algunas modalidades, la Forma VII de la sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1 tiene un espectro de ^1H NMR sustancialmente como se ilustra en la FIG. 32.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma VIII.

En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al preparar una solución saturada o casi saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprende metanol, agregar la solución a un solvente que comprende tolueno y aislar el sólido resultante. En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al preparar una solución saturada o casi saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprende metanol, agregar la solución a un solvente que comprende acetato de isopropilo y aislar el sólido resultante. En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de

ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce al preparar una solución saturada o casi saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprende metanol, agregar la solución a un solvente que comprende acetato de etilo y aislar el sólido resultante.

5

En algunas modalidades, la Forma VIII de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la FIG. 33.

- 10 En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 y 24,1 grados. En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos
- 15 picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 y 24,1 grados. En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 y 24,1 grados. En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos
- 20 X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 y 24,1 grados. En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 y 24,1 grados.

25

En algunas modalidades, la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 44 ± 3 °C y una máxima de 78 ± 3 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 246 ± 3 °C y una máxima de 253 ± 3 °C. En algunas modalidades, la Forma VIII

30 de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 34. En algunas modalidades, la Forma VIII de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 35. En algunas modalidades, la Forma VIII de la sal de ácido monoclórhídrico del

Compuesto 1 tiene un espectro de ^1H NMR sustancialmente como se ilustra en la FIG. 36.

En algunas modalidades, la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene la Forma IX.

- 5 En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se produce mediante la preparación de una solución saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en un solvente que comprende metanol a alrededor de 50 °C, enfriar hasta alrededor de 25 °C, recalentar la mezcla a alrededor de 50 °C, enfriar hasta alrededor de 5 °C, repetir las etapas del proceso anteriores, y aislar el sólido resultante.

10

En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la FIG. 37.

- 15 En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 y 19,1 grados. En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados),
20 seleccionados de 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 y 19,1 grados. En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 y 19,1 grados. En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos
25 cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 y 19,1 grados. En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 y 19,1 grados.

30

En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 43 ± 3 °C y una máxima de 64 ± 3 °C y un segundo pico endotérmico a 116 ± 3 °C y una

máxima a 132 ± 3 °C, y un tercer pico endotérmico a 266 ± 3 °C y una máxima a 276 ± 3 °C. En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 38. En algunas modalidades, la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 39.

Procesos sintéticos

El Compuesto 1, incluidas sus sales, puede prepararse mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar de conformidad con cualquiera de diversas vías sintéticas posibles. El Compuesto 1 se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 16/409,026, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Las reacciones para la preparación del Compuesto 1 pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánicas. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales iniciales (reactivos), los productos o productos intermedios a temperaturas en las cuales se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelamiento del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Se puede realizar determinada reacción en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. De acuerdo con la etapa de reacción particular, un experto puede seleccionar solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación del Compuesto 1 puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados. Las propiedades químicas de los grupos protectores se describen, por ejemplo, en Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et ál., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6.^a Ed. (Wiley, 2007); Petursson et ál., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; y Wuts et ál., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a ed., (Wiley, 2006).

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede monitorear a través de medios espectroscópicos, por ejemplo, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV visible),
 5 espectrometría de masas o por métodos cromatográficos, por ejemplo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

Los solventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo no taxativo, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-
 10 propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1, 2 o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol terc-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

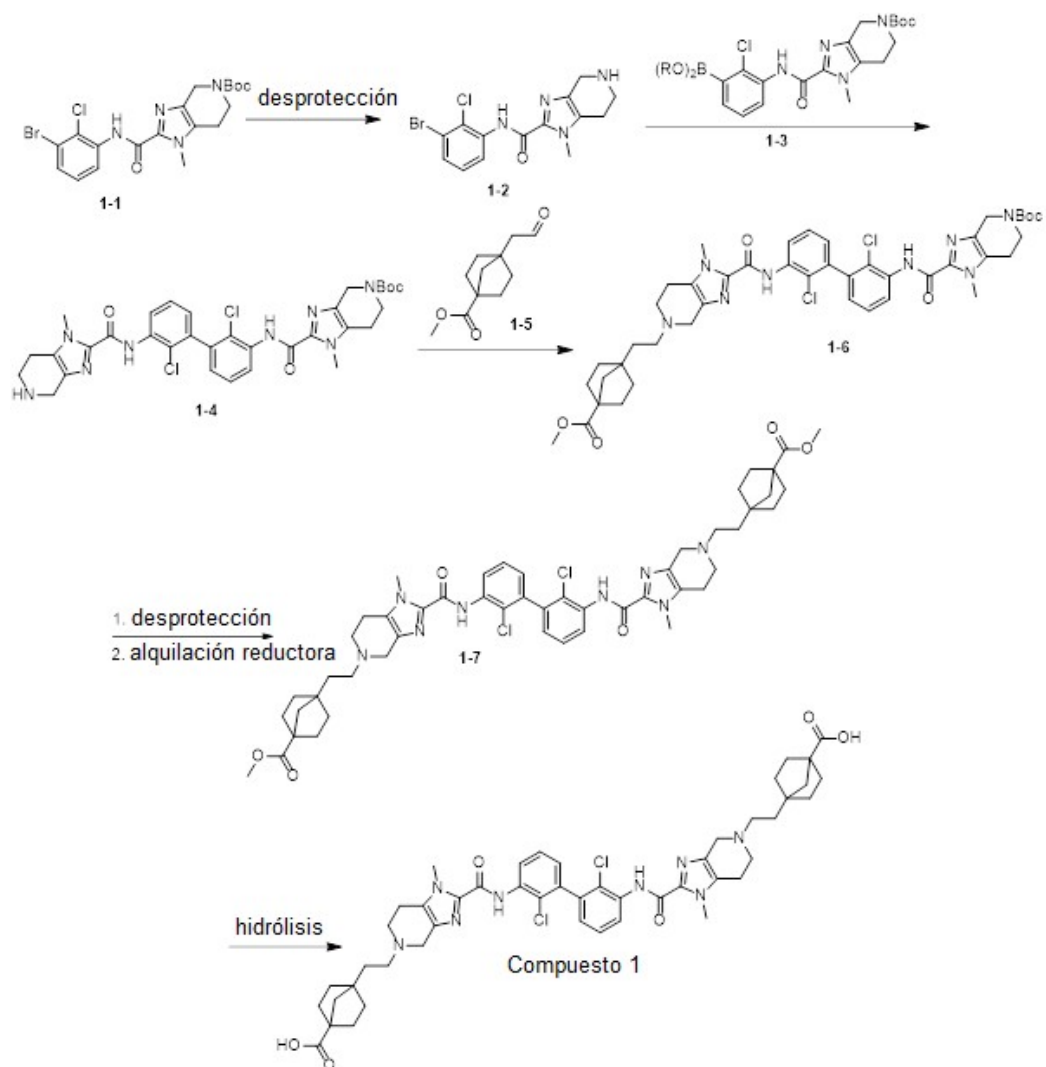
15 Los solventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo no taxativo, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida,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

El Compuesto 1 puede sintetizarse mediante el uso de un proceso mostrado en el Esquema 1. El compuesto 1-1 protegido con Boc se puede desproteger en condiciones ácidas (por
 25 ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) para proporcionar la amina 1-2. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del compuesto 1-2 sustituido con paladio con un éster borónico de la fórmula 1-3 en condiciones estándar (tal como una reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) puede producir un compuesto de la fórmula 1-4. La reacción
 30 de la amina 1-4 con 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo 1-5 en condiciones de aminación reductora (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio como el reactivo reductor) para generar un compuesto de la fórmula 1-6. Después de la eliminación del grupo Boc del compuesto 1-6 en condiciones

ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético), el segundo grupo éster etano-2,1-diil(biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico) puede introducirse en la amina resultante mediante aminación reductora con los aldehídos o cetonas correspondientes para generar un compuesto de la fórmula 1-7. Entonces el éster 1-7 se puede hidrolizar en condiciones alcalinas para proporcionar el Compuesto 1 deseado.

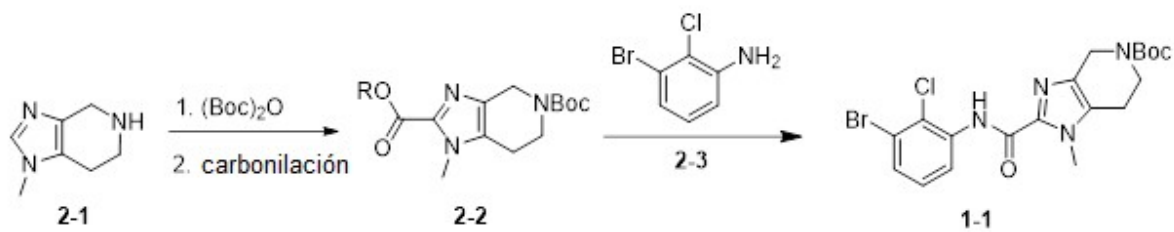
Un compuesto de fórmula 1-1 se puede sintetizar mediante el uso de un proceso que se muestra en el Esquema 2. La amina libre en el compuesto 2-1 puede protegerse con Boc. El compuesto resultante puede desprotonarse mediante una base fuerte, tal como, de modo no taxativo, n-butil litio, para generar el intermedio de heteroaril litio correspondiente, que puede reaccionar adicionalmente con un alquilcloroformiato para proporcionar ésteres de la fórmula 2-2. La reacción de éster 2-2 con anilina sustituida con halo 2-3 en presencia de una base adecuada tal como, de forma no taxativa, terc-butóxido de potasio puede proporcionar el compuesto deseado de fórmula 1-1.

Esquema 1



5

Esquema 2

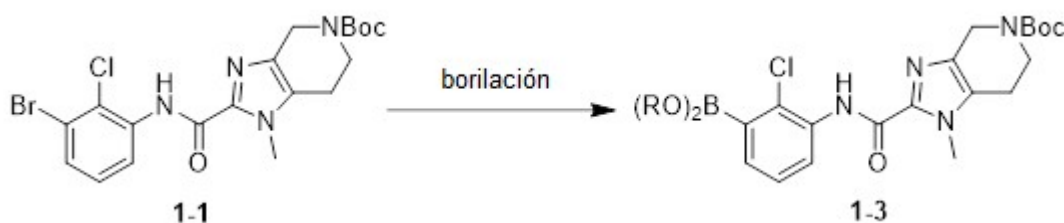


Un compuesto de la fórmula 1-3 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3. El compuesto sustituido con halo 1-1 se puede convertir en el éster borónico 1-3 en condiciones

estándar [por ejemplo, en presencia de bis(pinacolato)diboro y un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) y acetato de paladio(II)].

Esquema 3

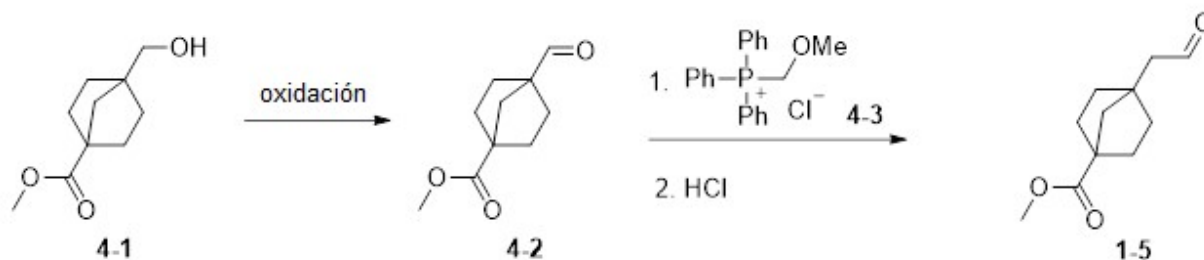
5



El compuesto **1-5** puede prepararse de acuerdo con el **Esquema 4**. El alcohol **4-1** puede convertirse en el aldehído **4-2** en presencia de un oxidante, tal como, de modo no taxativo, periodinano de Dess-Martin o clorocromiato de piridinio. El aldehído **4-2** puede extenderse mediante un átomo de carbono en una reacción de Wittig con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfinio **4-3** para formar un éter de enol, que puede hidrolizarse adicionalmente en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico) para proporcionar el compuesto deseado **1-5**.

15

Esquema 4

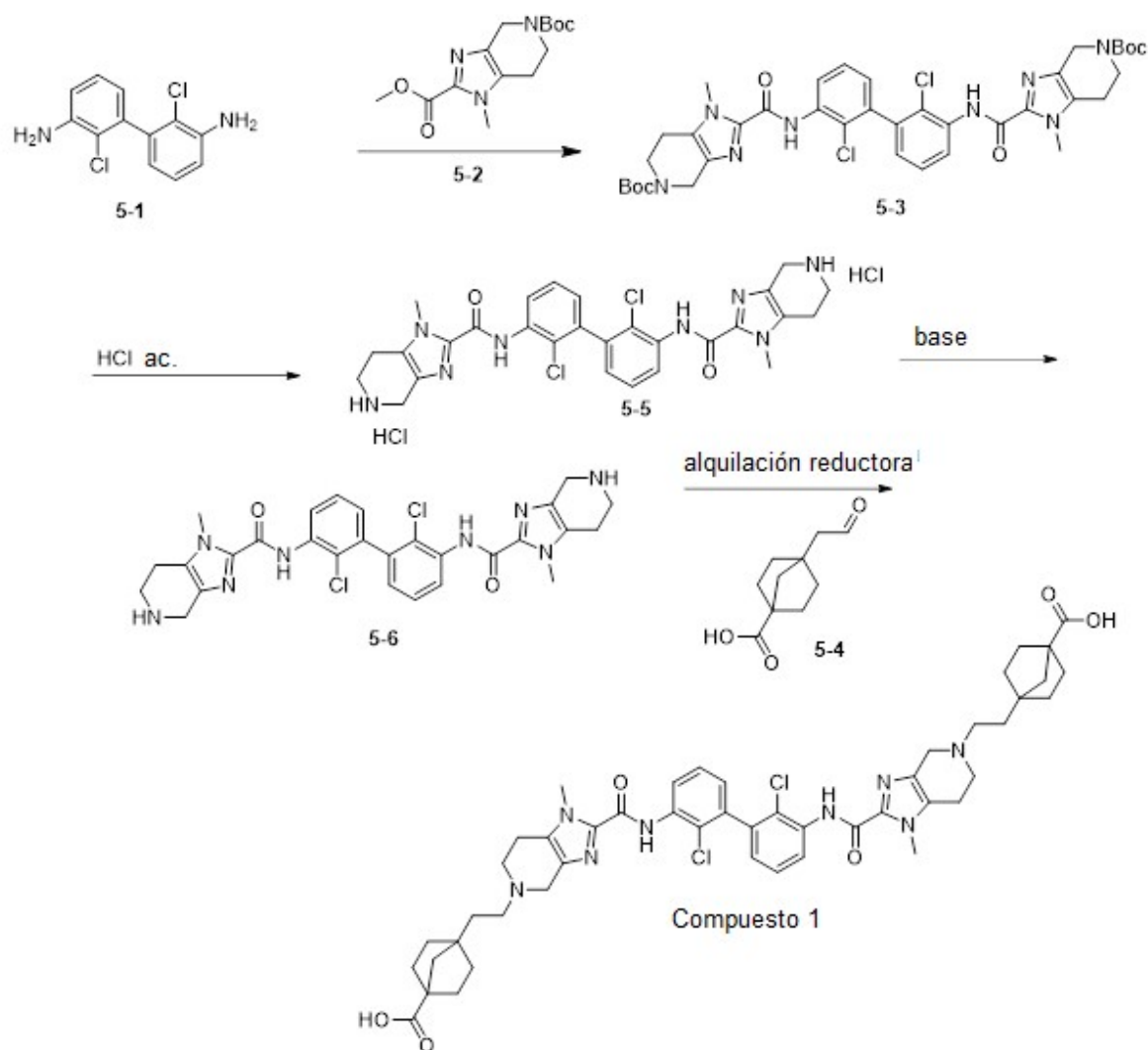


El Compuesto **1** puede sintetizarse mediante el uso de un proceso mostrado en el Esquema 5. La reacción del Compuesto **5-2** con el Compuesto **5-1** en presencia de una base adecuada tal como, de forma no taxativa, terc-butóxido de potasio puede proporcionar el Compuesto **5-3** deseado. Luego de eliminar el grupo Boc del compuesto **5-3** en condiciones ácidas para proporcionar el Compuesto **5-5** (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético), la neutralización con una base proporciona el Compuesto **5-6**. Los grupos

20

de ácido etano-2,1-diil(biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico) pueden introducirse en la diamina resultante mediante aminación reductora con el Compuesto 5-4 para generar el Compuesto 1.

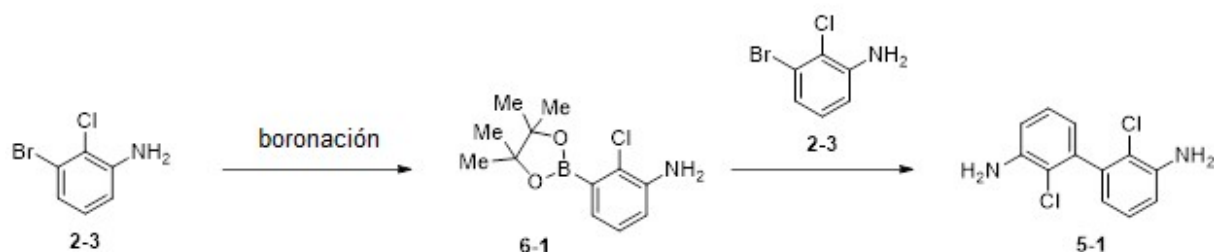
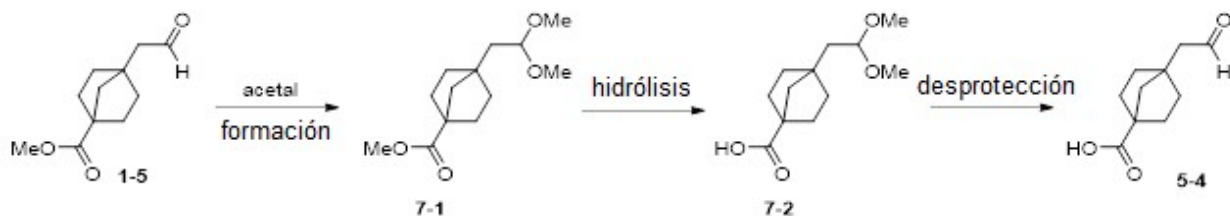
5

Esquema 5

Un compuesto de la fórmula 5-1 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6. El compuesto 2-3 se puede convertir en el éster borónico 6-1 en condiciones estándar [por ejemplo, en presencia de bis(pinacolato)diboro y un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) y acetato de paladio(II)]. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del compuesto 2-3 con un éster borónico de fórmula 6-1 en

condiciones estándar (tal como una reacción de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en la presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) puede producir un compuesto de la fórmula 5-1.

5

Esquema 6**Esquema 7**

10

En algunas modalidades, el Compuesto 5-4 puede prepararse mediante un proceso que comprende:

15 convertir el Compuesto 1-5 al Compuesto 7-1;

convertir el Compuesto 7-1 al Compuesto 7-2; y

convertir el Compuesto 7-2 al Compuesto 5-4.

20

En algunas modalidades, el Compuesto 7-1 se prepara mediante un proceso que comprende la conversión del Compuesto 1-5 al Compuesto 7-1. En algunas modalidades, la conversión del Compuesto 1-5 en el Compuesto 7-1 se lleva a cabo en presencia de ortoformiato de

trimetilo y un ácido, tal como, ácido *p*-toluenesulfónico.

En algunas modalidades, el Compuesto 7-2 se prepara mediante un proceso que comprende la conversión del Compuesto 7-1 al Compuesto 7-2. En algunas modalidades, la conversión
5 comprende hidrólisis del Compuesto 7-1.

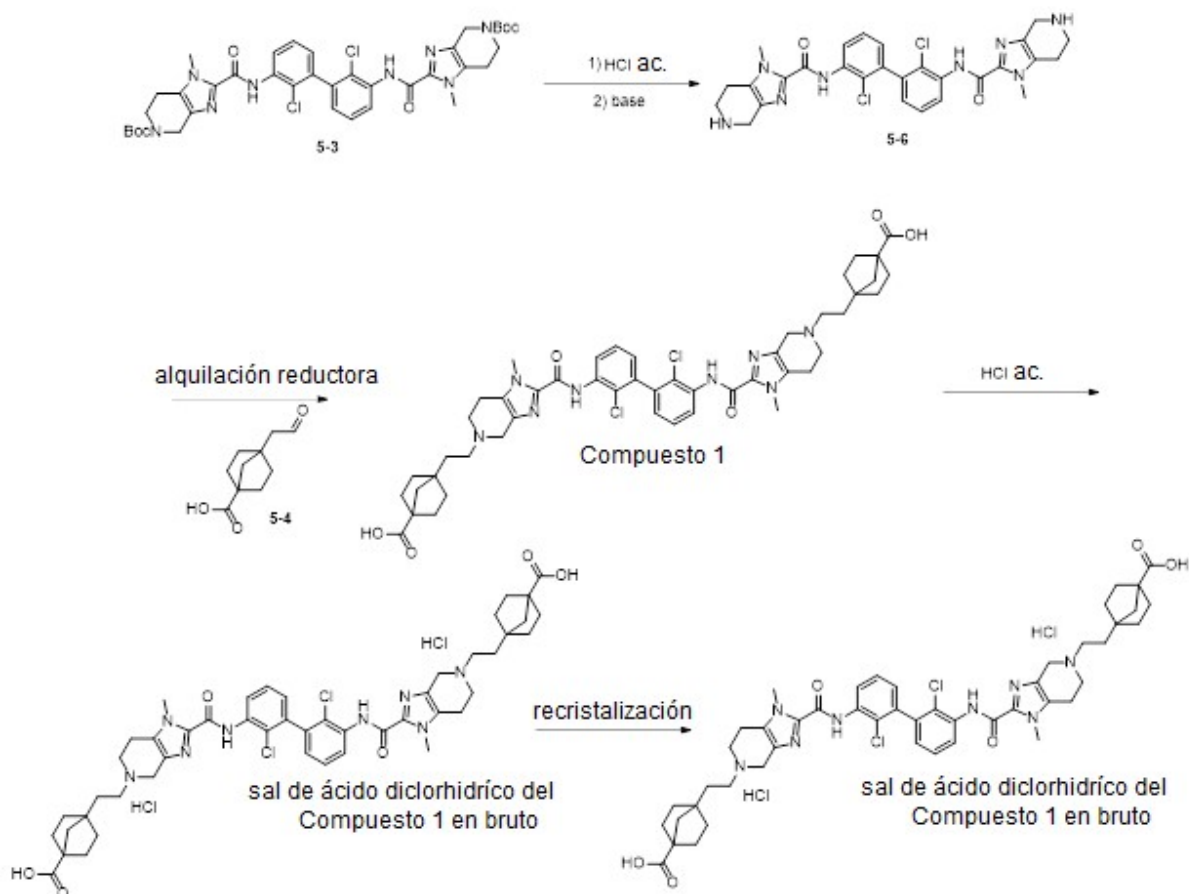
En algunas modalidades, el Compuesto 5-4 se prepara mediante un proceso que comprende la conversión del Compuesto 7-2 al Compuesto 5-4. En algunas modalidades, la conversión
10 comprende la desprotección del Compuesto 7-2.

El Compuesto 1 y la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 pueden sintetizarse mediante el uso de un proceso mostrado en el Esquema 8. La eliminación del grupo Boc del compuesto 5-3 en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético), seguido de la neutralización con una base proporciona el Compuesto 5-6. Los grupos de
15 ácido etano-2,1-diil(biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico pueden introducirse en la diamina resultante mediante aminación reductora con el Compuesto 5-4 para generar el Compuesto 1. La sal de di HCl del Compuesto 1 en bruto puede formarse mediante la exposición del Compuesto 1 a HCl acuoso. La recrystalización de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en bruto en, por ejemplo, agua y acetona, puede usarse para formar el ácido
20 diclorhídrico del Compuesto 1.

25

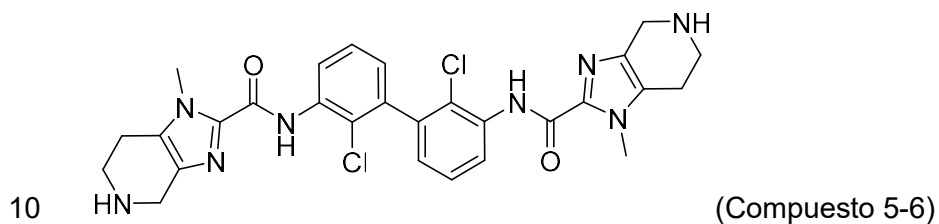
30

Esquema 8

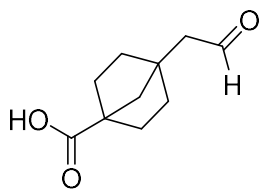


- 5 Por consiguiente, la presente descripción proporciona adicionalmente un proceso para preparar el Compuesto 1, o una sal de este, que comprende:

hacer reaccionar el Compuesto 5-6:



con ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (Compuesto 5-4):



(Compuesto 5-4)

en presencia de un agente de reducción para formar dicho Compuesto 1, o una sal de este.

5

En algunas modalidades, dicho agente reductor es un agente reductor de borohidruro (por ejemplo, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, NaBH_4 , u otro boro que contiene agente reductor de hidruro). En algunas modalidades, el agente de reducción es triacetoxiborohidruro de sodio. En algunas modalidades, la reacción se produce en presencia de un ácido prótico. En algunas modalidades, el ácido prótico es ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. En algunas modalidades, el ácido prótico es ácido trifluoroacético.

10

En algunas modalidades, la reacción se produce en un solvente. En algunas modalidades, el solvente comprende un solvente aprótico polar. En algunas modalidades, el componente de solvente comprende diclorometano. En algunas modalidades, el solvente no comprende diclorometano. En algunas modalidades, el componente de solvente comprende acetonitrilo. En algunas modalidades, el solvente comprende agua. En algunas modalidades, la reacción del Compuesto 5-6 con el Compuesto 5-4 comprende el uso de alrededor de 2 a 4 equivalentes molares del Compuesto 5-4 con respecto al Compuesto 5-6, o alrededor de 3 equivalentes molares del Compuesto 5-4 con respecto al Compuesto 5-6. En algunas modalidades, la reacción del Compuesto 5-6 con el Compuesto 5-4 comprende el uso de alrededor de 2 a 4 equivalentes molares de triacetoxiborohidruro de sodio con respecto al Compuesto 5-6, o alrededor de 3 equivalentes molares de triacetoxiborohidruro de sodio con respecto al Compuesto 5-6.

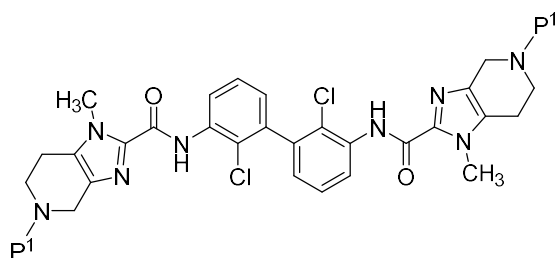
15

20

25

En algunas modalidades, el Compuesto 5-6 puede prepararse mediante un proceso que comprende:

desproteger el Compuesto 5-3a:



(Compuesto 5-3a)

para formar el Compuesto 5-6, donde P¹ es un grupo protector amina.

- 5 Los grupos protectores P¹ apropiados incluyen, de modo no taxativo, los grupos protectores para aminas delineados en Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a ed., John Wiley & Sons: Nueva Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007), que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En algunas modalidades, P¹ es benciloxycarbonilo (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), 2-
- 10 (trimetilsilil)etoxycarbonilo (Teoc), 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxycarbonilo (Tsc), t-butoxycarbonilo (BOC), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-ilo xycarbonilo (Doc), ciclohexiloxycarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (TcBOC), vinilo, 2-cloroetilo, 2-fenilsulfoniletilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenil-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidrazinilo, metoximetilo, t-
- 15 butoximetilo (Bum), benciloximetilo (BOM) o 2-tetrahidropiranilo (THP). En algunas modalidades, P¹ es BOC.

En algunas modalidades, la desprotección comprende la reacción con ácido clorhídrico en un solvente, seguido de la reacción con una base para formar dicho Compuesto 5-6. En algunas

20 modalidades, el ácido clorhídrico es una solución de ácido clorhídrico acuosa. En algunas modalidades, el solvente es un alcohol. En algunas modalidades, el alcohol puede ser un alquilo C₁₋₆-OH tal como metanol. En algunas modalidades, la reacción se llevó a cabo a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 70 °C, de alrededor de 25 °C a alrededor de 60 °C, de alrededor de 30 °C a alrededor de 60 °C, o de alrededor de 50 °C a alrededor

25 de 55 °C.

En algunas modalidades, la desprotección comprende la reacción de dicho Compuesto 5-3a con ácido clorhídrico en un solvente, seguido de la reacción con un carbonato alcalino en un solvente que comprende agua y THF para formar dicho Compuesto 5-6.

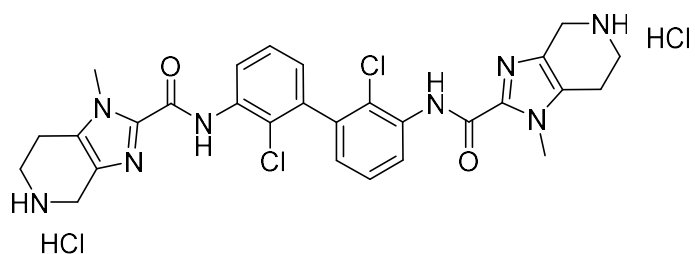
En algunas modalidades, la desprotección comprende la reacción de dicho Compuesto 5-3a con ácido clorhídrico en un solvente que comprende metanol, seguido de la reacción con un bicarbonato de sodio en un solvente que comprende agua y THF para formar dicho Compuesto 5-6.

5

En algunas modalidades, la desprotección comprende:

la reacción de dicho Compuesto 5-3a con ácido clorhídrico en un solvente para formar el Compuesto 5-5:

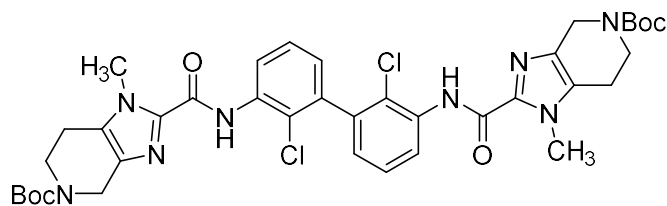
10



(Compuesto 5-5); y

neutralizar dicho Compuesto 5-5 con una base para formar dicho Compuesto 5-6.

15 En algunas modalidades, el Compuesto 5-3a es el Compuesto 5-3:

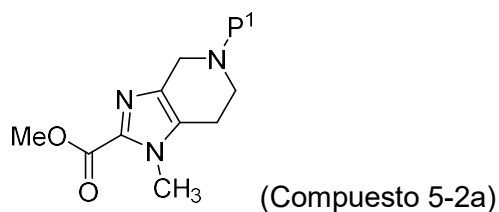


(Compuesto 5-3)

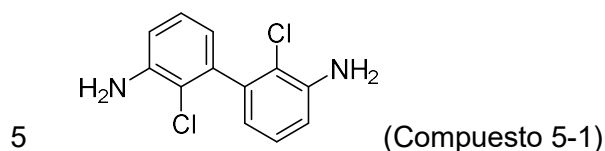
En algunas modalidades, dicho Compuesto 5-3a se prepara mediante un proceso que comprende:

20

hacer reaccionar el Compuesto 5-2a:



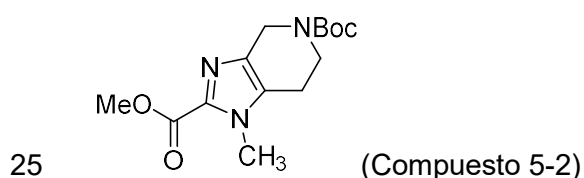
con el Compuesto 5-1:



en presencia de una base en un solvente para formar dicho Compuesto 5-3a, donde P¹ es un grupo protector amina.

- 10 En algunas modalidades, la base es una base de metal alcalino. En algunas modalidades, la base es un alcóxido alcalino. En algunas modalidades, la base es 2-metilpropan-2-olato de potasio. En algunas modalidades, la reacción del Compuesto 5-2a con el Compuesto 5-1 se lleva cabo en presencia de un solvente. En algunas modalidades, el solvente comprende un solvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano. En algunas modalidades, la reacción del
- 15 Compuesto 5-2a con el Compuesto 5-1 comprende el uso de 2 a alrededor de 4 equivalentes del Compuesto 5-2a con respecto al Compuesto 5-1, alrededor de 2 a alrededor de 3 equivalentes molares del Compuesto 5-2a con respecto al Compuesto 5-1, o alrededor de 2,5 equivalentes molares del Compuesto 5-2a con respecto al Compuesto 5-1.
- 20 En algunas modalidades, la reacción del Compuesto 5-2a con el Compuesto 5-1 se lleva a cabo en presencia de 2-metilpropan-2-olato de potasio en un solvente que comprende THF.

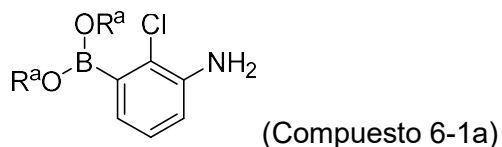
En algunas modalidades, el Compuesto 5-2a es el Compuesto 5-2:



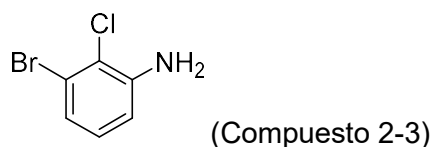
En algunas modalidades, el Compuesto 5-1 puede prepararse mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar el Compuesto 6-1a:

5



con el Compuesto 2-3:



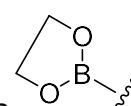
10

en presencia de un catalizador de Suzuki y una base en un solvente para formar dicho Compuesto 5-1, donde:

cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆; o

15

cada R^a, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro al que

los átomos de oxígeno están unidos, forman un anillo de fórmula , que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C₁₋₄.

20

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo que puede ser de cadena lineal o ramificada. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, de forma no taxativa, grupos químicos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo. En algunas modalidades, el resto alquilo es metilo.

25

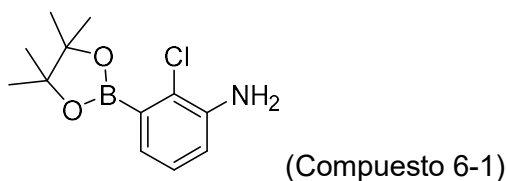
La reacción de acoplamiento de Suzuki puede iniciarse mediante el uso de una cantidad de catalizadores de paladio(0) y paladio(II) y llevarse a cabo en condiciones conocidas en la

técnica (ver, por ejemplo, Miyaura y Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483, que se incorpora a la presente en su totalidad). En algunas modalidades, el catalizador de paladio es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$. En algunas modalidades, el catalizador es diclorobis[di-terc-butil(p-dimetilaminofenil)fosfino]paladio.

5

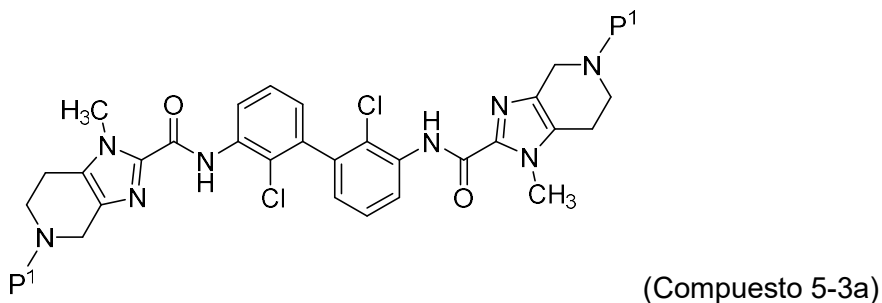
En algunas modalidades, la reacción del Compuesto 6-1a y el Compuesto 2-3 se lleva a cabo en presencia de diclorobis[di-terc-butil(p-dimetilaminofenil)fosfino]paladio y acetato de potasio en un solvente que comprende dioxano y agua.

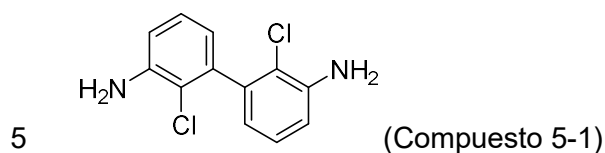
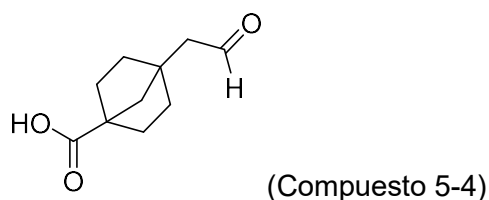
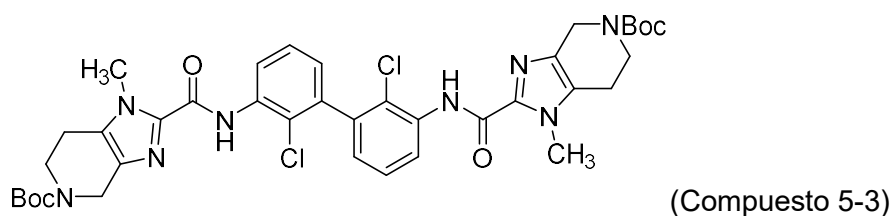
10 En algunas modalidades, dicho Compuesto 6-1a es el Compuesto 6-1:



Un compuesto de la fórmula 5-4 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7. El Compuesto 1-5 puede convertirse al acetal 7-1 en condiciones estándar [por ejemplo, en presencia de ortoformiato de trimetilo y un ácido, tal como, ácido *p*-toluenosulfónico]. El éster 7-1 puede hidrolizarse en condiciones alquilo para proporcionar el ácido 7-2. Luego, el acetal de 7-2 puede desprotegerse en condiciones ácidas para proporcionar el aldehído 5-4.

20 En algunas modalidades, la presente descripción proporcionar un compuesto seleccionado del Compuesto 5-3a, el Compuesto 5-3, el Compuesto 5-4 y el Compuesto 5-1:





o una sal de estos.

Base libre cristalina

- 10 En algunas modalidades, la base libre cristalina de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (Compuesto 1) se prepara mediante el proceso representado en el Esquema 5.
- 15 En algunas modalidades, la base libre cristalina del Compuesto 1 puede caracterizarse por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la FIG. 1.

En algunas modalidades, la base libre cristalina del Compuesto 1 tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 y 18,8 grados. En algunas modalidades, la base libre cristalina del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 y 18,8 grados. En algunas modalidades, la base libre cristalina del

- Compuesto 1 tiene al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 y 18,8 grados. En algunas modalidades, la base libre cristalina del Compuesto 1 tiene al menos cuatro picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados de 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 y 18,8 grados. En algunas modalidades, la base libre cristalina del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), a 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 y 18,8 grados.
- 10 En algunas modalidades, la base libre cristalina del Compuesto 1 exhibe un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio de 33 ± 3 °C y una máxima a 70 ± 3 °C y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio de 244 ± 3 °C y una máxima de 250 ± 3 °C. En algunas modalidades, la base cristalina del Compuesto 1 tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la FIG. 2. En algunas
- 15 modalidades, la base cristalina del Compuesto 1 tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la FIG. 3.

Métodos de uso

- 20 Las formas sólidas y las formas en sal descritas en la presente descripción pueden inhibir la actividad de la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad del PD-1 y las enfermedades y los trastornos asociados al PD-L1, incluida su interacción con otras proteínas tales como PD-1 y B7-1 (CD80). En determinadas modalidades, las formas sólidas
- 25 y formas en sal descritas de la presente descripción son útiles para la administración terapéutica con el fin de potenciar, estimular y/o aumentar la inmunidad en cáncer, infección crónica o sepsis, inclusive potenciamiento de la respuesta a la vacunación. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para inhibir la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1. El método incluye la administración a un individuo o un
- 30 paciente de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Las formas sólidas y las formas en sal descritas de la presente descripción pueden usarse solos, en combinación con otros agentes o terapias o como adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, que incluyen cáncer o enfermedades infecciosas.

Para los usos descritos en la presente, puede usarse cualquiera de las formas sólidas o en sal descritas en la descripción, inclusive cualquiera de las modalidades o reivindicaciones de estas.

- 5 Las formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción inhiben la interacción proteína/proteína PD-1/PD-L1, que tiene como resultado en un bloqueo de la vía de PD-1. El bloqueo de la PD-1 puede mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas y las enfermedades infecciosas en los mamíferos, incluidos los seres humanos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona tratamiento de un individuo o un paciente
- 10 in vivo mediante el uso de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1 de forma tal que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Puede usarse una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1, para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, una forma sólida, una forma en sal o forma cristalina de este del Compuesto 1, puede usarse en conjunto con otros
- 15 agentes o tratamientos contra el cáncer estándares, como se describe más adelante. En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para inhibir el desarrollo de células tumorales *in vitro*. El método incluye contactar las células tumorales in vitro con una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales
- 20 en un individuo o un paciente. El método incluye administrarle al individuo o paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1.

- En algunas modalidades, se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer. El
- 25 método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento puede inhibirse mediante el uso de sales de la descripción y cánceres que normalmente responden a una inmunoterapia.

- 30 En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para mejorar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente. El método incluye administrarle al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante el uso de formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma vaginal, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas que incluyen la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos infantiles, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia maligna del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, 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 entorno, incluidos aquellos inducidos por asbestos, y combinaciones de dichos cánceres. Las formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos, especialmente cánceres metastásicos que expresan PD-L1.

En algunas modalidades, los cánceres tratables con formas sólidas y formas en sal descritas de la presente divulgación incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico, melanoma cutáneo), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama (por ejemplo, de mama carcinoma invasivo), cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer urotelial (por ejemplo, cáncer de vejiga no invasivo muscular (NMIBC)) y cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSI^{alto}). Además, la descripción incluye neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse mediante el uso de las sales de la descripción.

En algunas modalidades, los cánceres que pueden tratarse mediante el uso de las formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer renal, cáncer hepático, 5 cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia, tal como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (que incluye NHL 10 recidivante o resistente y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar mediante el uso de las formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, 15 colangiocarcinoma, cáncer de vía biliar, cáncer de tracto biliar, cáncer de mama triple negativo, rhabdomyosarcoma, cáncer pulmonar microcítico, leiomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Ewing, cáncer cerebral, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales, condrosarcoma, sarcoma epitelioides, cáncer de ojo, cáncer de tubo de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del 20 estroma gastrointestinal, leucemia de células pilosas, cáncer intestinal, cáncer de células de islote, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer de recto, carcinoma de células renales, cáncer de glándula salival, cáncer sinusal, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer de uretra y 25 cáncer de uréter.

En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción se pueden utilizar para tratar enfermedad de células falciformes y anemia de células falciformes.

30

En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar con las formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres

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

Los cánceres hematológicos de ejemplo incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia
 5 linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido LNH recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV) y
 10 trombocitosis esencial (ET)), síndrome mielodisplásico (SMD), linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (LLA-T) y mieloma múltiple (MM).

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

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

Los ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen cánceres de esófago (carcinoma, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), de estómago
 25 (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma, adenocarcinoma), 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 vellosa, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal (por
 30 ejemplo, adenocarcinoma colorrectal).

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 adenomatoideos, lipoma). En algunas modalidades, el cáncer es un

5 cáncer urológico (por ejemplo, carcinoma de riñón papilar, cáncer de células germinales testicular, carcinoma de células renales cromóforo, carcinoma renal de células claras o adenocarcinoma de próstata).

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular),

10 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

15 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.

20

Los ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen cánceres de útero (carcinoma de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, adenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosas y

30 tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabortomiosarcoma embrionario) y trompas uterinas (carcinoma).

Los ejemplos de cánceres de piel incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas cutáneas), sarcoma de Kaposi, 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 células falciformes (por ejemplo, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer del conducto biliar, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

- 5 El bloqueo de la vía del PD-1 con formas sólidas y formas en sal descritas de la presente descripción también puede usarse para tratar infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente descripción proporciona un método para tratar infecciones tales como infecciones virales. El método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Los ejemplos de virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del papiloma humano, la influenza, los virus de la hepatitis A, B, C o D, el adenovirus, el poxvirus, los virus del herpes simple, el citomegalovirus humano, el virus del síndrome respiratorio agudo grave, el virus del ébola y el virus del sarampión. En algunas modalidades, los virus que causan infecciones tratables mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II). y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC, virus de la tuberculosis y de la encefalitis arboviral.
- 10
- 15
- 20
- 25

- La presente descripción proporciona un método para tratar infecciones bacterianas. El método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Los ejemplos no taxativos de bacterias patógenas que causan infecciones tratables mediante los métodos de la descripción incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias,
- 30

estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonela, bacilli, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

- 5 La presente descripción proporciona un método para tratar infecciones fúngicas. El método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Los ejemplos no taxativos de hongos patógenos que causan infecciones que se pueden tratar mediante los métodos de la descripción incluyen Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.),
- 10 Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), género Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

- La presente descripción proporciona un método para tratar infecciones parasitarias. El
- 15 método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Los ejemplos no limitantes de parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los métodos de la descripción incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium
- 20 vivax, Babesia microti, Trypanosoma Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

- La presente descripción proporciona un método para tratar enfermedades o trastornos neurodegenerativos. El método incluye administrarle a un paciente que lo necesita una
- 25 cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1. Algunos ejemplos no taxativos de enfermedades o trastornos neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica, enfermedades de las neuronas motoras, ataxia espinocerebelosa y atrofia muscular espinal.

30

Se cree que las formas sólidas y formas en sal descritas en la presente, pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, propiedades de metabolismo y farmacocinética, solubilidad y

permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las propiedades biofarmacéuticas adecuadas está dentro del conocimiento de un experto en la técnica, por ejemplo, la determinación de la citotoxicidad en las células o la inhibición de ciertas dianas o canales para determinar la toxicidad potencial.

5

Los términos "individuo" o "paciente", que se usan de manera intercambiable, hacen referencia a cualquier animal, lo cual incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

10

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a la cantidad de forma sólida, forma en sal o forma cristalina de esta activa que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

15

Tal como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" hace referencia a una o más de las siguientes: (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.

20

25

En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal son útiles en la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, una afección o un trastorno en un individuo que pueda tener predisposición a la enfermedad, la afección o el trastorno, pero todavía no padezca ni presente la patología o sintomatología de la enfermedad.

30

Terapias de combinación

Terapias de puntos de control inmunitarios

5 Las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer o infecciones. Los ejemplos de inhibidores de puntos de control inmunitarios incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control del sistema inmunitario, tales como CBL-B, CD20, CD122, CD96, CD73, CD47, CSF1R, JAK, 10 PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimulante seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137 (4-1BB). En algunas modalidades, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de puntos de control inhibidor que se selecciona de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, 15 PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, las formas sólidas y las formas en sal descritas en este documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGF beta.

20 En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal que se proporcionan en la presente se pueden utilizar en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de control inmunitario, por ejemplo, OX40, CD27, GITR y CD137 (también conocido como 4-1BB).

25 En algunas modalidades, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8, y CD137 (también conocido como 4-1BB).

30 En algunas modalidades, el agonista de CD137 es urelumab. En algunas modalidades, el agonista de CD137 es utomilumab.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control del sistema

inmunitario es un agonista de CD40. En algunas modalidades, el agonista de CD40 es CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M o Chi Lob 7/4.

- 5 En algunas modalidades, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de ICOS. En algunas modalidades, el agonista de ICOS es GSK-3359609, JTX-2011 o MEDI-570.

- 10 En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitario es un agonista de CD28. En algunas modalidades, el agonista de CD28 es theralizumab.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de CD27. En algunas modalidades, el agonista de CD27 es varilumab.

- 15 En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitario es un agonista de TLR7/8. En algunas modalidades, el agonista de TLR7/8 es MEDI9197.

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

- 25 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, cemiplimab, espartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab, sintilimab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 o TSR-042.. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otros agentes contra el cáncer incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab).
- 30

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un

inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446), durvalumab (Imfinzi®), atezolizumab (Tecentriq®), Avelumab (Bavencio®), MSB0010718C, tislelizumab, FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 o LY3300054. 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 de inmunidad es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico anti-PD-1/PD-L1. En algunas modalidades, el anti-PD-1/PD-L1 El anticuerpo biespecífico es MCLA-136.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, 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 inmunitario es un inhibidor de PD-1 y CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico anti-PD-1/CTLA-4. En algunas modalidades, el anti-PD-1/CTLA-4 el anticuerpo es AK104.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 o eftilagimod alfa (IMP321).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de CD73. En algunas modalidades, el inhibidor de CD73 es oleclumab. En algunas modalidades, el inhibidor de CD73 es MEDI9447.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TIGIT. En algunas modalidades, el inhibidor de TIGIT es OMP-31M32.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un

inhibidor de VISTA. En algunas modalidades, el inhibidor de VISTA es JNJ-61610588 o CA-170.

5 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de B7-H3. En algunas modalidades, el inhibidor de B7-H3 es enoblituzumab, MGD009 u 8H9.

10 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de KIR. En algunas modalidades, el inhibidor de KIR es lirilumab o IPH4102.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de A2aR. En algunas modalidades, el inhibidor de A2aR es CPI-444.

15 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TGF-beta. En algunas modalidades, el inhibidor de TGF-beta es trabedersen, galusertinib o M7824.

20 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PI3K-gamma. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K-gamma es IPI-549.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de CD47. En algunas modalidades, el inhibidor de CD47 es Hu5F9-G4 o TTI-621.

25 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de CD70. En algunas modalidades, el inhibidor de CD70 es cusatuzumab o BMS-936561.

30 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

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

agonista es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 o MEDI6469.

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de punto de control inmunitario es un agonista de OX40, por ejemplo, un anticuerpo agonista de OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 o 9B12. En algunas modalidades, la proteína de fusión de OX40L es MEDI6383.

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

Las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción pueden usarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios de los anticuerpos biespecíficos se dirige al receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF β . En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico que se une a PD-1 y PD-L1 es MCLA-136. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico que se une a PD-L1 y CTLA-4 es AK104.

En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal de la descripción pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas modalidades, el inhibidor de la enzima metabólica 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.

Como se indica en a lo largo del documento, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales pueden combinarse con el compuesto de la presente forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas en una forma de dosificación única o continua, o pueden administrarse de forma simultánea o secuencial como formas de dosificación separadas.

Terapias contra el cáncer

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por trastornos en múltiples vías biológicas. Por lo tanto, puede ser útil combinar inhibidores de diferentes mecanismos, como inhibidores de enzimas, inhibidores de transducción de señales, inhibidores de la dinámica de la cromatina o moduladores de las respuestas inmunitarias, para tratar dichas afecciones. El direccionamiento a 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 o reducir la toxicidad del tratamiento.

Las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden usarse en combinación con una o más terapias adicionales para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer o infecciones. Los ejemplos de enfermedades e indicaciones tratables con terapias de combinación incluyen las descritas en la presente. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores no sólidos, tales como cánceres de la sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas o infecciones por parásitos. Por ejemplo, las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF-R, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (alfa, beta, gamma, delta, y múltiple o selectiva), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM cinasa (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cánceres o infecciones. Algunos ejemplos no taxativos de inhibidores que se pueden combinar con las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción para el tratamiento de cáncer e infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, pemigatinib (INCY54828), INCB62079), un inhibidor de EGFR (también conocido como ErB-1 o HER-1) (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, orsimertinib, cetuximab, necitumumab o panitumumab), un bloqueador de la vía

o inhibidor de VEGFR (por ejemplo, bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, ponatinib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept), un inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib, rucaparib, veliparib o niraparib), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o itacitinib (INCB39110)), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat, NLG919 o BMS-986205, MK7162), un inhibidor de LSD1 (por ejemplo, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, Parsaclisib (INCB50465) e INCB50797), un inhibidor de PI3K-gamma tal como inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de Pim (por ejemplo, INCB53914), un inhibidor de EGFR (también denominado Erb-1 o HER-1; por ejemplo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, orsimertinib, cetuximab, necitumumab o panitumumab), un inhibidor de VEGFR o un bloqueador de la vía (por ejemplo, bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, ponatinib, cabozantinib, axitinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept), un inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib o niraparib), un inhibidor de CSF1R, un receptor de tirosina cinasas TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un antagonista del receptor de adenosina (por ejemplo, antagonista del receptor de A2a/A2b), un inhibidor de HPK1, un inhibidor del receptor de quimiocina (por ejemplo, inhibidor de CCR2 o CCR5), un inhibidor de fosfatasa SHP1/2, un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC) tal como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, inhibidores de miembros de la familia bromo y extra terminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET tales como INCB54329 e INCB57643), un inhibidor de arginasa (INCB001158), un inhibidor de PARP (tal como rucaparib o olaparib), sitravatinib, una combinación de inhibidor de B-Raf-inhibidor de MEK (tal como encorafenib más binimetinib, dabrafenib más trametinib o cobimetinib más vemurafenib) y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de estos.

25

En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden combinarse con un agonista de TLR7 (por ejemplo, imiquimod).

Las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden utilizarse además junto con otros métodos para el tratamiento de cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, terapia de radiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el

30

cáncer, anticuerpo monoclonal, anticuerpo biespecífico o multiespecífico, conjugado de anticuerpo-fármaco, transferencia de linfocitos T adoptivas, agonistas del receptor Toll, agonistas de STING, agonistas de RIG-I, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluida la talidomida o inhibidor de JAK1/2, inhibidor de PI3K δ y similares. Las formas sólidas y formas en sal pueden administrarse junto con uno o más fármacos anticancerosos, como un agente quimioterapéutico. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitnib, bleomicina, bortezomib, busulfan intravenoso, busulfan oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sodio, dasatinib, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustina, fosfato de etoposido, etoposido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecan, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorin, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disodio, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, teniposido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, toremifeno, tosimumab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otros agentes anticancerosos incluyen terapias de anticuerpos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4 (por ejemplo, Ipilimumab), 4-1BB (por ejemplo, Urelumab, utomilumab), anticuerpos contra PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citocinas (IL-10, TGF- β , etc.). Los ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con sales de la presente descripción para el tratamiento del cáncer o infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias

incluyen, de modo no taxativo, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab y SHR-1210.

5 Las formas sólidas y formas en sal de la presente invención pueden usarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

10 Las formas sólidas y formas en sal pueden combinarse 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, MARTI y/o tirosinasa o células tumorales transfectadas para expresar la citosina GM-CSF.

15

Las formas sólidas y formas en sal pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas contra tumores incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos, tales como los virus del papiloma humano (VPH), los virus de la hepatitis (VHB y VHC) y el virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden usarse junto con antígenos específicos de tumores, tales como las proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas modalidades, las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

20

Las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresen el receptor de Fe alfa o de Fe gamma a células tumorales. Las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmunitaria del hospedador.

30

Las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción pueden usarse junto con un trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

- 5 Las formas sólidas y formas en sal pueden utilizarse junto con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los que las vacunas convencionales no son totalmente eficaces. Estos incluyen, de modo no taxativo, VIH, 10 hepatitis (A, B y C), influenza, herpes, giardia, malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

- Los virus que causan infecciones tratables mediante los métodos de la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, 15 B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus 20 HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

- Las bacterias patógenas que causan infecciones tratables mediante los métodos de la divulgación incluyen, entre otras, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, 25 estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

- Los hongos patogénicos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos 30 de la descripción incluyen, de modo no taxativo, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), género Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

Los parásitos patogénicos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante métodos de la descripción incluyen, de modo no taxativo, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi y Nippostrongylus brasiliensis.

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

Formulación, formas de dosificación y administración

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas.

Por lo tanto, la presente descripción proporciona una composición que comprende una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas del Compuesto 1, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de vías, en virtud de si se indica un tratamiento local o sistémico y del área que se ha de tratar. La administración puede ser tópica (inclusive transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas de mucosa inclusive administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, inclusive mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o por inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una única dosis de bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Puede ser necesario o deseable el uso de portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden, como el ingrediente activo, la forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas de la presente

descripción, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición es adecuada para administración tópica. Al realizar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de un portador de ese tipo en forma de, por ejemplo, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúe como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cápsulas amiláceas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabe, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso de la sal activa, cápsulas blandas y duras de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina activa de estas puede triturarse para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarse con los otros ingredientes. Si la sal activa es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula menor que 200 mesh. Si la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina activa de esta es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción 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 las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción se pueden preparar a través de procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, ver WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma 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 modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

5

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y al menos una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas del Compuesto 1. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina silicificada comprende alrededor de 98 % de celulosa microcristalina y alrededor de 2 % de dióxido de silicio p/p.

10

En algunas modalidades, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende al menos una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas del Compuesto 1, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición comprende al menos una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas del Compuesto 1, y al menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hidroxipropil metilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas modalidades, la composición comprende al menos una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de esta del Compuesto 1, y una celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa e hidroxipropil metilcelulosa. En algunas modalidades, la composición comprende al menos una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de esta del Compuesto 1, y una celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y óxido de polietileno. En algunas modalidades, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicio. 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 (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas modalidades, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

15

20

25

30

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, cada dosificación contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 1000 mg (1 g), más comúnmente
5 alrededor entre 100 mg y alrededor de 500 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosificación contiene alrededor de 10 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosificación contiene alrededor de 50 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosificación contiene alrededor de 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente
10 discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.
- 15 Los componentes usados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y se encuentran sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (por ejemplo, al menos de grado alimentario nacional, por lo general al menos de grado analítico y más normalmente al menos de grado farmacéutico). Particularmente para el consumo humano, la composición se elabora o se formula preferentemente bajo las normas de buenas
20 prácticas de fabricación según se definen en las normativas aplicables de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o en cumplimiento absoluto con todas las buenas prácticas de fabricación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.
- 25
- La forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina de estas activas pueden ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y se administra por lo general en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad de forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas administrada realmente será determinada frecuentemente por un médico,
30 de acuerdo con las circunstancias relevantes, inclusive la afección a tratar, al vía de administración elegida, la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina real de estas administrada, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La dosificación terapéutica de una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se lleva a cabo el tratamiento, la forma de administración de la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina de estas, la salud y la afección del paciente y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de la invención en una composición farmacéutica puede variar en virtud de una cantidad de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, las formas sólidas y las formas en sal de la descripción pueden proporcionarse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene entre alrededor de 0,1 y alrededor de 10 % p/v de la sal para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos se encuentran entre alrededor de 1 µg/kg y alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosificación se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 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, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa de la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina de estas seleccionadas, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis, derivadas de sistemas de evaluaciones en modelos animales o *in vitro*.

Para preparar las composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme a través de la composición de modo que la composición se pueda subdividir 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 alrededor de 0,1 y alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o las píldoras de la presente invención pueden recubrirse o conformarse de

otro modo para que proporcionen una forma de dosificación que aporte el beneficio de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, donde este último se encuentre en forma de envoltorio por encima del primero. Los dos componentes

5 pueden estar separados por una capa entérica que sirva para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que la liberación de este se retrase. Se pueden utilizar diversos materiales para dichas capas o dichos recubrimientos entéricos, los cuales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

10

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las formas sólidas, la forma en sal o la forma cristalina de estas y las composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente

15 saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

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

20

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 pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el

25 dispositivo nebulizador puede unirse a una mascarilla o un respirador artificial de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera adecuada.

30

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas modalidades, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrofóbicos seleccionados, por ejemplo, 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, glicerimonostearato, PEG-glicerimonostearato y alcohol cetoestearílico. Los geles pueden formularse mediante el uso de alcohol isopropílico y agua, de manera adecuada en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa, y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos alrededor de 0,1, al menos alrededor de 0,25, al menos alrededor de 0,5, al menos alrededor de 1, al menos alrededor de 2 o al menos alrededor de 5 % en peso de la sal de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos, por ejemplo, de 100 g que, opcionalmente, están asociados con las instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina de estas o composición administrada a un 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 las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente detener 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 dependiendo 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 estar en la 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 están o liofilizarse, donde la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones generalmente se encontrará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y aún más preferentemente de 7 a 8.

La dosificación terapéutica de una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se lleva a cabo el tratamiento, la forma de administración de la forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina de estas, la salud y la afección del paciente y el criterio del

médico tratante. La proporción o concentración de una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de la invención en una composición farmacéutica puede variar en virtud de una cantidad de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, las formas sólidas y las formas en sal de la descripción pueden proporcionarse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene entre alrededor de 0,1 y alrededor de 10 % p/v de la sal para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos se encuentran entre alrededor de 1 µg/kg y alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosificación es entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 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, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa de la sal seleccionada, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis, derivadas de sistemas de evaluaciones en modelos animales o *in vitro*.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

Las formas sólidas y las formas en sal de la presente descripción pueden ser útiles además en investigaciones de procesos biológicos en tejidos normales y anormales. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención hace referencia a las formas sólidas y formas en sal etiquetadas de la presente invención (radioetiquetadas, etiquetadas con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solamente en técnicas de imagenología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la proteína PD-L1 o PD-1 en muestras de tejido, incluso humanas, y para identificar ligandos PD-L1 mediante la inhibición de la unión de un compuesto etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de unión de PD-1/PD-L1 que contienen esas sales etiquetadas.

La presente invención incluye adicionalmente formas sólidas y formas en sal sustituidas de forma isotópica de la presente descripción. Una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de esta "sustituida isotópica" es una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de la invención donde se ha reemplazado o sustituido uno o más átomos por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico

- diferente, por ejemplo, una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Se entenderá que una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de esta "radioetiquetada" es una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas que se incorporó al menos un isótopo que es radioactivo (por ejemplo, radionucleótido). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en las sales de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radioisótopo que se incorpora en las sales radiomarcadas de la presente dependerá de la aplicación específica de esa forma sólida, la forma en sal o la forma cristalina de estas radiomarcada. Por ejemplo, para el marcado de la proteína PD-L1 *in vitro* y los ensayos de competencia, la forma sólida, la forma en sal o forma cristalina de estas que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán en general las más útiles. Para las aplicaciones de radioimagenología, por lo general, serán más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .
- En algunas modalidades, el radioisótopo se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . Se conocen en la técnica métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos y sales orgánicos.
- Específicamente, una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas etiquetada de la invención pueden usarse en un ensayo de análisis para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de esta recientemente sintetizada o identificada (es decir, una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de prueba) que se encuentra etiquetada puede evaluarse para determinar su capacidad de unión a la proteína PD-L1 mediante la supervisión de su variación en la concentración al entrar en contacto con la proteína PD-L1, a través del rastreo del etiquetado. Por ejemplo, una forma sólida, una forma en sal o una forma cristalina de estas de prueba (etiquetada) puede evaluarse para determinar su capacidad de reducir la unión de otro compuesto que se conoce que se une a una proteína PD-L1 (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de una forma sólida, forma en sal o una forma cristalina de prueba para competir con el compuesto estándar por la unión a la proteína de PD-L1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de análisis, el compuesto estándar está etiquetado y la forma sólida,

forma en sal o la forma cristalina de estas de prueba se encuentran sin etiquetar. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y la forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas de prueba, y la afinidad de unión relativa de la forma sólida, la forma en sal o forma cristalina de esta de prueba queda, de esta manera, probada.

Kits

La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos asociados a la actividad del PD-L1, lo cual incluye su interacción con otras proteínas tales como PD-1 y B7-1 (CD80), tales como el cáncer o infecciones, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida, forma en sal o forma cristalina de estas del Compuesto 1, o cualquiera de las modalidades de estas. Dichos kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de los kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como comprenderán fácilmente los expertos en la técnica. También pueden incluirse instrucciones en el kit, ya sea en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, indicaciones para la administración y/o indicaciones para mezclar los componentes.

Las siguientes abreviaturas pueden ser utilizadas en la presente: ac. (acuoso); br (amplio); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); g (gramo(s)); h (hora(s)); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hertz); IPAc (acetato de isopropilo); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida – espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); MIBK (metil isobutil cetona); min. (minuto(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimol(es)); MTBE (terc-butil metil éter); nM (nanomolar); NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); Ph (fenilo); t.a. (temperatura ambiente); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terc (terciario); tt (triplete de tripletes); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s));

μL (microlitro(s)); μM (micromolar); % en peso (por ciento en peso).

La invención se describirá en mayor detalle a través de ejemplos específicos. Los ejemplos que figuran a continuación se ofrecen con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de forma alguna. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que es posible cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que las formas sólidas y formas en sal de la presente descripción de los Ejemplos inhiben la actividad de la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 de acuerdo con al menos un ensayo descrito en la presente.

EJEMPLOS

Métodos experimentales

En algunos ejemplos a continuación, se llevó a cabo un análisis de difracción de rayos X en polvo en un instrumento difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a $1,054056 \text{ \AA}$ con filtro K_{β} , (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA y (3) dispersión de polvo de muestra en un contenedor de muestra sin fondo. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; Ángulo de detención 45 grados; Toma de muestras 0,02 grados y Velocidad de barrido 2 grados/min.

En algunos ejemplos a continuación, se llevó a cabo un análisis de difracción de rayos X en polvo en un instrumento difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex 300/600. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a $1,54186 \text{ \AA}$ con filtro K_{α} ; (2) energía de rayos X a 40 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 30 grados; toma de muestras 0,015 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

En algunos ejemplos 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) 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 LYNXEYE™; (2) energía de rayos X a 40 kV, 25 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra de fondo cero. Las condiciones de medición 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) en una calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 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. Algunos experimentos se llevaron a cabo en instrumentos TA de calorimetría diferencial de barrido, Modelo 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) en un analizador termogravimétrico de TA Instrument, Discovery TGA5500, con muestreador automático. Las condiciones experimentales generales del TGA fueron: aumento de 25 °C a 300 °C a los 10°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 25 mL/min; soporte de muestra de platino. Algunos experimentos se llevaron a cabo en instrumentos TA de análisis termogravimétrico, TGA Q500 con muestreador automático. Las condiciones experimentales generales del TGA fueron: aumento de 25 °C a 600 °C a los 20 °C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 25 mL/min; bandeja de muestra de platino.

La pureza se determinó mediante HPLC con el uso de las condiciones mostradas a continuación.

Instrumento	Agilent 1100
Columna	Zorbax SB-C18, 3,5 µm, 4,6x150 mm
Temperatura de la columna	40 °C
Fase móvil A	TFA al 0,05 % en agua
Fase móvil B	TFA al 0,05 % en acetonitrilo
Velocidad de flujo	1 mL/min

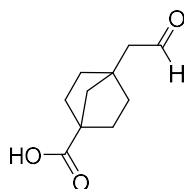
Volumen de inyección	5 µL
Tiempo total de ejecución	24 min
Longitud de onda del detector UV	254 nm

Tabla de gradiente:

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0	95	5
15	5	95
18	5	95
18,5	95	5
24	95	5

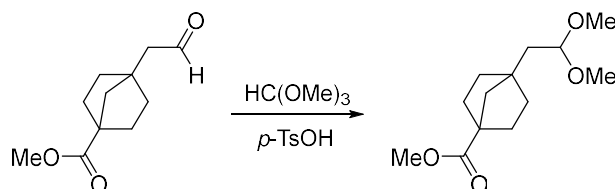
Se llevó a cabo un análisis cualitativo NMR (^1H) en un espectrómetro Bruker BioSpin GmbH 400 NMR. La muestra de NMR se preparó mediante la disolución de alrededor de 6-7 mg de la sal de Di-HCl del Compuesto 1 en 0,6-0,7 de DMSO- d_6 y se transfirió a un tubo de NRM. Los datos cuantitativos de ^1H NMR se recolectaron mediante el uso de una secuencia de pulso de protones de 30 grados con un tiempo de retraso de 1,0 segundos, un ancho de pulso de 15, a 300 Fahrenheit. Se tomaron 16 escaneos para cada experimento.

10 Ejemplo A1. Preparación de ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



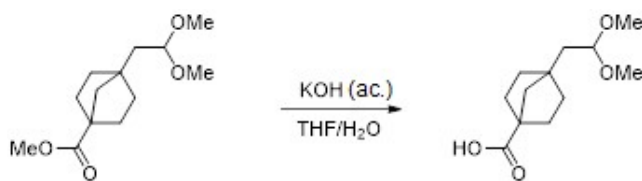
Etapas 1: 4-(2,2-dimetoxietil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo

15



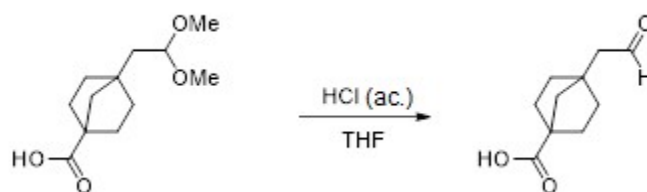
Se combinaron 4-(2-oxoetilo)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (296,49 g, 1511 mmol) y ortoformiato de trimetilo (334 ml, 3022 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 L. Se agregó monhidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,150 g, 6,04 mmol) a la mezcla de reacción (exoterma). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, en cuyo momento la reacción se consideró completa por NMR de protones. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente a presión reducida. El líquido viscoso resultante, que es el producto deseado en bruto, se utilizó en ese estado para la siguiente reacción de saponificación de éster. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,45 (t, 8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (d, 4 Hz, 2H), 1,63 (m, 6H), 1,45 (m, 2H) ppm.

Etapas 2: Ácido 4-(2,2-dimetoxietil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

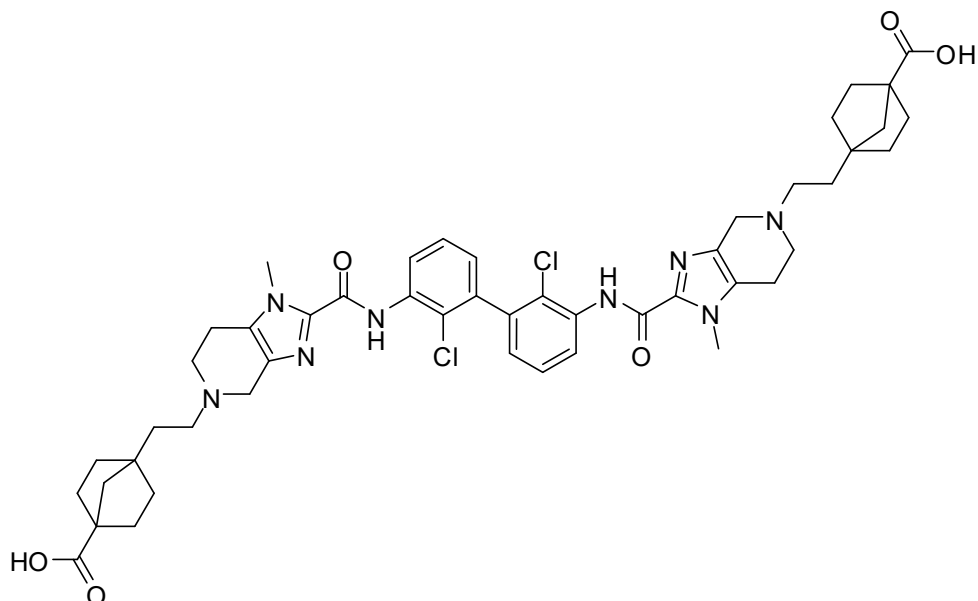
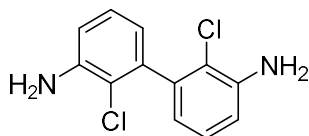


Se disolvió 4-(2,2-dimetoxietil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo A1, Etapa 1, 366 g, 1510 mmol) en 5 volúmenes de THF (1830 L). Una solución de hidróxido de potasio (246 g, 4385 mmol) en agua (1830 L) se agregó y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 3,5 h, momento en el cual la reacción se consideró completa mediante NMR de protones. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó diclorometano (DCM) (0,5 L). Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se lavó con una parte adicional de DCM (1 L). La fase acuosa se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5 L y se combinó con DCM (2 L). La mezcla bifásica se enfrió mediante el uso de un baño de hielo/agua. El pH se ajustó a entre 3 a 4 mediante el uso de ácido clorhídrico (0,320 L, 3840 mmol). Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con DCM (2 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado, ácido 4-(2,2-dimetoxietil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (1459 mmol, 345 g teóricos, 97 % de rendimiento durante 2 etapas), como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,48 (t, 8 Hz, 4 Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (d, 4 Hz, 2H), 1,64 (m, 6H), 1,47 (m, 2H) ppm.

Etapas 3: Ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



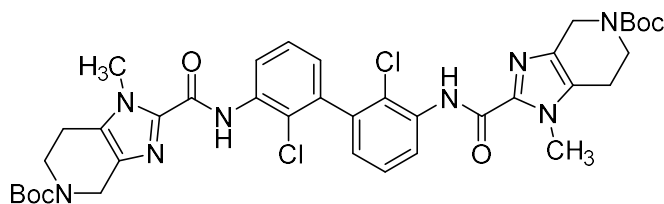
Se cargó ácido 4-(2,2-dimetoxietil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (Ejemplo A1, etapa 2, 194 g, 850 mmol) a un matraz de fondo redondo de 5 L y se disolvió en cuatro volúmenes de THF (800 ml). Se agregó ácido clorhídrico 2,0 N (2500 ml, 5000 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h tiempo en el cual la reacción se consideró completa mediante NRM de protones. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó bicarbonato de sodio (527 g, 6272 mmol) (en partes para evitar el desborde) para ajustar el pH entre 7-8. Se agregó otra parte de agua (500 mL). Las fases orgánica y acuosa se extrajeron. La fase acuosa se lavó con DCM adicional (800 mL). La fase acuosa se transfirió a un matraz de fondo redondo de 5 L y se utilizó ácido clorhídrico (123 ml, 1476 mmol) para ajustar el pH entre 3 y 4. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado, ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (145,8 g, 800 mmol, 155 g teórico, 94 % de rendimiento), como un sólido blanco. MS calculada para $C_{10}H_{14}O_3$ M^+ : $m/z = 182,0$; encontrada $(M-H_2O)^+$: $m/z = 164,1$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,78 (s, 1H), 2,61 (d, 4 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 8H).

Ejemplo 1a. Preparación de la base libre cristalina del Compuesto 1 (método 1)**5 Etapa 1: 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diamina**

Se cargaron 3-bromo-2-cloroanilina (1020 g, 4841 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-
 10 bi(1,3,2-dioxaborolano) (676 g, 2663 mmol), acetato de potasio (1901 g, 1,94E+04 mmol) y
 Pd-132 (bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II)) (10,28 g, 14,52 mmol)
 en un reactor de 22 L. Se agregaron dioxano (4500 ml) y agua (1500 ml) y la mezcla de
 reacción se purgó con nitrógeno para eliminar oxígeno de la mezcla de reacción. La mezcla
 de reacción se agitó y se calentó hasta 86-88 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5
 15 h, tiempo en el cual la HPLC mostró que la reacción estaba incompleta. Se cargó
 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (62 g, 244 mmol) adicional. Luego de
 otras 1,5 h, se consideró la reacción completa mediante HPLC. La mezcla de reacción se
 enfrió hasta <50 °C y se añadió agua (7500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con agua (4 porciones de 2000 mL). El sólido se
 20 secó en el embudo. El sólido en bruto obtenido se disolvió en una mezcla de MeOH (600 mL)

y diclorometano (DCM, 12 L). Luego, se agitó con carbono activado (100 g) y gel de sílice (630 g) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con una mezcla de metanol (MeOH) en DCM (relación de volumen de 5 %, 6 L totales). El filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del DCM y se cargaron MeOH (~90 % de los solventes) y MTBE (4000 mL). La mezcla se concentró adicionalmente para retirar los solventes adicionales. Se cargó otra parte de metil t-butil éter (MTBE) (2000 mL) se cargó y la solución se concentró para ajustar el volumen de MTBE hasta ~1000-1500 mL en peso. Se cargó n-Heptano (1600 mL) y la solución se agitó a 50 °C (temperatura de agua de baño) en un rotavapor durante 1 h. La mezcla se enfrió con agitación durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de MTBE y *n*-heptano (300 mL de MTBE + 700 mL de *n*-heptano). El sólido se secó en el filtrado para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (1079 g, 88 % de rendimiento). LCMS calculada para C₁₂H₁₁Cl₂N₂ (M+H)⁺: *m/z* = 253,02; encontrada 253,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,04 (dd, 2H), 6,80 (dd, 2H), 6,40 (dd, 2H), 5,37 (s, 4H) ppm.

Etapa 2: 2,2'-(((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanediil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato) de di-terc-butilo

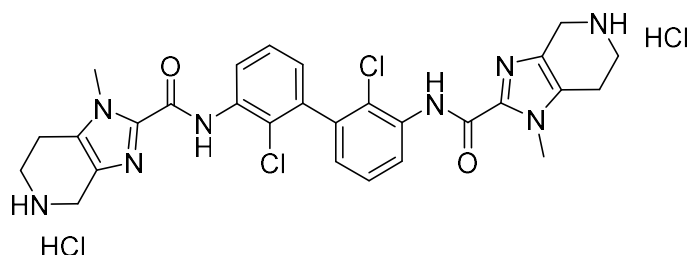


Se cargaron 2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diamina (490 g, 1587 mmol) y 5-(terc-butilo) 2-metilo 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato (1125 g, 3810 mmol) en un reactor de 22 L y se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (2000 ml). La mezcla de agitó vigorosamente y se cargó 2-metilpropano-2-olato de potasio (3810 ml, 3810 mmol) (solución de 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, tiempo en el cual la HPLC mostró que la reacción estaba incompleta. Se cargó agua (12,00 L) para inactivar la reacción y precipitar el producto. Se observó un exoterma menor, con un aumento en la temperatura de la mezcla de reacción de 25 °C a 30 °C. La solución se enfrió a 25 °C y luego el sólido resultante se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con agua y *n*-heptano para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1185 g, 96 % de

rendimiento, 99,3 % de pureza por área de HPLC (220 nm, pH 2). LCMS calculada para $C_{38}H_{44}Cl_2N_8O_6$ M^+ : $m/z = 778,28$; encontrada $[(M+2H)/2]^+$: $m/z = 390,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,89 (s, 2H), 8,52 (m, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,06 (dd, 2H), 4,52 (s, 4H), 4,0 (s, 6H), 3,81 (s, 4H), 2,71 (t, 4H), 1,29 (s, 18H) ppm.

5

Etapa 3: Diclorhidrato de N,N'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)



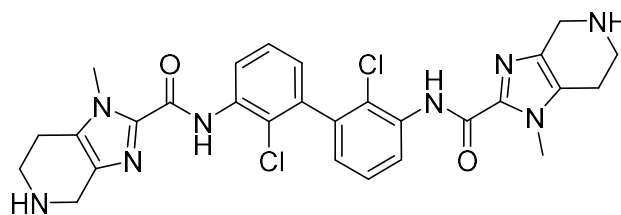
10

A un reactor de 22 L se le agregó 2,2'-(((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato) de di-terc-butilo (1165 g, 1494 mmol) y MeOH (11000 ml). La mezcla se agitó exhaustivamente y se cargó cloruro de hidrógeno (1245 ml, 1,49E+04 mmol) (solución acuosa concentrada, 12 N). La temperatura de reacción aumentó de 21 °C a 33 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50-52 °C durante 1,5 h, momento en el cual la reacción se consideró completa mediante HPLC. La mezcla se enfrió hasta menos de 25 °C. El sólido se filtró y se lavó con MeOH, luego acetonitrilo, luego MTBE y se secó para proporcionar el producto deseado como la sal de diclorhidrato (986 g, 1494 mmol, 101 % de rendimiento). El producto se usó tal como estaba en la etapa siguiente.

15

20

Etapa 4: N,N'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)



25

Se cargó diclorhidrato de N,N'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida) (326 g, 500 mmol) en un matraz de fondo redondo de 5 L de 3 bocas. Se agregó THF (1000 ml) y la mezcla se agitó. Una solución de bicarbonato de sodio (92 g, 1099 mmol) en agua (1200 ml) se cargó en una parte a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el cual se midió el pH en ~ 8. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 partes de 500 mL) y n-heptano (3 partes de 600 mL). El sólido se secó en el embudo y luego se transfirió a un horno de vacío con un barrido de nitrógeno a 45 °C. Esto proporcionó N,N'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida) (296,7 g, 99,4 % de pureza por área de HPLC (220 nm, pH 2), 96 % de rendimiento). LCMS calculada para C₂₈H₂₉Cl₂N₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 579,17; encontrada 579,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,93 (s, 2H), 9,32 (m, 2H), 8,30 (ddd, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,19 (dd, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,96 (s, 6H), 3,50 (m, 4H), 2,96 (m, 4H) ppm.

Etapa 5: Ácido 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanediil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2,5-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico) (Compuesto 1)

En un matraz de fondo redondo de 1 L, se suspendió N,N'-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 1a, Etapa 4, 7,4 g, 12,77 mmol) en DCM (150 ml). Luego, se agregó ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (Ejemplo A1, Etapa 3), 7,45 g, 40,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Luego de este tiempo, se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (8,12 g, 38,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, hasta que la HPLC mostró que el material de partida fue consumido. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (3,22 g, 38,3 mmol) en 100 mL de agua. Se formaron sólidos gruesos. Se agregó acetonitrilo (100 ml) para ayudar con la agitación y proporcionar una forma sólida más adecuada para la filtración. La mezcla se suspendió durante 30 min, se filtró y se lavó con una mezcla de DCM/acetonitrilo (ACN)/agua. El sólido se secó en la filtración para proporcionar la base libre cristalina del Compuesto 1.

La cristalinidad de la base libre cristalina se confirmó mediante XRPD (FIG. 1, Tabla 1) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 2), lo que indica que el compuesto cristalino

tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 33,7 °C y una máxima a 70,1 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 244,1 °C y una máxima a 250,6 °C. El TGA de la base libre cristalina se proporciona en la FIG. 3, y exhibió aproximadamente 4,5 % de pérdida de peso debajo de 100 °C.

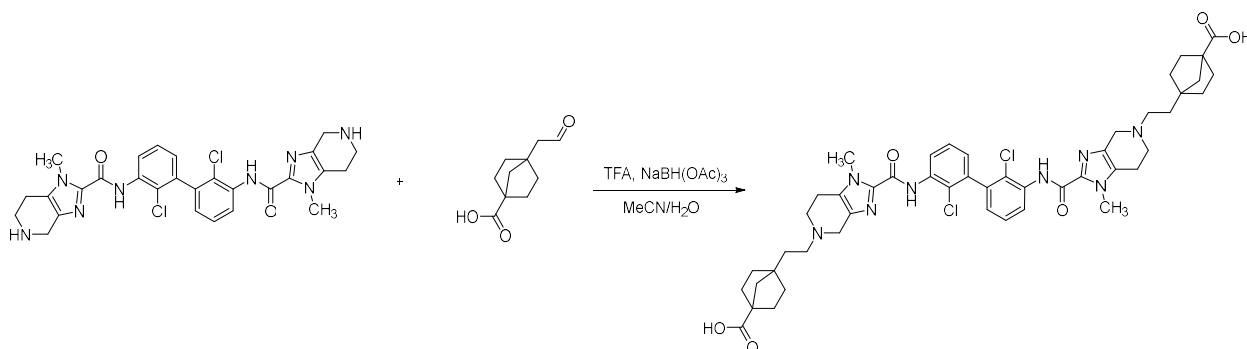
5

Tabla 1. Datos de picos de XRPD para la base libre cristalina del Compuesto 1

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
6,2	100
8,7	4,1
10,5	6,0
10,9	21,0
11,3	15,6
12,4	14,5
13,7	59,3
14,5	24,1
15,5	27,4
16,0	4,0
16,6	12,7
16,9	6,1
17,5	14,4
18,8	18,5
19,2	11,3
20,2	0,7
21,0	3,5
21,5	5,3
22,7	9,3
23,1	1,6
24,2	8,9
24,7	24,5
25,0	10,0
26,0	1,9
26,9	23,7

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
28,0	1,2
28,7	3,4

Ejemplo 1b. Preparación de la base libre cristalina del Compuesto 1 (método 2)



5 Se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (10,21 ml, 133 mmol) a una suspensión de *N,N'*-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 1a, Etapa 4, 20,0 g, 33,1 mmol) y ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (Ejemplo A1, Etapa 3, 18,30 g, 99 mmol) en acetonitrilo (268 ml) y agua (53,6 ml) (16 V total). El sólido se disolvió en 10 min. Luego, se

10 agregó triacetoxiborhidruro de sodio (21,07 g, 99 mmol) en dos partes en 1 min. La reacción se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 99,05 %. La mezcla se diluyó con CH₃CN 240 mL (12 V), y se inactivó con carbonato de sodio (12,99 g, 123 mmol) en 240 mL de agua (12 V) (luego de la inactivación el pH fue alrededor

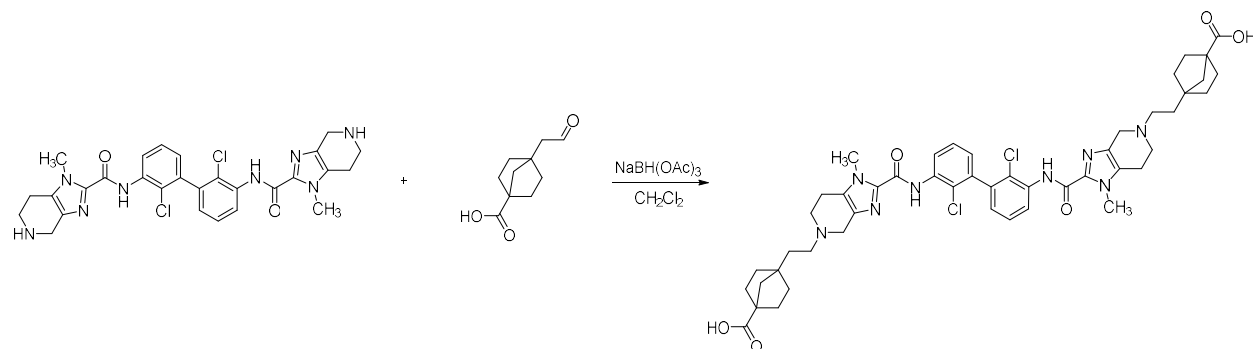
15 de 6). El sólido se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado. Porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 99,01 %. Este sólido contenía TFA, determinado por ¹⁹F NMR. El sólido se resuspendió con 0,20 equiv de carbonato de sodio (0,702 g, 6,63) en H₂O(240 mL)/CH₃CN (240 mL) durante la noche, y luego se filtró. El sólido se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado, 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-

20 diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (29,3 g), como sólidos blancos a blancuzcos. Porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 99,12 %; LCMS calculada para C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 911,4; encontrada 911,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 2H), 9,90 (s, 2H), 8,38 (dd, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,15 (dd, 2H), 3,91 (s,

6H), 3,42 (s, 4H), 2,76 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,57 – 2,53 (m, 4H), 1,92 – 1,82 (m, 4H), 1,73 (t, 4H), 1,57 – 1,47 (m, 8H), 1,44 (s, 4H), 1,42 – 1,34 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 1c. Preparación de la base libre cristalina del Compuesto 1 (método 3)

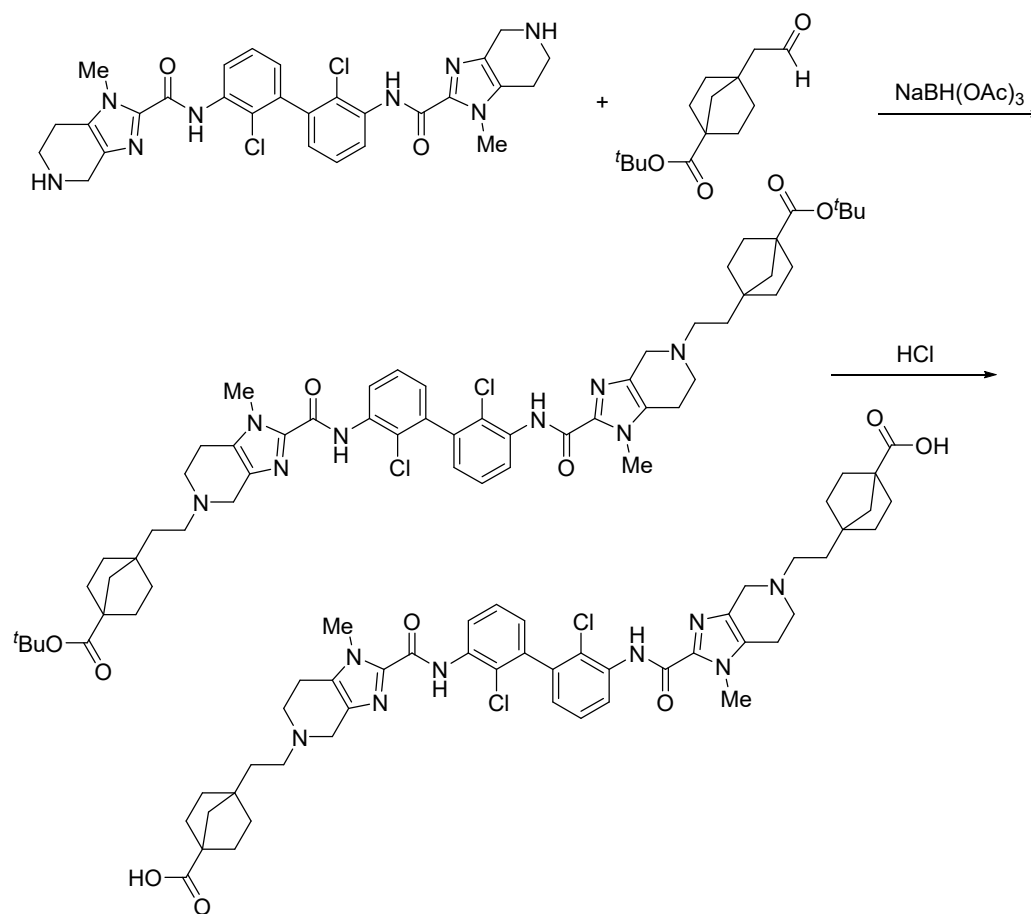
5



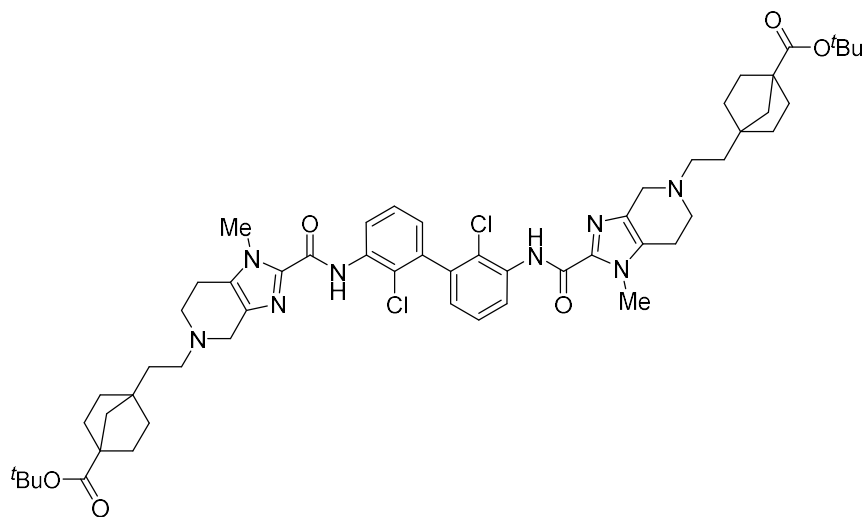
En un matraz redondo de 2 L, se suspendieron *N,N'*-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 1a, Etapa 4, 20 g, 32,4 mmol) y ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (Ejemplo A1, Etapa 3, 17,91 g, 97 mmol) en DCM anhidro (400 ml) e isopropanol anhidro (100 mL) durante 1,5 h, en cuyo tiempo todos los sólidos se disolvieron. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (22,0 g, 104 mmol) en partes (se observó un aumento de temperatura a 30-35 °C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, hasta que HPLC mostró que el material de partida fue consumido. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (10,22 g, 122 mmol) en agua (250 mL). Se formaron sólidos gruesos. Se agregó acetonitrilo (250 ml) para ayudar con la agitación y proporcionar un sólido mejor para la filtración. La mezcla se suspendió durante 30 min, se filtró y se lavó con una mezcla de acetona/agua 1:1 seguido de acetona. El sólido se secó bajo un barrido de nitrógeno para proporcionar el producto deseado, 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (30,3 g, 100 % de rendimiento, con solventes; porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 98,7 %), como un sólido blanco, y se utilizó sin purificación adicional.

25

Ejemplo 1d. Preparación de la base libre cristalina del Compuesto 1 (método 4)



- 5 *Etapa 1: 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato) de di-terc-butilo*



Se agitó una mezcla de *N,N'*-(2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 1a, Etapa 4, 20,0 g, 34,5 mmol) y 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de *terc*-butilo (18,10 g, 76 mmol) en DCM (160 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (16,09 g, 76 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (160 mL), se inactivó con carbonato de sodio (5,12 g, 48,3 mmol) en agua (160 mL) y se extrajo con DCM (100 mL) tres veces. Se secó la fase orgánica combinada, se filtró y se concentró. El residuo se agitó en MTBE (353 mL) durante la noche. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado, 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato) de di-*terc*-butilo (32,8 g, 93 % de rendimiento; porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 98,47 %) como sólidos blancos, que se utilizaron en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS calculada para C₅₆H₇₂Cl₂N₈O₆ M⁺: *m/z* = 1022,5; encontrada [(M + 2H)/2]⁺: *m/z* = 512,5.

Etapa 2: 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico)

Se agregó ácido clorhídrico (HCl) (12 M en agua, 39,3 ml, 472 mmol) a la solución de 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato)

de di-*terc*-butilo (32,2 g, 31,4 mmol) en acetonitrilo (210 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego, se agregó carbonato de sodio (19,99 g, 189 mmol) en H₂O (258 mL) para inactivar el ácido hasta pH 6, seguido de la adición de CH₃CN (258 mL). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró. El sólido se secó adicionalmente al vacío para proporcionar el producto deseado, 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanodiil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptano-1-ácido carboxílico) (28,08 g, 98 % de rendimiento, con solventes; porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 98,49 %), como un sólido blanco, y se utilizó sin purificación adicional. LCMS calculada para C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 911,4; encontrada 911,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 2H), 9,90 (s, 2H), 8,38 (dd, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,15 (dd, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,42 (s, 4H), 2,76 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,57 – 2,53 (m, 4H), 1,92 – 1,82 (m, 4H), 1,73 (t, 4H), 1,57 – 1,47 (m, 8H), 1,44 (s, 4H), 1,42 – 1,34 (m, 4H) ppm.

15 **Ejemplo 2. Preparación de la sal disódica del Compuesto 1**

Se agregó el Compuesto 1 (129,3 mg) en 1,5 mL de una mezcla de acetona/agua 2:1 a temperatura ambiente en un vial de vidrio transparente 4 mL con agitación. Luego se agregaron 312 µL de NaOH 1N (2,2 eq) en la suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona, y se secó con aire durante la noche. Se determinó la relación de sal entre el Compuesto 1 y el sodio en 1,7 mediante cromatografía de iones.

La cristalinidad de la sal disódica se confirmó mediante XRPD (FIG. 4, Tabla 2) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 5), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 47,6 °C y una máxima a 108,3 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 258,4 °C y una máxima a 280,7 °C. El TGA de la sal disódica se proporciona en la FIG. 6, y exhibió aproximadamente 11,5 % de pérdida de peso debajo de 100 °C.

Tabla 2. Datos de picos de XRPD para la sal disódica del Compuesto 1

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
5,3	31,8
5,8	6,8
7,1	100
9,1	4,8
10,6	10,8
11,7	3,8
11,8	6,0
12,1	18,7
12,6	18,1
13,0	15,6
13,9	38,7
14,3	31,6
15,0	17,3
16,1	88,2
16,6	31,3
17,4	63,5
19,2	36,1
19,6	27,2
21,9	10,9
22,5	25,4
22,7	28,6
24,7	5,2
25,6	16,7
25,7	16,4
27,7	8,9
29,8	4,3

Ejemplo 3, Preparación de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

5

Se suspendió el Compuesto 1 (29,6 g, 32,5 mmol) en acetona (120 mL) y HCL 2,0 N (36 mL,

72,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 55 °C durante 15 min para formar una solución transparente. Luego de que se obtuvo una solución transparente, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se enfrió hasta ta lentamente. La solución se filtró mediante pulido. Se agregó acetona (360 mL) en partes (16 V total). Luego de la adición, una solución turbia se formó la cual fue agitada a ta durante 4 h. La mezcla se filtró para aislar la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en bruto se transfirió luego a un matraz de 1 L. Se agregaron acetona (450 mL, 16 V) y agua (30 mL, 1 V) y la mezcla se calentó hasta 55-60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 h, luego se enfrió lentamente hasta ta y se filtró para aislar la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1. El sólido se secó en un horno de vacío con barrido de nitrógeno a 50 °C durante la noche para proporcionar la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 (28 g, 87 % de rendimiento, porcentaje de área de HPLC (220 nM, pH 2): 99,1 %)

La cristalinidad de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 7, Tabla 3) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 8), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 31,1 °C y una máxima a 91,4 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 231,0 °C y una máxima a 236,4 °C. Se proporciona el TGA de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico en la FIG. 9, y exhibió aproximadamente 8,2 % de pérdida de peso debajo de 125 °C y aproximadamente 2,9 % de pérdida de peso entre 125 °C y 250 °C. La Forma I de sal de ácido diclorhídrico se caracterizó adicionalmente mediante ¹H NMR (FIG. 10). La pureza de la Forma I de sal de ácido clorhídrico se determinó mediante HPLC en 100,0 %. La relación de sal entre la base libre y ácido clorhídrico se determinó en 2,0 mediante cromatografía de iones. LCMS calculada para C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 911,4; encontrada 911,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,08 (s, 2H), 11,37 (s, 2H), 9,95 (s, 2H), 8,29 (dd, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,54 (m, 8H), 1,46 (m, 4H), 1,38 (m, 4H) ppm.

**Tabla 3. Datos de picos de XRPD para la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del
Compuesto 1**

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
5,7	24,7
7,6	5,6
8,5	10,4
9,0	7,2
9,6	100
9,9	19,7
10,7	2,9
11,8	16,5
12,3	12,4
13,1	10,8
13,4	16,5
13,8	14,6
14,2	15,0
14,5	12,9
14,9	4,9
15,4	27,5
15,8	11,6
16,8	68,5
17,1	43,8
17,3	64,2
17,6	59,4
18,2	20,5
19,2	4,7
20,3	19,3
20,5	17,7
21,4	10,8
22,7	17,8
23,4	9,4
24,0	9,9

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
24,5	14,2
25,3	19,6
26,4	12,2
27,1	20,0
27,5	18,1
29,1	15,4

Ejemplo 4. Preparación de la Forma II de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

Se disolvieron 90 mg de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en 2,6 mL de 10:3 de una mezcla de acetonitrilo/agua en la temperatura ambiente en un vial de vidrio transparente de 4 mL con agitación. La solución se evaporó sin la tapa a 70 °C a alrededor de 0,3 mL. Luego se agregaron 3 mL de acetonitrilo y se calentó a 70 °C con la tapa cerrada para solidificar. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó a 50 °C al vacío durante la noche.

La cristalinidad de la Forma II de sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 11, Tabla 4) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 12), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 22,2 °C y una máxima a 89,7 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 251,7 °C y una máxima a 258,3 °C. Se proporciona el TGA de la Forma II de sal de ácido diclorhídrico en la FIG. 13, y exhibió aproximadamente 5,4 % de pérdida de peso hasta debajo de 150 °C y aproximadamente 4,1 % de pérdida de peso entre 150 °C y 250 °C.

Tabla 4. Datos de picos de XRPD para la Forma II de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
4,6	19,4
6,9	17,4
8,6	5,7
8,9	88,5

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
9,2	8,1
9,5	14,6
9,7	7,2
11,2	48,0
11,7	33,0
13,2	19,1
13,9	100
14,3	39,5
14,8	54,4
16,0	17,1
16,7	33,0
17,2	49,8
17,4	17,8
17,7	26,0
17,9	50,4
18,4	11,7
18,9	21,9
19,6	29,8
20,1	20,3
20,7	17,9
21,3	19,8
21,7	7,2
22,0	6,8
22,2	11,2
22,7	17,3
23,5	11,6
23,9	13,1
24,4	8,7
24,8	4,4
25,3	84,0
25,6	80,4

2-Theta (°)	Intensidad relativa (%)
25,8	33,8
26,2	15,6
26,7	21,5
27,2	11,1
27,9	6,2
28,4	26,4
28,8	11,3

Ejemplo 5. Medición de solubilidad de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

- 5 La solubilidad de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se midió de acuerdo con el **Procedimiento 1** para determinar la solubilidad en 25 °C (**Tabla 5**) y el **Procedimiento 2** durante 50 °C (**Tabla 6**) y los resultados se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 5. Procedimiento 1 para medir la solubilidad de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en diversos solventes a 25 °C

10

n.º de op.	Operación
1	Se agregaron 2 mL de solventes enumerados en la Tabla 7 a los viales individuales
2	Se agregó la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a la solución turbia a 24-25 °C
3	Se agregaron alrededor de 20 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1
4	Se agitó la mezcla a 25 ± 1 °C durante 48 h, lo cual se controla mediante el controlador de temperatura IKA® ETS-D5 y el control de seguridad básico IKA® RCT
5	Se filtró el sobrenadante con un filtro por jeringa (PTFE, 0,22 µL, 13 mm, Agela Technologies Inc.)
6	Se colocó con pipeta la solución saturada en viales HPLC.

7	Se diluyó la solución saturada en viales de HPLC con MeOH.
8	Análisis HPLC
9	Se calculó la solubilidad tal como se indica en la Tabla 7

Tabla 6. Procedimiento 2 para medir la solubilidad de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en diversos solventes a 50 °C

n.º de op.	Operación
1	Se agregaron 2 mL de solventes enumerados en la Tabla 7 a los viales individuales
2	Se agregó la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a la solución turbia a 50 ± 1 °C
3	Se agregaron alrededor de 20-30 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1
4	Se agitó la mezcla a 50 ± 1 °C durante 24 h, lo cual se controla mediante el controlador de temperatura IKA® ETS-D5 y el control de seguridad básico IKA® RCT
5	Se filtró rápidamente el sobrenadante utilizando un filtro por jeringa caliente a 50 ± 1 °C (PTFE, 0,22 µL, 13 mm, Agela Technologies Inc.)
6	Se colocó con pipeta la solución saturada en viales HPLC.
7	Se diluyó la solución saturada en viales de HPLC con MeOH.
8	Análisis HPLC y solubilidad calculada tal como se indica en la Tabla 7

5 **Tabla 7. Solubilidad de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en diversos solventes**

Solvente	Solubilidad a 25 °C (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
MeCN	0,02	0,01
Cloroformo	> 50	> 50
Diclorometano	0,00	N/A
DMF	2,98	5,48
1,4-Dioxano	0,00	0,01

Solvente	Solubilidad a 25 °C (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
Metanol	18,81 (Forma III) *	22,07
2-Metoxietanol	16,93	28,31
MIBK	N/A	0,01
Tolueno	0,00	0,00
Hexano	0,00	0,00
THF	0,05	0,04
Acetona	0,01	0,01
<i>n</i> -BuOH	0,46 (Forma IV) *	0,42 (Forma IV) *
MTBE	0,00	0,00
DMSO	> 50	> 50
EtOH	0,39	1,10
EtOAc	0,00	0,00
Formiato de etilo	0,00	0,00
Heptano	0,00	0,00
Acetato de isobutilo	0,00	0,00
IPAc	0,01	0,00
1-Propanol	0,71 (Forma V) *	1,12
IPA	0,65	0,98
Agua	12,89 (Forma VI) *	14,78 (Forma VI) *
MEK	0,00	0,15
2 % de agua en acetona	0,05	0,11
5% de agua en acetona	0,32	0,56
10% de agua en acetona	2,30	5,71
2 % de agua en acetonitrilo	0,01	0,01
5% de agua en acetonitrilo	1,04	1,21
10% de agua en acetonitrilo	3,64	6,61

N/A: no disponible, no se estudió debido a un punto de ebullición bajo del solvente o que el pico de HPLC se superpuso con el solvente.

*en función de los resultados en la **Tabla 8** y la **Tabla 9**.

Ejemplo 6. Equilibrio de base a 25 °C y 50 °C

Los estudios de balance de fases se diseñaron para proporcionar información sobre la forma de cristal predominante para la identificación de fase. En función de su solubilidad en diversos sistemas de solventes (**Tabla 7**), la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 se equilibró en un grupo representativo de solventes a 25 ± 1 °C (**Tabla 8**). A los solventes enumerados en la **Tabla 8** y la **Tabla 9** se les agregó la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 hasta que se obtuvo una solución turbia, luego, se agregaron alrededor de 30 mg de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a la solución turbia. La mezcla se agitó a 25 ± 1 °C y 50 ± 1 °C durante 2 días respectivamente. Se filtró el sólido y se analizó mediante XRPD para proporcionar los resultados en la **Tabla 8** y la **Tabla 9**.

El equilibrio a 25 ± 1 °C (**Tabla 8**) tuvo como resultado una Forma **III** (MeOH), Forma **IV** (*n*-BuOH), Forma **V** (1-propanol) y Forma **VI** (agua) polimórficas nuevas. El equilibrio a 50 ± 1 °C (**Tabla 9**) tuvo como resultado la Forma **IV** (*n*-BuOH) y la Forma **VI** (agua) polimórficas nuevas.

Tabla 8: Forma cristalina para el balance de fases a 25 ± 1 °C

Solvente	Forma del solvente en estado sólido
N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
N/A (Forma II de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	II
MeCN	I
Cloroformo	N/A
Diclorometano	Amorfa + Forma I
DMF	N/A
1,4-Dioxano	I
Metanol	III
2-Metoxietanol	I

Solvente	Forma del solvente en estado sólido
MIBK	I
Tolueno	I
Hexano	I
THF	I
Acetona	Amorfa + Forma I
<i>n</i> -BuOH	IV
MTBE	I
DMSO	N/A
EtOH	Amorfa + Forma I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	I
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	V
IPA	Amorfa + Forma I
Agua	VI
MEK	I
2 % de agua en acetona	I
5% de agua en acetona	I
10% de agua en acetona	I
2 % de agua en acetonitrilo	I
5% de agua en acetonitrilo	I
10% de agua en acetonitrilo	Amorfo + I

Tabla 9: Forma cristalina para el balance de fases a 50°C

Solvente	Forma del solvente en estado sólido
N/A (Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I

Solvente	Forma del solvente en estado sólido
MeCN	I
Cloroformo	N/A
DMF	I
1,4-Dioxano	Forma IV + amorfa
Metanol	I
2-Metoxietanol	I
MIBK	I
Tolueno	I
Hexano	I
THF	I
Acetona	I
<i>n</i> -BuOH	IV
MTBE	I
DMSO	N/A
EtOH	Amorfa + Forma I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	I
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
Agua	VI
MEK	I
2 % de agua en acetona	I
5% de agua en acetona	I
10% de agua en acetona	I
2 % de agua en acetonitrilo	I
5% de agua en acetonitrilo	I
10% de agua en acetonitrilo	Amorfa + Forma I

Ejemplo 7. Evaporación a 25 ± 1 °C y 50 ± 1 °C

Se llevaron a cabo estudios de evaporación para identificar la forma cristalina predominante durante la precipitación no controlada. No se estudiaron los experimentos que no produjeron ningún sólido particulado (es decir, películas y aceites finos y transparentes). Se utilizó XRPD para estudiar la morfología en estado sólido de las formas cristalinas de las muestras de evaporación a 25 ± 1 °C y 50 ± 1 °C. Los resultados se presentaron en la **Tabla 10** (25 ± 1 °C) y **Tabla 11** (50 ± 1 °C).

Tabla 10: Identificación de la forma cristalina a partir de la evaporación a 25 ± 1 °C

Solvente	Forma del solvente en estado sólido
N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
Cloroformo	Amorfo
Diclorometano	Amorfa + Forma I
DMF	N/A
Metanol	Amorfo
2-Metoxietanol	Forma I + amorfa
EtOH	I
1-Propanol	N/A
Agua	N/A
5% de agua en acetona	Amorfa + Forma I
10% de agua en acetona	Amorfo
5% de agua en acetonitrilo	Amorfo
10% de agua en acetonitrilo	Amorfa + Forma I

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

Tabla 11: Identificación de la forma cristalina a partir de la evaporación a 50 ± 1 °C

Solvente	Forma del solvente en estado sólido
N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
Diclorometano	Amorfo
DMF	Amorfa + Forma I
1,4-Dioxano	N/A
Metanol	Amorfo
2-Metoxietanol	Amorfa + Forma I
DMSO	Amorfo
EtOH	N/A
1-Propanol	Amorfa + Forma I
IPA	N/A
Agua	Amorfo
5% de agua en acetona	N/A
10% de agua en acetona	Amorfo
5% de agua en acetonitrilo	Amorfo
10% de agua en acetonitrilo	Amorfo

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

5 Ejemplo 8. Adición de antisolvente

Se preparó una solución saturada o una solución casi saturada de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 mediante la adición de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a los solventes en la **Tabla 12**, respectivamente. Se agregó un antisolvente para inducir la precipitación. Se seleccionaron MTBE, tolueno, acetato de etilo, IPAc, acetonitrilo y 1,4-dioxano como los antisolventes. Los experimentos que no produjeron ningún sólido particulado en la adición de antisolvente no se estudiaron adicionalmente, y todos los sólidos se filtraron y analizaron mediante XRPD. Los resultados se presentan en la **Tabla 12**. La adición de antisolventes de metanol/tolueno tuvo como resultado una nueva **Forma VII** polimórfica.

Tabla 12. Adición de antisolvente de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en diversos solventes

Antisolvente (mL)	Solvente (mL)	Forma del solvente en estado sólido
N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
MTBE (7,0)	DMF (1,3)	Amorfa + Forma I
Tolueno (7,0)	DMF (1,3)	Amorfa + Forma I
1,4-Dioxano (7,0)	DMF (1,3)	Amorfa + Forma I
Acetato de etilo (7,0)	DMF (1,2)	Amorfa + Forma I
IPAc (7,0)	DMF (1,3)	Amorfa + Forma I
MTBE (5,0)	Metanol (1,0)	Amorfa + Forma I
IPAc (5,0)	Metanol (1,0)	Amorfa + Forma I
Acetato de etilo (6,0)	Metanol (1,0)	I
Tolueno (6,0)	Metanol (1,0) Luego de agitar durante 40 min para proporcionar una suspensión	VII
MTBE (6,5)	2-metoxietanol (1,3)	Amorfa + Forma I
Tolueno (7,0)	2-metoxietanol (1,0)	Amorfa + Forma I
IPAc (5,0)	2-metoxietanol (0,6)	Amorfo
1,4-Dioxano (7,0)	2-metoxietanol (1,6)	Amorfa + Forma I
THF (7,0)	Agua (1,5)	N/A
Acetona (7,0)	Agua (1,5)	N/A
ACN (7,0)	Agua (1,5)	N/A
MTBE (10,0)	10 % de agua/acetona (2,0)	N/A
IPAc (7,0)	10 % de agua/acetona (1,8)	Amorfo
Acetato de etilo (8,0)	10 % de agua/acetona (2,0)	N/A
Tolueno (7,0 mL).	10 % de agua/acetona (2,0)	N/A
1,4-Dioxano (7,5 mL)	10 % de agua/acetona (2,0)	N/A
MTBE (7,0)	10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	N/A

IPAc (7,0)	10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	Amorfo
Acetato de etilo (7,0)	10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	Amorfo
1,4-Dioxano (7,0 mL)	10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	N/A
Tolueno (7,0 mL).	10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	N/A

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

Ejemplo 9. Adición inversa

5

Se prepararon soluciones saturadas y soluciones casi saturadas de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en los solventes enumerados en la **Tabla 13** y se agregaron a un volumen mayor de un antisolvente miscible. Se seleccionaron MTBE, 1,4 dioxano, acetato de etilo, tolueno y IPAc como los antisolventes. Los experimentos que

no produjeron ningún sólido particulado luego de la adición al antisolvente no se estudiaron adicionalmente, y todos los sólidos se filtraron y analizaron mediante XRPD.

10

La adición inversa de metanol/IPAc, metanol/acetato de etilo y metanol/tolueno tuvo como resultado la Forma **VIII** de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

15

Tabla 13. Adición inversa de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en diversos solventes

Solvente (mL)	Antisolvente (mL)	Forma del solvente en estado sólido
N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
DMF (1,4)	MTBE (7,5)	Amorfa + Forma I
DMF (1,3)	Tolueno (7,0)	Amorfa + Forma I
DMF (1,2)	Acetato de etilo (7,0)	Amorfa + Forma I
DMF (1,3)	1,4-Dioxano (7,0)	Amorfa + Forma I
DMF (1,2)	IPAc (7,0)	Amorfa + Forma I
Metanol (1,0)	MTBE (5,0)	Amorfo
Metanol (1,0)	IPAc (5,0)	VIII

Solvente (mL)	Antisolvente (mL)	Forma del solvente en estado sólido
Metanol (1,0)	Acetato de etilo (6,0)	VIII
Metanol (1,0)	Tolueno (6,0)	VIII
2-metoxietanol (1,3)	MTBE (7,0)	Amorfo
2-metoxietanol (1,3)	Tolueno (7,0)	Amorfa + Forma I
2-metoxietanol (1,3)	IPAc (6,5)	Amorfo
2-metoxietanol (1,5)	1,4-Dioxano (7,0)	Amorfa + Forma I
Agua (1,5)	THF (7,0)	N/A
Agua (1,5)	Acetona (7,0)	N/A
Agua (1,5)	ACN (7,0)	N/A
Agua (1,5)	ACN (7,0)	N/A
10 % de agua/acetona (2,0)	MTBE (7,0)	N/A
10 % de agua/acetona (2,0)	IPAc (7,0)	Amorfo
10 % de agua/acetona (2,0)	Acetato de etilo (7,0)	Amorfo
10 % de agua/acetona (2,0)	1,4-Dioxano (7,0)	N/A
10 % de agua/acetona (2,0)	Tolueno (7,0)	N/A
10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	Tolueno (7,0)	N/A
10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	MTBE (7,0)	N/A
10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	IPAc (7,0)	Amorfo
10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	Acetato de etilo (7,0)	Amorfo
10 % de agua/acetonitrilo (2,0)	1,4-Dioxano (7,0)	Amorfo

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

Ejemplo 10. Inactivación de la solución saturada

5

Las soluciones saturadas y casi saturadas de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 preparadas a alrededor de 25 °C se inactivaron hasta alrededor de -20 °C para inducir la precipitación de formas de energía superior. Los solventes representativos en la **Tabla 14** se eligieron en función de los datos de solubilidad medidos a 25 °C. La inactivación de la solución de metanol saturada tuvo como resultado en la **Forma III**.

10

Tabla 8. Resultados de la inactivación de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

Solvente	Forma
N/A (Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
DMF	N/A
Metanol	III
2-Metoxietanol	N/A
Agua	N/A
10 % de agua/acetona	N/A
10% de agua/acetonitrilo	N/A

Ejemplo 11. Cristalización de una solución saturada con ciclos de calentamiento y enfriamiento

Este experimento se diseñó para buscar adicionalmente una forma más estable que la Forma I. Se prepararon soluciones saturadas y casi saturadas de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 a 50 °C y se enfriaron en un baño lentamente mediante el uso de un baño de circulación programado. A la solución transparente (8-10 mL) se agregaron alrededor de 20-30 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 para proporcionar una suspensión. Luego se calentó la suspensión formada a 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió a 5 °C durante 2 horas. Se repitió este proceso durante 3 días y se filtró el sólido para un análisis adicional. Los resultados se presentan en la **Tabla 15**. El calentamiento y enfriamiento de la sal en metanol tuvo como resultado la nueva Forma IX.

Tabla 15: Cristalización de la solución saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 con reciclajes de calentamiento y enfriamiento

Solvente	Forma
N/A (Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1)	I
DMF	Sólido pegajoso
Metanol	IX

Solvente	Forma
2-Metoxietanol	I
<i>n</i> -butanol	IV
EtOH	Amorfa + Forma I
1-Propanol	V
IPA	Amorfa + Forma I
Agua	VI
10 % de agua/acetona	I
5% de agua/acetonitrilo	VII
10% de agua/acetonitrilo	VII

Ejemplo 12. Preparación de la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

A alrededor de 2,5 mL de las soluciones saturadas o turbias de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 preparadas en metanol se agregaron alrededor de 20 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó mediante XRPD como la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

La cristalinidad de la Forma III de sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 14, Tabla 16) y fue respaldada adicionalmente mediante DSC (FIG. 15), lo que indica que la sal que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio a 246,7 °C y una máxima a 258,3 °C. El TGA de la Forma III de sal de ácido diclorhídrico se proporciona en la FIG. 16, y exhibió aproximadamente 1,3 % de pérdida de peso hasta alrededor de 100 °C.

Tabla 16. Datos del pico de XRPD para la Forma III de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta	Intensidad relativa %
9,2	23,4
11,2	28,9
14,9	100
17,0	92,5

17,9	68,7
19,7	61,2
22,6	23,4
24,4	47,8
25,9	37,3
26,8	25,4
29,8	30,8
36,4	18,9

Ejemplo 13. Preparación de la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

- 5 A alrededor de 3 mL de las soluciones saturadas o turbias de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 preparadas en *n*-butanol se agregaron alrededor de 25 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó mediante XRPD como la Forma **IV** de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1.

10

La cristalinidad de la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 17, Tabla 17) y fue respaldada adicionalmente mediante DSC (Figura 18), lo que indica que la sal que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio a 268,1 °C y una máxima a 273,0 °C. El TGA de la Forma IV de la sal de ácido diclorhídrico se proporciona en

15 la FIG. 19, y exhibió aproximadamente 1,2 % de pérdida de peso hasta alrededor de 100 °C. La Forma IV de sal de ácido diclorhídrico se caracterizó adicionalmente mediante ¹H NMR como solvato de canal *n*-butanol (FIG. 20).

Tabla 17. Datos del pico de XRPD para la Forma IV de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

20

2-Theta	Intensidad relativa %
5,4	100,0
8,8	34,9

10,9	2,7
13,0	3,4
15,1	17,9
16,2	26,4
17,5	59,8
21,9	32,1
26,3	66,0

Ejemplo 14. Preparación de la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

- 5 A alrededor de 3 mL de las soluciones saturadas o turbias de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 preparadas en *n*-propanol se agregaron alrededor de 30 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó mediante XRPD como la Forma V.
- 10 La cristalinidad de la Forma V de sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 21, Tabla 18) y fue respaldada adicionalmente mediante DSC (FIG. 22), lo que indica que la sal que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio a 240,6 °C y una máxima a 249,1 °C. El TGA de la Forma V de la sal de ácido diclorhídrico se proporciona en la FIG. 23, y exhibió aproximadamente 0,9 % de pérdida de peso hasta alrededor de 100 °C. La Forma
- 15 V de sal de ácido diclorhídrico se caracterizó adicionalmente mediante ^1H NMR como solvato de canal *n*-propanol (FIG. 24).

Tabla 18. Datos del pico de XRPD para la Forma V de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta	Intensidad relativa %
5,8	54,4
9,1	100,0
11,0	8,7
11,6	8,4
13,4	69,7

14,8	96,1
16,6	41,8
17,1	44,8
18,1	52,3
19,3	25,4
21,4	28,9
21,8	22,7
23,1	71,8
24,0	27,9
25,3	52,6
26,2	34,6
27,2	80,5
29,5	6,4

Ejemplo 15, Preparación de la Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico del Compuesto 1

5

A alrededor de 3 mL de saturado a 50 °C de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 preparada en agua se le agregaron alrededor de 30 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, que se filtró y se analizó mediante XRPD como la Forma **VI** de sal de ácido monoclórhídrico.

10

La cristalinidad de la Forma VI de la sal de ácido monoclórhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 25, Tabla 19) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 26), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 43,7 °C y una máxima a 76,8 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 244,2 °C y una máxima a 250,7 °C. El TGA de la Forma VI de la sal de ácido monoclórhídrico se proporciona en la FIG. 27, y exhibió aproximadamente 1,2 % de pérdida de peso hasta alrededor de 130 °C. La Forma VI de sal de ácido monoclórhídrico se caracterizó adicionalmente mediante ¹H NMR (FIG. 28). El análisis básico indicó que la Forma VI puede ser un hidrato monoclórhídrico: Calculada para $C_{48}H_{57}Cl_3N_8O_6 \cdot 3H_2O$: C, 57,51; H, 6,33; N, 11,18; Cl, 10,61. Encontrado: C, 55,41; H, 6,18; N, 10,62; Cl, 9,53. La titulación Karl-Fisher

20

indicó que la Forma VI contiene alrededor de 9,43 % de agua.

Tabla 19. Datos de picos de XRPD para la Forma VI de la sal de ácido monoclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta	Intensidad relativa %
6,4	100
11,1	53,9
12,6	21,6
13,8	98
14,6	39,6
15,7	64,5
16,9	24,3
17,6	46,1
19,0	50,2
19,5	24,1
21,1	14,9
22,8	27,1
24,3	24,1
24,8	64,5
27,0	68,8
28,9	9,4
30,4	25,3
33,6	18,6
40,6	7,6

5

Ejemplo 16. Preparación de la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

Se prepararon aproximadamente 5 mL de soluciones saturadas de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en 10 % de agua/acetonitrilo se preparó a 50 °C y se enfrió hasta 25 °C en un baño lentamente mediante el uso de un baño de circulación programado. Se calentó la solución formada hasta 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta 5 °C

10

durante 2 horas. Este proceso se repitió durante 72 horas y el sólido se aisló mediante centrifugación y se analizó mediante XRPD como la Forma VII.

La cristalinidad de la Forma VII de la sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 29, Tabla 20) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 30), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 43,5 °C y una máxima a 84,6 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 260,0 °C y una máxima a 274,2 °C. El TGA de la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico se proporciona en la FIG. 31, y exhibió aproximadamente 2,8 % de pérdida de peso hasta alrededor de 130 °C. La Forma VII de sal de ácido diclorhídrico se caracterizó adicionalmente mediante ¹H NMR como solvato de canal acetonitrilo (FIG. 32).

Tabla 20. Datos de picos de XRPD para la Forma VII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta	Intensidad relativa %
5,6	28,1
9,9	46,4
11,5	30,0
14,1	44,8
14,9	40,5
17,0	100,0
18,4	8,3
19,3	17,3
24,4	93,2
26,1	20,5
29,6	8,0

Ejemplo 17. Preparación de la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

A 6 mL de tolueno se agregó 1 mL de una solución saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 preparada en metanol seguido de agitación para proporcionar el sólido, que fue filtrado y analizado mediante XRPD como la Forma VIII.

La cristalinidad de la Forma VIII de la sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 33, Tabla 21) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 34), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 43,8 °C y una máxima a 77,8 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 246,1 °C y una máxima a 252,9 °C. El TGA de la Forma VIII de la sal de ácido diclorhídrico se proporciona en la FIG. 35, y exhibió aproximadamente 2,0 % de pérdida de peso hasta alrededor de 100 °C. La Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico se caracterizó adicionalmente mediante ¹H NMR (FIG. 36).

Tabla 21. Datos de picos de XRPD para la Forma VIII de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta	Intensidad relativa %
6,6	47,6
8,5	1,4
11,2	27,6
13,1	16,7
14,7	16,8
16,7	100,0
18,4	6,5
19,0	15,6
24,1	71,0
26,0	14,2
29,2	5,8

Ejemplo 18. Preparación de la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

Se prepararon aproximadamente 5 mL de soluciones saturadas de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 en metanol a 50 °C y se enfriaron hasta 25 °C en un baño lentamente mediante el uso de un baño de circulación programado. Se calentó la solución formada hasta 50 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta 5 °C durante 2 horas. Este

proceso se repitió durante 72 horas y el sólido se aisló mediante centrifugación y se analizó mediante XRPD como la Forma **IX**.

La cristalinidad de la Forma IX de sal de ácido diclorhídrico se confirmó mediante XRPD (FIG. 37, Tabla 22) y fue respaldada adicionalmente por el DSC (FIG. 38), lo que indica que la sal tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 43,4 °C y una máxima a 63,9 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 115,7 °C y una máxima a 131,7 °C, y un tercer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 266,0 °C y una máxima a 276,1 °C. El TGA de la Forma IX de la sal de ácido diclorhídrico se proporciona en la FIG. 39, y exhibió aproximadamente 2,5 % de pérdida de peso hasta alrededor de 130 °C.

Tabla 22. Datos de picos de XRPD para la Forma IX de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

2-Theta	I %
3,8	100
4,9	50,4
6,6	66,7
10,7	71,3
13,1	71,3
15,3	47,3
16,3	62,8
17,5	54,3
19,1	65,9
24,4	40,3
25,0	48,8
26,6	36,4
27,3	62

Ejemplo 19. Relación de estabilidad de los polimorfos de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1

Para evaluar la transformación de las formas sólidas de la sal de ácido diclorhídrico del

Compuesto 1, se llevaron a cabo experimentos de suspensión competitivos a 25 ± 1 °C y 60 ± 1 °C en el solvente de 10 % de agua/acetona con una mezcla de ocho polimorfos (Forma I, y Forma III a través de la Forma IX) como se describe en la Tabla 23 y la Tabla 24.

5 **Tabla 23. Procedimiento para los experimentos competitivos en 10 % de agua/acetona a 25 ± 1 °C**

n.º de op.	Operación
1	Agregar la solución saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 (2,5 mL) en 10 % de agua/acetona
2	Agregar 5,4 mg de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto I y agitar para proporcionar una solución turbia,
3	Agregar la mezcla de alrededor de 5 mg de cada uno de los polimorfos de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 (Forma III a través de la Forma IX) Forma III: (5,2 mg) Forma IV: (5,4 mg) Forma V: (5,1 mg) Forma VI: (5,7 mg) (mono) Forma VII: (5,3 mg) Forma VIII: (5,5 mg) Forma IX: (5,1 mg)
4	Agitar la mezcla durante 2 h a 25 ± 1 °C: XRPD (FIG. 40 , segundo)
5	Agitar la mezcla durante 6 h a 25 ± 1 °C: XRPD (FIG. 40 , tercero)
6	Agitar la mezcla durante 20 h a 25 ± 1 °C: XRPD (FIG. 40 , superior)

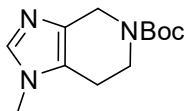
Tabla 24. Procedimiento para los experimentos competitivos en 10 % de agua/acetona a 60 ± 1 °C

n.º de op.	Operación
1	Agregar la solución saturada de la Forma I de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 (2,5 mL) en 10 % de agua/acetona, preparar a 60 °C
2	Agregar 5 mg de la Forma I de la sal de ácido diclorhídrico del Compuesto I y agitar para proporcionar una solución turbia,
3	Agregar la mezcla de alrededor de 5 mg de cada uno de los polimorfos de sal de ácido diclorhídrico del Compuesto 1 (Forma III a través de la Forma IX) Forma III: (5,0 mg) Forma IV: (5,1 mg) Forma V: (5,3 mg) Forma VI: (5,2 mg) (mono) Forma VII: (5,4 mg) Forma VIII: (5,5 mg) Forma IX: (5,3 mg)
4	Agitado durante 2 h: XRPD (FIG. 41 , medio)
5	Agitado durante 20 h a 60 °C: XRPD (FIG. 41 , superior)

Se convirtió una mezcla de siete polimorfos (Forma I, III, IV, V, VII, VIII y Forma IX) a la Forma I luego de agitar a $25 \pm$ °C en 10 % de agua/acetona durante 20 horas y a $60 \pm$ °C durante 2 h. Estos resultados indican que la Forma I es la forma polimórfica más estable de siete polimorfos en 10 % de agua/acetona a estas temperaturas.

Ejemplo 20. Preparación de la sal de TFA del Compuesto 1

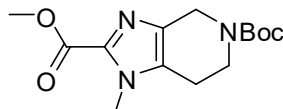
Etapas 1: 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



5

Una solución de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Accela, n.º de catálogo SY032476: 2,0 g, 14,58 mmol) y (Boc)₂O (3,38 mL, 14,58 mmol) en diclorometano (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₂H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 238,2; encontrada 238,2.

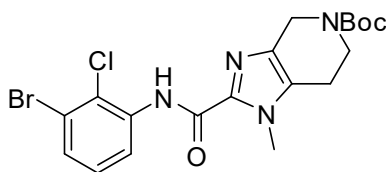
15 *Etapas 2: 5-terc-butilo 2-metilo 1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5(4H)-dicarboxilato*



20 Se agregó *n*-butyllitio en hexanos (2,5 M, 7,00 mL, 17,49 mmol) a una solución fría (-78 °C) de 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (Etapas 1: 3,46 g, 14,58 mmol) en tetrahidrofurano (60,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 min antes de la adición de cloroformiato de metilo (1,69 mL, 21,87 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 30 min, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con elusión con 0-80 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₄H₂₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 296,2; encontrada 296,3.

30

Etapa 3: 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo

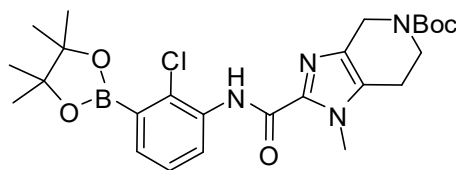


5

Se agregó terc-butoxido de potasio en THF (1,0 M, 3,39 mL, 3,39 mmol) a una solución de 2-metil 1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato 5-terc-butilo (Etapa 2: 500 mg, 1,69 mmol) y 3-bromo-2-cloroanilina (350 mg, 1,69 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con elusión con 0-50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₉H₂₃BrClN₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 469,1/471,1; encontrada 469,1/471,1.

15

Etapa 4: 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



20

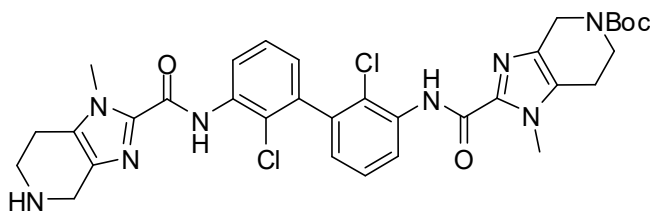
Una mezcla de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Etapa 3: 1,0 g, 2,129 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (0,649 g, 2,55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (0,174 g, 0,213 mmol) y acetato de potasio (0,522 g, 5,32 mmol) en 1,4-dioxano (24,0 mL) se purgó con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y luego se filtró a través de Celite.

25

El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con elusión con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{35}BClN_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 517,2; encontrada 517,2.

5

Etapas 5: 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



10

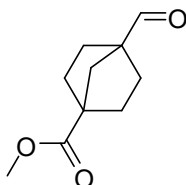
Una mezcla de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Etapas 3: 900 mg, 1,92 mmol) en ácido trifluoroacético (4,0 mL) y diclorometano (8,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo anterior, 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Etapas 4: 1188 mg, 2,30 mmol), carbonato de sodio (1015 mg, 9,58 mmol) y [1,1-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (145 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 mL) y agua (6,0 mL) se purgó con nitrógeno y entonces se agitó a 110 °C durante 2 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con elusión con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{33}H_{37}Cl_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 679,2; encontrada 679,2.

15

20

25

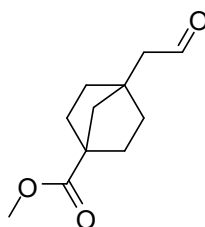
30

Etapas 6: 4-formilbicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo

- 5 Una mezcla de 4-(hidroximetil)bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo (PharmaBlock, N.º de cat. PBZ3820: 400 mg, 2,17 mmol) y periodinano de Dess-Martin (1381 mg, 3,26 mmol) en diclorometano (12,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na₂S₂O₃ acuosa al 20 % y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se
- 10 lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 7: 4-(2-oxoetil)bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo

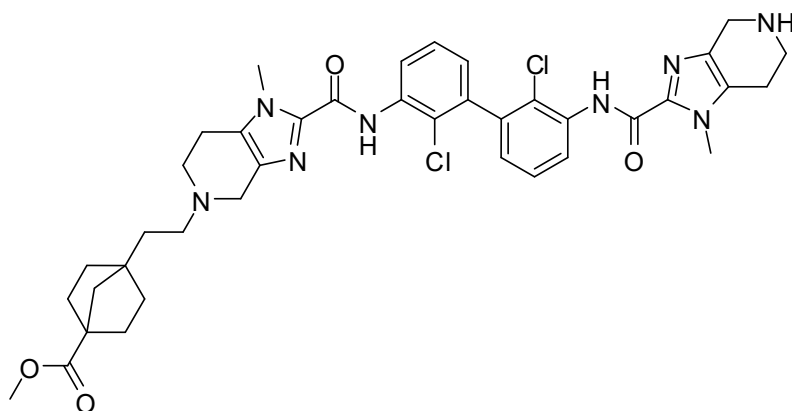
15



- Se agregó terc-butoxido de potasio en THF (1,0 M, 4,39 mL, 4,39 mmol) a una suspensión de cloro(metoximetil)trifenilfosforano (1505 mg, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 mL). La
- 20 mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h antes de la adición de 4-formilbicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo (Etapa 6: 400 mg, 2,195 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió
- 25 en tetrahidrofurano (12,0 mL) y se trató entonces con HCl en agua (4,0 M, 11 mL, 43,9 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se

extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 *Etapa 8: 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo*

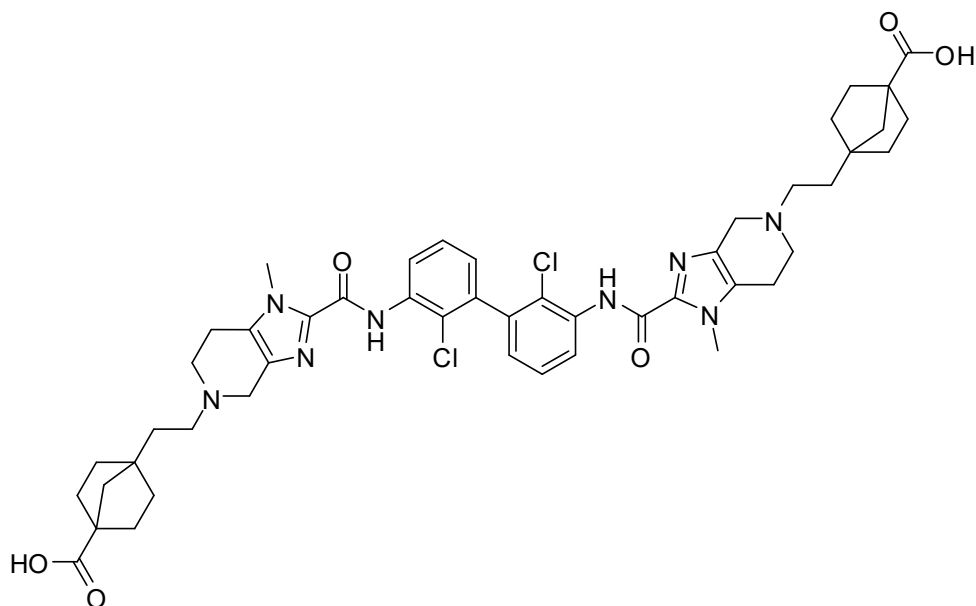


10

4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo (Etapa 7: 43,3 mg, 0,221 mmol) se agregó a una mezcla de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Etapa 5: 100 mg, 0,147 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (94 mg, 0,441 mmol) en diclorometano (1,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (1,0 mL) y ácido trifluoroacético (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice con elusión con 0-10 % de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 759,3; encontrada 759,3.

25

Etapas 9: 4,4'-((((2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(azanediil))bis(carbonil))bis(1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2,5-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptan-1-ácido carboxílico) (Compuesto 1 aislado como sal de TFA)



5

4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo (Etapas 7: 5,2 mg, 0,026 mmol) se agregó a una mezcla de 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-

10 imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxilato de metilo (Etapas 8: 10 mg, 0,013 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (8,37 mg, 0,039 mmol) en diclorometano (0,20 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en THF/MeOH/agua (0,1 mL/0,1 mL/0,05 mL) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (5,5 mg, 0,132 mmol). Después de agitar a 30 °C durante 3 h, se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 911,4; encontrada 911,4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (s, 2H), 9,93 (s, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,56 – 4,44 (m, 2H), 4,30 – 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,52 – 3,20 (m, 6H), 3,14 – 2,94 (m, 4H), 2,04 –

15

20

1,82 (m, 8H), 1,58 – 1,48 (m, 8H), 1,46 (s, 4H), 1,42 – 1,32 (m, 4H).

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. También se pretende que dichas modificaciones estén comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente en su totalidad mediante referencia.

10

15

20

25

30