

COMPUESTOS CLORADOS DE TETRALINA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/241,844, presentada el 8 de septiembre de 2021, la solicitud provisional estadounidense n.º 63/263,635, presentada el 5 de noviembre de 2021, y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/365,125, presentada el 20 de mayo de 2022, cada una de las cuales se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

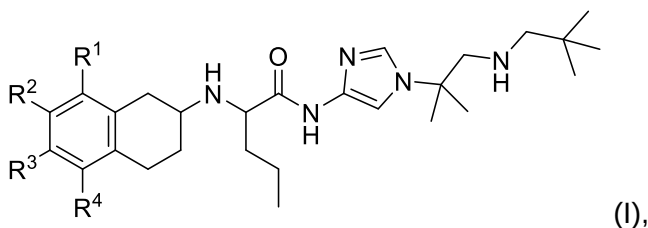
[0002] La presente descripción se relaciona con compuestos clorados de tetralina y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto clorado de tetralina y un inhibidor de la gamma-secretasa, tal como nirogacestat.

ANTECEDENTES

[0003] Los compuestos clorados de tetralina pueden generarse durante un proceso sintético de (S)-2-((S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida ("nirogacestat"). Nirogacestat muestra una actividad prometedora para el tratamiento de tumores o cáncer, tales como tumores desmoides, mieloma múltiple, un cáncer que tiene una mutación en un gen de la vía Notch, carcinoma adenoide quístico y leucemia linfoblástica aguda de células T.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[0004] La descripción se relaciona con un compuesto de la Fórmula I:

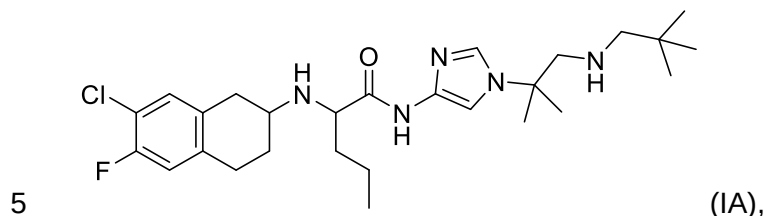


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son individualmente hidrógeno o halógeno, y al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es cloro.

[0005] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-

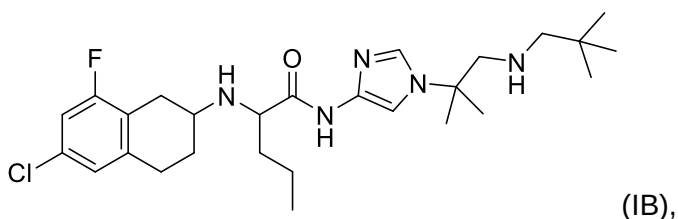
(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, y
(S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-
(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

[0006] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es el de la Fórmula IA



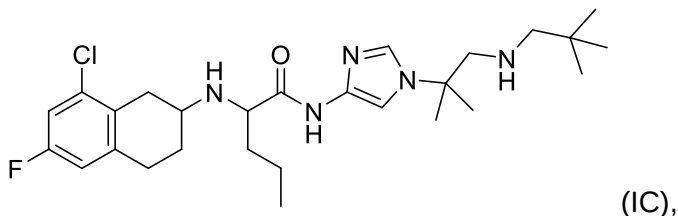
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0007] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es el de la Fórmula IB



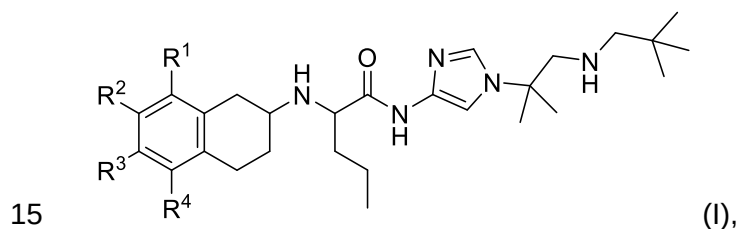
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 **[0008]** En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es el de la Fórmula IC



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0009] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I:



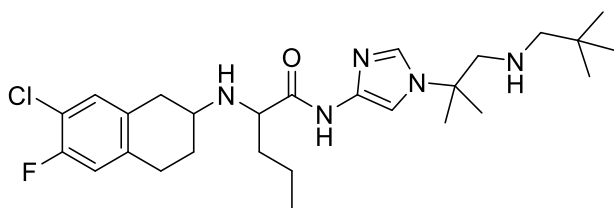
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno, y al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es cloro.

[0010] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I seleccionado del grupo que consiste en (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, y (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

[0011] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

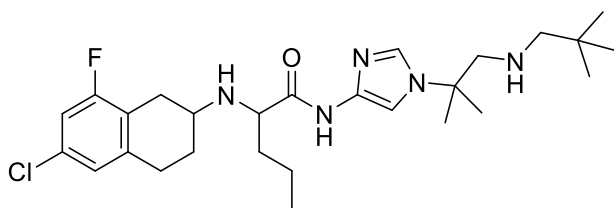
[0012] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I que es el de la Fórmula IA



(IA),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

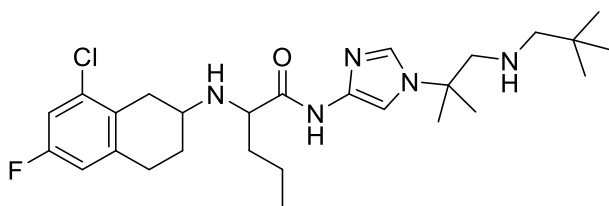
[0013] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I que es el de la Fórmula IB



(IB),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0014] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I que es el de la Fórmula IC



(IC),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0015] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC es para administración oral. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC es un comprimido.

[0016] La presente descripción se relaciona además con métodos para tratar tumores que comprenden administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula

IC. En algunos aspectos, los tumores son tumores desmoides.

[0017] La presente descripción se relaciona además con métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula

- 5 IC. En algunos aspectos, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, un cáncer que tiene una mutación en un gen de la vía Notch, carcinoma adenoide quístico y leucemia linfoblástica aguda de células T.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones y abreviaturas

- 10 **[0018]** Como se usa anteriormente, y a lo largo de la descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

- [0019]** A menos que se establezca lo contrario, los términos "un" y "una" y "el" y referencias similares utilizadas en el contexto de la descripción de un aspecto particular de la solicitud (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) pueden interpretarse en el
15 sentido de que abarcan tanto el singular como el plural. La recitación de los rangos de valores en el presente documento tiene simplemente por objeto servir como un proceso abreviado de referencia individual a cada uno de los valores distintos comprendidos dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se recitara individualmente en el presente documento.

- 20 **[0020]** El término "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, representa una composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y puede fabricarse o venderse con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de enfermedad en un mamífero. Las composiciones
25 farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, para administración oral en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gelatina o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como crema, gel, loción o pomada); para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril libre de émbolos de partículas y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); para inyección
30 intratecal; para inyecciones intracerebroventriculares; para inyección intraparenquimatosa; o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

[0021] Los términos "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente

fisiológicamente aceptable" se refieren a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante. En un aspecto, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usarse en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5^a edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press y la Asociación Farmacéutica Estadounidense: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3^a edición, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (incorporado en el presente documento como referencia). Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, coadyuvantes de compresión, desintegrantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes suspensores o dispersantes, edulcorantes y aguas de hidratación. Los excipientes ejemplares incluyen, entre otros: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, glicolato de almidón sódico, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

[0022] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácido relativamente no tóxico, inorgánico y orgánico del Compuesto A o Compuesto B. Estas sales pueden prepararse in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o reaccionando por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato,

estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, sales de glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

[0023] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión

5 incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, 10 esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

[0024] En ciertos aspectos, los compuestos de la presente invención pueden contener

uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, son capaces de formar sales 15 farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de base relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden, de forma similar, prepararse in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado el 20 compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Aminas orgánicas representativas útiles para la 25 formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., supra).

[0025] Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" significan dentro de un

intervalo de un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o se determina el valor. En ciertos aspectos, 30 el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En algunos aspectos, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso o longitud que varía hasta en 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% a una cantidad, nivel,

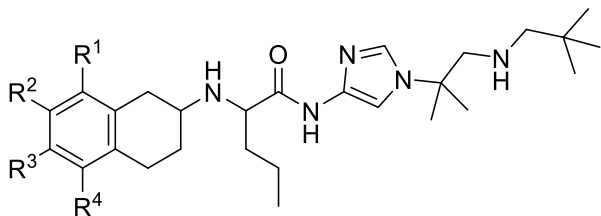
valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, volumen, peso o longitud de referencia.

[0026] Como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere a la administración de una composición (por ejemplo, un compuesto o una preparación que incluye un compuesto como se describe en el presente documento) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada, tal como una descrita en el presente documento.

[0027] Los términos "comprenden", "comprende" y "que comprende" se utilizan sobre la base de un entendimiento claro de que deben interpretarse de manera inclusiva, más que exclusiva.

II. Compuestos clorados de tetralina

[0028] La descripción se relaciona con un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno, y al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es cloro. En algunos aspectos, R¹ es cloro y R², R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R² es cloro y R¹, R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R³ es cloro y R¹, R² y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R⁴ es cloro y R¹, R² y R³ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹ y R² son individualmente cloro, y R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹ es cloro y R³ son individualmente cloro, y R² y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹ y R⁴ son cloro, y R² y R³ son hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R² y R³ son cloro, y R¹ y R⁴ son hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R² y R⁴ son individualmente cloro, y R¹ y R³ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R³ y R⁴ son individualmente cloro, y R¹ y R² son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹, R² y R³ son individualmente cloro, y R⁴ es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹, R² y R⁴ son individualmente cloro, y R³ es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹, R³ y R⁴ son individualmente cloro, y R² es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R², R³ y R⁴ son individualmente cloro, y R¹ es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, R¹, R², R³ y R⁴ son individualmente cloro.

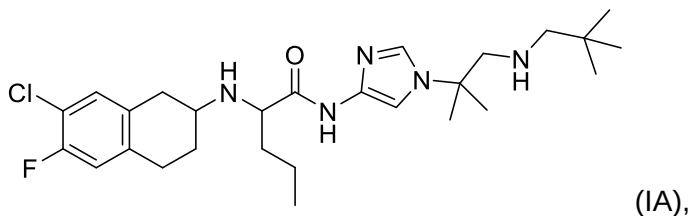
[0029] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, y (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

[0030] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

[0031] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

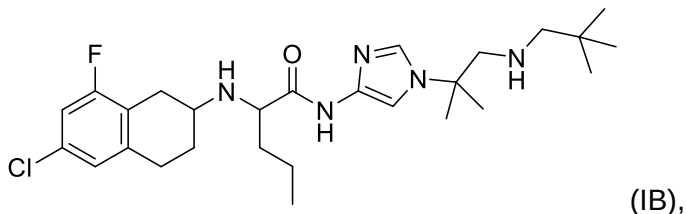
[0032] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

[0033] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es el de la Fórmula IA



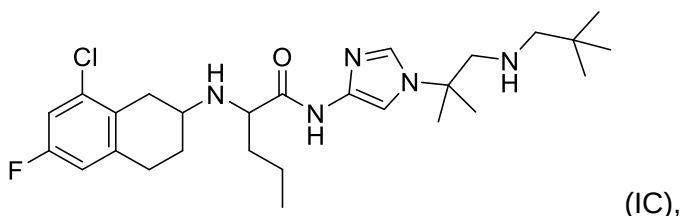
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0034] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es el de la Fórmula IB



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0035] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I es el de la Fórmula IC



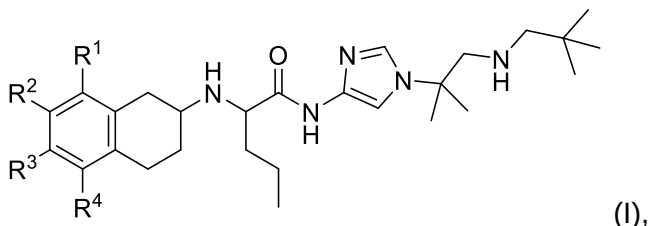
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0036] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y Fórmula IC está en forma de base libre.

- 5 **[0037]** En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y Fórmula IC está en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y Fórmula IC es una forma de sal de hidrobromuro. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y
- 10 Fórmula IC es una forma de sal de dihidrobromuro.

III. Composiciones farmacéuticas

[0038] La divulgación se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno, y al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es cloro. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es cloro y R², R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un
- 20 compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es cloro y R¹, R³ y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R³ es cloro y R¹, R² y R⁴ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un
- 25 compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁴ es cloro y R¹, R² y R³ son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la

composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^2 son cloro, y R^3 y R^4 son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^3 son individualmente cloro, y R^2 y R^4 son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 y R^4 son individualmente cloro, y R^2 y R^3 son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y R^3 son individualmente cloro, y R^1 y R^4 son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y R^4 son individualmente cloro, y R^1 y R^3 son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 y R^4 son individualmente cloro, y R^1 y R^2 son individualmente hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 y R^3 son individualmente cloro, y R^4 es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 y R^4 son individualmente cloro, y R^3 es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^3 y R^4 son individualmente cloro, y R^2 es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 , R^3 y R^4 son individualmente cloro, y R^1 es hidrógeno o halógeno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son individualmente cloro.

[0039] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 μg a alrededor de 500 μg . En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 μg a alrededor de 500 μg . En algunos aspectos, el compuesto de

la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En

5 algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el compuesto de

10 la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este

15 en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está

20 presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 325 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a

25 alrededor de 300 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 275 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos,

30 el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 225 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a

alrededor de 200 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 175 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 150 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 125 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 90 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 80 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 70 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 60 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

[0040] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además hidrobromuro de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además dihidrobromuro de nirogacestat.

[0041] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de este seleccionado del grupo que consiste en (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro, y (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro.

[0042] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este que es (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-

metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida

- 5 dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 325 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 300 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 275 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 225 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 200 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 175 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 150 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está

presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 125 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 90 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 80 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 70 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 60 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

[0043] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además un inhibidor de

gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además semagacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además bromhidrato de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que

comprende (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además bromhidrato de nirogacestat.

[0044]

En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I que es (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-

il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 325 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 300 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 275 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 225 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 200 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 175 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor

de 150 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 125 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 90 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 80 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 70 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 60 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

[0045] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-

6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además un inhibidor de la gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, crenigacestat, AL101, AL102, semagacestat, avagacestat e ianabecestat. En algunos aspectos, la composición

5 farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-

10 imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la

15 composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-

20 (neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además avagacestat. En algunos aspectos, la

25 composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-

30 (neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además bromhidrato de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende

además dihidrobromuro de nirogacestat.

[0046] En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I que es (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-

fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 325 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 300 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 275 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 225 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 200 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 175 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 150 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida

dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 125 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 90 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 80 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 70 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 60 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

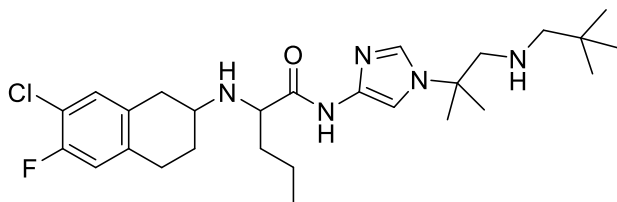
[0047] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además un inhibidor de

gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además bromhidrato de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que

comprende (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida dihidrobromuro comprende además dihidrobromuro de nirogacestat.

[0048] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que

5 comprende un compuesto de la Fórmula I que es el de la Fórmula IA



(IA),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este

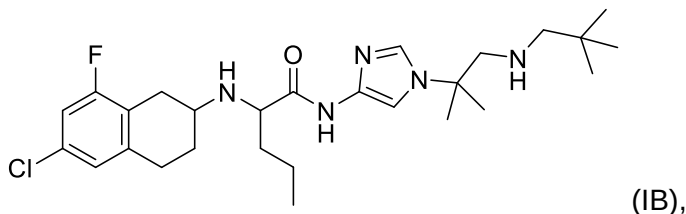
en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a
alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal
farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una
cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 325 µg. En algunos aspectos, el compuesto de
5 la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está
presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 300 µg. En algunos aspectos,
el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición
farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 275 µg. En
algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este
10 en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a
alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal
farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una
cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 225 µg. En algunos aspectos, el compuesto de
la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está
15 presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 200 µg. En algunos aspectos,
el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición
farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 175 µg. En
algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este
en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a
20 alrededor de 150 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal
farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una
cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 125 µg. En algunos aspectos, el compuesto de
la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está
presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos,
25 el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición
farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 90 µg. En
algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este
en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a
alrededor de 80 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal
30 farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una
cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 70 µg. En algunos aspectos, el compuesto de
la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está
presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 60 µg. En algunos aspectos,

el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a
5 alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

10 **[0049]** En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende la Fórmula IA comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende la
20 Fórmula IA comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IA comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende la Fórmula IA comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la
25 composición farmacéutica que comprende la Fórmula IA comprende además semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende la Fórmula IA comprende además avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende la Fórmula IA comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente
30 aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además hidrobromuro de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IA o sal farmacéuticamente aceptable de este

comprende además dihidrobromuro de nirogacestat.

[0050] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es un compuesto de la Fórmula IB



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 µg a alrededor de 500 µg. En
- 10 algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de
- 15 la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a
- 20 alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos,
- 25 el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a
- 30 alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal

farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 325 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 9 µg a alrededor de 300 µg. En algunos aspectos,

5 el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 275 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 250 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal

10 farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 225 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 200 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición

15 farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 175 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 150 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una

20 cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 125 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 90 µg. En

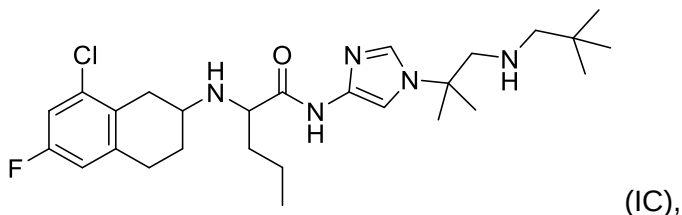
25 algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 80 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 70 µg. En algunos aspectos, el compuesto de

30 la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 60 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg. En

algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

[0051] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además hidrobromuro de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IB o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además dihidrobromuro de nirogacestat.

[0052] La descripción se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es un compuesto de la Fórmula IC



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el compuesto de la

5 Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 1 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 2 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este

10 en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 3 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 4 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una

15 presente en una cantidad de alrededor de 5 µg a alrededor de 500 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a alrededor de 475 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 6 µg a

20 alrededor de 450 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 425 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 7 µg a alrededor de 400 µg. En algunos aspectos,

25 el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a alrededor de 375 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 8 µg a

30 alrededor de 350 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una

[illegible]

en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 11 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12 µg a alrededor de 50 µg. En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este en la composición farmacéutica está presente en una cantidad de alrededor de 12,5 µg a alrededor de 50 µg.

[0053] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además un inhibidor de gamma-secretasa seleccionado del grupo que consiste en nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además crenigacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además AL101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además AL102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además semagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además avagacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC comprende además ianabecestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además hidrobromuro de nirogacestat. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula IC o sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además dihidrobromuro de nirogacestat.

[0054] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y

Fórmula IC en la composición farmacéutica está en forma de base libre.

[0055] En algunos aspectos, el compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y Fórmula IC en la composición farmacéutica está en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la
5 Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y Fórmula IC en la composición farmacéutica es una forma de sal de hidrobromuro. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB y Fórmula IC en la composición farmacéutica es una forma de sal de hidrobromuro.

[0056] En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el
10 compuesto de la Fórmula I es un comprimido oral que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable. Para la administración oral, se pueden incluir portadores conocidos en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden emplear celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o
15 tapioca), metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica, que se pueden incluir en un comprimido. Asimismo, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco suelen ser útiles para la formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en
20 cápsulas de gelatina. Los materiales preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, colorantes o tintes y, si así se desea, también con agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con dichos diluyentes como agua, etanol,
25 propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de estos.

[0057] Para la administración parenteral, las soluciones que contienen el Compuesto 1 se pueden preparar en aceite de sésamo o de cacahuete, en propilenglicol acuoso o en agua estéril o solución salina. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente con un pH superior a 8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe
30 hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se logra fácilmente mediante técnicas farmacéuticas

estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

[0058] En un aspecto, el comprimido comprende el compuesto de Fórmula I y alrededor de 25 mg a alrededor de 400 mg de nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 135 mg , alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg o alrededor de 400 mg de nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 50 mg de nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 100 mg de nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 150 mg de nirogacestat, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0059] En un aspecto, el comprimido comprende el compuesto de la Fórmula I y alrededor de 25 mg a alrededor de 400 mg de bromhidrato de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 135 mg , alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg o alrededor de 400 mg de bromhidrato de

nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 50 mg de bromhidrato de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 100 mg de bromhidrato de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 150 mg de bromhidrato de nirogacestat.

- 5 **[0060]** En un aspecto, el comprimido comprende el compuesto de la Fórmula I y alrededor de 25 mg a alrededor de 400 mg de dihidrobromuro de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 35 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 45 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 55 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 65 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 85 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 95 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 105 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 115 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 135 mg , alrededor de 140 mg, alrededor de 145 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 155 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 165 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 185 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 195 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 275 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 325 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 375 mg o alrededor de 400 mg de dihidrobromuro de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 50 mg de dihidrobromuro de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 100 mg de dihidrobromuro de nirogacestat. En un aspecto, el comprimido comprende alrededor de 150 mg de dihidrobromuro de nirogacestat.

IV. Métodos de tratamiento

- [0061]** La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se puede administrar para modular o inhibir la vía de señalización de Notch en organismos, incluidos los humanos. La señalización de Notch está frecuentemente elevada en una variedad de tumores humanos (incluidos, entre otros, mama, próstata, páncreas y leucemia linfoblástica aguda de células T). Por consiguiente, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se puede administrar para tratar a un sujeto con tumores o cáncer, incluidos, entre otros, tumores desmoides, mieloma múltiple, carcinoma adenoide quístico y leucemia linfoblástica aguda de células T. En un aspecto, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se puede administrar para tratar a un sujeto con tumores o cáncer, incluidos, entre otros, tumores desmoides, mieloma múltiple, carcinoma adenoide quístico y leucemia linfoblástica aguda de células T. En un aspecto, la composición

farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se administra para tratar a un sujeto que tiene tumores, incluidos tumores desmoides. En un aspecto, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se administra para tratar a un sujeto con un cáncer que tiene una mutación en un gen de la vía Notch. En un aspecto, la
5 composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se administra para tratar a un sujeto que tiene mieloma múltiple. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se administra para tratar a un sujeto que tiene carcinoma adenoide quístico. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I se administra para tratar a un
10 sujeto que tiene leucemia linfoblástica aguda de células T.

EJEMPLOS

[0062] Los siguientes ejemplos sintéticos son ilustrativos, pero no limitantes, de los métodos descritos en el presente documento. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que normalmente se encuentran en el campo, y
15 que son obvias para los expertos en la técnica, están dentro del espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLO SINTÉTICO 1

[0063] El ácido 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acético se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano a 0 °C en presencia de dimetilformamida. El cloruro de ácido
20 resultante se hace reaccionar con cloruro de aluminio y gas etileno a 0 °C. Después de aplacar la mezcla con agua, la solución de diclorometano se destila y se reemplaza con metil *ter*butil éter. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y se filtra para aislar la 8-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona.

EJEMPLO SINTÉTICO 2

[0064] Se añade 8-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona a una solución amortiguadora de fosfato (pH 7-8) y se hace reaccionar con isopropilamina en presencia de una aminotransaminasa y piridoxal-5-fosfato monohidrato a 25°C. La sal de ácido fosfórico
25 resultante se filtra y se lava con acetona para aislar la sal de ácido fosfórico (S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina.

EJEMPLO SINTÉTICO 3

[0065] Se añade sal de ácido fosfórico (S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina a metil *ter*butil éter y luego se basa libremente con hidróxido de sodio acuoso. Luego se elimina por destilación el metil *ter* butil éter y se sustituye por diclorometano. El (R)-2-

hidroxipentanoato de *ter* butil se disuelve en diclorometano con N,N-diisopropiletilamina y luego se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico a -25 °C. El triflato resultante se hace reaccionar con la solución de diclorometano de amina de base libre en presencia de N,N-diisopropiletilamina a 25 °C. La mezcla se aplaca con carbonato potásico acuoso y el diclorometano se elimina por destilación y se reemplaza con 1,4-dioxano. Se añade a la mezcla una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la sal clorhidrato resultante se filtra y se enjuaga con 1,4-dioxano para aislar (S)-*ter*-butil-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)clorhidrato de pentanoato.

EJEMPLO SINTÉTICO 4

- 10 **[0066]** Se añade hidrocloreuro de (S)-*ter*-butil-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoato a una mezcla de isopropanol y agua y se hace reaccionar con ácido clorhídrico a 60 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajusta a un pH de ~7,0 con hidróxido de sodio acuoso. La suspensión resultante se filtra y se lava con isopropanol para aislar el ácido (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoico.
- 15

EJEMPLO SINTÉTICO 5

- [0067]** Se añade ácido (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoico a acetonitrilo y bromhidrato de piridina y se hace reaccionar con N, N-carbonildiimidazol a 25 °C. Una vez completada la reacción, se añade trietilamina a la mezcla.
- 20 Se añade dihidrobromuro de 1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-amina al acetonitrilo, se enfría a -8 °C y se elabora una base libre con trietilamina. La mezcla de reacción de N,N-carbonildiimidazol se añade a la mezcla de 1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-amina de base libre y se hace reaccionar a -8 °C. Una vez completada la reacción, se añade ácido bromhídrico a 40 °C y la solución resultante se ajusta a pH 2,8 con trietilamina. La suspensión resultante se filtra y se lava con acetonitrilo para aislar dihidrobromuro de (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida. El dihidrobromuro de (S)-2-(((S)-8-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida se purificó además mediante
- 30 cristalización disolviéndolo en etanol y agua con ácido bromhídrico seguido de la adición de trietilamina. La suspensión resultante se enfrió, se filtró y se lavó con etanol. Datos analíticos: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,33 (s, 1H), 9,35 (bd, 2H), 7,95 (bd, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80

(m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,64 (d, 6H), 1,31 (m, 2H), 0,91 (t, 3H), 0,87 (s, 9H); MS m/z: 506,30 (M+H).

EJEMPLO SINTÉTICO 6

[0068] El ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)acético se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano a 0 °C en presencia de dimetilformamida. El cloruro de ácido resultante se hace reaccionar con cloruro de aluminio y gas etileno a 0 °C. Después de apagar la mezcla con agua, la solución de diclorometano se destila y se sustituye con metil *ter*-butil éter. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y se filtra para aislar la 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona.

10 EJEMPLO SINTÉTICO 7

[0069] Se añade 8-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona a una solución amortiguadora de fosfato (pH 7-8) y se hace reaccionar con isopropilamina en presencia de una aminotransaminasa y piridoxal-5-fosfato monohidrato a 25°C. La sal de ácido fosfórico resultante se filtra y se lava con acetona para aislar la sal de ácido fosfórico (S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina.

15

EJEMPLO SINTÉTICO 8

[0070] Se añade sal de ácido fosfórico (S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina a metil *ter*butil éter y luego se basa libremente con hidróxido de sodio acuoso. Luego se elimina por destilación el metil *ter*-butil éter y se sustituye por diclorometano. El *ter*-butil (R)-2-hidroxipentanoatode se disuelve en diclorometano con N,N-diisopropiletilamina y luego se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico a -25 °C. El triflato resultante se hace reaccionar con la solución de diclorometano de amina de base libre en presencia de N,N-diisopropiletilamina a 25 °C. La mezcla se aplaca con carbonato potásico acuoso y el diclorometano se elimina por destilación y se sustituye con 1,4-dioxano. Se añade a la mezcla una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la sal de clorhidrato resultante se filtra y se enjuaga con 1,4-dioxano para aislar (S)-*ter*-butil-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)clorhidrato de pentanoato.

20

25

EJEMPLO SINTÉTICO 9

[0071] Se añade hidroccloruro de (S)-*ter*-butil-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoato a una mezcla de isopropanol y agua y se hace reaccionar con ácido clorhídrico a 60 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajusta a un pH de ~7,0 con hidróxido de sodio acuoso. La suspensión resultante se filtra y se lava con isopropanol para aislar el ácido (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-

30

il)amino)pentanoico.

EJEMPLO SINTÉTICO 10

[0072] Se añade ácido (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoico a acetonitrilo y bromhidrato de piridina y se hace reaccionar con N, N-carbonildiimidazol a 25 °C. Una vez completada la reacción, se añade trietilamina a la mezcla. Se añade dihidrobromuro de 1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-amina al acetonitrilo, se enfría a -8 °C y se elabora una base libre con trietilamina. La mezcla de reacción de N,N-carbonildiimidazol se añade a la mezcla de 1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-amina de base libre y se hace reaccionar a -8 °C. Una vez completada la reacción, se añade ácido bromhídrico a 40 °C y la solución resultante se ajusta a pH 2,8 con trietilamina. La suspensión resultante se filtra y se lava con acetonitrilo para aislar dihidrobromuro de (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida. El dihidrobromuro de (S)-2-(((S)-6-cloro-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida se purificó además mediante cristalización disolviéndolo en etanol y agua con ácido bromhídrico seguido de la adición de trietilamina. La suspensión resultante se enfrió, se filtró y se lavó con etanol. Datos analíticos: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,30 (s, 1H), 9,63 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,20 (bs, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,33 (m, 2H), 0,90 (t, 3H), 0,86 (s, 9H); MS m/z: 506,30 (M+H).

EJEMPLO SINTÉTICO 11

[0073] El ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)acético se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano a 0 °C en presencia de dimetilformamida. El cloruro de ácido resultante se hace reaccionar con cloruro de aluminio y gas etileno a 0 °C. Después de aplacar la mezcla con agua, la solución de diclorometano se destila y se sustituye con metil *ter*-butil éter. La suspensión resultante se enfría a 0 °C y se filtra para aislar la 7-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona.

EJEMPLO SINTÉTICO 12

[0074] Se añade 7-cloro-6-fluoro-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona a una solución amortiguadora de fosfato (pH 7-8) y se hace reaccionar con isopropilamina en presencia de una aminotransaminasa y piridoxal-5-fosfato monohidrato a 25°C. La sal de ácido fosfórico resultante se filtra y se lava con acetona para aislar la sal de ácido fosfórico (S)-7-cloro-6-

fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina.

EJEMPLO SINTÉTICO 13

[0075] Se añade sal de ácido fosfórico (S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina a metil *ter*butil éter y luego se basa libremente con hidróxido de sodio acuoso. Luego se elimina por destilación el metil *ter*-butil éter y se sustituye por diclorometano. El *ter*-butil (R)-2-hidroxipentanoatode se disuelve en diclorometano con N,N-diisopropiletilamina y luego se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico a -25 °C. El triflato resultante se hace reaccionar con la solución de diclorometano de amina de base libre en presencia de N,N-diisopropiletilamina a 25 °C. La mezcla se aplaca con carbonato potásico acuoso y el diclorometano se elimina por destilación y se sustituye con 1,4-dioxano. Se añade a la mezcla una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la sal de clorhidrato resultante se filtra y se enjuaga con 1,4-dioxano para aislar (S)-*ter*-butil-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)clorhidrato de pentanoato.

EJEMPLO SINTÉTICO 14

[0076] Se añade hidroccloruro de (S)-*ter*-butil-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoato a una mezcla de isopropanol y agua y se hace reaccionar con ácido clorhídrico a 60 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajusta a un pH de ~7,0 con hidróxido de sodio acuoso. La suspensión resultante se filtra y se lava con isopropanol para aislar el ácido (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoico.

EJEMPLO SINTÉTICO 15

[0077] Se añade ácido (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)pentanoico a acetnitrilo y bromhidrato de piridina y se hace reaccionar con N, N-carbonildiimidazol a 25 °C. Una vez completada la reacción, se añade trietilamina a la mezcla. Se añade dihidrobromuro de 1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-amina al acetnitrilo, se enfría a -8 °C y se elabora una base libre con trietilamina. La mezcla de reacción de N,N-carbonildiimidazol se añade a la mezcla de 1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-amina de base libre y se hace reaccionar a -8 °C. Una vez completada la reacción, se añade ácido bromhídrico a 40 °C y la solución resultante se ajusta a pH 2,8 con trietilamina. La suspensión resultante se filtra y se lava con acetnitrilo para aislar dihidrobromuro de (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida. El dihidrobromuro de (S)-2-(((S)-7-cloro-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-

(neopentilamino)propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida se purificó además mediante cristalización disolviéndolo en etanol y agua con ácido bromhídrico seguido de la adición de trietilamina. La suspensión resultante se enfrió, se filtró y se lavó con etanol. Datos analíticos:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,25 (s, 1H), 9,41 (bs, 1H), 9,26 (bs, 1H), 8,06 (bs, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,66 (d, 6H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H); 0,86 (s, 9H); MS m/z: 506,30 (M+H).

5