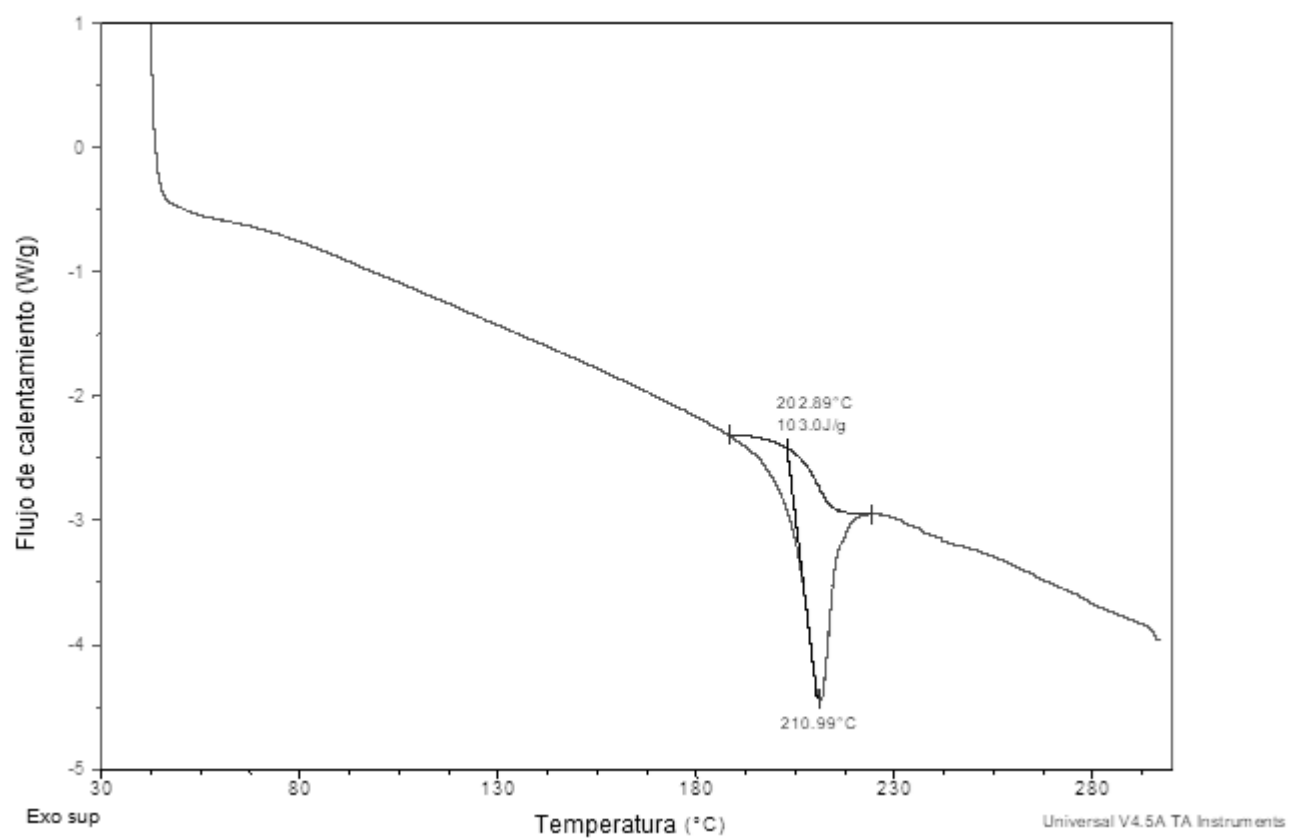
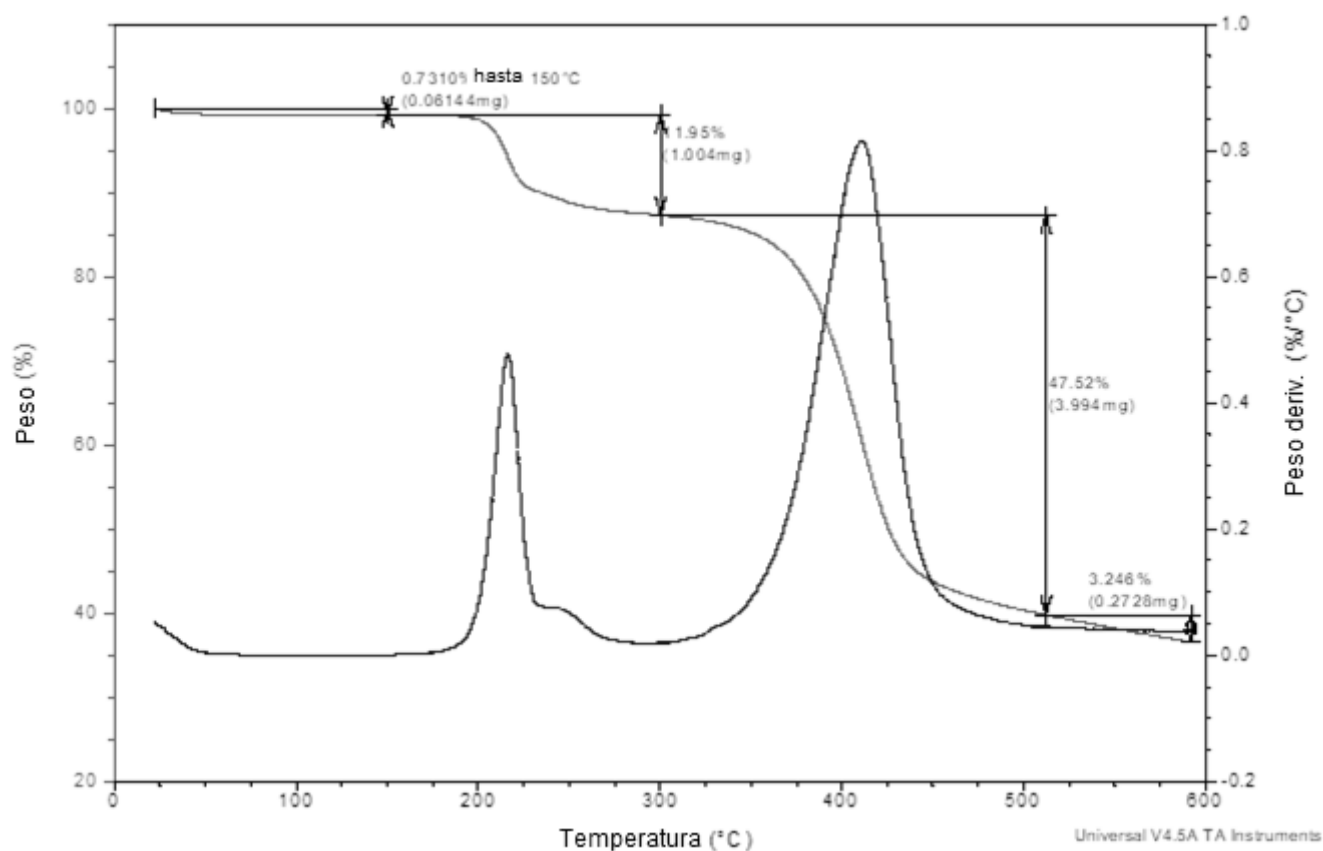


REIVINDICACIONES

1. Una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-
5 1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, en donde la sal es cristalina, y tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.
2. La sal de la reivindicación 1, que tiene una relación estequiométrica 1:1 de N-
10 (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido maleico.
3. La sal de la reivindicación 1 caracterizada por un termograma de DSC que
15 tiene un pico endotérmico a $211^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.
4. La sal de la reivindicación 1, que tiene un termograma de DSC como se muestra a continuación:



5. La sal de la reivindicación 1, que tiene un termograma de TGA como se muestra a continuación:



6. La sal de la reivindicación 1, que tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

7. La sal de la reivindicación 1, que tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

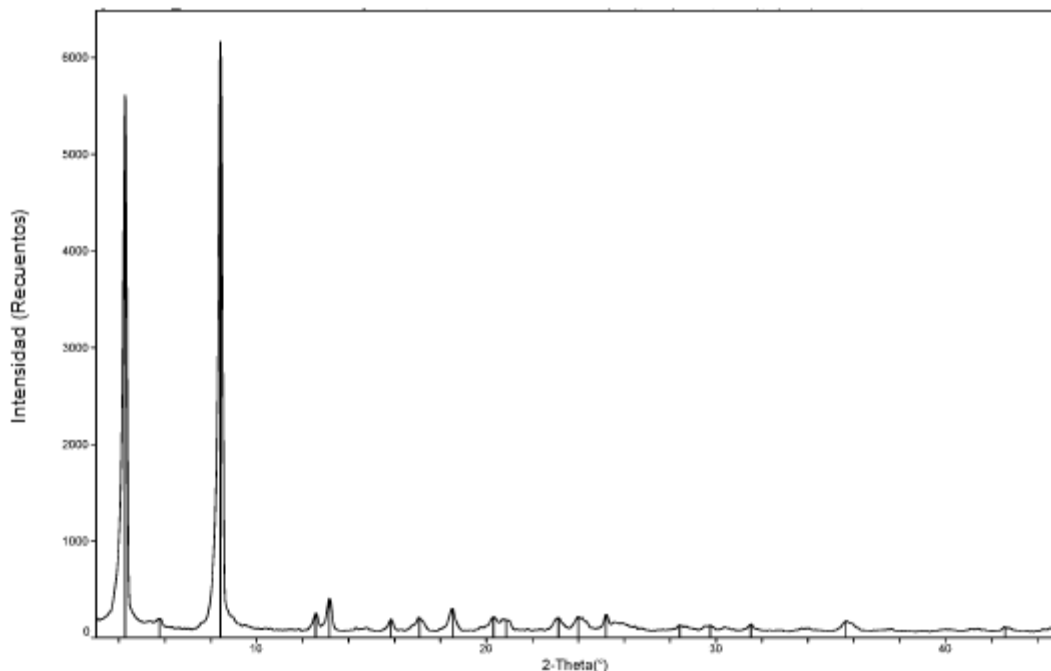
8. La sal de la reivindicación 1, que tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

9. La sal de la reivindicación 1, que comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: $4.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y

$18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

- 10.** La sal de la reivindicación 1, que tiene un perfil de XRPD como se muestra a continuación:

5



- 11.** Una sal que es sal de ácido hemi-sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, en donde la sal es cristalina, y tiene al menos un pico XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, y $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

10

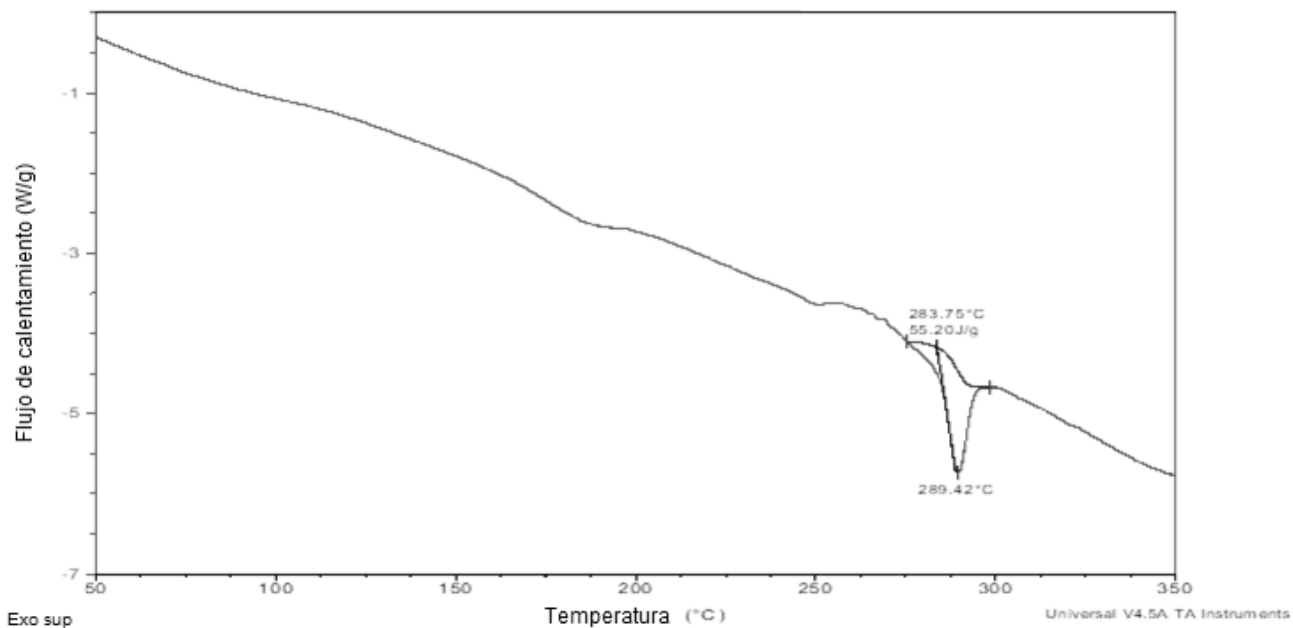
- 12.** La sal de la reivindicación 11, que tiene una relación estequiométrica 1:0.5 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida con respecto a ácido sulfúrico.

15

13. La sal de la reivindicación 11 caracterizada por un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a $289.4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

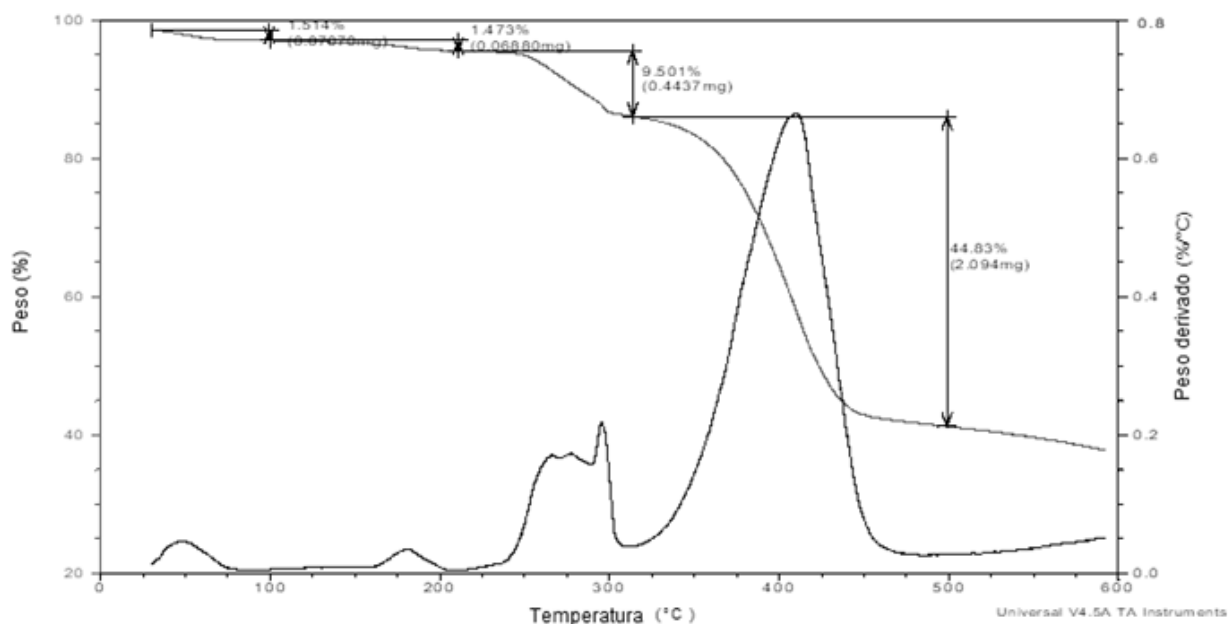
14. La sal de la reivindicación 11, que tiene un termograma de DSC como se muestra a continuación:

5



15. La sal de la reivindicación 11, que tiene un termograma de TGA como se muestra a continuación:

10



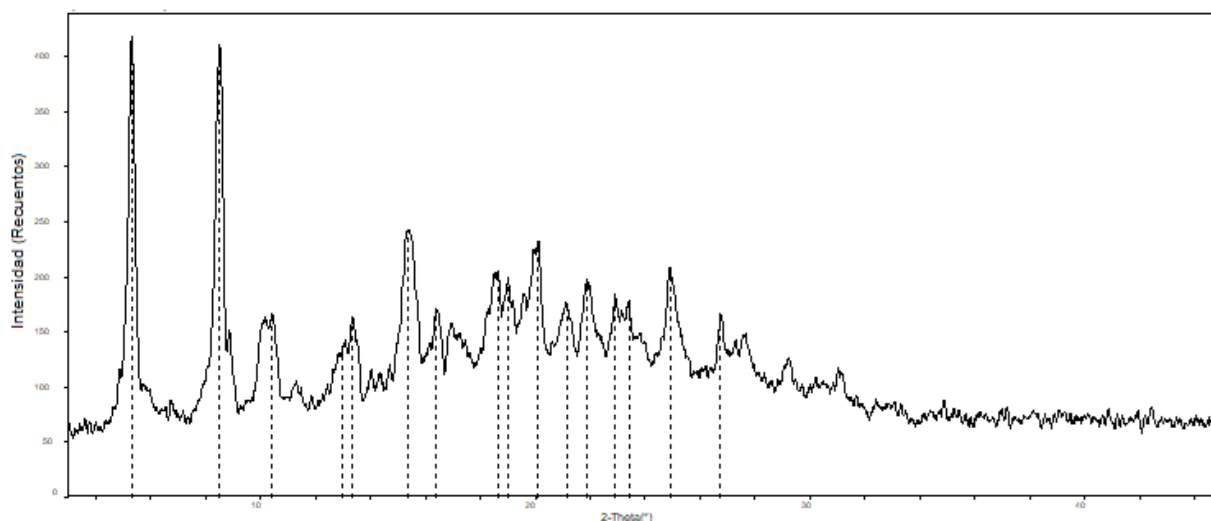
16. La sal de la reivindicación 11, que tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$, y $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$.

17. La sal de la reivindicación 11, que tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$, y $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$.

18. La sal de la reivindicación 11, que tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, que se seleccionan de $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$, y $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$.

19. La sal de la reivindicación 11, que comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$, y $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$.

20. La sal de la reivindicación 11, que tiene un perfil de XRPD como se muestra a continuación:



- 5 21. Una sal que es cristalina, seleccionada de:

Sal de ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$, y $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$;

Sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $4.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$, and $28.2^\circ \pm 0.2^\circ$;

Sal de ácido clorhídrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.5^\circ \pm 0.2^\circ$, and $23.9^\circ \pm 0.2^\circ$;

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

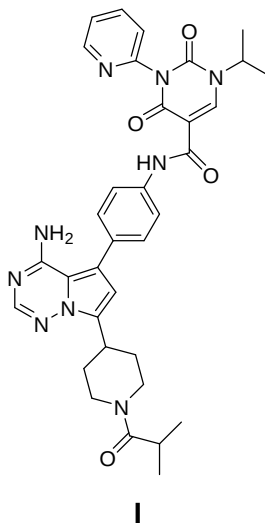
tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $7.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$;

Sal de ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $5.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$; y

Sal de ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-i)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de $4.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, and $17.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

22. Una composición farmacéutica que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un portador farmacéuticamente aceptable.

23. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



con ácido maleico para formar dicha sal.

- 24.** El proceso de la reivindicación 23, en donde se emplea 1 equivalente de ácido maleico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula I.

5

- 25.** El proceso de la reivindicación 23, en donde dicha reacción del compuesto de la Fórmula I y ácido maleico se realiza en presencia de un componente solvente, en donde dicho componente disolvente comprende metanol, diclorometano o una mezcla de los mismos.

10

- 26.** El proceso de la reivindicación 25, en donde dicho componente solvente comprende metanol.

- 27.** El proceso de la reivindicación 25, en donde dicho componente solvente comprende diclorometano.

15

- 28.** El proceso de la reivindicación 25, en donde dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano.

20

- 29.** El proceso de la reivindicación 28, en donde el proceso comprende además retirar una parte sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

- 30.** El proceso de la reivindicación 25, en donde dicho proceso además comprende, antes de dicha reacción, formar una solución del compuesto de la Fórmula I en un componente solvente.

25

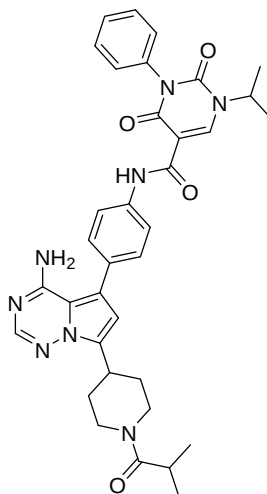
- 31.** El proceso de la reivindicación 30, en donde la solución se forma al calentar una suspensión del compuesto de la Fórmula I en el componente solvente a una temperatura de 45 °C a 55 °C.

30

- 32.** El proceso de la reivindicación 31, en donde dicho proceso comprende

además agitar dicha solución; y filtrar dicha solución para formar un filtrado antes de dicha reacción del compuesto de la Fórmula I con ácido maleico.

- 33.** El proceso de la reivindicación 32, en donde dicho proceso comprende además agregar carbono activado y gel de sílice a la solución después de dicha etapa de calentar dicha suspensión a una temperatura de 45 °C a 55 °C para formar una solución y antes de dicha etapa de agitar dicha solución.
- 34.** Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



11,

con ácido sulfúrico para formar dicha sal.

- 35.** El proceso de la reivindicación 34, en donde se emplea 0.6 equivalentes de ácido sulfúrico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.
- 36.** El proceso de la reivindicación 34 o 35, en donde el proceso comprende:

agregar el compuesto de la Fórmula II al componente solvente para formar una solución;

agregar ácido sulfúrico a dicha solución a temperatura ambiente;

concentrar la solución para formar una suspensión;

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

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

37. El proceso de la reivindicación 36, en donde el componente solvente comprende metanol.

10

38. El proceso de la reivindicación 36, en donde el componente solvente comprende diclorometano.

39. El proceso de la reivindicación 36, en donde el componente solvente
15 comprende metanol y diclorometano.

40. El proceso de la reivindicación 36, en donde el ácido sulfúrico es 1 M en agua.

20

41. El proceso de la reivindicación 34, en donde el proceso comprende preparar sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida.

25

42. El proceso de la reivindicación 41, en donde el proceso para preparar una sal que es sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con 1 equivalente de ácido sulfúrico en función de 1 equivalente del compuesto de la Fórmula II.

30

43. El proceso de la reivindicación 41 o 42, en donde el proceso para preparar sal

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

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

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

10 agregar ácido sulfúrico a dicha solución; y

retirar el solvente para precipitar la sal de ácido sulfúrico.

15 **44.** El proceso de la reivindicación 43, en donde el primer componente solvente es metanol.

45. El proceso de la reivindicación 43, en donde el ácido sulfúrico se agrega como una solución en agua.

20 **46.** El proceso de la reivindicación 41 o 42, que comprende además las etapas de:

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

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

agitar la suspensión; y

30

recoger la sal de ácido hemi-sulfúrico resultante.

47. El proceso de la reivindicación 46, en donde el segundo componente solvente comprende agua.

5 **48.** El proceso de la reivindicación 46, que comprende además preparar una forma amorfa de la sal de ácido hemi-sulfúrico, en donde la preparación de una forma amorfa de la sal de ácido hemi-sulfúrico comprende las etapas de:

10 agregar la sal de ácido hemi-sulfúrico a un tercer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución;

filtrar la solución;

15 concentrar el filtrado; y

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

20 **49.** El proceso de la reivindicación 48, en donde el tercer componente solvente comprende acetona y metanol.