

REIVINDICACIONES

1. Una sal, que es una sal de ácido diclorhídrico de 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).
2. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma I, en donde la Forma I 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, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 y 17,6 grados.
3. La sal de la reivindicación **2**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 7.
4. La sal de la reivindicación **2**, 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 inicio a 231,0 °C y una máxima a 236,4 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
5. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma II, en donde la Forma II 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.
6. La sal de la reivindicación **5**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 11.

7. La sal de la reivindicación **5**, 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 inicio a 251,7 °C y una máxima a 258,3 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
8. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma III, en donde la Forma III 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.
9. La sal de la reivindicación **8**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 14.
10. La sal de la reivindicación **8**, que tiene un pico endotérmico con una temperatura de origen de 247 ± 3 °C y una máxima a 258 ± 3 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
11. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma IV, en donde la Forma IV 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.
12. La sal de la reivindicación **11**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 17.
13. La sal de la reivindicación **11**, que tiene un pico endotérmico con una temperatura de origen de 268 ± 3 °C y una máxima a 273 ± 3 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
14. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma V, en donde la Forma V 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.

15. La sal de la reivindicación **14**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 21.
16. La sal de la reivindicación **14**, que tiene un pico endotérmico con una temperatura de origen de 241 ± 3 °C y una máxima a 249 ± 3 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
17. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma VII, en donde la Forma VII 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.
18. La sal de la reivindicación **17**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 29.
19. La sal de la reivindicación **17**, que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 44 ± 3 °C y una máxima a 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 un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
20. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma VIII, en donde la Forma VIII 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.
21. La sal de la reivindicación **20**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 33.

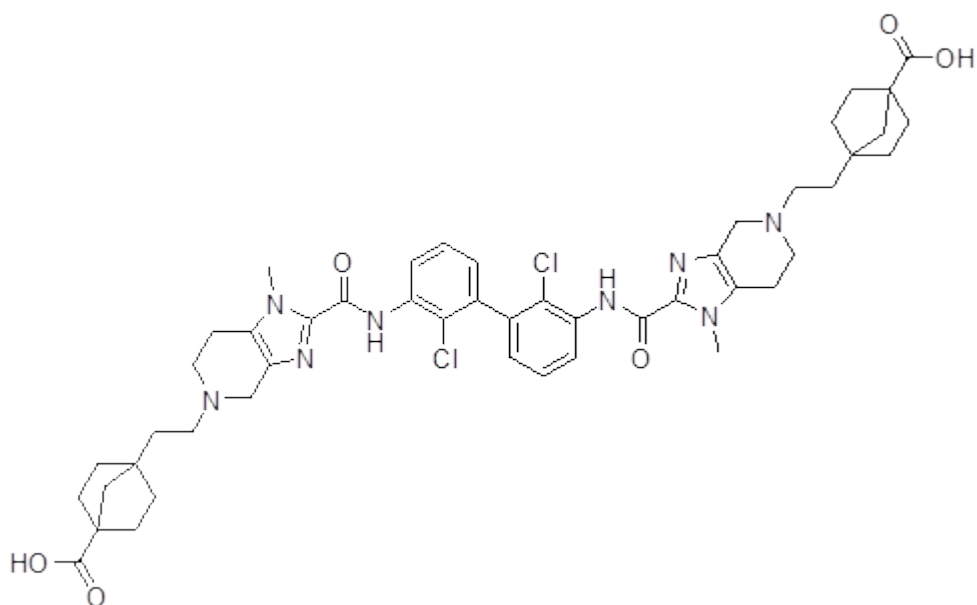
22. La sal de la reivindicación **20**, que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 44 ± 3 °C y una máxima a 78 ± 3 °C, y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio a 246 ± 3 °C y una máxima a 253 ± 3 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
23. La sal de la reivindicación **1**, que tiene la Forma IX, en donde la Forma IX 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.
24. La sal de la reivindicación **23**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 37.
25. La sal de la reivindicación **23**, que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura de inicio a 43 ± 3 °C y una máxima a 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 un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
26. Una sal, que es una 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]piridin-2,5-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(biciclo[2.2.1]heptan-1-ácido carboxílico).
27. La sal de la reivindicación **26**, que tiene la Forma VI, en donde la Forma VI 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.
28. La sal de la reivindicación **27**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 25.

29. La sal de la reivindicación **27**, 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 un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
30. Una sal, que es una sal disódica de 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).
31. La sal de la reivindicación **30**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 4.
32. La sal de la reivindicación **30**, que tiene al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (XRPD), en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado de 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 y 17,4 grados.
33. La sal de la reivindicación **30**, 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 un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
34. Una forma sólida de 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), donde la forma sólida es cristalina.
35. La forma sólida de la reivindicación **34**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra sustancialmente en la FIG. 1.

36. La forma sólida de la reivindicación **34**, que 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.
37. La forma sólida de la reivindicación **34**, 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 a 250 ± 3 °C en un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC).
38. Una composición farmacéutica que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones **1-33** o una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones **34-37**, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
39. Una forma de dosificación oral sólida que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación **38**.
40. Un método para inhibir la interacción *in vitro* de PD-1/PD-L1, dicho método comprende poner células tumorales en contacto con una sal de cualquiera de las reivindicaciones **1-33** o una forma sólida de cualquiera de las reivindicaciones **34-37**.
41. Un proceso para la preparación de la sal de la reivindicación **1**, que comprende reaccionar dicho Compuesto 1 con al menos dos equivalentes de ácido clorhídrico.
42. Un proceso para preparar la sal de cualquiera de las reivindicaciones **2-4**, que comprende:
- 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
- e) filtrar la solución turbia de d) para proporcionar dicha Forma I como un sólido.

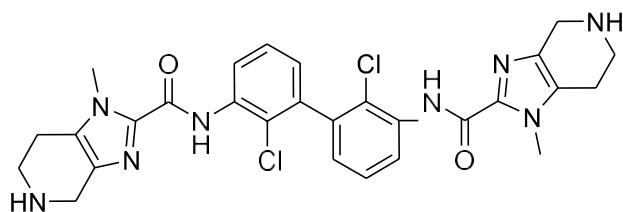
43. Un proceso para preparar el Compuesto 1:



(Compuesto 1)

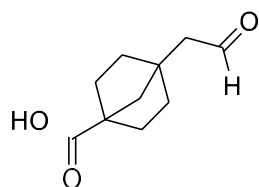
o una sal de este, que comprende:

hacer reaccionar el Compuesto 5-6:



(Compuesto 5-6)

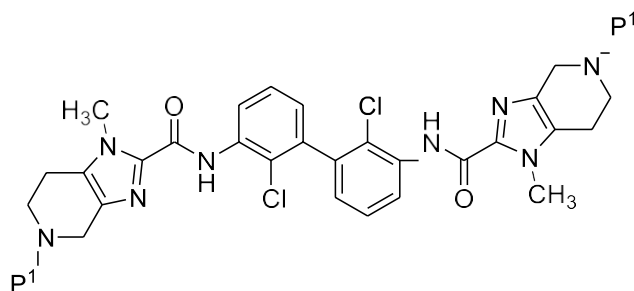
con ácido 4-(2-oxoetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico
(Compuesto 5-4):



(Compuesto 5-4)

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

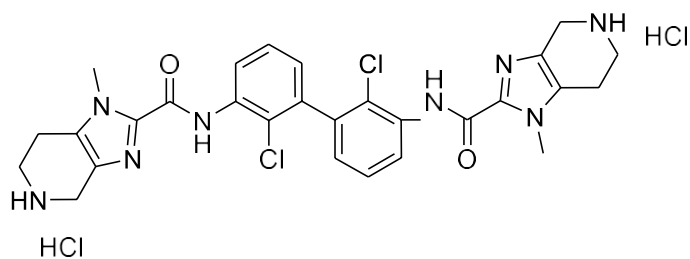
44. El proceso de la reivindicación **43**, donde dicho Compuesto 5-6 se prepara mediante un proceso que comprende:
- desproteger el Compuesto 5-3a:



(Compuesto 5-

3a) para formar el Compuesto 5-6, donde P¹ es un grupo protector amina.

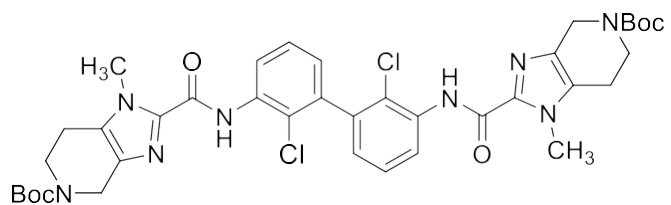
45. El proceso de la reivindicación **44**, donde la desprotección comprende:
- hacer reaccionar dicho Compuesto 5-3a con ácido clorhídrico en un solvente para formar el Compuesto 5-5:



(Compuesto 5-5); y

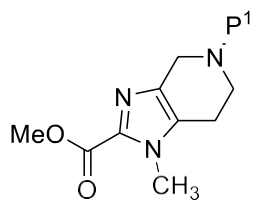
neutralizar dicho Compuesto 5-5 con una base para formar dicho Compuesto 5-6.

46. El proceso de las reivindicaciones **44 ó 45**, donde dicho Compuesto 5-3a es el Compuesto 5-3:



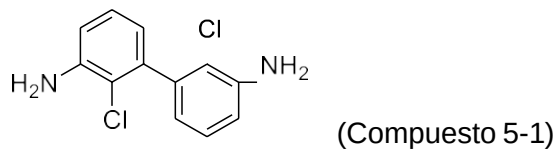
(Compuesto 5-3)

47. El proceso de las reivindicaciones de **44 ó 45**, donde dicho Compuesto 5-3a se prepara mediante un proceso que comprende:
hacer reaccionar el Compuesto 5-2a:



(Compuesto 5-2a)

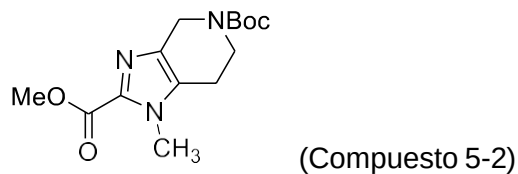
con el Compuesto 5-1:



en presencia de una base en un solvente para formar dicho Compuesto 5-3a,
donde

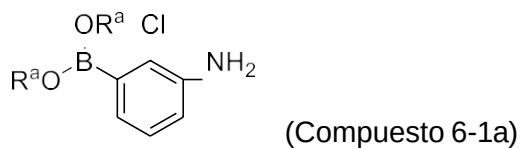
P¹ es un grupo protector amina.

48. El proceso de la reivindicación **44**, donde dicho Compuesto 5-2a es el
Compuesto 5-2:

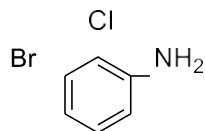


49. El proceso de las reivindicaciones **47 o 48**, donde dicho Compuesto 5-1 se
prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar el Compuesto 6-1a:



con el Compuesto 2-3:



(Compuesto 2-3)

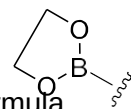
en presencia de un catalizador de Suzuki y una base en un solvente para formar

dicho Compuesto 5-1, donde:

cada R^a se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ; o

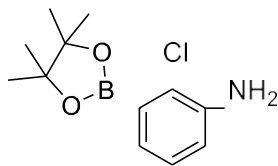
cada R^a , junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro

al que los átomos de oxígeno están unidos, forman un anillo de fórmula



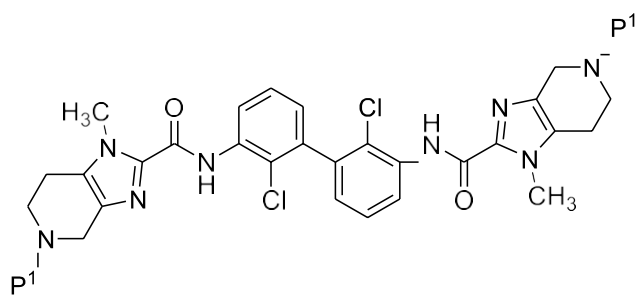
, que se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C_{1-4} .

50. El proceso de la reivindicación **49**, donde dicho Compuesto 6-1a es el Compuesto 6-1:

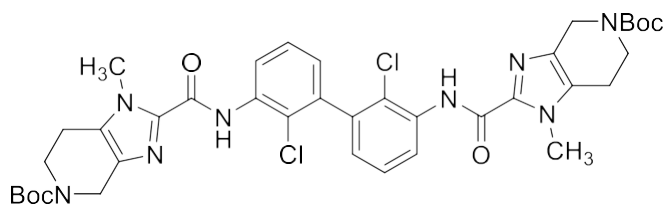


(Compuesto 6-1)

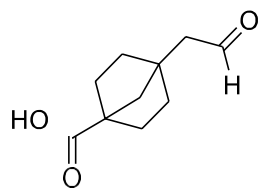
51. Un compuesto seleccionado del Compuesto 5-3a, el Compuesto 5-3, el Compuesto 5-4 y el Compuesto 5-1:



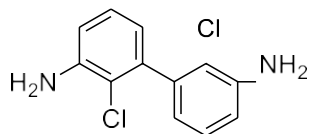
(Compuesto 5-3a)



(Compuesto 5-3)



(Compuesto 5-4)



(Compuesto 5-1)

o una sal de este.