

FORMAS SÓLIDAS, SALES Y PROCESOS DE PREPARACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CDK2

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/317,308, presentada el 7 de marzo de 2022, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

Esta solicitud contiene un listado de secuencias que se envió electrónicamente como un archivo XML denominado 20443-0746WO1_SL_ST26.xml. El archivo XML, creado el 6 de marzo de 2023, tiene un tamaño de 5121 bytes. El material en el archivo XML se incorpora aquí en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO TÉCNICO

Esta solicitud está dirigida a formas sólidas y sales de un inhibidor de CDK2, composiciones farmacéuticas de este, métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 mediante su uso, y procesos para preparar el compuesto de Fórmula (I) y las formas sólidas y las sales.

ANTECEDENTES

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son una familia de serina/treonina quinasas. Heterodimerizadas con subunidades reguladoras conocidas como ciclinas, las CDK se activan por completo y regulan procesos celulares clave que incluyen la progresión del ciclo celular y la división celular (Morgan, D. O., *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997. 13: 261-91). La proliferación descontrolada es un sello distintivo de las células cancerosas. La desregulación de la actividad de CDK está asociada con la regulación anormal del ciclo celular y se detecta prácticamente en todas las formas de cánceres humanos (Sherr, C. J., *Science*, 1996. 274(5293): 1672-7).

CDK2 es de particular interés porque la desregulación de la actividad de CDK2 ocurre con frecuencia en una variedad de cánceres humanos. CDK2 cumple una función crucial en la promoción de la transición G1/S y la progresión de la fase S. En complejo con la ciclina E (CCNE), CDK2 fosforila a los miembros de la familia de proteínas de bolsillo del retinoblastoma (p107, p130, pRb), lo que conduce a la desrepresión de los factores de transcripción E2F, la expresión de genes relacionados con la transición G1/S y la transición de la fase G1 a la S (Henley, S. A. y F. A. Dick, *Cell Div*, 2012, 7(1): p.10). Esto, a su vez, permite la activación de CDK2/ciclina A, que fosforila sustratos endógenos

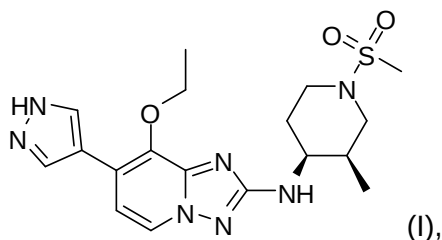
que permiten la síntesis, replicación y duplicación del centrosoma del ADN (Ekholm, S. V. y S. I. Reed, *Curr Opin Cell Biol*, 2000. 12(6): 676-84). Se ha informado que la vía de CDK2 influye en la tumorigénesis principalmente a través de la amplificación y/o sobreexpresión de CCNE1 y mutaciones que inactivan los inhibidores endógenos de CDK2 (por ejemplo, p27), respectivamente (Xu, X., et al., *Biochemistry*, 1999. 38(27)): 8713-22).

Se ha identificado la ganancia y sobreexpresión del número de copias de CCNE1 en cánceres de ovario, gástrico, endometrial, de mama y otros, y se ha asociado con malos resultados en estos tumores (Keyomarsi, K., et al., *N Engl J Med*, 2002. 347(20): 1566-75; Nakayama, N., et al., *Cancer*, 2010. 116(11): 2621-34; Au-Yeung, G., et al., *Clin Cancer Res*, 2017. 23(7): 1862-1874, Rosen, D.G., et al., *Cancer*, 2006. 106(9): 1925-32). Según se informa, la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 también contribuye a la resistencia a trastuzumab en el cáncer de mama HER2+ y a la resistencia a los inhibidores de CDK4/6 en el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (Scaltriti, M., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011 108(9): 3761-6, Herrera-Abreu, M. T., et al., *Cancer Res*, 2016. 76(8): 2301-13). Se ha demostrado que varios enfoques dirigidos a CDK2 inducen la detención del ciclo celular y la inhibición del crecimiento tumoral (Chen, Y.N., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(8): 4325-9; Mendoza, N., et al., *Cancer Res*, 2003. 63(5): 1020-4). Según se informa, la inhibición de CDK2 también restaura la sensibilidad al tratamiento con trastuzumab en tumores de mama HER2+ resistentes en un modelo preclínico (Scaltriti, *supra*).

Estos datos proporcionan una justificación para considerar a CDK2 como un objetivo potencial para el desarrollo de nuevos fármacos en el cáncer asociado con la actividad desregulada de CDK2. En la última década ha habido un interés creciente en el desarrollo de inhibidores selectivos de CDK. A pesar de los esfuerzos significativos, hasta la fecha no hay agentes aprobados que se dirijan a CDK2 (Cicenas, J., et al., *Cancers (Basel)*, 2014. 6(4): p. 2224-42). Por lo tanto, sigue siendo necesario descubrir nuevas formas de inhibidores de CDK2 y procesos para preparar tales inhibidores y formas sólidas. La presente solicitud hace referencia a esta necesidad y otras.

COMPENDIO

La presente descripción se refiere, *entre otras cosas*, a una forma sólida de un compuesto de Fórmula (I):



que es la Forma I, la Forma II o la Forma III.

La presente descripción proporciona además una sal del compuesto de Fórmula (I), que se selecciona de:

- 5 una sal de monomaleato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de dibesilato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de monomesilato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de ditosilato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de monoclóridato del compuesto de Fórmula (I); y
- 10 una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I).

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una forma sólida del compuesto de Fórmula (I), tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una sal del compuesto de

15 Fórmula (I), tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación proporciona además métodos para inhibir CDK2, que comprenden poner en contacto la CDK2 con una forma sólida de Fórmula (I) como se describe en este documento. La presente divulgación proporciona además métodos para

20 inhibir CDK2, que comprenden poner en contacto la CDK2 con sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en este documento.

La presente divulgación proporciona además métodos para inhibir CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una forma sólida del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento. La presente divulgación

25 proporciona además métodos para inhibir CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 en un paciente, que comprende administrar al

30 paciente una forma sólida del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento. La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 en un paciente, que comprende

administrar al paciente una sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

La presente divulgación proporciona además una forma sólida del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. La presente divulgación proporciona además una sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

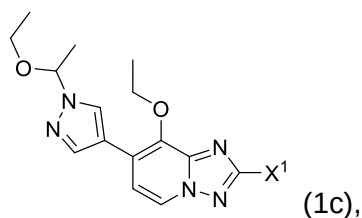
La presente divulgación proporciona además usos de una forma sólida del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. La presente divulgación proporciona además usos de una sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

La presente divulgación proporciona además procesos para preparar una forma sólida del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende enfriar una solución del compuesto de Fórmula (I) en un componente disolvente que comprende etanol y agua.

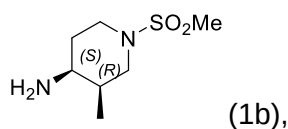
La presente divulgación también proporciona procesos para preparar las sales del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento.

La presente divulgación proporciona además procesos para preparar un compuesto de Fórmula (I) como se describe en este documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una forma sólida del compuesto de Fórmula (I) como se describe en este documento, o una sal del compuesto de Fórmula (I) como se describe en este documento, el proceso comprende:

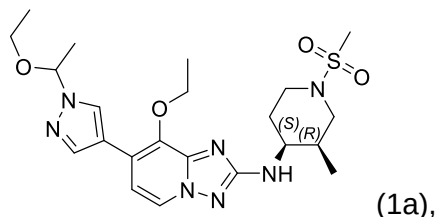
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1c):



con un compuesto de Fórmula (1b):



o una de sus sales, a través de una reacción de acoplamiento de Buchwald, para formar un compuesto de Fórmula (1a):



en donde X¹ es halo.

5

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un patrón de XRPD para la Forma I de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

10 La Figura 2 muestra un termograma de DSC para la Forma I de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 3 muestra un termograma de TGA para la Forma I de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
15 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 4 muestra un patrón de XRPD para la sal de maleato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 5 muestra un termograma de DSC para la sal de maleato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
20 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 6 muestra un termograma de TGA para la sal de maleato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

25 La Figura 7 muestra un patrón de XRPD para la sal de besilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 8 muestra un termograma de DSC para la sal de besilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
30 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 9 muestra un termograma de TGA para la sal de besilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 10 muestra un patrón de XRPD para la sal de mesilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

5 La Figura 11 muestra un termograma de DSC para la sal de mesilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 12 muestra un termograma de TGA para la sal de mesilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 13 muestra un patrón de XRPD para la sal de tosilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 14 muestra un termograma de DSC para la sal de tosilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
15 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 15 muestra un termograma de TGA para la sal de tosilato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

20 La Figura 16 muestra un patrón de XRPD para la sal de monoclóridato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 17 muestra un termograma de DSC para la sal de monoclóridato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 18 muestra un termograma de TGA para la sal de monoclóridato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 19 muestra un patrón de XRPD para la sal de diclorhidrato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
30 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 20 muestra un termograma de DSC para la sal de diclorhidrato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

35 La Figura 21 muestra un termograma de TGA para la sal de diclorhidrato cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 22 muestra un patrón de XRPD para la Forma II de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

5 La Figura 23 muestra un termograma de DSC para la Forma II de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 24 muestra un termograma de TGA para la Forma II de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
10 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 25 muestra un patrón de XRPD para la Forma III de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 26 muestra un termograma de DSC para la Forma III de la base libre
15 cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 27 muestra un termograma de TGA para la Forma III de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

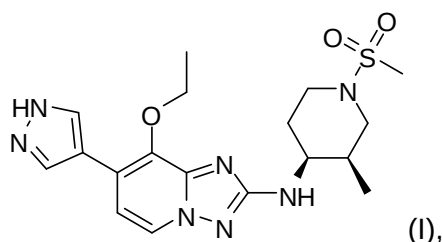
20 La Figura 28 muestra un patrón de XRPD para la Forma I de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

La Figura 29 muestra un termograma de DSC para la Forma I de la base libre cristalina 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-
25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Forma sólida y sales

La presente solicitud proporciona, *entre otras cosas*, una forma sólida de un
30 compuesto de Fórmula (I):



que es la Forma I. La Forma I es la base libre del compuesto de Fórmula (I). En algunas

modalidades, la forma sólida no está solvatada. En algunas modalidades, la forma sólida es cristalina.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 7,5, 13,0, 14,7, 15,3, 16,2, 16,6, 20,5, 20,8, 21,4, 23,3, 24,0 y 27,1.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,5, 13,0, 14,7, 15,3, 16,2, 16,6, 20,5, 20,8, 21,4, 23,3, 24,0 y 27,1.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,5, 13,0, 14,7, 15,3, 16,2, 16,6, 20,5, 20,8, 21,4, 23,3, 24,0 y 27,1.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,5, 13,0, 14,7, 15,3, 16,2, 16,6, 20,5, 20,8, 21,4, 23,3, 24,0 y 27,1.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,5, 13,0, 14,7, 15,3, 16,2, 16,6, 20,5, 20,8, 21,4, 23,3, 24,0 y 27,1.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos diez picos de XRPD, en

términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,5, 13,0, 14,7, 15,3, 16,2, 16,6, 20,5, 20,8, 21,4, 23,3, 24,0 y 27,1.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 1.

5 En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 28.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $191,7^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima a $193,6^{\circ}\text{C}$.

10 En algunas modalidades, la forma sólida tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $191,3^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima a $193,3^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 2.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 29.

15 En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 3.

La presente solicitud también proporciona una forma sólida de un compuesto de Fórmula (I),

20 que es la Forma II. La Forma II es la base libre del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la forma sólida no está solvatada. En algunas modalidades, la forma sólida es cristalina.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,8, 7,6, 11,4, 12,5, 14,4, 17,2, 17,9 y 25,3.

25 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,8, 7,6, 11,4, 12,5, 14,4, 17,2, 17,9 y 25,3.

30 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,8, 7,6, 11,4, 12,5, 14,4, 17,2, 17,9 y 25,3.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,8, 7,6, 11,4, 12,5, 14,4, 17,2, 17,9 y 25,3.

35 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,8, 7,6, 11,4, 12,5, 14,4, 17,2, 17,9 y 25,3.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,8, 7,6, 11,4, 12,5, 14,4, 17,2, 17,9 y 25,3.

5 En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 22.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $191,0^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima a $193,4^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 23.

10 En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 24.

La presente solicitud también proporciona una forma sólida de un compuesto de Fórmula (I),

15 que es la Forma III. La Forma III es la base libre del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la forma sólida está solvatada. En algunas modalidades, la forma sólida es un solvato de 1,4-dioxano. En algunas modalidades, el solvato de 1,4-dioxano del compuesto de Fórmula (I) tiene una relación estequiométrica de 4:1 del compuesto de Fórmula (I) respecto a 1,4-dioxano. En algunas modalidades, la forma sólida es cristalina.

20 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,5, 9,8, 10,5, 12,1, 13,9, 16,3, 19,8, 22,0, 24,4 y 27,3.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,5, 9,8, 10,5, 12,1, 13,9, 16,3, 19,8, 22,0, 24,4 y 27,3.

25 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,5, 9,8, 10,5, 12,1, 13,9, 16,3, 19,8, 22,0, 24,4 y 27,3.

30 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,5, 9,8, 10,5, 12,1, 13,9, 16,3, 19,8, 22,0, 24,4 y 27,3.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,5, 9,8, 10,5, 12,1, 13,9, 16,3, 19,8, 22,0, 24,4 y 27,3.

35 En algunas modalidades, la forma sólida tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,5, 9,8, 10,5, 12,1, 13,9, 16,3, 19,8, 22,0, 24,4 y 27,3.

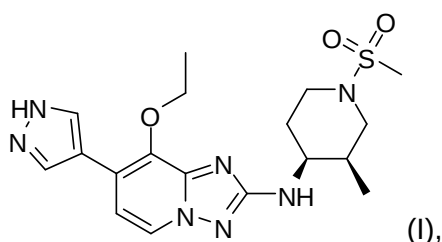
En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 25.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $192,6^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima a $194,3^{\circ}\text{C}$.

5 En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 26.

En algunas modalidades, la forma sólida tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 27.

10 También se proporciona en la presente solicitud una sal de un compuesto de Fórmula (I):



que se selecciona de una sal de monomaleato del compuesto de Fórmula (I); una sal de dibesilato del compuesto de Fórmula (I); una sal monomesilato del compuesto de Fórmula (I); una sal de ditosilato del compuesto de Fórmula (I); una sal de monoclorhidrato del compuesto de Fórmula (I); y una sal diclorhidrato del compuesto de
15 Fórmula (I).

En algunas modalidades, la sal es una sal de monomaleato del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal de monomaleato es cristalina.

20 En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.

En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.

25 En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.

30 En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.

En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1,

15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.

En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.

5 En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 4.

En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $180,4^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $181,8^{\circ}\text{C}$.

10 En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 5.

En algunas modalidades, la sal de monomaleato tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 6.

En algunas modalidades, la sal es una sal de dibesilato del compuesto de
15 Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal de dibesilato es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene al menos dos picos de XRPD,
20 en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

25 En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4,
30 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene un patrón de XRPD como se
35 muestra sustancialmente en la FIG. 7.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene un pico endotérmico con una

temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $160,4^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $163,4^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 8.

5 En algunas modalidades, la sal de dibesilato tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 9.

En algunas modalidades, la sal es una sal de monomesilato del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal de monomesilato es cristalina.

10 En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

15 En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

20 En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

25 En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 10.

30 En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene un primer pico endotérmico con una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $61,1^{\circ}\text{C}$ y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $134,4^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $150,1^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 11.

En algunas modalidades, la sal de monomesilato tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 12.

35 En algunas modalidades, la sal es una sal de ditosilato del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal de ditosilato es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

5 En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

10 En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene al menos ocho picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

20 En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 13.

En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene un pico exotérmico con una temperatura de inicio (± 3 °C) a 99,6 °C y una temperatura máxima (± 3 °C) a 110,5 °C, y un pico endotérmico con una temperatura de inicio (± 3 °C) a 216,1 °C y una temperatura máxima (± 3 °C) de 218,7°C.

25 En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 14.

En algunas modalidades, la sal de ditosilato tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 15.

30 En algunas modalidades, la sal es una sal de monoclórhidrato del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato es cristalina.

En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

35 En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

5 En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

10 En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 16.

15 En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $196,0^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $212,2^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 17.

20 En algunas modalidades, la sal de monoclórhidrato tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 18.

En algunas modalidades, la sal es una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato es cristalina.

25 En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

30 En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

35 En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene al menos cinco picos de

XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 19.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $182,1^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $206,4^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 20.

En algunas modalidades, la sal de diclorhidrato tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 21.

Las diferentes formas de la misma sustancia tienen diferentes propiedades a granel relacionadas, por ejemplo, con la higroscopicidad, la solubilidad, la estabilidad y similares. Las formas con puntos de fusión altos a menudo tienen una buena estabilidad termodinámica, lo que es ventajoso para prolongar la vida útil de las formulaciones de fármacos que contienen la forma sólida. Las formas con puntos de fusión más bajos a menudo son menos termodinámicamente estables, pero son ventajosos en cuanto a que tienen una mayor solubilidad en agua, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad del fármaco. Las formas que son débilmente higroscópicas son deseables por su estabilidad al calor y la humedad y son resistentes a la degradación durante el almacenamiento prolongado.

En algunas modalidades, la forma sólida o la sal del compuesto de Fórmula (I) proporcionada en este documento es cristalina. Como se usa en el presente documento, «cristalina» se refiere a una determinada configuración de red de una sustancia cristalina. Diferentes formas cristalinas de la misma sustancia típicamente tienen diferentes redes cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a diferentes propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, diferentes configuraciones de red tienen diferente contenido de agua o disolvente.

Como se usa en el presente documento, «suspensión» se refiere a la formación de una mezcla de materia insoluble en un líquido.

La forma sólida y las formas de sales se pueden identificar mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA), la sorción dinámica de vapor (DVS), RMN del estado sólido y

similares, ayudan aún más a identificar la forma, así como a determinar la estabilidad y el contenido de disolvente/agua.

Un patrón de reflejos XRPD (picos) generalmente se considera una composición única de una forma sólida particular. Es bien sabido que las intensidades relativas de los
5 picos de XRPD pueden variar ampliamente según, entre otras cosas, la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño del cristal, los diversos filtros utilizados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, se pueden observar picos nuevos o desaparecer picos existentes, según el tipo de instrumento o las configuraciones. Como se usa en la
10 presente, el término «pico» se refiere a un reflejo que tiene una altura/intensidad relativa de por lo menos aproximadamente 4 % de la altura/intensidad pico máxima. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de picos, como las que se informan en este documento, pueden variar en más o menos alrededor de 0,2 ° (2-theta), y las expresiones «sustancialmente»
15 y «alrededor de», como se usa en el contexto de XRPD en este documento, pretende abarcar las variaciones mencionadas anteriormente.

Del mismo modo, las lecturas de temperatura en relación con DSC, TGA u otros experimentos térmicos pueden variar alrededor de ± 3 °C dependiendo del instrumento, configuraciones particulares, preparación de la muestra, etc. Por consiguiente, se
20 entiende que una forma sólida o una sal que se informan en el presente documento como que tienen el termograma de DSC «sustancialmente» como se muestra en cualquiera de las Figuras o la expresión «alrededor de» se adaptan a dicha variación.

En algunas modalidades, la forma sólida o las sales descritas en el presente documento están sustancialmente aisladas. Por «sustancialmente aislado» se entiende
25 que la forma sólida o las sales están al menos parcial o sustancialmente separadas del entorno donde se formaron o se detectaron. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en la forma sólida o las sales que se describen en la presente memoria. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor
30 de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de la forma sólida o las sales que se describen en la presente memoria.

Procesos de elaboración

35 La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una forma sólida, que es la Forma I, que comprende enfriar una solución del compuesto de Fórmula

(I) en un componente disolvente que comprende etanol y agua.

En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 5 % a alrededor de 20 % de agua y de alrededor de 80 % a alrededor de 95 % de etanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 5 % a
5 alrededor de 10 % de agua y de alrededor de 90 % a alrededor de 95 % de etanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende alrededor de 6 % de agua y alrededor de 94 % de etanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende alrededor de 10 % de agua y alrededor de 90 % de etanol.

En algunas modalidades, la solución se enfría a una temperatura de $0^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

10 En algunas modalidades, la solución se prepara calentando una suspensión del compuesto de Fórmula (I) en el componente disolvente antes de dicho enfriamiento.

La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una forma sólida, que es la Forma II, que comprende evaporar a 25°C una solución del compuesto de Fórmula (I) en un disolvente seleccionado de CH_2Cl_2 , CH_3CN , EtOH e IPA. En algunas
15 modalidades, el disolvente es CH_2Cl_2 . En algunas modalidades, el disolvente es CH_3CN . En algunas modalidades, el disolvente es EtOH. En algunas modalidades, el disolvente es IPA.

La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una forma sólida, que es la Forma III, que comprende evaporar a 25°C una solución del compuesto de Fórmula (I) en 1,4-dioxano.
20

También se proporciona un proceso para preparar la Forma III que comprende preparar una solución saturada o casi saturada del compuesto de Fórmula (I) en 1,4-dioxano a 25°C ; inactivar por enfriamiento de la solución a una temperatura de alrededor de -20°C a alrededor de -30°C ; y precipitar la forma sólida, que es la Forma III.

25 La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una forma de sal del compuesto de Fórmula (I), que se selecciona de una sal de monomaleato, una sal de dibesilato, una sal de monomesilato, una sal de ditosilato, una sal de monoclorhidrato y una sal de diclorhidrato.

En la presente solicitud se proporciona un proceso para preparar una sal de
30 monomaleato de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido maleico. En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes de ácido maleico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,5 equivalentes de ácido maleico en relación
35 con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,2 equivalentes de ácido maleico en relación

con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido maleico se realiza en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende un alcohol y un alcano halogenado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el alcano halogenado es un alcano clorado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de diclorometano y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de diclorometano y de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de diclorometano y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido maleico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetona.

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal de monomaleato del compuesto de Fórmula (I) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido maleico en un componente disolvente que comprende diclorometano y metanol, y luego evaporar el componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en el componente disolvente antes de la adición del ácido maleico. En algunas modalidades, el componente disolvente se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la solución se evapora hasta sequedad. En algunas modalidades, la evaporación del componente disolvente da como resultado un sólido. En algunas modalidades, se agrega acetona al sólido resultante, seguido de filtración.

En la presente solicitud se proporciona un proceso para preparar una sal de

dibesilato de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido bencenosulfónico. En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes de ácido bencenosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,5 equivalentes de ácido bencenosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,2 equivalentes de ácido bencenosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido bencenosulfónico se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende un alcohol y un alcano halogenado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el alcano halogenado es un alcano clorado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de diclorometano y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de diclorometano y de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de diclorometano y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido bencenosulfónico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetonitrilo.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido bencenosulfónico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetona.

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal de dibesilato del

compuesto de Fórmula (I) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido bencenosulfónico en un componente disolvente que comprende diclorometano y metanol, y luego evaporar el componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en el componente disolvente antes de la adición del ácido bencenosulfónico. En algunas modalidades, el componente disolvente se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la solución se evapora hasta un primer aceite. En algunas modalidades, se agrega acetonitrilo al primer aceite y la solución se evapora hasta un segundo aceite. En algunas modalidades, el acetonitrilo se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, se agrega acetona al segundo aceite para formar una solución y la solución se suspende hasta convertirse en sólido. En algunas modalidades, la solución se suspende a temperatura ambiente. En algunas modalidades, se filtra el sólido.

En la presente solicitud se proporciona un proceso para preparar una sal de monomesilato de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido metanosulfónico. En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes de ácido metanosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,5 equivalentes de ácido metanosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,2 equivalentes de ácido metanosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido metanosulfónico se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende un alcohol y un alcano halogenado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el alcano halogenado es un alcano clorado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de diclorometano y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 %

en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de diclorometano y de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de diclorometano y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido metanosulfónico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetona.

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal de monomesilato del compuesto de Fórmula (I) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido metanosulfónico en un componente disolvente que comprende diclorometano y metanol, y luego evaporar el componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en el componente disolvente antes de la adición del ácido metanosulfónico. En algunas modalidades, el componente disolvente se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la solución se evapora hasta un aceite. En algunas modalidades, se agrega acetona al aceite para formar una solución y la solución se suspende hasta convertirse en sólido. En algunas modalidades, la solución se suspende a temperatura ambiente. En algunas modalidades, se filtra el sólido.

En la presente solicitud se proporciona un proceso para preparar una sal de ditosilato de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido p-toluenosulfónico. En algunas modalidades, el ácido p-toluenosulfónico es el monohidrato. En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,5 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,2 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido p-toluenosulfónico se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende un alcohol y un alcano halogenado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcohol. En

algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el alcano halogenado es un alcano clorado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de diclorometano y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de diclorometano y de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de diclorometano y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido p-toluenosulfónico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetonitrilo.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido p-toluenosulfónico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetona.

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal de ditosilato del compuesto de Fórmula (I) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido p-toluenosulfónico monohidrato en un componente disolvente que comprende diclorometano y metanol, y luego evaporar el componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en el componente disolvente antes de la adición del ácido p-toluenosulfónico monohidrato. En algunas modalidades, el componente disolvente se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la solución se evapora hasta un aceite. En algunas modalidades, se agrega acetonitrilo al primer aceite y la solución se evapora hasta un aceite/semisólido. En algunas modalidades, el acetonitrilo se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, se agrega acetona al aceite/semisólido para formar una solución y la solución se suspende hasta convertirse en sólido. En algunas modalidades, la solución se suspende a temperatura ambiente. En algunas modalidades, se filtra el sólido.

En la presente solicitud se proporciona un proceso para preparar una sal de monoclórhidrato de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido clorhídrico. En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes de ácido maleico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,5 equivalentes de ácido clorhídrico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido clorhídrico se realiza en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende un alcohol y un alcano halogenado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el alcano halogenado es un alcano clorado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de diclorometano y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de diclorometano y de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de diclorometano y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1.

En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido clorhídrico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetona.

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal de monoclórhidrato del compuesto de Fórmula (I) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes de ácido clorhídrico en un componente disolvente que comprende diclorometano y metanol, y luego evaporar el componente

disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en el componente disolvente antes de la adición del ácido clorhídrico. En algunas modalidades, el ácido clorhídrico es ácido clorhídrico acuoso 6 M. En algunas modalidades, el componente disolvente se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la solución se evapora hasta sequedad. En algunas modalidades, la evaporación del componente disolvente da como resultado un sólido.

En la presente solicitud se proporciona un proceso para preparar una sal de diclorhidrato de un compuesto de Fórmula (I), que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con ácido clorhídrico. En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 2 equivalente a alrededor de 3 equivalentes de ácido clorhídrico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 2 equivalentes a alrededor de 2,5 equivalentes de ácido clorhídrico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 2 equivalentes a alrededor de 2,2 equivalentes de ácido clorhídrico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido clorhídrico se realiza en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende un alcohol y un alcano halogenado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcano halogenado y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de un alcohol. En algunas modalidades, el alcano halogenado es un alcano clorado. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de diclorometano y de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de diclorometano y de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de diclorometano y de alrededor de 45 % a alrededor de 55 % en peso de metanol. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1.

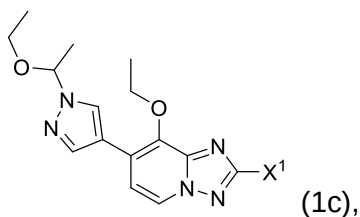
En algunas modalidades, después de dicha reacción del compuesto de Fórmula (I) con el ácido clorhídrico, el proceso comprende además eliminar el componente disolvente y luego suspender el producto de dicha reacción en acetona.

En algunas modalidades, el proceso para preparar una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I) comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con alrededor de equivalentes a alrededor de 2,5 equivalentes de ácido clorhídrico en un componente disolvente que comprende diclorometano y metanol, y luego evaporar el componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente comprende diclorometano y metanol 1:1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) se disuelve en el componente disolvente antes de la adición del ácido clorhídrico. En algunas modalidades, el ácido clorhídrico es ácido clorhídrico acuoso 6 M. En algunas modalidades, el componente disolvente se evapora de la solución a temperatura ambiente. En algunas modalidades, la solución se evapora hasta sequedad.

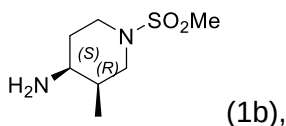
En algunas modalidades, se agrega acetona al sólido resultante, seguido de filtración.

La presente solicitud también proporciona procesos para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una forma sólida o una sal de este. Por consiguiente, la presente solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una forma sólida del compuesto de Fórmula (I), que es la Forma I, la Forma II o la Forma III; o cualquiera de las sales del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende:

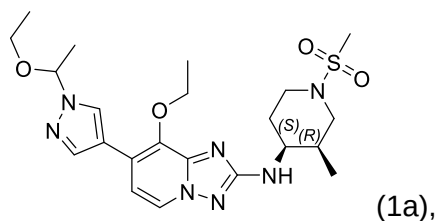
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1c):



con un compuesto de Fórmula (1b):



o una de sus sales, a través de una reacción de acoplamiento de Buchwald, para formar un compuesto de Fórmula (1a):



en donde X^1 es halo.

En algunas modalidades, X^1 es Br.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, es la sal de HCl. En algunas modalidades, la reacción de acoplamiento de Buchwald comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, en presencia de un catalizador o precatalizador de Buchwald y una base.

En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de Buchwald es un catalizador de paladio. En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de paladio es [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (t-BuBrett Phos Pd G3), [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (Pd-175), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos-Pd-G2), [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (XantPhos Pd G3), tBuBrettPhos Pd G3, SPhos Pd G3, cataCXium® A Pd G3, BrettPhos Pd G3, tBuXPhos Pd G3, [(1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,6-trioxa-6-fosfaadamantano)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato, JackiePhos Pd G3, CPhos Pd G3, RuPhos Pd G3, APhos Pd G3, RockPhos Pd G3, AdBrettPhos Pd G3, Neopentil(t-Bu)₂P Pd G3, TrixiePhos Pd G3, N-XantPhos Pd G3, DTBPF-Pd-G3, DPPF Pd G3, DavePhos-Pd-G3, (t-Bu)₂PhP Pd G3, rac-BINAP-Pd-G3, CyJohnPhos Pd G3, MorDalPhos Pd G3, Josiphos SL-J009-1 Pd G3, P(Cy₃) Pd G3, Me₃(OMe)tBuXPhos-Pd-G3, 4MetBuXPhos Pd G3, (t-Bu)PhCPhos Pd G3, CyJohnPhos Pd G3, mesil[(tri-t-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II), DTBPF-Pd-G3, P(o-tol)₃ Pd G3, VPhos Pd G3, QPhos Pd G3, RuPhos Pd G4, SPhos Pd G4, BrettPhos Pd G4, XPhos Pd G4, APhos Pd G4, rac-BINAP Pd G4, P(t-Bu)₃ Pd G4, (t-Bu)PhCPhos Pd G4, cataCXium Pd G4, CPhos Pd G4, CyJohnPhos Pd G4, DavePhos Pd G4, DPPF Pd G4, EPhos Pd G4, MorDalPhos Pd G4, neopentil(tBu)₂P Pd G4, PCy₃ Pd G4, (tBu)₂PMe Pd G4, (tBu)₂PPh Pd G4, 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,6-trioxa-6-fosfaadamantano Pd G4, (R)-TolBINAP Pd G4, VPhos Pd G4, XantPhos Pd G4, N-XantPhos Pd G4, t-BuDavePhos Pd G4, XPhos Pd G2, RuPhos Pd G2, SPhos Pd G2, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tBuXPhos Pd G1, aducto de RuPhos Pd G1 metil t-butil éter, complejo de aducto de SPhos Pd G1 metil t-butil éter, complejo de 2'-(dimetilamino)-2-bifenililo y dinorbornilfosfina de cloruro de paladio(II), cloro(η²-P,C-tris(2,4-di-terc-

butilfenil)fosfito)(triciclohexilfosfine)paladio(II), dímero de di- μ -clorobis[5-cloro-2-[(4-clorofenil)(hidroxiimino- κ N)metil]fenil- κ C]paladio, DavePhos Pd G2, (Ad-BippyPhos)₂PdCl₂, APhos Pd G2, sSPhos Pd G2, P(t-Bu)₃ Pd G3, aducto de BrettPhos Pd G1 metil t-butil éter, dicloro[2-(4,5-dihidro-2-oxazolil)quinolina]paladio(II),
 5 salicilaldehído tiosemicarbazona paladio(II) cloruro, XPhos Pd G1, cloruro de bis[(diciclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina] paladio(II), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), dímero de di- μ -clorobis[5-hidroxi-2-[1-(hidroxiimino- κ N)etil]fenil- κ C]paladio(II), acetato de 2-(2'-di-terc-butilfosfina)bifenilpaladio(II) o complejo de cloruro de 2-(dimetilaminometil)ferrocen-1-il-
 10 paladio(II) y dinorbornilfosfina.

En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de paladio es XPhos Pd G3.

En algunas modalidades, la base es un alcóxido de metal alcalino. En algunas modalidades, la base es t-butóxido de sodio.

15 En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes del compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1c). En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1,2 equivalentes del compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1c).

20 En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 4 a alrededor de 6 equivalentes de la base en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1c).

En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 0,0001 a alrededor de 0,1 equivalentes del catalizador o precatalizador de Buchwald en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1c). En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 0,01
 25 a alrededor de 0,05 equivalentes del catalizador o precatalizador de Buchwald en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1c).

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 80°C a alrededor de 100°C. En algunas modalidades, la reacción del
 30 compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 90°C.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del
 35 compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, comprende un éter cíclico. En algunas modalidades, el componente disolvente para la

reacción del compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, comprende dioxano.

En algunas modalidades, el proceso comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (1a) con un ácido orgánico para formar una sal del compuesto de Fórmula (1a).

En algunas modalidades, el ácido orgánico es ácido succínico.

En algunas modalidades, la sal del compuesto de Fórmula (1) es una sal de ácido hemisuccínico del compuesto de Fórmula (1a).

En algunas modalidades, el proceso comprende además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (1a) con un ácido succínico para formar una sal de ácido hemisuccínico del compuesto de Fórmula (1a).

En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 2 equivalentes a alrededor de 2,5 equivalentes de ácido succínico en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1a).

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1a) con el ácido succínico se realiza en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1a) con ácido succínico comprende acetonitrilo.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1a) con ácido succínico se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 60°C.

En algunas modalidades, el proceso comprende además desproteger el compuesto de Fórmula (1a), o una de sus sales, para formar el compuesto de Fórmula (I).

En algunas modalidades, el proceso comprende además desproteger el compuesto de Fórmula (1a) para formar el compuesto de Fórmula (I).

En algunas modalidades, la desprotección se logra haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (1a) con un ácido fuerte. En algunas modalidades, el ácido fuerte es ácido clorhídrico.

En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 2 a alrededor de 3 equivalentes del ácido fuerte en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1a).

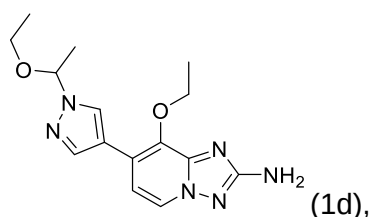
En algunas modalidades, la desprotección del compuesto de Fórmula (1a) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 70°C. En algunas modalidades, la desprotección del compuesto de Fórmula (1a) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 60°C.

En algunas modalidades, la desprotección del compuesto de Fórmula (1a) se lleva

a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la desprotección del compuesto de Fórmula (1a) comprende un éter cíclico. En algunas modalidades, el componente disolvente para la desprotección del compuesto de Fórmula (1a) comprende tetrahidrofurano (THF).

- 5 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1c) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1d):



- 10 o una de sus sales, con un agente halogenante para formar el compuesto de Fórmula (1c).

En algunas modalidades, el agente halogenante es un agente de bromación.

En algunas modalidades, el agente halogenante es $\text{Cu}(\text{X}^1)_2$.

En algunas modalidades, el agente halogenante es CuBr_2 .

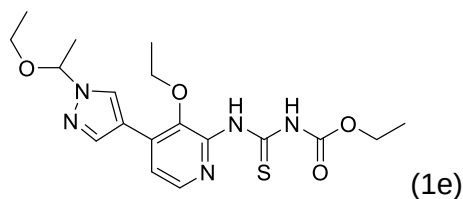
- 15 En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes de un agente halogenante en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este. En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 1 a alrededor de 1,1 equivalentes de un agente halogenante en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este.

- 20 En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este, con el agente halogenante, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 10°C . En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este, con el agente halogenante se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 5°C , seguida de calentamiento a temperatura ambiente.

- 25 En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este, con el agente halogenante, se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este, con el agente halogenante comprende acetonitrilo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este, se prepara mediante un proceso que comprende:

- 30 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1e):



con HCl de hidroxilamina y un componente base para formar el compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este.

En algunas modalidades, el componente base es una amina terciaria. En algunas modalidades, la amina terciaria es etildiisopropilamina.

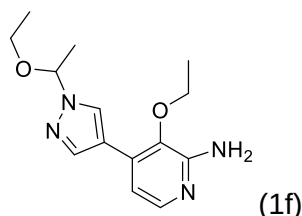
En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes de HCl de hidroxilamina en relación con alrededor de 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1e).

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1e), o la sal de este, con HCl de hidroxilamina y un componente base, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 40°C a alrededor de 60°C. En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1e), o la sal de este, con HCl de hidroxilamina y un componente base, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 50°C.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1e), o la sal de este, con HCl de hidroxilamina y un componente base, se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1e), o la sal de este, con HCl de hidroxilamina y un componente base, comprende un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1e), o la sal de este, con HCl de hidroxilamina y un componente base, comprende un alcohol. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1e), o la sal de este, con HCl de hidroxilamina y un componente base, comprende un alcohol.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1e) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1f):



con CH₃CH₂OC(O)-N=C=S para formar el compuesto de Fórmula (1e).

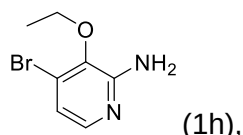
En algunas modalidades, se usan de alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes de CH₃CH₂OC(O)-N=C=S en relación con el compuesto de Fórmula (1f).

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1f) con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-N=C=S}$ se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 20°C , seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente. En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1f) con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-N=C=S}$ se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 10°C , seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente.

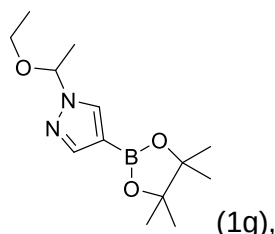
En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1f) con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-N=C=S}$ se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1f) con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-N=C=S}$ comprende un éter cíclico. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1f) con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-N=C=S}$ comprende dioxano.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1f) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1h):



o una de sus sales, con un compuesto de Fórmula (1g):



a través de una reacción de acoplamiento de Buchwald para formar el compuesto de Fórmula (1f).

En algunas modalidades, la reacción de acoplamiento de Buchwald comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g), en presencia de un catalizador o precatalizador de Buchwald y una base.

En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de Buchwald es un catalizador de paladio. En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de paladio es [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (t-BuBrett Phos Pd G3), [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (Pd-175), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos-Pd-G2), [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (XantPhos Pd G3), tBuBrettPhos Pd G3, SPhos

Pd G3, cataCXium® A Pd G3, BrettPhos Pd G3, tBuXPhos Pd G3, [(1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,6-trioxa-6-fosfaadamantano)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato, JackiePhos Pd G3, CPhos Pd G3, RuPhos Pd G3, APhos Pd G3, RockPhos Pd G3, AdBrettPhos Pd G3, Neopentil(t-Bu)₂P Pd G3, TrixiePhos Pd G3, N-XantPhos Pd G3, DTBPF-Pd-G3, DPPF Pd G3, DavePhos-Pd-G3, (t-Bu)₂PhP Pd G3, rac-BINAP-Pd-G3, CyJohnPhos Pd G3, MorDalphos Pd G3, Josiphos SL-J009-1 Pd G3, P(Cy₃) Pd G3, Me3(OMe)tBuXPhos-Pd-G3, 4MetBuXPhos Pd G3, (t-Bu)PhCPhos Pd G3, CyJohnPhos Pd G3, mesil[(tri-t-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II), DTBPF-Pd-G3, P(o-tol)₃ Pd G3, VPhos Pd G3, QPhos Pd G3, RuPhos Pd G4, SPhos Pd G4, BrettPhos Pd G4, XPhos Pd G4, APhos Pd G4, rac-BINAP Pd G4, P(t-Bu)₃ Pd G4, (t-Bu)PhCPhos Pd G4, cataCXium Pd G4, CPhos Pd G4, CyJohnPhos Pd G4, DavePhos Pd G4, DPPF Pd G4, EPhos Pd G4, MorDalPhos Pd G4, neopentil(tBu)₂P Pd G4, PCy₃ Pd G4, (tBu)₂PMe Pd G4, (tBu)₂PPh Pd G4, 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,6-trioxa-6-fosfaadamantano Pd G4, (R)-TolBINAP Pd G4, VPhos Pd G4, XantPhos Pd G4, N-XantPhos Pd G4, t-BuDavePhos Pd G4, XPhos Pd G2, RuPhos Pd G2, SPhos Pd G2, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tBuXPhos Pd G1, aducto de RuPhos Pd G1 metil t-butil éter, complejo de aducto de SPhos Pd G1 metil t-butil éter, complejo de 2'-(dimetilamino)-2-bifenililo y dinorbornilfosfina de cloruro de paladio(II), cloro(η²-P,C-tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfita)(triciclohexilfosfina)paladio(II), dímero de di-μ-clorobis[5-cloro-2-[(4-clorofenil)(hidroxiimino-κN)metil]fenil-κC]paladio, DavePhos Pd G2, (Ad-BippyPhos)₂PdCl₂, APhos Pd G2, sSPhos Pd G2, P(t-Bu)₃ Pd G3, aducto de BrettPhos Pd G1 metil t-butil éter, dicloro[2-(4,5-dihidro-2-oxazolil)quinolina]paladio(II), salicilaldehído tiosemicarbazona paladio(II) cloruro, XPhos Pd G1, cloruro de bis[(díciclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina] paladio(II), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), dímero de di-μ-clorobis[5-hidroxi-2-[1-(hidroxiimino-κN)etil]fenil-κC]paladio(II), acetato de 2-(2'-di-terc-butilfosfina)bifenilpaladio(II) o complejo de cloruro de 2-(dimetilaminometil)ferrocen-1-il-paladio(II) y dinorbornilfosfina.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, es la sal de HBr.

En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de Buchwald, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es un catalizador de paladio. En algunas modalidades, el catalizador o precatalizador de Buchwald, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos

Pd G3).

En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es un fosfato de metal alcalino. En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de
5 Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es fosfato de sodio tribásico.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g), se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 75°C a alrededor de 95°C. En algunas modalidades, la reacción del compuesto de
10 Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g), se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 85°C.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g), se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de
15 Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g) comprende agua y un éter cíclico. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g) comprende agua y dioxano.

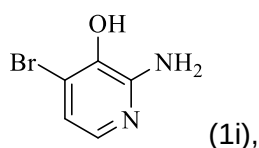
En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes del compuesto de Fórmula (1g) en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1h).
20

En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 2 a alrededor de 4 equivalentes de la base en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1h).

En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 0,0001 a alrededor de 0,1 equivalentes del catalizador o precatalizador de Buchwald en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1h). En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de
25 0,001 a alrededor de 0,005 equivalentes del catalizador o precatalizador de Buchwald en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (1h).

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, se
30 prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1i):



o una sal de este, con un haluro de etilo en presencia de una base para formar el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este.

En algunas modalidades, el haluro de etilo es yoduro de etilo.

En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 equivalente a alrededor de 2 equivalentes del haluro de etilo en relación con el compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este.

5 En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 2 equivalente a alrededor de 3 equivalentes de la base en relación con el compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este.

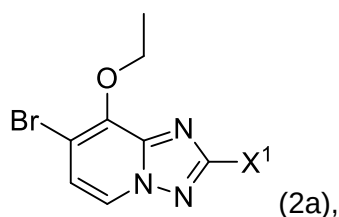
En algunas modalidades, la base presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, con el haluro de etilo es una base de carbonato. En algunas modalidades, la base de carbonato es carbonato de cesio. En algunas modalidades, el
10 compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, es una sal de HBr.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, con el haluro de etilo, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 55°C a alrededor de 80°C. En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, con el haluro de etilo, se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de
15 65°C a alrededor de 70°C.

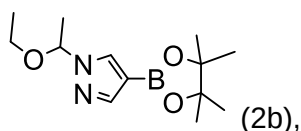
En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, con el haluro de etilo, se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, con el haluro de etilo comprende acetonitrilo.

20 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1c) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (2a):



con un compuesto de Fórmula (2b):



25 para formar el compuesto de Fórmula (1c), en presencia de un catalizador de Suzuki y una base, en donde X¹ es halo.

En algunas modalidades, X¹ es Br.

En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 a alrededor de 1,5
30 equivalentes del compuesto de Fórmula (2b) en relación con 1 equivalente del compuesto

de Fórmula (2a).

En algunas modalidades, el catalizador de Suzuki es un catalizador de paladio. En algunas modalidades, el catalizador de Suzuki se forma a partir de una mezcla de un ligando de fosfina y un compuesto de paladio (II). En algunas modalidades, el catalizador de Suzuki se forma a partir de una mezcla de CataCXium A y acetato de paladio.

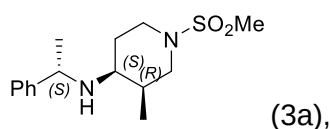
En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (2a) y el compuesto de Fórmula (2b), es un fosfato de metal alcalino. En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (2a) y el compuesto de Fórmula (2b), es fosfato de sodio tribásico.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (2a) con el compuesto de Fórmula (2b) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 40°C a alrededor de 60°C. En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (2a) con el compuesto de Fórmula (2b) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 50°C.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (2a) con el compuesto de Fórmula (2b), se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (2a) con el compuesto de Fórmula (2b) comprende un éter cíclico. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (2a) con el compuesto de Fórmula (2b) comprende dioxano.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, se prepara mediante un proceso que comprende:

reducir un compuesto de Fórmula (3a):



para formar el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este.

En algunas modalidades, la reducción se logra haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (3a) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio. En algunas modalidades, la reducción se logra haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (3a) con hidrógeno gaseoso en presencia de un Pd(OH)₂.

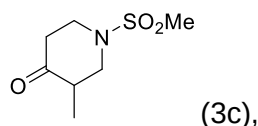
En algunas modalidades, la reducción del compuesto de Fórmula (3a) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la reducción del compuesto de Fórmula (3a) se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reducción del compuesto de Fórmula (3a) comprende un alcohol. En algunas

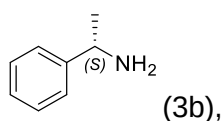
modalidades, el componente disolvente para la reducción del compuesto de Fórmula (3a) comprende metanol.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (3a) se prepara mediante un proceso que comprende:

- 5 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3c):



con un compuesto de Fórmula (3b):



seguido de cristalización para obtener el compuesto de Fórmula (3a).

- 10 En algunas modalidades, se utilizan alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes del compuesto de Fórmula (3b) en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (3c).

- En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b) se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento y una base. En algunas modalidades, el agente de acoplamiento, presente para hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b), es un borohidruro. En algunas modalidades, el agente de acoplamiento, presente para hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b), es $\text{NaBH}(\text{OAc})_2$. En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b), es una amina terciaria. En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b), es diisopropiletilamina.
- 15
- 20

- En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 10°C a alrededor de 35°C . En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b) se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 20°C a alrededor de 25°C .
- 25

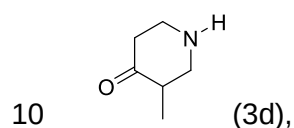
- En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b), se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b) comprende un éter cíclico. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto
- 30

de Fórmula (3b) comprende tetrahidrofurano.

En algunas modalidades, la cristalización se lleva a cabo disolviendo el producto de la reacción del compuesto de Fórmula (3c) con el compuesto de Fórmula (3b) en un componente disolvente y luego enfriando la solución para formar el compuesto de
5 Fórmula (3c). En algunas modalidades, el componente disolvente para la disolución es acetato de etilo (EtOAc).

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (3c) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3d):



o una de sus sales, con cloruro de metanosulfonilo para formar un compuesto de Fórmula (3c).

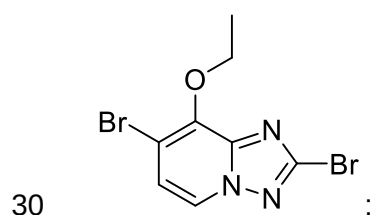
En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3d) con el cloruro de metanosulfonilo se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas
15 modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (3d) con el cloruro de metanosulfonilo, es una amina terciaria. En algunas modalidades, la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (3d) con el cloruro de metanosulfonilo, es trietilamina.

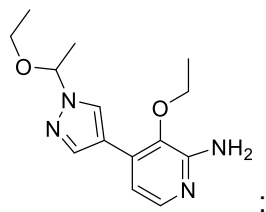
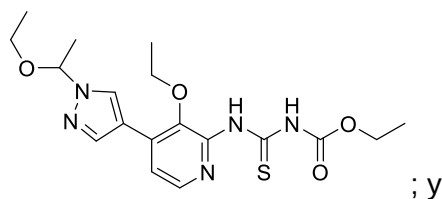
En algunas modalidades, se utilizan de alrededor de 1 a alrededor de 1,5
20 equivalentes del cloruro de metanosulfonilo en relación con 1 equivalente del compuesto de Fórmula (3d), o la sal de este.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3d) con el cloruro de metanosulfonilo se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de Fórmula (3d) con el
25 cloruro de metansulfonilo se lleva a cabo en un componente disolvente. En algunas modalidades, el componente disolvente para la reacción del compuesto de Fórmula (3d) con el cloruro de metanosulfonilo comprende diclorometano.

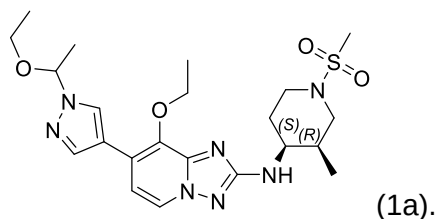
En algunas modalidades, la presente solicitud también proporciona un compuesto seleccionado de:





o una sal de este.

En algunas modalidades, la presente solicitud proporciona una sal de hemisuccinato de un compuesto de Fórmula (1a):



Se aprecia además que determinadas características de la invención que se describen, por motivos de claridad, en el contexto de modalidades independientes, también se pueden proporcionar en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Como se usa en el presente documento, «halo» se refiere a F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, halo es F, Cl o Br. En algunas modalidades, halo es F o Cl. En algunas modalidades, halo es F. En algunas modalidades, halo es Cl.

En algunas modalidades, los compuestos que se proveen en la presente memoria, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por «sustancialmente aislado» se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos que se proporcionan en la presente memoria. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de los compuestos que se proporcionan en la presente memoria, o una sal de estos. Los métodos para aislar

compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

La expresión «aceptable desde un punto de vista farmacéutico» se emplea en la presente memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

Los procesos descritos en el presente documento también se pueden usar para preparar sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula (I). Como se usa en el presente documento, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sal formada por la adición de un ácido o base farmacéuticamente aceptable a un compuesto descrito en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión «farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y que no interactúa negativamente con el ingrediente activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluidas las monosales y bisales, incluyen, entre otras, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos como, entre otros, ácidos acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables similares conocidos. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia en sus totalidades.

Las reacciones para preparar los compuestos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para un paso de reacción particular.

Las expresiones «temperatura ambiente», «temperatura ambiental» o «ta», tal

como se usan en la presente memoria, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación donde se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se describe, por ejemplo, en Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6.^a Ed. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, «Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry», *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; y Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.^a ed., (Wiley, 2006).

Las reacciones pueden controlarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos como alta cromatografía líquida de rendimiento (HPLC), cromatografía líquida con espectrometría de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía en sílice de fase normal.

Métodos de uso

La forma sólida y las sales de la presente divulgación pueden inhibir CDK2 y, por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades en las que la patología subyacente está mediada, total o parcialmente, por CDK2. Dichas enfermedades incluyen cáncer y otras enfermedades con trastorno de proliferación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona el tratamiento de un individuo o un paciente *in vivo* usando la forma sólida y las sales de la presente divulgación de manera que se inhiba el crecimiento de tumores cancerosos. La forma sólida y las sales descritas en este documento pueden usarse para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos con aberraciones que activan la actividad de la quinasa CDK2. Estos incluyen, de modo no taxativo, enfermedades (*por ejemplo*, cánceres) que se caracterizan por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1, como el cáncer de ovario, el carcinosarcoma uterino y el cáncer de mama, y la inactivación de p27, como el cáncer de mama y los melanomas. En

consecuencia, en algunas modalidades de los métodos, se ha determinado previamente que el paciente tiene una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica obtenida del sujeto humano que es mayor que un nivel de expresión de control de CCNE1. Alternativamente, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar junto con otros agentes o tratamientos estándar contra el cáncer, como se describe a continuación. En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. El método incluye poner en contacto las células tumorales *in vitro* con la forma sólida y las sales. En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales con amplificación y sobreexpresión de CCNE1 en un individuo o un paciente. El método incluye administrar al individuo o paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida y las sales descritas en el presente documento.

En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para inhibir CDK2, que comprende poner en contacto la CDK2 con la forma sólida y las sales descritas en el presente documento. En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para inhibir CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente la forma sólida y las sales descritas en el presente documento.

En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente (que lo necesite) una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida y las sales descritas en el presente documento. En otra modalidad, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de mama, caracterizado por amplificación o sobreexpresión de CCNE1.

En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida y las sales descritas en el presente documento. En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociados con CDK2 están asociados con una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o sobreexpresión de CCNE1.

En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociados con CDK2 son células de neuroblastoma amplificadas con N-myc (ver Molenaar, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 106(31): 12968-12973) K-Ras mutant lung cancers (see Hu, S., et al., *Mol Cancer Ther*, 2015. 14(11): 2576-85, y cánceres con mutación FBW7 y sobreexpresión de CCNE1 (ver Takada, et al., *Cancer Res*, 2017. 77(18): 4881- 4893).

En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociados con CDK2 son

carcinoma de células escamosas de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma pancreático, carcinoma invasivo de mama, carcinosarcoma uterino, cistoadenocarcinoma seroso de ovario, adenocarcinoma de estómago, carcinoma esofágico, carcinoma urotelial de vejiga, mesotelioma o sarcoma.

- 5 En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociados con CDK2 es adenocarcinoma de pulmón, carcinoma invasivo de mama, carcinosarcoma uterino, cistoadenocarcinoma seroso de ovario o adenocarcinoma de estómago.

En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociado con CDK2 es un adenocarcinoma, carcinoma o cistoadenocarcinoma.

- 10 En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas o cáncer de mama.

En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociado con CDK2 es un cáncer.

- 15 En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario o cáncer de mama, caracterizado por amplificación o sobreexpresión de CCNE1.

- En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama resistente a quimioterapia o radioterapia, cáncer de mama resistente a endocrino, cáncer de mama
20 resistente a trastuzumab o cáncer de mama que demuestra resistencia primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/6. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado o metastásico.

- Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, entre otros, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de
25 piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino
30 delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra,
35 carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma

hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos.

5 En algunas modalidades, los cánceres tratables con compuestos de la presente divulgación incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico, melanoma resistente a la inhibición de BRAF y HSP90), cáncer renal (p. ej., carcinoma de células
claras), cáncer de próstata (*por ejemplo*, adenocarcinoma de próstata refractario a
hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de
10 pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico), cáncer de cabeza y cuello de células
escamosas, cáncer urotelial (por ejemplo, vejiga) y cánceres con alta inestabilidad de
microsatélites (MSI^{alto}). Además, la divulgación incluye neoplasias malignas refractarias o
recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

 En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos
15 de la presente divulgación incluyen, entre otros, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de
próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario,
cáncer de útero, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer
de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma,
sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia
20 como la leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia
linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), DLBCL, linfoma de células del
manto, linfoma no Hodgkin (incluido el linfoma folicular, incluido el NHL en recaída o
refractario y el folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones
de dichos cánceres.

25 En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos
de la presente divulgación incluyen, entre otros, colangiocarcinoma, cáncer de las vías
bilíares, cáncer de mama triple negativo, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón microcítico,
leiomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Ewing, cáncer de cerebro, tumor
cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales,
30 condrosarcoma, sarcoma epitelioides, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio,
cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células pilosas,
cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de
garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de
cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer rectal, carcinoma de
35 células renales, cáncer de glándulas salivales, cáncer de senos paranasales, cáncer de
columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer de uretra y cáncer de uréter.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar la enfermedad de células falciformes y la anemia de células falciformes.

En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, 5 cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia 10 promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido el LNH en recaída o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV) y trombocitosis esencial (ET), síndrome de mielodisplasia 15 (MDS), linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (T-ALL) y mieloma múltiple (MM).

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

Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen cáncer de pulmón no microcítico 20 (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico (SCLC), carcinoma broncogénico, célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen cánceres de esófago 25 (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, 30 adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

Los ejemplos de cánceres del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], vejiga y uretra (carcinoma de células 35 escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículo (seminoma, teratoma carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma).

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

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

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

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

Los ejemplos de cánceres de piel incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de células falciformes (*por ejemplo*, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

Se cree que la forma sólida y las sales descritas en el presente documento pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como perfil toxicológico, propiedades metabólicas y farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de las

propiedades biofarmacéuticas apropiadas está dentro del conocimiento de un experto en la técnica, por ejemplo, la determinación de la citotoxicidad en células o la inhibición de ciertos objetivos o canales para determinar la toxicidad potencial.

Los términos «individuo», «paciente» y «sujeto» se usan indistintamente y se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

La expresión «cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico» hace referencia a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Tal como se usa en el presente documento, el término «tratar» o «tratamiento» hace referencia a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades a las que se hace referencia en el presente documento, por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad .

Terapias de combinación

I. Terapias contra el cáncer

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por la disfunción en múltiples vías de transducción de señales. Por lo tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que muestren diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan, para tratar dichas afecciones. Dirigirse a más de una vía de transducción de señales (o más de una molécula biológica involucrada en una vía de transducción de señales determinada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población

celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, agentes inmuno-oncológicos, inhibidores de enzimas metabólicas, inhibidores de receptores de quimioquinas e inhibidores de fosfatasa, así como terapias dirigidas como inhibidores de quinasas Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK y CDK4/6 como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399 se puede usar en combinación con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con CDK2. Se pueden usar otros agentes tales como anticuerpos terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con CDK2. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial.

En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento se administran o usan en combinación con un inhibidor de BCL2 o un inhibidor de CDK4/6.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en combinación con una o más de otras terapias con inhibidores de enzimas/proteínas/receptores para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer y otras enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria. Los ejemplos de enfermedades e indicaciones tratables con terapias combinadas incluyen las que se describen en este documento. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores no sólidos, tales como tumores líquidos y cánceres de la sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones por hongos o infecciones por parásitos. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (alpha, beta, gamma, delta, y múltiple y selectivo), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM quinasas (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fin, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cáncer o infecciones. Los ejemplos no taxativos de inhibidores que se pueden combinar con los compuestos de la

presente descripción para el tratamiento del cáncer e infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, pemigatinib (INCB54828), INCB62079), un Inhibidor de EGFR (también conocido como ErB-1 o HER-1; por ejemplo, erlotinib, gefitinib, vandetanib, orsimertinib, cetuximab, necitumumab o panitumumab), un

5 inhibidor de VEGFR o bloqueador de vías (por ejemplo, bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, regorafenib, ponatinib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept), un inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib, rucaparib, veliparib o niraparib), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib o baricitinib; JAK1, por ejemplo, itacitinib (INCB39110), INCB052793 o

10 INCB054707), un inhibidor de IDO, por ejemplo, epacadostat, NLG919 o BMS-986205, MK7162), un inhibidor de LSD1 (por ejemplo, GSK2979552, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, parsaclisib (INCB50465) o INCB50797), un inhibidor de PI3K-gamma como el inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de Pim (por ejemplo, INCB53914), un inhibidor de CSF1R, un receptor de

15 tirosina quinasas TAM (Tyro-3, Axl y Mer, por ejemplo, INCB081776), un antagonista del receptor de adenosina (por ejemplo, antagonista del receptor A2a/A2b), un inhibidor de HPK1, un inhibidor del receptor de quimiocinas (por ejemplo, inhibidor de CCR2 o CCR5), un inhibidor de la fosfatasa SHP1/2, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor

20 de interleucina, bromo e inhibidores de eslabones de la familia extraterminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET como INCB54329 e INCB57643), inhibidores de c-MET (por ejemplo, capmatinib), un anticuerpo anti-CD19 (por ejemplo, tafasitamab), un inhibidor de ALK2 (por ejemplo, INCB00928); o combinaciones de estos.

En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente

25 documento se administran con un inhibidor de PI3Kδ. En algunas modalidades, el compuesto o sal descritos en el presente documento se administran con un inhibidor de JAK. En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en la presente memoria se administran con un inhibidor de JAK1 o JAK2 (por ejemplo, baricitinib o ruxolitinib). En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente

30 documento se administran con un inhibidor de JAK1. En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento se administran con un inhibidor de JAK1, que es selectivo sobre JAK2.

Los ejemplos de anticuerpos para su uso en terapia de combinación incluyen, de modo no taxativo, trastuzumab (por ejemplo, anti-HER2), ranibizumab (por ejemplo, anti-VEGF-A), bevacizumab (AVASTIN™, por ejemplo, anti-VEGF), panitumumab (por

35 ejemplo, anti-EGFR), cetuximab (por ejemplo, anti-EGFR), rituxan (por ejemplo, anti-

CD20) y anticuerpos dirigidos contra c-MET.

Uno o más de los siguientes agentes pueden usarse en combinación con la forma sólida y las sales descritas en el presente documentos y se presentan como una lista no taxativa: un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptosar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), anticuerpos contra EGFR, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobroman, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, ELOXATIN™ (oxaliplatino), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17.alfa.-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida estramustina, medroxiprogesteronaacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, HERCEPTIN™ (trastuzumab), BEXXAR™ (tositumomab), VELCADE™ (bortezomib), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), TRISENOX™ (trióxido de arsénico), XELODA™ (capecitabina), vinorelbina, porfimer, ERBITUX™ (cetuximab), tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225 (cetuximab), Campath (alemtuzumab), clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP y MDL-101,731.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar además en combinación con otros métodos para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, terapia de radiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, anticuerpo biespecífico o multiespecífico, conjugado de anticuerpo y fármaco, transferencia de linfocitos T adoptivos, agonistas del receptor Toll, agonistas de RIG-I, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, que incluyen talidomida o inhibidor de JAK1/2,

inhibidor de PI3K δ y similares. Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos anticancerosos, como un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileukina, denileukina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Los ejemplos adicionales de quimioterapéuticos incluyen inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Los esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen mesilato de imatinib (GLEEVACTM), nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, y sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Otros ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl adecuados incluyen los compuestos, y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, de los géneros y especies descritos en las patentes de EE.UU. n.º 5 521 184, WO 04/005281 y n.º de serie de EE. UU. 60/578 491.

Los ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen midostaurina,

lestaurtinib, linifanib, sunitinib, sunitinib, maleato, sorafenib, quizartinib, crenolanib, pacritinib, tandutinib, PLX3397 y ASP2215, y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Otros ejemplos de inhibidores de Flt-3 adecuados incluyen compuestos y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como se describe en las patentes WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen dabrafenib, sorafenib y vemurafenib, y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Otros ejemplos de inhibidores de RAF adecuados incluyen compuestos y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como se describe en las patentes WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 y GSK2256098, y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Otros ejemplos de inhibidores de FAK adecuados incluyen compuestos y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como se describe en las patentes WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

Los ejemplos de inhibidores de CDK4/6 adecuados incluyen palbociclib, ribociclib, trilaciclib, lerociclib y abemaciclib, y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Otros ejemplos de inhibidores de CDK4/6 adecuados incluyen compuestos y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, como se describe en las patentes WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 y WO 12/061156.

En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de cinasas, incluido imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de cinasas.

En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en este documento se pueden usar en combinación con un agente quimioterapéutico proporcionado en este documento. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento del mieloma múltiple pueden incluir, de modo no taxativo, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasa Bcr-Abl,

Flt-3, RAF y FAK. En algunas modalidades, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas modalidades, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas modalidades, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM). Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de CDK2 de la presente descripción con un agente adicional.

Los agentes pueden combinarse con la forma sólida y sales descritas en el presente documento en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores o una o más terapias para el tratamiento de infecciones. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones virales, infecciones bacterianas, infecciones por hongos o infecciones por parásitos.

En algunas modalidades, se administra un corticosteroide tal como dexametasona a un paciente en combinación con la forma sólida y las sales descritas en el presente documento en los que la dexametasona se administra de forma intermitente en lugar de forma continua.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes. Los ejemplos no taxativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas contra tumores incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con antígenos específicos de tumores tales como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente

documento se pueden combinar con la inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma para células tumorales. La forma sólida y las sales descritas en el presente documento también se pueden combinar con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.

En algunas modalidades adicionales, las combinaciones de la forma sólida y las sales descritas en el presente documento con otros agentes terapéuticos se pueden administrar a un paciente antes, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o de células madre. La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con el trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con vacunas para estimular la respuesta inmunitaria frente a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los que las vacunas convencionales no son completamente eficaces. Estos incluyen, entre otros, VIH, Hepatitis (A, B y C), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

Los virus que causan infecciones que se pueden tratar mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, entre otros, virus del papiloma humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del Ébola, virus del sarampión, virus del herpes (*por ejemplo*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

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

Los hongos patógenos que provocan infecciones tratables mediante los métodos

de la divulgación incluyen, entre otros, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Género *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

5 Los parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los métodos de la divulgación incluyen, entre otros, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

10 Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, estos se pueden administrar simultáneamente, independientemente, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, para más de dos agentes).

Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su
15 administración está descrita en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en «Physicians' Desk Reference» (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya descripción se incorpora a la presente memoria mediante esta referencia como se estableció en su totalidad.

20

II. Terapias de puntos de control inmunitarios

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores del punto de control para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer o infecciones. Los inhibidores del punto de control
25 inmunitario de ejemplo incluyen inhibidores contra las moléculas de puntos de control inmunitarios como CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas
30 modalidades, la molécula de puntos de control inmunitarios es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula de puntos de control inmunitarios es una molécula de puntos de control inmunitarios inhibidora seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, la forma
35 sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT,

inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más agonistas de moléculas de puntos de control inmunitarios, por ejemplo, OX40, CD27, GITR y CD137 (también conocido como 4-1BB).

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 o anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 es nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, tislelizumab, spartalizumab (PDR001), cetrelimab (JNJ-63723283), toripalimab (JS001), camrelizumab (SHR-1210), sintilimab (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 o LY3300054. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es uno descrito en las patentes de EE. UU. n.º 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217, 149, WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 o WO 2011161699, cada una de las cuales se incorporan en su totalidad al presente documento mediante esta referencia.

En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab, sintilimab, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 o TSR-042. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, spartalizumab, camrelizumab, cetrelimab, toripalimab o sintilimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es cemiplimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es spartalizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es camrelizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es cetrelimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es toripalimab. En algunas modalidades, el

anticuerpo anti-PD-1 es sintilimab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es AB122. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es JTX-4014. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es BGB-108. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es BCD-100. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es BAT1306. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es LZM009. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es AK105. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es HLX10. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 es TSR-042. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro/s agente/s anticancerígeno/s incluyen terapias de anticuerpos como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab). En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es atezolizumab, avelumab, durvalumab, tislelizumab, BMS-935559, MEDI4736, atezolizumab (MPDL3280A; también conocido como RG7446), avelumab (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 o LY3300054. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es atezolizumab, avelumab, durvalumab o tislelizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es atezolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es avelumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es durvalumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es tislelizumab. En algunas modalidades, un anticuerpo PD-L1 es BMS-935559. En algunas modalidades, un anticuerpo PD-L1 es MEDI4736. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es FAZ053. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es KN035. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es CS1001. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es SHR-1316. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es CBT-502. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es A167. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es STI-A101. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es CK-301. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es BGB-A333. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB-2311. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es HLX20. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 es LY3300054.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es una molécula pequeña que se une a PD-L1, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de esta. En algunas modalidades, el inhibidor de una

molécula de puntos de control inmunitarios es una molécula pequeña que se une e internaliza PD-L1 o una sal aceptables desde un punto de vista farmacéutico de esta. En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un compuesto seleccionado entre los de US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, n.o de serie de EE. UU. 16/369,654 (presentada el 29 de marzo de 2019), y n.o de serie de EE. UU 62/688,164, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este, cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria mediante esta referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y TGFR beta.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884 o CP-675,206.

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

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

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de VISTA. En algunas modalidades, el inhibidor de VISTA es JNJ-61610588 o CA-170.

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de KIR. En algunas modalidades, el inhibidor de KIR es lirilumab o IPH4102.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control

inmunitarios es un inhibidor de A2aR. En algunas modalidades, el inhibidor de A2aR es CPI-444.

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

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de PI3K-gamma. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K-gamma es IPI-549.

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

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

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

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

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

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

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

En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un inhibidor de GITR. En algunas modalidades, el agonista de GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 o MEDI6469. En algunas modalidades, el agonista de una molécula de puntos de control inmunitarios es un agonista de OX40, por ejemplo, anticuerpo agonista OX40 o proteína de fusión OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es INCAGN01949, MEDI0562 (tavolimab), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 o 9B12. En algunas modalidades, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

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

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

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

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

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

20 La forma sólida y las sales descritas en este documento se pueden usar en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF β . En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-1 y PD-L1 es MCLA-136. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico se une a PD-L1 y CTLA-4 es AK104.

25 En algunas modalidades, la forma sólida y las sales descritas en este documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de la enzima metabólica. En algunas modalidades, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor de IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196.

30 Tal como se proporciona en todo el documento, los compuestos, inhibidores, agentes, etc. adicionales pueden combinarse con el presente compuesto en una forma farmacéutica única o continua, o pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas farmacéuticas separadas.

35 *Formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas*

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, la forma sólida y las sales

descritas en el presente documento se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si está indicado un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (lo que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y para membranas de la mucosa que incluyen la administración intranasal, vaginal and rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por medio de nebulizador; intratraqueal or intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta descripción también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, la forma sólida y sales descritas en el presente documento en combinación con uno o más portadores (excipientes) aceptables desde un punto de vista farmacéutico. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración tópica. Al preparar las composiciones de la divulgación, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación,

por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

La forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden moler usando procedimientos de trituración conocidos tales como trituración en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la divulgación pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, ver la solicitud internacional n.º WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente: agentes lubricantes tales como, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes de suspensión y emulsionantes, agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos, y agentes endulzantes o agentes saborizantes. Las composiciones de la divulgación pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación, de alrededor de 5 mg a alrededor de 1000 mg (1 g) o más, tal como alrededor de 100 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. La expresión «formas de dosificación unitaria» hace referencia a unidades físicamente distintas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas modalidades, las composiciones de la divulgación contienen de alrededor de 5 a alrededor de 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto incluye composiciones que contienen de alrededor de 5 a alrededor de 10, de alrededor de 10 a alrededor de 15, de alrededor de 15 a alrededor de 20, de alrededor de 20 a alrededor de 25, de alrededor de 25 a alrededor de 30, de alrededor de 30 a alrededor de 35, de alrededor de 35 a alrededor de 40, de alrededor de 40 a alrededor de 45 o de alrededor de 45 a alrededor de 50 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la divulgación contienen de alrededor de 50 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto incluye composiciones que contienen de alrededor de 50 a alrededor de 100, de alrededor de 100 a alrededor de 150, de alrededor de 150 a alrededor de 200, de alrededor de 200 a alrededor de 250, de alrededor de 250 a alrededor de 300, de

alrededor de 350 a alrededor de 400 o alrededor de 450 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones de la divulgación contienen de alrededor de 500 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto incluye composiciones que contienen de alrededor de 500 a alrededor de 550, de alrededor de 550 a alrededor de 600, de alrededor de 600 a alrededor de 650, de alrededor de 650 a alrededor de 700, de alrededor de 700 a alrededor de 750, de alrededor de 750 a alrededor de 800, de alrededor de 800 a alrededor de 850, de alrededor de 850 a alrededor de 900, de alrededor de 900 a alrededor de 950 o de alrededor de 950 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo.

Se pueden usar dosis similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos de la divulgación.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado la determinará normalmente un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de la forma sólida y sales descritas en el presente documento. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el

estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Las formas líquidas en las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones de la presente divulgación para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como
10 elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden
15 contener excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico adecuados como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una máscara facial, tienda o máquina de respiración de presión
20 positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas modalidades, los ungüentos pueden contener agua y uno o
25 más portadores hidrofóbicos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, éter alquil de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y
30 agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas modalidades, las formulaciones tópicas contienen al menos alrededor de 0,1, al menos alrededor de 0,25, al menos alrededor de 0,5, al menos alrededor de 1, al menos alrededor de 2 o al menos alrededor de 5 % en peso del compuesto de la divulgación. Las formulaciones tópicas se pueden envasar
35 adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u

otra afección de la piel.

La cantidad de ingrediente activo o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En determinadas aplicaciones terapéuticas, las formulaciones farmacéuticas se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las dosis efectivas dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando así como del juicio del médico que lo atiende, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso en el estado en que se encuentran, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y más preferiblemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de determinados excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de la forma sólida y las sales descritas en el presente documento puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen la dosis, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, la forma sólida y las sales descritas en el presente documento se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg del peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de

curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba en modelos animales o *in vitro*.

Las composiciones de la divulgación pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio o inmunosupresor, cuyos ejemplos se enumeran en el presente documento.

Kits

La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con CDK2 (tales como, por ejemplo, cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad cardiovascular o una enfermedad neurodegenerativa), los que incluyen uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida y las sales descritas en el presente documento. Dichos kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores aceptables desde un punto de vista farmacéutico, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

Biomarcadores y marcadores farmacodinámicos

La divulgación proporciona además marcadores predictivos (por ejemplo, biomarcadores y marcadores farmacodinámicos, por ejemplo, número de copias de genes, secuencia de genes, niveles de expresión o niveles de fosforilación) para identificar a los sujetos humanos que tienen, se sospecha que tienen o están en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 para quienes la administración de un inhibidor de CDK2 («un inhibidor de CDK2» como se usa en el presente documento se refiere a la forma sólida y las sales descritas en el presente documento) es probable que sea eficaz. La divulgación también proporciona marcadores farmacodinámicos (por ejemplo, niveles de fosforilación) para identificar a los sujetos humanos que tienen, se sospecha que tienen o están en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 que responden a un inhibidor de CDK2. El uso de CCNE1, p16 y Rb S780 se describe adicionalmente en la publicación de patente de EE.UU. n.º 2020/0316064, cuyas figuras y divulgación se incorporan en su totalidad al

presente documento mediante esta referencia.

Los métodos se basan, al menos en parte, en el descubrimiento de que el estado funcional del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A («CDKN2A»; también denominado «p16») es un biomarcador para predecir la sensibilidad a las terapias dirigidas a CDK2 en células amplificadas con ciclina-E1 específicas de G1/S («CCNE1») adecuadas para su uso en la estratificación de pacientes. Además, la presente divulgación se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que, en líneas celulares amplificadas con CCNE1, el nivel de fosforilación de la proteína asociada al retinoblastoma humano («Rb») en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3 es un marcador farmacodinámico para la actividad de CDK2 y es adecuado para medir la actividad enzimática de CDK2 en ensayos celulares o aplicaciones preclínicas y clínicas, como, por ejemplo, monitorear el progreso o la respuesta al tratamiento con un inhibidor de CDK2.

CCNE1 y p16

CCNE1 y p16 se han identificado en los Ejemplos como genes, en combinación, útiles para predecir la capacidad de respuesta (por ejemplo, mejora en la enfermedad según lo evidencia la remisión/resolución de la enfermedad) de un sujeto que tiene una enfermedad o un trastorno asociados con CDK2 a un inhibidor de CDK2.

p16 (también conocido como inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A, inhibidor de cinasa 4 dependiente de ciclina A, supresor de tumores múltiples 1 y p16-INK4a) actúa como un regulador negativo de la proliferación de células normales al interactuar con CDK4 y CDK6. p16 está codificado por el gen *del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A* («CDKN2A») (número de acceso de GenBank NM_000077). La ubicación citogénica del gen *CDKN2A* es 9p21.3, que es el brazo corto (p) del cromosoma 9 en la posición 21.3. La ubicación molecular del gen *CDKN2A* es el par de bases 21 967 752 a 21 995 043 en el cromosoma 9 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12). Se cree que las anomalías genéticas y epigenéticas en el gen que codifica p16 conducen a escapar de la senescencia y la formación de cáncer (Okamoto et al., 1994, PNAS 91(23):11045-9). Los ejemplos no taxativos de anomalías genéticas en el gen que codifica p16 se describen en la Tabla A, a continuación. La secuencia de aminoácidos de la p16 humana se proporciona a continuación (n.º de acceso de GenBank NP_000068/n.º de acceso de UniProtKB P42771):

```
1  MEPAAGSSME  PSADWLATAA  ARGRVEEVRA  LLEAGALPNA  PNSYGRRIQ
VMMMGSARVA
```

61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW
GRLPVDLAE

121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD (**SEQ ID NO:1**).

5 CCNE1 es un factor del ciclo celular esencial para el control del ciclo celular en la transición G1/S (Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1 actúa como una subunidad reguladora de CDK2, interactuando con CDK2 para formar un complejo de holoenzima serina/treonina cinasa. La subunidad CCNE1 de este complejo de holoenzimas proporciona la especificidad de sustrato del complejo (Honda et al., 2005,
10 EMBO 24:452-463). CCNE1 está codificado por el gen de la *ciclina E1* («CCNE1») (número de acceso de GenBank NM_001238). La secuencia de aminoácidos de CCNE1 humano se proporciona a continuación (n.º de acceso de GenBank NP_001229/n.º de acceso de UniProtKB P24864):

15 1 mprerrerd kerdtmkedg gaefsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsg
61 pwnnavcad pcsliptpd edddrvypns tckpriaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnketylrd qhfleqhpil qpkmrailld wlmevcevyk lhretfyla q dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiyppl hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lsptivswl nvymqvayln dlhevllpqq pqqifiaie lldlcldvd clefpygila
20 301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdslldl dkarakkaml seqnrasplp sglltpqsg kkqssgpema (**SEQ ID NO:2**).

Los Ejemplos demuestran que la eliminación de CDK2 inhibe la proliferación de líneas celulares amplificadas con CCNE1, pero no de líneas celulares no amplificadas
25 con CCNE1. Por el contrario, los Ejemplos muestran que la inhibición de CDK4/6 inhibe la proliferación de líneas celulares no amplificadas con CCNE1, pero no de líneas celulares amplificadas con CCNE1. Los Ejemplos demuestran además que se requiere la presencia de un gen p16 normal (por ejemplo, no mutado o no eliminado) para la inhibición observada de la proliferación celular en células amplificadas con CCNE1
30 tratadas con un inhibidor de CDK2. En consecuencia, CCNE1 y p16 son, en conjunto, un biomarcador combinado: las células que responden al tratamiento con un inhibidor de CDK2 muestran una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es más alto que un nivel de expresión de control de CCNE1, y tienen una secuencia de nucleótidos (por ejemplo, un gen o un ARNm) que codifica la proteína p16 (por
35 ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1) y/o presenta la proteína p16, mientras que las células de control que no

responden al tratamiento con un inhibidor de CDK2 no tienen una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 superior al nivel de expresión de control de CCNE1, y tienden a tener un gen mutado o eliminado que codifica la proteína p16 y/o carece de la expresión de la proteína p16.

Por lo tanto, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2, que comprende administrar al sujeto humano un inhibidor de CDK2, en donde se ha determinado previamente que el sujeto humano: (i) (a) tiene una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, (b) tiene un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o (c) expresa una proteína p16, y (ii) (a) tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o (b) tiene un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica obtenida del sujeto humano que es superior a un nivel de expresión de CCNE1 de control. En determinadas modalidades, los métodos predictivos descritos en el presente predicen que el sujeto responderá al tratamiento con el inhibidor de CDK2 con al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o un 100 % de precisión. Por ejemplo, en algunas modalidades, si los métodos predictivos descritos en el presente documento se aplican a 10 sujetos que tienen, se sospecha que tienen o están en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2, y se predice que 8 de esos 10 sujetos responderán al tratamiento con un inhibidor de CDK2 basado en un método predictivo descrito en este documento, y 7 de esos 8 sujetos efectivamente responden al tratamiento con un inhibidor de CDK2, entonces el método predictivo tiene una precisión del 87,5 % (7 dividido por 8). Se considera que un sujeto responde al inhibidor de CDK2 si el sujeto muestra alguna mejora en el estado de la enfermedad evidenciada por, por ejemplo, reducción o alivio de los síntomas, remisión/resolución de la enfermedad, etc.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, se ha determinado previamente que el sujeto humano: (i) (a) tiene una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y/o (b) un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y (ii) tiene una amplificación del gen CCNE1 en una muestra biológica obtenida del sujeto humano. En algunas modalidades, el gen CDKN2A codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1. En modalidades específicas, el gen CDKN2A codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ

ID NO:1.

En modalidades específicas, la una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes en el gen CDKN2A es como se describe en la Tabla A. En modalidades específicas, la una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes en el gen CDKN2A es como se describe en Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett y Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, y Cairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995, cada uno de los cuales se incorpora aquí en su totalidad mediante esta referencia.

10

Tabla A. Sustituciones, deleciones y modificaciones del gen CDKN2A

Descripción	Referencias
Transición de C a T que convierte el codón 232 del gen CDKN2A de un codón de arginina a un codón de terminación	N.º de acceso de RefSNP rs121913388; Kamb et al., Science 264: 436-440, 1994
Delección de la línea germinal de 19 pares de bases en el nucleótido 225 que causa un cambio en el marco de lectura que se predice que truncará gravemente la proteína p16	N.º de acceso de RefSNP rs587776716; Gruis et al., Nature Genet. 10: 351-353, 1995
Delección de 6 pares de bases en los nucleótidos 363-368 del gen CDKN2A	N.º de acceso de ClinVar RCV000010017.2; Liu et al., Oncogen 11: 405-412, 1995
Mutación en el cromosoma 9:21971058 prevista que sustituya la glicina correspondiente a la posición del aminoácido 101 de la SEQ ID NO:1 con un triptófano	N.º de acceso de RefSNP rs104894094; Ciotti et al., Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
Mutación de línea germinal que constituye una duplicación de 3 pares de bases en marco en el nucleótido 332 en el exón 2 del gen CDKN2A	N.º de acceso de ClinVar RCV000010020.3; Borg et al., Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
Mutación prevista que sustituya la metionina correspondiente a la posición de aminoácido 53 de la SEQ ID NO: 1 con una isoleucina	N.º de acceso de RefSNP rs104894095; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
Mutación prevista que sustituya la arginina correspondiente a la posición de aminoácido 24 de la SEQ ID NO: 1 con una prolina	N.º de acceso de RefSNP rs104894097; Monzon et al., New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998

Descripción	Referencias
Repetición de 24 pares de bases insertada en el cromosoma 9 entre 21 974 795 y 21 974 796 (hebra directa)	N.º de acceso de RefSNP rs587780668; Pollock et al., Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
Transversión de G a T en el nucleótido -34 del gen CDKN2A	N.º de acceso de ClinVar RCV000010024.5; Liu et al., Nature Genet. 21: 128-132, 1999
Deleción del exón 1-beta específico de p14 (ARF) de CDKN2A	N.º de acceso de ClinVar RCV000010026.2; Randerson-Moor et al., Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
Mutación prevista que sustituya la valina correspondiente a la posición de aminoácido 126 de la SEQ ID NO: 1 con una isoleucina	N.º de acceso de RefSNP rs104894098; Goldstein et al., Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
Transición (IVS2-105 A-G) en el intrón 2 del gen CDKN2A que crea un sitio donante de empalme GT falso de 5 cebadores de 105 bases del exón 3 que da como resultado un empalme aberrante del ARNm	N.º de acceso de ClinVar RCV000010028.3; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de glicina correspondiente a la posición de aminoácido 122 de la SEQ ID NO: 1 con una arginina	N.º de acceso de RefSNP rs113798404; Hewitt et al., Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de valina correspondiente a la posición de aminoácido 59 de la SEQ ID NO: 1 con una arginina	N.º de acceso de RefSNP rs113798404; Yakobson et al., Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
Transversión en tándem de la línea germinal 339G-C y una transición 340C-T en el gen CDKN2A que da como resultado la sustitución de prolina correspondiente a la posición de aminoácido 114 de la SEQ ID NO: 1 con una serina	N.º de acceso de RefSNP rs113798404 y rs104894104; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de serina correspondiente a la	N.º de acceso de RefSNP rs104894109; Kannengiesser et

Descripción	Referencias
posición de aminoácido 56 de la SEQ ID NO: 1 con una isoleucina	al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de glicina correspondiente a la posición de aminoácido 89 de la SEQ ID NO: 1 con un ácido aspártico	N.º de acceso de RefSNP rs137854599; Goldstein et al., J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
Transición heterocigótica de A a G en el exón 1B del gen CDKN2A, que afecta el corte y empalme de la isoforma p14(ARF)	N.º de acceso de ClinVar RCV000022943.3; Binni et al., Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
Duplicación heterocigota de 5 pb (19_23dup) en el gen CDKN2A, lo que da como resultado un cambio de marco y una terminación prematura	N.º de acceso de ClinVar RCV000030680.6; Harinck, F., Kluij et al., J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de ácido aspártico correspondiente a la posición de aminoácido 84 de la SEQ ID NO: 1 con una valina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de ácido aspártico correspondiente a la posición de aminoácido 84 de la SEQ ID NO: 1 con una glicina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de arginina correspondiente a la posición de aminoácido 87 de la SEQ ID NO: 1 con una prolina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de prolina correspondiente a la posición de aminoácido 48 de la SEQ ID NO: 1 con una leucina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de ácido aspártico correspondiente a la posición de aminoácido 74 de la SEQ ID NO: 1 con una asparagina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la	Yarbrough et al., Journal of the

Descripción	Referencias
sustitución de arginina correspondiente a la posición de aminoácido 87 de la SEQ ID NO: 1 con una leucina	National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de asparagina correspondiente a la posición de aminoácido 71 de la SEQ ID NO: 1 con una serina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de arginina correspondiente a la posición de aminoácido 80 de la SEQ ID NO: 1 con una leucina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Mutación prevista que da como resultado la sustitución de histidina correspondiente a la posición de aminoácido 83 de la SEQ ID NO: 1 con una tirosina	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

La divulgación también presenta un método para tratar a un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2, que comprende: (i) identificar, en una muestra biológica

5 obtenida del sujeto humano: (a) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, (b) un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones de ácido nucleico inactivantes, y/o (c) la presencia de una proteína p16; (ii) identificar, en una muestra biológica obtenida del

10 sujeto humano: (a) una amplificación del gen CCNE1 y/o (b) un nivel de expresión de CCNE1 que es mayor que un nivel de expresión de CCNE1 de control; y (iii) administrar un inhibidor de CDK2 al sujeto humano. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 o está en riesgo de desarrollarlos. En algunas modalidades, el método comprende: (i) identificar, en una

15 muestra biológica obtenida del sujeto humano: (a) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, (b) un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o (c) la presencia de una proteína p16; (ii) identificar, en una muestra biológica obtenida del sujeto humano: (a) una amplificación del gen CCNE1; y

20 (iii) administrar un inhibidor de CDK2 al sujeto humano.

La divulgación también presenta un método para predecir la respuesta de un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 ante un inhibidor de CDK2, que comprende: (i) determinar, a partir de una muestra biológica obtenida de el sujeto humano: (a) la secuencia de nucleótidos de un gen CDKN2A, (b) la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o (c) la presencia de una proteína p16; y (ii) determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del sujeto humano: (a) el número de copias del gen CCNE1 y/o (b) el nivel de expresión de CCNE1, en donde (1) (a) la presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, (b) la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o (c) la presencia de un p16 y (2) (a) una amplificación del gen CCNE1 y/o (b) un nivel de expresión de CCNE1 que es más alto que un nivel de expresión de CCNE1 de control, es predictivo de que el sujeto humano responderá al inhibidor de CDK2. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 o está en riesgo de desarrollarlos. En algunas modalidades, el método comprende: (i) determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del sujeto humano: (a) la secuencia de nucleótidos de un gen CDKN2A y/o (b) la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes; y (ii) determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del sujeto humano: (a) el número de copias del gen CCNE1, en donde (1) (a) la presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y/o (b) la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y (2) (a) una amplificación del gen CCNE1, es predictivo de que el sujeto humano responderá al inhibidor de CDK2.

En modalidades específicas, (i) la determinación de (a) la secuencia de nucleótidos de un gen CDKN2A, (b) la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o (c) la presencia de una proteína p16 se lleva a cabo antes (por ejemplo, al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 7 días, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, o al menos 4 semanas, o de 6 horas a 16 horas, de 6 horas a 20 horas, o de 6 horas a 24 horas, de 2 días a 3 días, de 2 días a 4 días, de 2 días a 5 días, de 2 días a 6 días, de 2 días a 7 días, de 1 semana a 2 semanas, de 1 semana a 3 semanas, o de 1 semana a 4 semanas antes) de administrar

al sujeto humano el inhibidor de CDK2. En modalidades específicas, (ii) la determinación de (a) el número de copias del gen CCNE1 y/o (b) el nivel de expresión de CCNE1 en la muestra biológica obtenida del sujeto humano se lleva a cabo antes (por ejemplo, al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 7 días, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, o al menos 4 semanas, o de 6 horas a 16 horas, de 6 horas a 20 horas, o de 6 horas a 24 horas, de 2 días a 3 días, de 2 días a 4 días, de 2 días a 5 días, de 2 días a 6 días, de 2 días a 7 días, de 1 semana a 2 semanas, de 1 semana a 3 semanas, o de 1 semana a 4 semanas antes) de administrar al sujeto humano el inhibidor de CDK2.

Una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 superior al nivel de expresión de CCNE1 de control, combinado con la presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1, la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o la presencia de una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1), es indicativa/predictiva que un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 responderá a un inhibidor de CDK2.

En algunas modalidades, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de 3 a 25. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 3. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 5. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 7. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 10. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 12. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 14. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 21.

En modalidades específicas, el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de ARNm de CCNE1. En modalidades específicas, el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de proteína CCNE1.

En algunas modalidades de los métodos anteriores, el nivel de expresión de CCNE1 de control es un valor de corte preestablecido. En algunas modalidades de los métodos anteriores, el nivel de expresión de CCNE1 de control es el nivel de expresión de CCNE1 en una muestra o muestras obtenidas de uno o más sujetos que no han respondido al tratamiento con el inhibidor de CDK2.

En algunas modalidades de los métodos anteriores, el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de expresión del ARNm de CCNE1. En algunas modalidades de los métodos anteriores, el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de expresión de proteína CCNE1. En algunas modalidades en las que el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de expresión del ARNm de CCNE1, el nivel de expresión de CCNE1 se mide mediante secuenciación de ARN, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, hibridación in situ, matriz de ácidos nucleicos o secuenciación de ARN. En algunas modalidades en las que el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de expresión de la proteína CCNE1, el nivel de expresión de CCNE1 se mide mediante transferencia Western, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o tinción inmunohistoquímica.

Rb S780

La divulgación también presenta un método para evaluar el gen CDKN2A y el gen CCNE1, que comprende determinar, a partir de una muestra biológica o muestras biológicas obtenidas de un sujeto humano que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2, (i) (a) la secuencia de nucleótidos de un gen CDKN2A o (b) la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, y (ii) el número de copias del gen CCNE1.

La divulgación también presenta un método para evaluar la respuesta de un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 a un inhibidor de CDK2, que comprende: (a) administrar un inhibidor de CDK2 al sujeto humano, en el que se ha determinado previamente que el sujeto humano tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es mayor que un nivel de expresión de CCNE1 de control; (b) medir, en una muestra biológica obtenida del sujeto después de la administración de la etapa (a), el nivel de fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb) en la serina correspondiente a la posición del aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, en donde un nivel reducido de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, en comparación con un nivel de control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, es indicativo de que el sujeto humano responde al inhibidor de CDK2. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 o está en riesgo de desarrollarlos. En algunas modalidades, la muestra biológica comprende una muestra de sangre o una muestra de biopsia de tumor.

La fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido

780 de la SEQ ID NO: 3 (denominada en este documento como «Ser780» o «S780») se ha identificado en los Ejemplos como un marcador farmacodinámico útil para evaluar la capacidad de respuesta (por ejemplo, inhibición por CDK2) de un sujeto humano que tiene una enfermedad o trastorno que tiene amplificación de CCNE1 a un inhibidor de CDK2.

Rb es un regulador del ciclo celular y actúa como un supresor de tumores. Rb se activa tras la fosforilación por la ciclina D-CDK4/6 en Ser780 y Ser795 y por la ciclina E/CDK2 en Ser807 y Ser811. Rb está codificado por el gen del correpresor transcripcional 1 («RB1») de RB (n.º de acceso de GenBank NM_000321). La secuencia de aminoácidos del Rb humano se proporciona a continuación (n.º de acceso de GenBank NP_000312/n.º de acceso de UniProtKB P06400) (S780 está en negrita y subrayado):

1	MPPKTPRKTA	ATAAAAAAEP	PAPPPPPPPPE	EDPEQDSGPE	DLPLVRLEFE
15	ETEEPDF TAL				
	61 CQKLKIPDHV	RERAWLTWEK	VSSVDGVLGG	YIQKKKELWG	ICIFIAAVDL
	DEMSFTFTEL				
	121 QKNIEISVHK	FFNLLKEIDT	STKVDNAMS R	LLKKYDVLFA	LFSKLERTCE
	LIYLTQPSSS				
20	181 ISTEINSALV	LKVS WITFL L	AKGEVLQMED	DLVISFQLML	CVLDYFIKLS
	PPMLLKEPYK				
	241 TAVIPINGSP	RTPRRGQNRS	ARIAKQLEND	TRIIEVLCKE	HECNIDEVKN
	VYFKNFIPFM				
	301 NSLGLVTSNG	LPEVENLSKR	YEEIYLKNKD	LDARLFLDHD	KTLQTDSIDS
25	FETQRTPRKS				
	361 NLDEEVNVIP	PHTPVRTVMN	TIQQLM MILN	SASDQPS ENL	ISYFNNCTVN
	PKESILKRVK				
	421 DIGYIFKEKF	AKAVGQGCVE	IGSQRYKLGV	RLYYRVMESM	LKSEEERLSI
	QNFSKLLNDN				
30	481 IFHMSLLACA	LEVVMATYSR	STSQNLD SGT	DLSFPWILNV	LNLKAFDFYK
	VIESFIKAEG				
	541 NLTREMIKHL	ERCEHRIMES	LAWLSDSPLF	DLIKQSKDRE	GPTDHLESAC
	PLNLPLQNNH				
	601 TAADMYLSPV	RSPKKKGSTT	RVNSTANAET	QATSAFQTQK	PLKSTSLSLF
35	YKKVYRLAYL				
	661 RLNTLCERLL	SEHPELEHII	WTLFQHTLQN	EYELMRDRHL	DQIMMCSMYG

ICKVKNIDLK

721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRKLTNIIQ
YASTRPPTLS

781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR
5 ILVSIGESFG

841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH
LPGESKFQQK

901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDMS DTSNKEEK (SEQ ID NO:3).

10 Tal como se establece anteriormente, los Ejemplos demuestran que la eliminación de CDK2 inhibe la proliferación en líneas celulares amplificadas con CCNE1, pero no en líneas celulares no amplificadas con CCNE1. Los Ejemplos demuestran además que la eliminación o inhibición de CDK2 bloquea la fosforilación de Rb en S780 en líneas celulares amplificadas con CCNE1, pero no en líneas celulares no amplificadas con
15 CCNE1. En consecuencia, la fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 es un marcador farmacodinámico para evaluar la respuesta a la inhibición de CDK2 en células cancerosas amplificadas con CCNE1 o pacientes con enfermedades o trastornos que tienen amplificación de CCNE1. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan métodos relacionados con el uso
20 del nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 en un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 como marcador para indicar la respuesta del sujeto humano a un inhibidor de CDK2, en donde el sujeto humano tiene un nivel de expresión incrementado de CCNE1.

25 Por lo tanto, la divulgación presenta un método para medir la cantidad de una proteína en una muestra, que comprende: (a) proporcionar una muestra biológica obtenida de un sujeto humano que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2; y (b) medir el nivel de fosforilación de proteína Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3 en la muestra biológica. En algunas
30 modalidades, la muestra biológica comprende una muestra de sangre o una muestra de biopsia de tumor. En una modalidad específica, en el presente documento se provee un método para evaluar la respuesta de un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 a un inhibidor de CDK2, que comprende: (a) administrar un inhibidor de CDK2 al sujeto
35 humano, en el que se ha determinado previamente que el sujeto humano tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es mayor que un

nivel de expresión de CCNE1 de control; y (b) medir, en una muestra biológica obtenida del sujeto humano después de la administración de la etapa (a), el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición del aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, en donde un nivel reducido de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, en comparación con un nivel de control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, es indicativo de que el sujeto humano responde al inhibidor de CDK2. En modalidades específicas, el sujeto humano tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2.

Un nivel reducido de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3, en comparación con un nivel de control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3, combinado con un la amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es superior al nivel de expresión de CCNE1 de control, es indicativo de que un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 responde a un inhibidor de CDK2. Por ejemplo, en un sujeto que tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es más alto que un nivel de expresión de control de CCNE1, una muestra biológica, obtenida del sujeto después del tratamiento con un inhibidor de CDK2, que tiene niveles bajos (por ejemplo, niveles reducidos en comparación con un control) o indetectables de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 es indicativo de que el sujeto responde al inhibidor de CDK2.

Una muestra biológica, obtenida de un sujeto después de la administración de un inhibidor de CDK2 al sujeto, que tiene un nivel reducido de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, en comparación con un nivel de control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, combinado con: (i) una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es mayor que un nivel de expresión de CCNE1 de control, y (ii) presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes y/o presencia de una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1), es indicativa de que un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 responde a un inhibidor de CDK2. Por

ejemplo, en un sujeto humano que tiene (i) una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 superior al nivel de expresión de CCNE1 de control, y (ii) la presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o eliminaciones de ácidos nucleicos inactivantes, y/o la presencia de una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1), una muestra biológica, obtenida del sujeto humano después de la administración de un inhibidor de CDK2 al sujeto, que tiene niveles bajos (por ejemplo, reducidos en comparación con un control) o indetectables de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3 es indicativo de que el sujeto humano responde al inhibidor de CDK2.

En algunas modalidades, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de 3 a 25. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 3. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 5. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias de al menos 7. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 10. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 12. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 14. En modalidades específicas, el gen CCNE1 se amplifica a un número de copias del gen de al menos 21. En modalidades específicas, el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de ARNm de CCNE1. En modalidades específicas, el nivel de expresión de CCNE1 es el nivel de proteína CCNE1.

Controles

Tal como se describió anteriormente, los métodos relacionados con biomarcadores y marcadores farmacodinámicos pueden implicar la medición de uno o más marcadores (por ejemplo, un biomarcador o un marcador farmacodinámico, por ejemplo, la amplificación del gen CCNE1, el nivel de expresión de CCNE1, la presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes, la presencia de una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1), y fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3) en una muestra biológica de un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un

trastorno asociado con CDK2. En modalidades específicas, el sujeto humano tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En modalidades específicas, se sospecha que el sujeto humano tiene una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 o está en riesgo de desarrollarlos. En ciertos aspectos, el nivel (por ejemplo, amplificación (por ejemplo, para el gen CCNE1), nivel de expresión (por ejemplo, para CCNE1 o proteína p16) o nivel de fosforilación (por ejemplo, para Rb)) de uno o más biomarcadores, en comparación con un el nivel de control de uno o más biomarcadores, predice/indica la respuesta de un sujeto humano al tratamiento que comprende un inhibidor de CDK2. En ciertas modalidades, cuando (i) el gen CCNE1 se amplifica y/o un nivel de expresión de CCNE1 es mayor que un nivel de expresión de CCNE1 de control, y (ii) un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 está presente, un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o eliminaciones de ácidos nucleicos inactivantes está presente, y/o una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1) está presente, se identifica que es probable que el sujeto humano responda a un inhibidor de CDK2. En otras modalidades, cuando (i) el gen CCNE1 se amplifica y/o un nivel de expresión de CCNE1 es más alto que un nivel de expresión de CCNE1 de control, y (ii) en una muestra biológica del sujeto humano después de que se haya administrado al sujeto humano un inhibidor de CDK2, el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 es menor que el nivel de control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, se identifica que el sujeto humano responde a un inhibidor de CDK2. En aun otra modalidad, cuando (i) el gen CCNE1 se amplifica y/o un nivel de expresión de CCNE1 es mayor que un nivel de expresión de CCNE1 de control, (ii) un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 está presente, un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o eliminaciones de ácidos nucleicos inactivantes está presente, y/o una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1) está presente, y (iii) en una muestra biológica del sujeto humano después de que se haya administrado al sujeto humano un inhibidor de CDK2, el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 es menor que el nivel de control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, se identifica que el sujeto humano responde a un inhibidor de CDK2. En este contexto, el término «control» incluye una muestra (del mismo tipo de tejido) obtenida de un sujeto humano que se sabe que no responde a un inhibidor de CDK2. El

término «control» también incluye una muestra (del mismo tipo de tejido) obtenida en el pasado de un sujeto humano que se sabe que no responde a un inhibidor de CDK2 y que se usa como referencia para comparaciones futuras para analizar muestras tomadas de sujetos humanos para los cuales se predecirá la respuesta terapéutica. El nivel de «control» (por ejemplo, número de copias del gen, nivel de expresión o nivel de fosforilación) para un biomarcador en particular (por ejemplo, CCNE1, p16 o fosforilación de Rb) en un tipo de célula o tejido en particular puede preestablecerse mediante un análisis de nivel de biomarcador (por ejemplo, nivel de expresión o nivel de fosforilación) en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 o más) sujetos humanos que no han respondido al tratamiento con un inhibidor de CDK2. Este valor de referencia preestablecido (que puede ser un nivel promedio o una mediana del nivel (por ejemplo, número de copias del gen, nivel de expresión o nivel de fosforilación) tomado de múltiples sujetos humanos que no han respondido a la terapia) puede luego usarse para el nivel de «control» del biomarcador (por ejemplo, CCNE1, p16 o fosforilación de Rb) en la comparación con la muestra de prueba. En tal comparación, se predice que el sujeto humano responderá a un inhibidor de CDK2 si el gen CCNE1 está amplificado y/o el nivel de expresión de CCNE es más alto que la referencia preestablecida, y un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 está presente, un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácido nucleico inactivante, y/o una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1) está presente. En otra comparación de este tipo, se predice que el sujeto humano responderá a un inhibidor de CDK2 si (i) se amplifica el gen CCNE1 y/o el nivel de expresión de CCNE es más alto que la referencia preestablecida, y (ii) después de administrar al sujeto humano un inhibidor de CDK2, el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 es inferior a la referencia preestablecida. En aun otra comparación de este tipo, se indica que el sujeto humano responde a un inhibidor de CDK2 si (i) se amplifica el gen CCNE1 y/o el nivel de expresión de CCNE es más alto que la referencia preestablecida, (ii) un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 está presente, un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o eliminaciones de ácidos nucleicos inactivantes está presente, y/o una proteína p16 (por ejemplo, una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1) está presente, y (iii) después de administrar al sujeto humano un inhibidor de CDK2, el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 es menor que la referencia preestablecida.

El nivel de «control» para un biomarcador particular en un tipo de célula o tejido particular puede preestablecerse alternativamente mediante un análisis del nivel de biomarcador en uno o más sujetos humanos que han respondido al tratamiento con un inhibidor de CDK2. Este valor de referencia preestablecido (que puede ser un nivel promedio o una mediana del nivel (por ejemplo, nivel de expresión o nivel de fosforilación) tomado de múltiples sujetos humanos que han respondido a la terapia) puede luego usarse como el nivel de «control» (por ejemplo, nivel de expresión o nivel de fosforilación) en la comparación con la muestra de prueba. En tal comparación, se indica que el sujeto humano responde a un inhibidor de CDK2 si el nivel (por ejemplo, número de copias del gen CCNE1, nivel de expresión de CCNE1, nivel de expresión de p16 o nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición del aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3) del biomarcador que se está analizando es igual o comparable a (por ejemplo, al menos el 85 % pero menos del 115 % de) la referencia preestablecida.

En ciertas modalidades, el «control» es un valor de corte preestablecido. Un valor de corte es típicamente un nivel (por ejemplo, un número de copias, un nivel de expresión o un nivel de fosforilación) de un biomarcador por encima o por debajo del cual se considera predictivo de la capacidad de respuesta de un sujeto humano a una terapia de interés. Por lo tanto, de acuerdo con los métodos y composiciones descritos en el presente documento, un nivel de referencia (por ejemplo, del número de copias del gen CCNE1, expresión de CCNE1, expresión de p16 o fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3) es identificado como un valor de corte, por encima o por debajo del cual es predictivo de la capacidad de respuesta a un inhibidor de CDK2. Los valores de corte determinados para su uso en los métodos descritos en el presente documento pueden compararse, por ejemplo, con rangos de concentraciones publicados, pero pueden individualizarse según la metodología utilizada y la población de pacientes.

En algunas modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 aumenta en comparación con el nivel de expresión de CCNE1 en un control. Por ejemplo, el nivel de expresión de CCNE1 analizado puede ser al menos 1,5, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 20, al menos 25, al menos 50, al menos 75 o al menos 100 veces mayor, o al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 100 %, al menos 200 %, al menos 300 %, al menos 400 %, al menos 500 %, al menos 600 %, al menos 700 %, al menos 800 %, al menos 900 %, al menos 1000 %, al menos 1500 %, al menos 2000 %, al menos 2500 %, al menos 3000 %, al menos 3500 %, al menos 4000 %, al menos

4500 % o al menos 5000 % mayor que el nivel de expresión de CCNE1 en un control.

Una proteína p16 está presente si la proteína es detectable mediante cualquier ensayo conocido en la técnica o descrito en el presente documento, tal como, por ejemplo, transferencia western, inmunohistoquímica, clasificación de células activadas por fluorescencia e inmunoensayo ligado a enzimas. En algunas modalidades, una proteína p16 está presente en un nivel de expresión que está dentro de al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 20 % o al menos el 30 % del nivel de expresión de p16 en un control sano.

En algunas modalidades, el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 analizado se reduce en comparación con el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 en un control. Por ejemplo, el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 que se analiza puede ser al menos 1,5, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 20, al menos 25, al menos 50, al menos 75, o al menos 100 veces menor, o al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o 100 % menos que el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3 en un control.

Muestras biológicas

Las muestras biológicas adecuadas para los métodos descritos en el presente documento incluyen cualquier muestra que contenga sangre o células tumorales obtenidas o derivadas del sujeto humano que necesita tratamiento. Por ejemplo, una muestra biológica puede contener células tumorales de una biopsia de un paciente que padece un tumor sólido. Se puede obtener una biopsia de tumor mediante una variedad de medios conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede obtener una muestra de sangre de pacientes que padecen un cáncer hematológico.

Se puede obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tiene, se sospeche que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno asociado con CDK2 es un cáncer (como los descritos *anteriormente*).

Los métodos para obtener y/o almacenar muestras que conservan la actividad o la integridad de las moléculas (por ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas) en la muestra son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una muestra biológica puede

ponerse en contacto adicionalmente con uno o más agentes adicionales tales como tampones y/o inhibidores, incluidos uno o más inhibidores de nucleasa, proteasa y fosfatasa, que preservan o minimizan los cambios en las moléculas de la muestra.

5 *Evaluación de biomarcadores y marcadores farmacodinámicos*

Los niveles de expresión de CCNE1 o p16 pueden detectarse como, por ejemplo, la expresión de ARN de un gen diana (es decir, los genes que codifican CCNE1 o p16). Es decir, el nivel de expresión (cantidad) de CCNE1 o p16 puede determinarse detectando y/o midiendo el nivel de expresión de ARNm del gen que codifica CCNE1.

10 Alternativamente, los niveles de expresión de CCNE1 o p16 pueden detectarse como, por ejemplo, la expresión de proteína del gen diana (es decir, los genes que codifican CCNE1 o p16). Es decir, el nivel de expresión (cantidad) de CCNE1 o p16 puede determinarse detectando y/o midiendo el nivel de expresión de la proteína de los genes que codifican CCNE1 o p16.

15 En algunas modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 o p16 se determina midiendo los niveles de ARN. Puede emplearse una variedad de métodos adecuados para detectar y/o medir el nivel de expresión de ARNm de un gen. Por ejemplo, la expresión de ARNm puede determinarse mediante análisis de transferencia Northern blot o dot blot, PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR; por ejemplo, RT-PCR cuantitativa),
20 hibridación in situ (por ejemplo, hibridación in situ cuantitativa), matriz de ácidos nucleicos (por ejemplo, , matrices de oligonucleótidos o chips de genes) y análisis de secuenciación de ARN. Los detalles de dichos métodos se describen a continuación y, por ejemplo, en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, segunda edición, tomos 1, 2 y 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, Nueva York, EE. UU.,
25 noviembre de 1989; Gibson et al. (1999) *Genoma Res.*, 6(10):995-1001; y Zhang et al. (2005) *Environ. Sci. Technol.*, 39(8):2777-2785; publicación estadounidense n.º 2004086915; patentes europea n.º 0543942; y patente estadounidense n.º 7,101,663; Kukurba et al. (2015) *Cold Spring Harbor Protocols.*, 2015 (11): 951–69; las descripciones de cada uno de los cuales se incorporan aquí en su totalidad mediante esta referencia.

30 En un ejemplo, la presencia o cantidad de una o más poblaciones discretas de ARNm en una muestra biológica puede determinarse aislando el ARNm total de la muestra biológica (ver, por ejemplo, Sambrook et al. (supra) y la patente de EE. UU. n.º 6,812,341) y sometiendo el ARNm aislado a electroforesis en gel de agarosa para separar el ARNm por tamaño. Los ARNm separados por tamaño se transfieren luego (por
35 ejemplo, por difusión) a un soporte sólido, tal como una membrana de nitrocelulosa. La presencia o cantidad de una o más poblaciones de ARNm en la muestra biológica puede

determinarse luego usando una o más sondas de polinucleótido marcadas de manera detectable, complementarias a la secuencia de ARNm de interés, que se unen y, por lo tanto, hacen detectables sus poblaciones de ARNm correspondientes. Los marcadores detectables incluyen, por ejemplo, marcadores fluorescentes (por ejemplo, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina, fluoresceína, cloruro de dansilo, alofocianina o ficoeritrina), luminiscentes (por ejemplo, europio, terbio, nanopartículas Qdot™ suministradas por Quantum Dot Corporation, Palo Alto, CA), radiológicos (por ejemplo, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^{32}P , ^{33}P o ^3H) y enzimáticos (peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa).

En algunas modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 o p16 se determina midiendo los niveles de proteína. Puede emplearse una variedad de métodos adecuados para detectar y/o medir el nivel de expresión de la proteína de los genes diana. Por ejemplo, la expresión de la proteína CCNE1 o p16 se puede determinar mediante transferencia Western, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas («ELISA»), clasificación de células activadas por fluorescencia o análisis inmunohistoquímico (por ejemplo, utilizando un anticuerpo específico de CCNE1 o p16, respectivamente). Los detalles de tales métodos se describen a continuación y, por ejemplo, en Sambrook et al., *supra*.

En un ejemplo, la presencia o cantidad de una o más poblaciones discretas de proteínas (por ejemplo, CCNE1 o p16) en una muestra biológica puede determinarse mediante análisis de transferencia Western, por ejemplo, aislando la proteína total de la muestra biológica (ver, por ejemplo, Sambrook et al. (*supra*)) y sometiendo la proteína aislada a electroforesis en gel de agarosa para separar la proteína por tamaño. Las proteínas separadas por tamaño se transfieren luego (por ejemplo, por difusión) a un soporte sólido, tal como una membrana de nitrocelulosa. La presencia o cantidad de una o más poblaciones de proteínas en la muestra biológica puede determinarse luego usando una o más sondas de anticuerpos, por ejemplo, un primer anticuerpo específico para la proteína de interés (por ejemplo, CCNE1 o p16) y un segundo anticuerpo, marcado de forma detectable, específico para el primer anticuerpo, que se une a la población proteica correspondiente y, por lo tanto, la vuelve detectable. Los marcadores detectables adecuados para uso en análisis de transferencia Western son conocidos en la técnica.

Los métodos para detectar o medir la expresión génica (por ejemplo, ARNm o expresión de proteínas) se pueden llevar a cabo opcionalmente en formatos que permitan la preparación, el procesamiento y el análisis rápido de múltiples muestras. Esto puede ser, por ejemplo, en placas de ensayo de múltiples pocillos (por ejemplo, 96 pocillos o

386 pocillos) o matrices (por ejemplo, chips de ácido nucleico o chips de proteína). Las soluciones madre para varios reactivos se pueden proporcionar de forma manual o robótica, y la posterior preparación de muestras (por ejemplo, RT-PCR, etiquetado o fijación de células), pipeteo, dilución, mezcla, distribución, lavado, incubación (por ejemplo, hibridación), lectura de muestras, la recopilación de datos (datos ópticos) y/o el análisis (análisis de imágenes asistido por computadora) se puede realizar de forma robótica utilizando software de análisis disponible comercialmente, robótica e instrumentación de detección capaz de detectar la señal generada a partir del ensayo. Los ejemplos de tales detectores incluyen, de modo no taxativo, espectrofotómetros, luminómetros, fluorímetros y dispositivos que miden la descomposición de radioisótopos. Los ejemplos de ensayos basados en células de alto rendimiento (por ejemplo, detección de la presencia o el nivel de una proteína diana en una célula) pueden utilizar la tecnología ArrayScan® VTI HCS Reader o KineticScan® HCS Reader (Cellomics Inc., Pittsburgh, PA).

En algunas modalidades, la presencia de un gen CDKN2A que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y/o la presencia de un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes se determina mediante la evaluación de la secuencia de ADN del gen CDKN2A (por ejemplo, ADN genómico o ADNc) o mediante la evaluación de la secuencia de ARN del gen CDKN2A (por ejemplo, ARN, por ejemplo, ARNm). Los métodos para realizar análisis de secuenciación de ácidos nucleicos son conocidos en la técnica y se describen anteriormente. En la Tabla A anterior se describen ejemplos no taxativos de sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes que impiden que el gen CDKN2A codifique una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1. En modalidades específicas, la una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes en el gen CDKN2A es como se describe en Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett y Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, y Cairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995, cada uno de los cuales se incorpora aquí en su totalidad mediante esta referencia.

En algunas modalidades, el nivel de expresión de un gen o la presencia de un gen que carece de una o más sustituciones o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes se determina evaluando la variación del número de copias (CNV) del gen. La CNV de los genes (por ejemplo, el gen CCNE1 y/o el gen CDKN2A) puede determinarse/identificarse mediante una variedad de métodos adecuados. Por ejemplo, la CNV se puede determinar mediante hibridación in situ fluorescente (FISH), amplificación de sonda dependiente de

ligadura multiplex (MLPA), hibridación genómica comparativa de matriz (aCGH), matriz de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS).

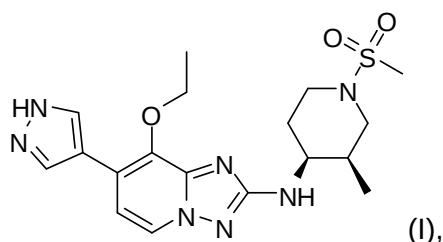
En un ejemplo, la variación del número de copias de uno o más genes discretos en una muestra biológica puede determinarse mediante MLPA, por ejemplo, extrayendo muestras de ADN de la muestra biológica (ver, por ejemplo, Sambrook et al. (supra) y la patente de EE. UU. n.º 6,812,341), y amplificando la secuencia de ADN de interés (por ejemplo, CCNE1 o CDKN2A) con una mezcla de sondas MLPA. Cada sonda MLPA consta de dos oligonucleótidos que se hibridan con la secuencia de ADN diana inmediatamente adyacente (por ejemplo, CCNE1 o CDKN2A) para ligarse en una sola sonda. Las sondas ligadas se amplifican mediante PCR con un cebador de PCR marcado con fluorescencia, lo que permite visualizar los productos de amplificación durante la separación de fragmentos mediante electroforesis capilar. La presencia, ausencia o amplificación de uno o más genes de interés en la muestra biológica se calcula midiendo la fluorescencia derivada de PCR, cuantificando la cantidad de producto de PCR después de la normalización y comparándolo con muestras de ADN de control.

El nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3 puede detectarse mediante una variedad de métodos adecuados. Por ejemplo, el estado de fosforilación se puede determinar mediante transferencia western, ELISA, clasificación de células activadas por fluorescencia o análisis inmunohistoquímico. Los detalles de tales métodos se describen a continuación y, por ejemplo, en Sambrook et al., *supra*.

Al igual que con los métodos para detectar o medir la expresión génica (anteriores), los métodos para detectar o medir el nivel de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3 se pueden llevar a cabo opcionalmente en formatos que permitan una preparación rápida, el procesamiento y el análisis de múltiples muestras.

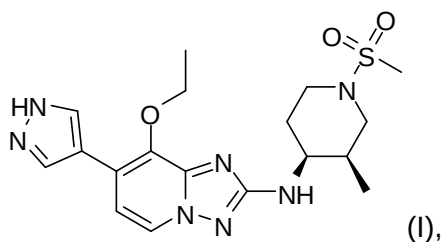
Modalidades

1. Una forma sólida de un compuesto de Fórmula (I):



que es la Forma I.

2. La forma sólida de la modalidad 1, que no está solvatada.
3. La forma sólida de la modalidad 1, que es cristalina.
4. La forma sólida de la modalidad 1, en donde la forma tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.
5. La forma sólida de la modalidad 1, en donde la forma tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.
6. La forma sólida de la modalidad 1, en donde la forma tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.
7. La forma sólida de la modalidad 1, en donde la forma tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.
8. La forma sólida de la modalidad 1, en donde la forma tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.
9. La forma sólida de la modalidad 1, en donde la forma tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 7,3, 10,5, 12,8, 14,5, 15,2, 16,4, 20,3, 21,3, 21,6 y 27,0.
10. La forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde la forma tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 1.
11. La forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-9, que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $191,7^{\circ}\text{C}$ y un máximo a $193,6^{\circ}\text{C}$.
12. La forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde la forma tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 2.
13. La forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-12, en donde la forma tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 3.
14. Una sal de un compuesto de Fórmula (I):



que se selecciona de:

una sal de monomaleato del compuesto de Fórmula (I);

- una sal de dibesilato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de monomesilato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de ditosilato del compuesto de Fórmula (I);
- una sal de monoclorhidrato del compuesto de Fórmula (I); y
- 5 una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I).

15. La sal de la modalidad 14, que es una sal de monomaleato del compuesto de Fórmula (I).
16. La sal de la modalidad 15, que es cristalina.
17. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene al menos un pico de XRPD,
10 en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.
18. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.
- 15 19. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.
20. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1,
20 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.
21. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.
22. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene al menos diez picos de
25 XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 10,4, 11,6, 12,0, 14,1, 15,1, 17,2, 18,1, 19,1, 21,3, 21,9, 22,9, 24,2 y 25,9.
23. La sal de la modalidad 15 o 16, en donde la sal tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 4.
24. La sal de cualquiera de las modalidades 15-23, que tiene un pico endotérmico con
30 una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $180,4^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $181,8^{\circ}\text{C}$.
25. La sal de cualquiera de las modalidades 15-23, en donde la sal tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 5.
26. La sal de cualquiera de las modalidades 15-25, en donde la sal tiene un
35 termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 6.
27. La sal de la modalidad 14, que es una sal de dibesilato del compuesto de Fórmula

(I).

28. La sal de la modalidad 27, que es cristalina.

29. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

30. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

31. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

32. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

33. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

34. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 6,3, 9,9, 12,1, 12,6, 15,9, 17,4, 18,7, 19,0, 19,6 y 25,1.

35. La sal de la modalidad 27 o 28, en donde la sal tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 7.

36. La sal de cualquiera de las modalidades 27-35 que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $160,4^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $163,4^{\circ}\text{C}$.

37. La sal de cualquiera de las modalidades 27-35, en donde la sal tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 8.

38. La sal de cualquiera de las modalidades 27-37, en donde la sal tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 9.

39. La sal de la modalidad 14, que es una sal de monomesilato del compuesto de Fórmula (I).

40. La sal de la modalidad 39, que es cristalina.

41. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

42. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene al menos dos picos de

XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

43. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

44. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

45. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

46. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 4,8, 7,0, 11,9, 14,1, 14,9, 17,7, 18,9, 20,2, 22,1 y 26,1.

47. La sal de la modalidad 39 o 40, en donde la sal tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 10.

48. La sal de cualquiera de las modalidades 39-47 que tiene un primer pico endotérmico con una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $61,1^{\circ}\text{C}$ y un segundo pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $134,4^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $150,1^{\circ}\text{C}$.

49. La sal de cualquiera de las modalidades 39-47, en donde la sal tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 11.

50. La sal de cualquiera de las modalidades 39-49, en donde la sal tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 12.

51. La sal de la modalidad 14, que es una sal de ditosilato del compuesto de Fórmula (I).

52. La sal de la modalidad 51, que es cristalina.

53. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

54. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

55. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.

56. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.
57. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.
58. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene al menos ocho picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 7,8, 8,1, 9,3, 13,7, 13,9, 16,2, 18,8 y 20,6.
59. La sal de la modalidad 51 o 52, en donde la sal tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 13.
60. La sal de cualquiera de las modalidades 51-59 que tiene un pico exotérmico con una temperatura de inicio (± 3 °C) a 99,6 °C y una temperatura máxima (± 3 °C) a 110,5 °C, y un pico endotérmico con una temperatura de inicio (± 3 °C) a 216,1 °C y una temperatura máxima (± 3 °C) de 218,7°C.
61. La sal de cualquiera de las modalidades 51-59, en donde la sal tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 14.
62. La sal de cualquiera de las modalidades 51-61, en donde la sal tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 15.
63. La sal de la modalidad 14, que es una sal de monoclóridrato del compuesto de Fórmula (I).
64. La sal de la modalidad 63, que es cristalina.
65. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.
66. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.
67. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.
68. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.
69. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1,

15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

70. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 5,7, 8,5, 11,3, 14,1, 15,0, 18,4, 19,3, 20,5, 21,8, 22,8 y 25,7.

5 71. La sal de la modalidad 63 o 64, en donde la sal tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 16.

72. La sal de cualquiera de las modalidades 63-71 que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $196,0^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $212,2^{\circ}\text{C}$.

10 73. La sal de cualquiera de las modalidades 63-71, en donde la sal tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 17.

74. La sal de cualquiera de las modalidades 63-73, en donde la sal tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 18.

15 75. La sal de la modalidad 14, que es una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula (I).

76. La sal de la modalidad 75, que es cristalina.

77. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene al menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionado entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

20 78. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene al menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

25 79. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene al menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

80. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

30 81. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene al menos cinco picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

82. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene al menos diez picos de XRPD, en términos de 2-theta ($\pm 0,2$ grados), seleccionados entre 9,9, 10,7, 12,3, 13,0, 14,0, 15,2, 19,9, 21,8, 22,3 y 24,8.

35 83. La sal de la modalidad 75 o 76, en donde la sal tiene un patrón de XRPD como se muestra sustancialmente en la FIG. 19.

84. La sal de cualquiera de las modalidades 75-83, que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $182,1^{\circ}\text{C}$ y una temperatura máxima ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) a $206,4^{\circ}\text{C}$.
85. La sal de cualquiera de las modalidades 75-83, en donde la sal tiene un termograma de DSC como se muestra sustancialmente en la FIG. 20.
86. La sal de cualquiera de las modalidades 75-85, en donde la sal tiene un termograma de TGA como se muestra sustancialmente en la FIG. 21.
87. Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86 y un portador farmacéuticamente aceptable.
88. Un método para inhibir CDK2, que comprende poner en contacto la CDK2 con la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86.
89. Un método para inhibir CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86.
90. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86.
91. El método de la modalidad 90, en donde la enfermedad o el trastorno está asociado con una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o la sobreexpresión de CCNE1.
92. Un método para tratar a un sujeto humano que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con la cinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2), que comprende administrar al sujeto humano la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14- 86, en donde se ha determinado previamente que el sujeto humano:
- (i)
 - (a) tiene una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1; y/o
 - (b) tiene un gen del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes;
 - (ii)
 - (a) tiene una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1); y/o
 - (b) tiene un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica obtenida del

sujeto humano que sea más alto que un nivel de expresión de control de CCNE1.

93. Un método para tratar a un sujeto humano que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con la quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2), que comprende:

(i) identificar, en una muestra biológica obtenida del sujeto humano:

5 (a) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1; y/o

(b) un gen del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) que carece de una o más sustituciones de ácidos nucleicos inactivantes;

(ii) identificar, en una muestra biológica obtenida del sujeto humano:

10 (a) una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1); y/o

(b) un nivel de expresión de CCNE1 que es mayor que un nivel de expresión de control de CCNE1; y

(iii) administrar la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86 al sujeto humano.

15 94. El método de la modalidad 93, que comprende:

(i) identificar, en una muestra biológica obtenida del sujeto humano:

(a) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína p16 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1; y/o

20 (b) un gen CDKN2A que carece de una o más sustituciones y/o deleciones de ácidos nucleicos inactivantes;

(ii) identificar, en una muestra biológica obtenida del sujeto humano:

(a) una amplificación del gen CCNE1; y

(iii) administrar el compuesto o la sal al sujeto humano.

25 95. Un método para evaluar la respuesta de un sujeto humano que tiene una enfermedad o un trastorno asociado con la cinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2) a la forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13 o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86, que comprende :

30 (a) administrar el compuesto o la sal al sujeto humano, en donde se ha determinado previamente que el sujeto humano tiene una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es mayor que un nivel de expresión de control de CCNE1;

(b) medir, en una muestra biológica obtenida del sujeto después de la administración de la etapa (a), el nivel de fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb) en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO:3,

35 en donde un nivel reducido de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, en comparación con un nivel de

control de fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780 de la SEQ ID NO: 3, es indicativo de que el sujeto humano responde al compuesto o a la sal.

96. El método de la modalidad 95, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

5 97. Un proceso para preparar una forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13, que comprende enfriar una solución del compuesto de Fórmula (I) en un componente disolvente que comprende etanol y agua.

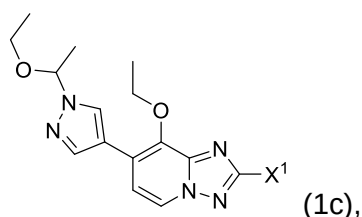
98. El proceso de la modalidad 97, en donde el componente disolvente comprende 6 % de agua y 94 % de etanol.

10 99. El proceso de la modalidad 97 o 98, en donde la solución se enfría a una temperatura de $0^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

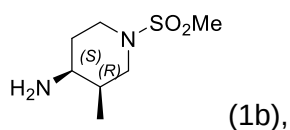
100. El proceso de cualquiera de las modalidades 97-99, en donde la solución se prepara calentando una suspensión del compuesto de Fórmula (I) en el componente disolvente antes de dicho enfriamiento.

15 101. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una forma sólida de cualquiera de las modalidades 1-13; o la sal de cualquiera de las modalidades 14-86, que comprende:

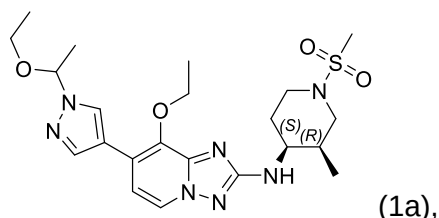
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1c):



20 con un compuesto de Fórmula (1b):



o una de sus sales, a través de una reacción de acoplamiento de Buchwald, para formar un compuesto de Fórmula (1a):



25 en donde X^1 es halo.

102. El proceso de la modalidad 101, en donde X^1 es Br.

103. El proceso de la modalidad 101 o 102, en donde el compuesto de fórmula (1b), o

la sal de este, es la sal de HCl.

104. El proceso de cualquiera de las modalidades 101-103, en donde la reacción de acoplamiento de Buchwald comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (1c) con el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, en presencia de un catalizador o precatalizador de Buchwald y una base.

105. El proceso de la modalidad 104, en donde el catalizador o precatalizador de Buchwald es un catalizador de paladio.

106. El proceso de la modalidad 104, en donde el catalizador de paladio es metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (t-BuBrett Phos Pd G3) o [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (Pd-175).

107. El proceso de cualquiera de las modalidades 104-106, en donde la base es un alcóxido de metal alcalino.

108. El proceso de cualquiera de las modalidades 104-106, en donde la base es t-butóxido de sodio.

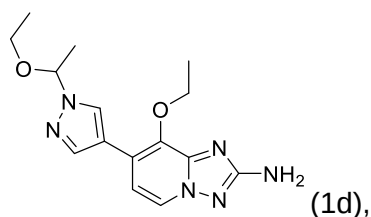
109. El proceso de cualquiera de las modalidades 101-108, que comprende además desproteger el compuesto de Fórmula (1a) para formar el compuesto de Fórmula (I).

110. El proceso de la modalidad 109, en donde la desprotección se logra haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (1a) con un ácido fuerte.

111. El proceso de la modalidad 110, en donde el ácido fuerte es ácido clorhídrico.

112. El proceso de cualquiera de las modalidades 101-111, en donde el compuesto de Fórmula (1c) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1d):



o una de sus sales, con un agente halogenante para formar el compuesto de Fórmula (1c).

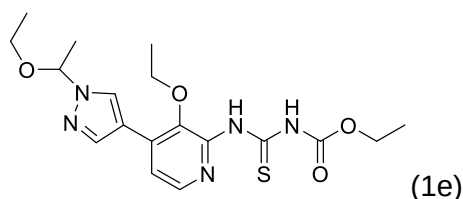
113. El proceso de la modalidad 112, en donde el agente de halogenación es un agente de bromación.

114. El proceso de la modalidad 112, en donde el agente halogenante es $\text{Cu}(\text{X}^1)_2$.

115. El proceso de la modalidad 112, en donde el agente halogenante es CuBr_2 .

116. El proceso de cualquiera de las modalidades 112-115, en donde el compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este, se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1(e):



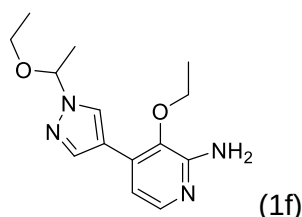
con HCl de hidroxilamina y un componente base para formar el compuesto de Fórmula (1d), o la sal de este.

5 117. El proceso de la modalidad 116, en donde el componente base es una amina terciaria.

118. El proceso de la modalidad 117, en donde la amina terciaria es etildiisopropilamina.

119. El proceso de cualquiera de las modalidades 116-118, en donde el compuesto de
10 Fórmula (1e) se prepara mediante un proceso que comprende:

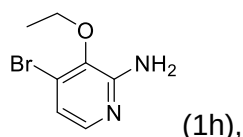
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1f):



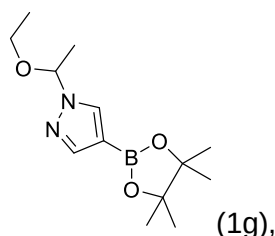
con $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC(O)-N=C=S}$ para formar el compuesto de Fórmula (1e).

120. El proceso de la modalidad 119, en donde el compuesto de Fórmula (1f) se
15 prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1h):



o una de sus sales, con un compuesto de Fórmula (1g):



20 a través de una reacción de acoplamiento de Buchwald para formar el compuesto de Fórmula (1f).

121. El proceso de la modalidad 120, en donde el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, es la sal de HBr.

122. El proceso de la modalidad 120 o 121, en donde la reacción de acoplamiento de Buchwald comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, con el compuesto de Fórmula (1g), en presencia de un catalizador o precatalizador de Buchwald y una base.

5 123. El proceso de la modalidad 122, en donde el catalizador o precatalizador de Buchwald, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es un catalizador de paladio.

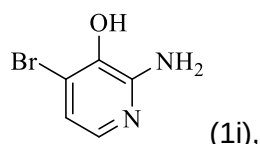
124. El proceso de la modalidad 122, en donde el catalizador de Buchwald, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de
10 Fórmula (1g), es metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G3).

125. El proceso de cualquiera de las modalidades 122-124, en donde la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es un fosfato de metal alcalino.

15 126. El proceso de cualquiera de las modalidades 122-124, en donde la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, y el compuesto de Fórmula (1g), es un fosfato de sodio tribásico.

127. El proceso de cualquiera de las modalidades 120-126, en donde el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este, se prepara mediante un proceso que comprende:

20 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1i):



o una sal de este, con un haluro de etilo en presencia de una base para formar el compuesto de Fórmula (1h), o la sal de este.

128. El proceso de la modalidad 127, en donde el haluro de etilo es yoduro de etilo.

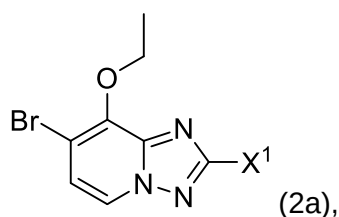
25 129. El proceso de la modalidad 127 o 128, en donde la base presente para la reacción del compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, con el haluro de etilo es una base de carbonato.

130. El proceso de la modalidad 129, en donde la base de carbonato es carbonato de cesio.

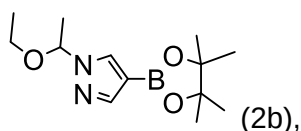
30 131. El proceso de cualquiera de las modalidades 127-130, en donde el compuesto de Fórmula (1i), o la sal de este, es una sal de HBr.

132. El proceso de cualquiera de las modalidades 101-111, en donde el compuesto de Fórmula (1c) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (2a):



con un compuesto de Fórmula (2b):



para formar el compuesto de Fórmula (1c), en presencia de un catalizador de Suzuki y una base, en donde X¹ es halo.

133. El proceso de la modalidad 132, en donde X¹ es Br.

134. El proceso de la modalidad 132 o 133, en donde el catalizador de Suzuki es un catalizador de paladio.

135. El proceso de la modalidad 132 o 133, en donde el catalizador de Suzuki se forma a partir de una mezcla de un ligando de fosfina y un compuesto de paladio (II).

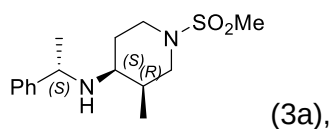
136. El proceso de la modalidad 132 o 133, en donde el catalizador de Suzuki se forma a partir de una mezcla de CataCXium A y acetato de paladio.

137. El proceso de cualquiera de las modalidades 132-136, en donde la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (2a) y el compuesto de Fórmula (2b), es un fosfato de metal alcalino.

138. El proceso de cualquiera de las modalidades 132-136, en donde la base, presente para la reacción del compuesto de Fórmula (2a) y el compuesto de Fórmula (2b), es fosfato de sodio tribásico.

139. El proceso de cualquiera de las modalidades 132-138, en donde el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este, se prepara mediante un proceso que comprende:

reducir un compuesto de Fórmula (3a):

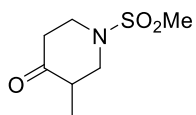


para formar el compuesto de Fórmula (1b), o la sal de este.

140. El proceso de la modalidad 139, en donde la reducción se logra haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (3a) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio.

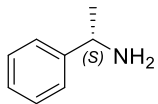
141. El proceso de cualquiera de las modalidades 139-140, en donde el compuesto de Fórmula (3a) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3c):



(3c),

con un compuesto de Fórmula (3b):

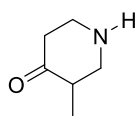


(3b),

seguido de cristalización para obtener el compuesto de Fórmula (3a).

- 5 142. El proceso de la modalidad 141, en donde el compuesto de Fórmula (3c) se prepara mediante un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3d):

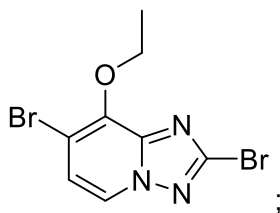


(3d),

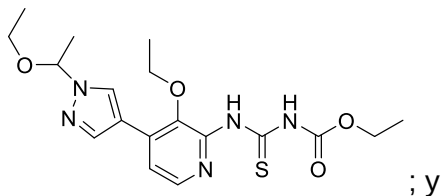
o una de sus sales, con cloruro de metanosulfonilo para formar un compuesto de Fórmula (3c).

10

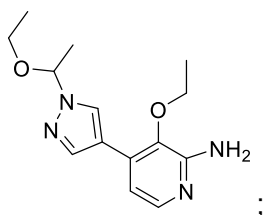
143. Un compuesto seleccionado de:



;



; y



;

- 15 o una sal de este.

La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de

20 parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente

los mismos resultados.

EJEMPLOS

A continuación, se proveen los procedimientos experimentales para los compuestos, formas sólidas y sales de la divulgación. Las purificaciones por LC-MS preparatorias de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masas de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para la operación de estos sistemas se han descrito en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Metods for Parallel Sinthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); y «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Metod Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a espectrometría de masas por cromatografía líquida analítica (LCMS) para comprobar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2 % al 80 % de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron a escala preparativa mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (RP-HPLC) son las siguientes:

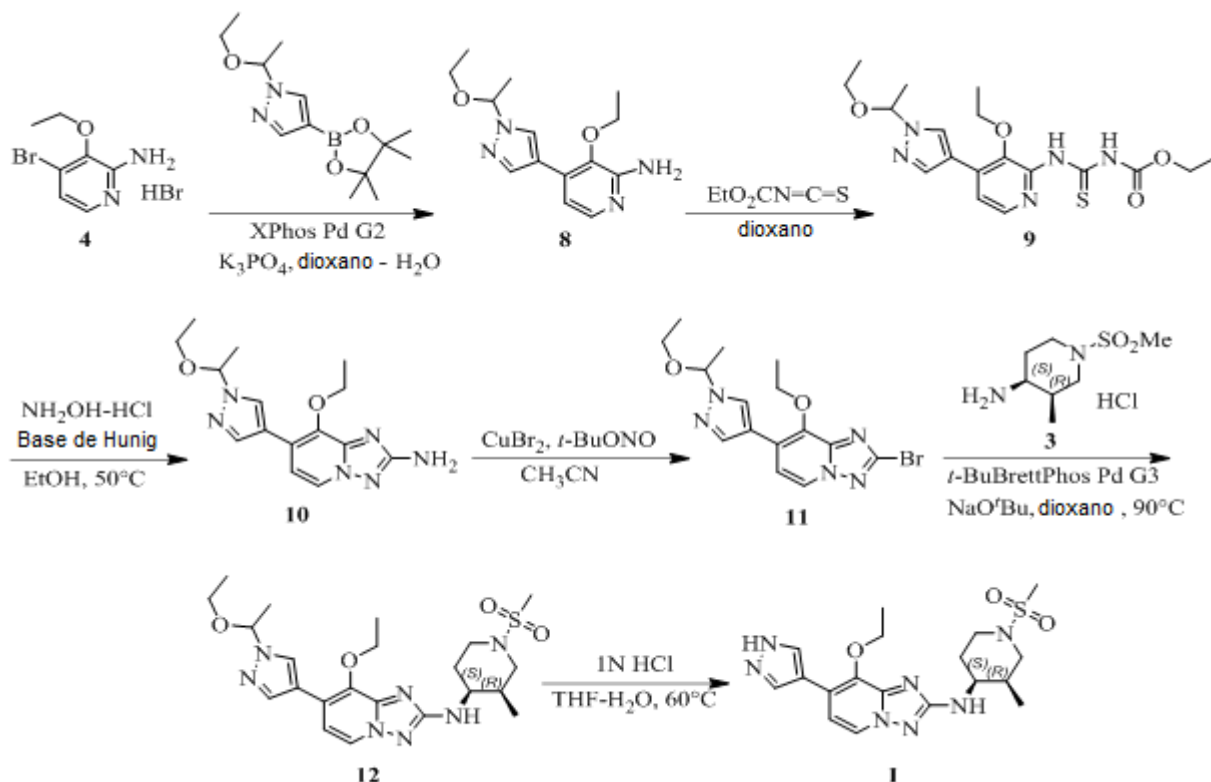
pH = 2 purificaciones: columna Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula 5 µm, 19 x 100 mm, que eluye con fase móvil A: TFA al 0,1 % (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto mediante el protocolo de optimización de métodos específicos de compuestos tal como se describe en la bibliografía (véase «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Metod Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Normalmente, el caudal utilizado con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

pH = 10 purificaciones: columna Waters XBridge C₁₈ tamaño de partícula 5 µm, 19 x 100 mm, que eluye con fase móvil A: NH₄OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para

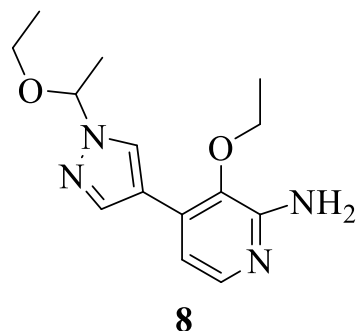
cada compuesto mediante el protocolo de optimización de métodos específicos de compuestos tal como se describe en la bibliografía (véase «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)). Normalmente, el caudal utilizado con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

Ejemplo 1

Síntesis de 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I))



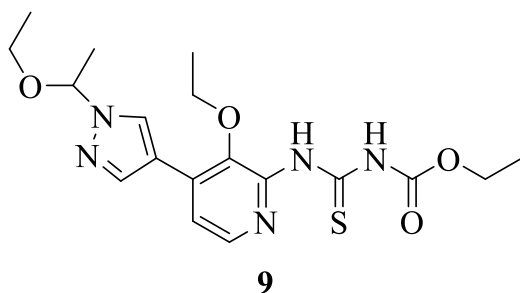
Intermedio (8). 3-etoxi-4-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



Se cargaron 4-bromo-3-etoxipiridin-2-amina (4) (preparada según el Ejemplo 4) (1,998 kg, 9,205 mol, 1 eq) y 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

1H-pirazol (2,94 kg, 11,0 mol, 1,2 eq) en un reactor de 50 L que contenía una solución de fosfato de potasio tribásico (5,9 kg, 27,6 mmol, 3 eq) en agua (10 L, 5 v). La suspensión se diluyó con dioxano (20 L, 10 v) y se desgasificó *mediante* burbujeo de nitrógeno durante 50 min. Se cargó el catalizador XPhos Pd G2 (21,7 g, 27,6 mmol, 0,003 equiv.) y se continuó con la desgasificación durante 15 min, seguido del calentamiento a 85 °C durante 2,5 h hasta completar el análisis por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (6 L, 3 v). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (10 L, 5 v). Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un tapón de Celite y se concentraron hasta ~6 L (3 v). La mezcla concentrada se diluyó con MTBE (18 L, 9 v) y se calentó a 50 °C para formar una solución transparente. Se cargó heptano (18 L, 9 v) lentamente durante ~10 min y la solución se enfrió a 1 °C durante 2 h. La suspensión se filtró, se lavó con heptano (4 L, 2 v) y se secó en el filtro para proporcionar **8** (2,033 kg, 80 % de rendimiento, >99 % de pureza) como un sólido amarillo. RMN de ¹H(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) , 5,77 (s, 2H), 5,62 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H); C₁₄H₂₀N₄O₂, (MW 276,34), LCMS (EI) *m/e*277,13(M⁺+ H).

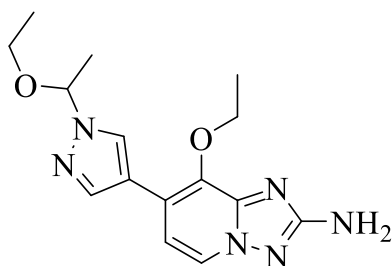
Intermedio (9)



Una suspensión de **8** (1,0 kg, 3,62 mol, 1 eq) en dioxano (5 L, 5 v) se enfrió a 10 °C y se cargó en una porción carbonisotiocianato de O-etilo (512 mL, 4,34 mol, 1,2 eq). La adición provocó una exotermia suave de 9,1 °C a 21,7 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el que se consideró completa mediante HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera (2,5 L, 2,5 v) y agua (1 L, 1 v) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2,5 L, 2,5 v) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo **9** (supuesto de 1,475 kg, cant.) se usó directamente en la siguiente reacción como un aceite naranja espeso. RMN de ¹H(400 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H),

11,43 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,65 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 3,25 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,29 (m, 6H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H). C₁₈H₂₅N₅O₄S, (calc. M + H: 408,1700), LCMS (EI) *m/e* 408,3 (M⁺ + H).

Intermedio (10). 8-etoxi-7-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

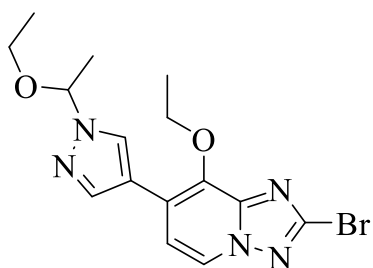


10

Se cargó base de Hünig (790 mL, 4,53 mol, 1,25 eq) en una suspensión de clorhidrato de hidroxiamina (377 g, 5,43 mol, 1,5 eq) en etanol (3 L, 2 v). Se instaló un depurador de lejía para capturar la emisión de gases de sulfuro de hidrógeno. Se cargó **9** (1,475 kg, 3,62 mol, 1 eq) en etanol (4 L, 2,7 v) lentamente durante 1 hora y las líneas se enjuagaron con etanol (400 mL, 0,3 v). La liberación de gases comenzó inmediatamente con la adición, con una exotermia suave (temperatura final 28 °C). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se obtuvo una solución homogénea. Después de 3 horas a 50 °C, la reacción se consideró completa mediante HPLC y precipitó un producto sólido espeso. Se cargó agua (2,2 L, 1,5 v) para disolver el producto y precipitar cualquier subproducto que contuviera azufre. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con etanol/agua (2:1, 700 mL, 0,5 v). El filtrado se concentró para eliminar el etanol (~7 L), dejando una suspensión de **10** en agua. Los sólidos se disolvieron en diclorometano (7,3 L, 5v) y se cargó hidróxido de amonio al 30 % (2,9 L, 2v). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (700 mL, 0,5 v). Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con hidróxido de amonio al 15 % (1,5 L, 1 v), extrayendo de nuevo la fase acuosa con diclorometano (700 mL, 0,5 v). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 L, 2 v) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (700 mL, 0,5 v). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a ~4-5 v (eliminando ~7 L) y se cargó acetato de isopropilo (6,3 L, 4,3 v). El diclorometano restante (~3 L) se eliminó *al vacío* y la suspensión se transfirió a un matraz de fondo redondo de 22 L con acetato de isopropilo (1 L, 0,7 v). La suspensión se diluyó con heptano (3,7 l, 2,5 v) y se agitó a

80 °C durante 1 hora, seguido de enfriamiento lento hasta ta durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de isopropilo/heptano (2:1, 700 mL, 0,5 v) y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar **10** (920 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,62 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 3,26 (dq, J = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H). $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$, (calc. M + H: 317,1721), LCMS (EI) m/e 317,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Intermedio (11). 2-bromo-8-etoxi-7-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

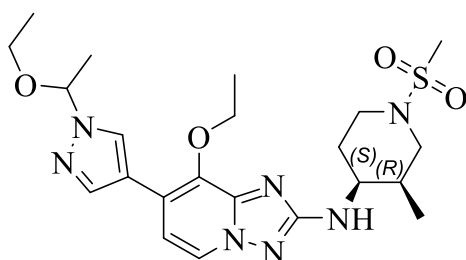


11

Se cargó bromuro de cobre (II) (449 g, 2,0 mol, 1,05 eq) en una suspensión ambiental de **10** (605 g, 1,9 mol, 1 eq) en acetonitrilo (9 L, 15 v), lo que dio como resultado una solución oscura. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió nitrito de terc-butilo (607 mL, 4,6 mol, 2,4 eq) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta ta durante la noche (permitiendo que el baño de hielo se derritiera para un calentamiento más lento). Después de 16 h, la reacción se completó por HPLC y se inactivó mediante la adición de hidróxido de amonio al 15 % (5 L, 8 v). El acetonitrilo (~6-8 L) se eliminó *al vacío* y la mezcla se diluyó con diclorometano (3 L, 5 v). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con diclorometano (0,5 L, 1 v). Los extractos orgánicos se lavaron con hidróxido de amonio al 15 % (1,8 L, 3 v) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (0,5 L, 1 v). La capa orgánica turbia se lavó dos veces con salmuera (1,2 L, 2 v), extrayendo cada capa acuosa con diclorometano (0,5 L, 1 v). La capa orgánica se suspendió durante 1 h a ta con SiliaMetS Thiol (150 g, 0,25 x peso), luego se filtró a través de un pequeño lecho de Celite y se lavó con diclorometano (3 x 0,5 L, 1 v). El filtrado se concentró a 1,2-1,5 L (~2-2,5 v) *al vacío*, y la suspensión resultante se calentó a reflujo y se diluyó con heptano (3 L, 5 v). La suspensión se calentó a 40 °C durante 1 h, luego se enfrió a ta y se dejó madurar durante 30 min. La suspensión se filtró, se lavó con heptano/DCM (2:1, 1,4 L, 2 v). Los sólidos se secaron a

40 °C en un horno de vacío para proporcionar **11** (536 g, 74 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,65 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,65 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 3,27 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H). $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_2$, (calc. $M + H$: 380,0717), LCMS (EI) m/e 380,0717 ($M^+ + H$).

Intermedio (12). 8-etoxi-7-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

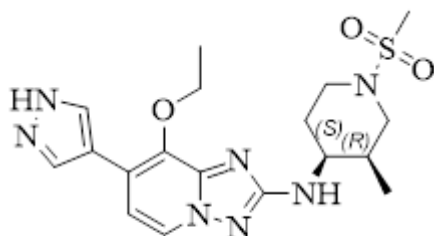


12

Una solución de **11** (1,5 kg, 3,9 mol, 1 eq), **3** (1,08 kg, 4,7 mol, 1,2 eq) (preparada según el Ejemplo 3), terc-butoxido de sodio (1,9 kg, 19,7 mol, 5 eq) y t-BuBrettPhos Pd G3 (101 g, 118 mmol, 0,03 eq) en dioxano se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 1 hora. La suspensión se calentó a 90 °C, formando una solución homogénea, y se agitó a esa temperatura durante 2 h hasta que se completó mediante análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó mediante la adición de agua (7,5 L, 5 v). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (15 L y 7,5 L, 10 v y 5 v). Las capas orgánicas combinadas se trataron con una solución de N-acetilcisteína (690 g) y fosfato de potasio tribásico (990 g) en agua (7,5 L) a 60 °C durante 3 horas. El lavado para eliminar el paladio se enfrió a ta y se permitió que las capas se separaran. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (7,5 L, 5 v) y los extractos orgánicos se concentraron a ~20 L (13 v) *al vacío* y se suspendieron a temperatura ambiente con Carbon C-941 (300 g, 0,20 en peso) y SiliMetS Thiol (300 g, 0,20 en peso) durante no más de 8 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, enjuagándose con acetato de etilo (7,5 L, 5 v). El filtrado se concentró para proporcionar un aceite crudo de **12** (cant. supuesta), que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,62 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, J = 6,0 Hz,

3H), 1,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); $C_{22}H_{33}N_7O_4S$, (MW 491,61), LCMS (EI) m/e 492,2 ($M^+ + H$).

Compuesto de Fórmula (I). 8-etoxi-N-((3*R*,4*S*)-3-metil-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-7-(1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina



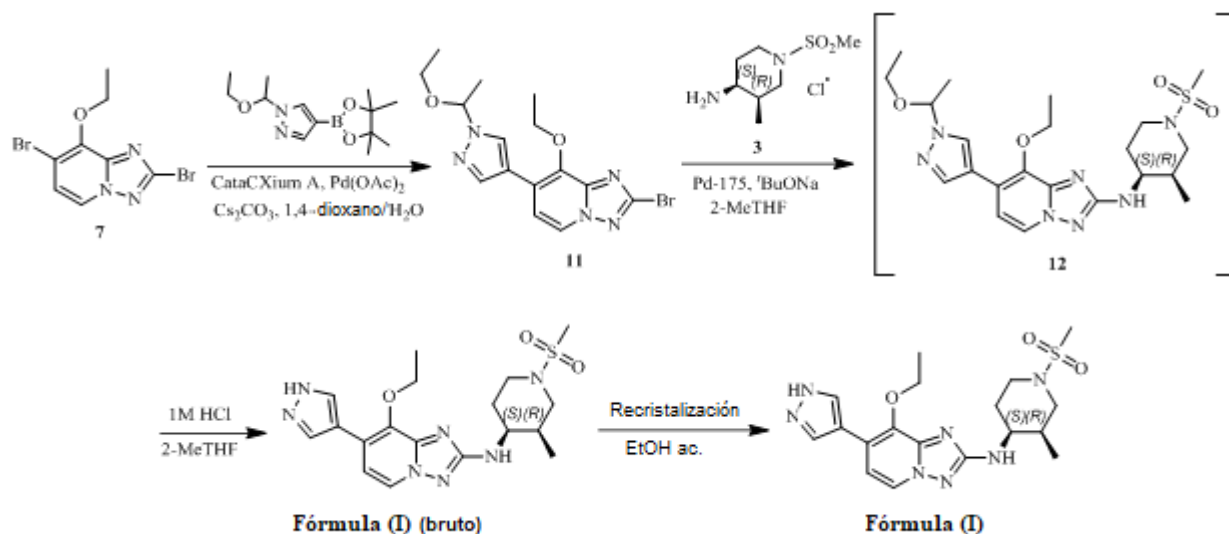
Fórmula (I)

A una solución de **12** (1,9 kg, 3,9 mol, 1 eq) (o **12 hemisuccinato**) en THF (14 L, 7 v) se añadió ácido clorhídrico 1 N (9 L, 9,0 mol, 2,3 eq) y la solución se calentó a 60 °C durante 2 horas hasta que se completó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se neutralizó con hidróxido de sodio al 16 % (2 L, 9,3 mol). La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (14 L y 8 L, 7 v y 4 v) y las capas orgánicas combinadas se agitaron con carbón activado C-941 (600 g, 0,32 en peso) y SiliaMetS tiol (600 g, 0,32 en peso) durante 16 h. La suspensión se filtró sobre una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (7,5 L, 5 v). El filtrado se concentró a ~7,5 L (5 v) y la suspensión se diluyó con heptano (4,5 L, 3 v), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0 °C. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo/heptano (5:3, 1,5 L, 1 v). Los sólidos se secaron en el filtro para proporcionar el compuesto bruto de **Fórmula (I)** (1,312 kg, 80 % de rendimiento).

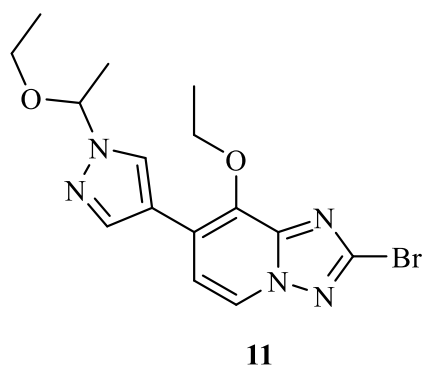
El compuesto bruto de **Fórmula (I)** (1,4 kg, 3,3 mol) se suspendió en agua/etanol al 6 % (7 L, 5 v) y la suspensión se calentó a reflujo para obtener una solución transparente. La mezcla se enfrió lentamente a 0 °C y se filtró, enjuagándose con etanol (500 mL, 0,35 v). Los sólidos se secaron a 45 °C al vacío durante 3 días para proporcionar el compuesto de **Fórmula (I)** (1,163 kg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 15,0, 10,0$ Hz, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,12 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 10,0$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H); $C_{18}H_{25}N_7O_3S$, (calc $M+H$: 420,1812), LCMS (EI) m/e 420,1818 ($M^+ + H$).

Ejemplo 2

Síntesis de 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I))



Intermedio (11). 2-bromo-8-etoxi-7-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (síntesis alternativa)



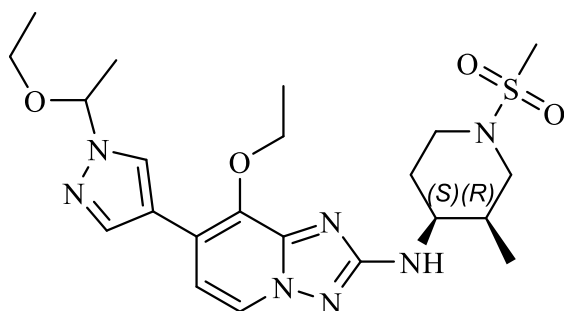
En dioxano desgasificado (0,84 l) se cargó Pd(OAc)₂ (7,35 g, 0,5 % molar) y CataCXium A (25,8 g, 1,1 % molar) en nitrógeno y la mezcla se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a ta bajo nitrógeno durante no más de 20 min.

En un reactor separado se cargó **7** (preparado según el Ejemplo 4) (2,10 kg), carbonato de cesio (4,26 kg, 2 eq), 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,05 kg, 1,2 eq), dioxano (9,7 L, 5 vol en total, incluido el dioxano utilizado para la formación del catalizador *in situ*) y agua (5,3 L, 2,5 vol.). A continuación, la mezcla se purgó con nitrógeno durante no más de 30 min. Después de ese período, se añadió a la mezcla el catalizador preparado anteriormente. La mezcla combinada se purgó con nitrógeno durante 5 min. Luego, la mezcla se calentó a 50°C durante no más de 10 horas. La reacción se controló por HPLC hasta que se completó. A continuación se cargó agua (15,8 L, 7,5 v) lentamente a través de un embudo de adición. La suspensión resultante se

enfrió lentamente a ta y luego a 0°C y se agitó durante no más de 30 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (3,2 L). El sólido se secó a no más de 50 °C para proporcionar 2,49 kg de **11**.

El producto bruto **11** (4,61 kg) se mezcló con THF (18,4 L, 4 v basado en el peso del sólido aislado) y se agitó a 50°C para dar una solución clara. Luego se cargó heptano (36,8 L, 8 v) a 50°C. La suspensión resultante se enfrió lentamente hasta 15-30°C y luego se enfrió adicionalmente hasta 0°C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con heptano (4,6 L) y se secó a no más de 50°C para obtener 4,91 kg (84 %) de **11** con una pureza >99A %. RMN de ¹H(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) , 5,65 (dd, *J* = 12,0, 8,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 12,0, 8,0 Hz, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H); C₁₅H₁₈BrN₅O₂, (MW 380,25), LCMS (EI) *m/e* 380,0,382,0 (M⁺+ H).

Intermedio (12). 8-etoxi-7-(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N-((3*R*,4*S*)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina



12

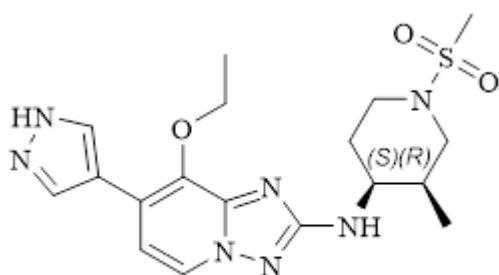
Se combinaron **11** (4,1 kg, 1,0 eq), **3** (2,71 kg, 1,1 eq) (preparado según el ejemplo 3) y NaOtBu (3,63 kg, 3,5 eq) en 2-MeTHF (10 v). La solución se desgasificó y se cargó Pd-175 (8,41 g, 0,001 eq). La solución se desgasificó adicionalmente y se calentó a 70 °C hasta que se completó por HPLC. A continuación, la reacción se enfrió a ta y se inactivó mediante la adición de salmuera (4v). Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (3 v). El producto bruto **12** en 2-MeTHF se concentró a ~10 v y se usó directamente en la siguiente reacción (supuestamente cuantitativa).

25 Síntesis alternativa del intermedio 12 como hemisuccinato

Como alternativa, se combinaron **11** (10 g, 1,0 eq), **3** (6,62 g, 1,1 eq) y NaOtBu (8,85 g, 3,5 eq) en 2-MeTHF (10 v). La solución se desgasificó y se cargó Pd-175 (21 mg, 0,001 eq). La solución se desgasificó adicionalmente y se calentó a 70 °C hasta que se completó por HPLC. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (ac., 20 % en peso, 6v). Luego, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (6 v). El producto bruto **12** en 2-MeTHF se concentró a ~5 v y se secó azeotrópicamente mediante destilación constante con 2-MeTHF hasta KF <1,5 %. Se cargó acetonitrilo (5 v) seguido de ácido succínico (2,3 g, 0,75 eq) en porciones a 55°C. La suspensión resultante se dejó madurar durante 1 hora a 55 °C y se enfrió a ta durante la noche. La filtración seguida de lavado con acetonitrilo/2-MeTHF (1:1, 2v) proporcionó **12** hemisuccinato como un sólido blanco (13,8 g, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,0 Hz), 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,62 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (dp, J = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 3,47 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 3,25 (dt, J = 9,8, 6,9 Hz, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,18 (tt, J = 7,7, 4,3 Hz, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 1H), 1,64 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H). C₂₂H₃₃N₇O₄S, (calc. M+H: 492,2387), LCMS (EI) m/e 492,2389 (M⁺ + H).

Compuesto de Fórmula (I). 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (bruto)

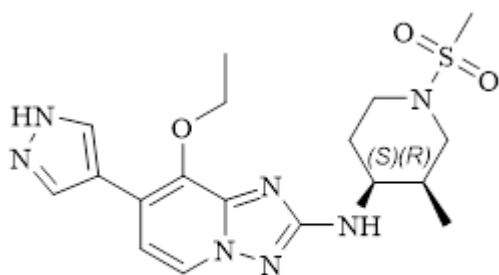


Fórmula (I)

En un reactor limpio e inertizado se cargó **12** (o **12** hemisuccinato) en 2-MeTHF, seguido de HCl acuoso 1N (32,3 L, 3 eq). La mezcla se calentó a 70 ± 5 °C mientras se concentraba la mezcla de reacción para eliminar el acetaldehído hasta que se completó la reacción como indica HPLC. Una vez completada, la reacción se enfrió a 15-30 °C y se eliminó la capa acuosa que contenía el producto. La capa orgánica se extrajo dos veces con HCl 1N (2 x 5,3 L, 2 v en total) y las capas acuosas combinadas se diluyeron con 2-MeTHF (45 L). La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de hidróxido de sodio 5 N (8,4 l) hasta un pH de ~8-9. La capa orgánica que contenía el producto se separó y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (10,6 L, 2 v). Las capas orgánicas combinadas se trataron a 40 °C con carbono C-941 (530 g, 20 % p/p) e imidazol SiliaMetS (530 g, 20 % p/p) durante no más de 12 horas. La mezcla se enfrió a 15-30 °C

y se filtró a través de Celite. Los sólidos recogidos se lavaron con 2-MeTHF (21,2 l). El filtrado que contenía el producto se lavó dos veces con agua (7,95 L). La capa orgánica se concentró mientras se cargaba 2-Me THF en NMT a no más de 50 °C para eliminar el agua residual. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con heptano (10 v), manteniendo una temperatura >45 °C. Después de dejarse madurar a 50 °C durante ~30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 15-30 °C y se filtró. El producto se lavó con heptano (10,6 L, 2 v) y se secó a no más de 50°C para obtener el compuesto bruto de **Fórmula (I)**.

Forma sólida del compuesto de Fórmula (I). 8-etoxi-N-((3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (Fórmula (I))

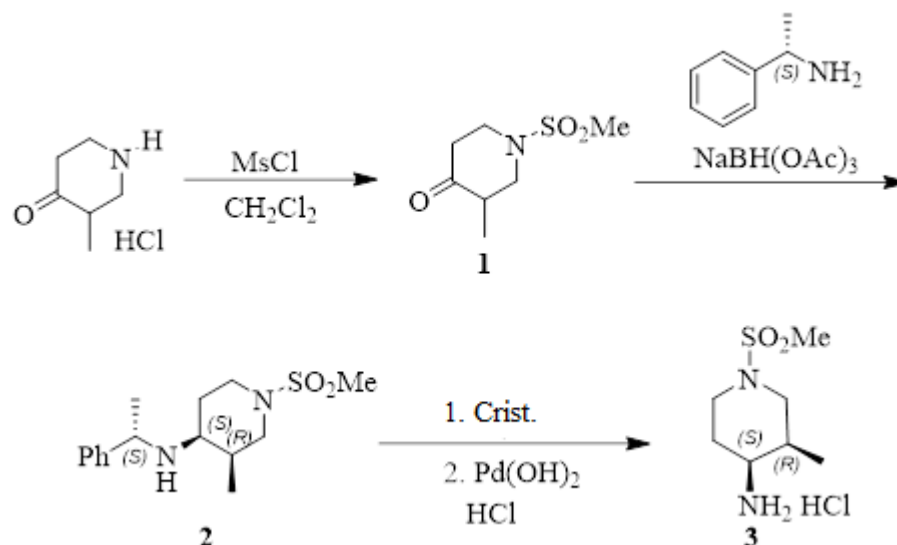


Fórmula (I)

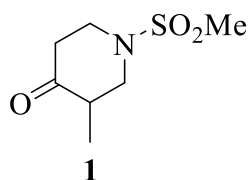
Se preparó una solución acuosa de etanol al 10 % (42 L) en un reactor limpio e inertizado. A continuación, se cargó el compuesto bruto de **Fórmula (I)** (4,2 kg) de la etapa anterior y se calentó el contenido del reactor a 50-80 °C hasta que se observó una solución. La solución se enfrió a 47-57 °C y se añadieron carbón activado C-941 (420 g) e imidazol SiliaMetS (420 g). La mezcla se agitó durante no más de 12 horas. La mezcla se enfrió a 35-50 °C y se filtró a través de Celite. Luego, el filtrado se filtró con filtro de pulido en un reactor inerte limpio. Se cargó etanol filtrado pulido y se destiló para eliminar el agua de la solución hasta que el análisis de Karl Fisher cumplió con el criterio especificado en el registro del lote. La mezcla se enfrió a -5-5 °C. Los sólidos se lavaron con etanol frío (4,2 L) y se secaron en un horno de vacío a no más de 50 °C.

Ejemplo 3

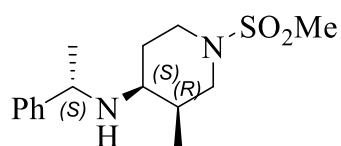
Síntesis de clorhidrato de (3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (3)



Intermedio (1). 3-Metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona

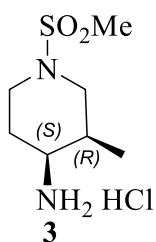


- 5 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 3 litros con agitador mecánico y termopar bajo nitrógeno se añadió clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-ona (106,2 g, 710 mmol), DCM (708 mL) y cloruro de metanosulfonilo (60,4 mL, 781 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se convirtió en una solución en unos pocos minutos. Se añadió lentamente trietilamina (218 mL, 1562 mmol) *a través de* un embudo de adición durante
- 10 30 min. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche (12 horas). Los sólidos en suspensión se filtraron como desechos y el sólido se enjuagó con DCM (300 mL) en tres porciones. Luego, el filtrado se lavó con HCl 0,5 N acuoso para eliminar el residuo de TEA. La capa de DCM se lavó adicionalmente con solución de salmuera (60 mL). Luego, la capa de DCM se concentró hasta sequedad como un sólido amarillo pálido
- 15 (132 g, 97 % de rendimiento) en un evaporador rotatorio a presión reducida. El producto bruto resultante, 3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona (**1**, 132,1 g, 691 mmol, 97 % de rendimiento), se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 3,85 – 3,74 (m, 2H), 3,21 (td, J = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,34 (dt, J = 14,7, 3,6 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H). $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, (calc. M+H: 192,0689), LCMS (EI) *m/e* 192,1 (M^+ + H).
- 20

Intermedio (2). (3R,4S)-3-Metil-1-(metilsulfonil)-N-((S)-1-feniletíl)piperidin-4-amina**2**

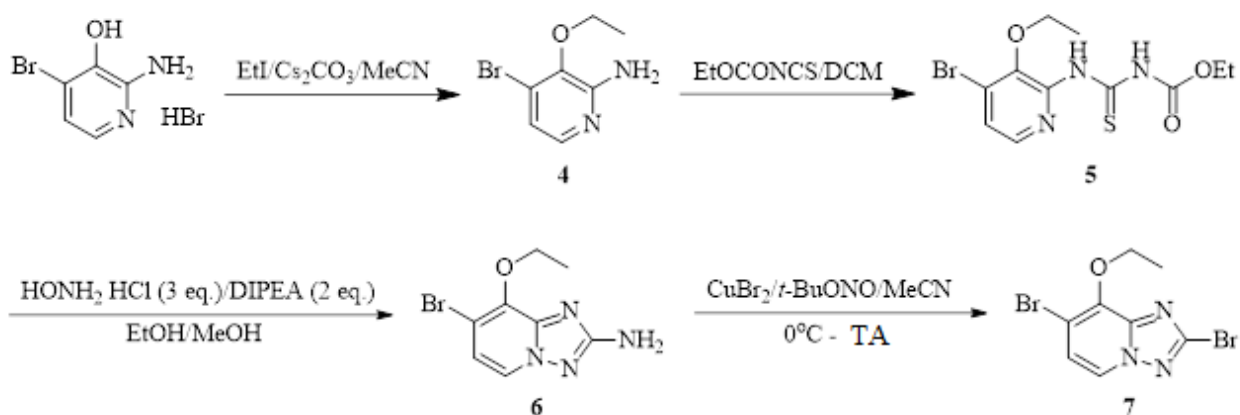
A una solución de **1** (132,4 g, 1 eq) en THF (1324 mL, 10 v) se cargó (S)-1-feniletan-1-amina (134 mL, 1,5 eq) y DIPEA (145 mL, 1,2 eq). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (STAB; 220 g, 1,5 equiv.) en porciones mientras se mantenía a 20-25°C (se puede observar una exotermia retardada). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora hasta que se completó por HPLC y luego se inactivó mediante la adición lenta de metanol (132 mL, 1 v). La mezcla se concentró al volumen mínimo y se diluyó con diclorometano (1324 mL, 10 v). Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con bicarbonato de sodio saturado (6 v y 4 v), luego con salmuera (2 v) y luego se concentraron hasta casi sequedad. El producto bruto se diluyó con EtOAc (4 v) y se concentró a un volumen mínimo para eliminar el DCM residual. A continuación, los sólidos brutos se suspendieron en EtOAc (4 v) y se calentaron a 70 °C para formar una mezcla homogénea. La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C y se sembró con **2**, se enfrió a 50 °C y se dejó madurar para el crecimiento de cristales durante 6 h, seguido de enfriamiento lento a 0 °C. Los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOAc (1 v) y se secaron para proporcionar **2** (115 g, 56,3 % de rendimiento, 94:0,5:5:5 dr) como un sólido blanco.

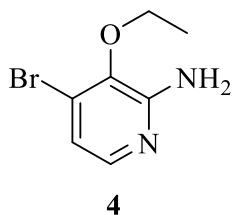
Una mezcla diastereoisómera de **2** (115 g, 1 eq, 94:0,5:5:5 dr) se calentó a reflujo en EtOAc (693 mL, 6 v) para proporcionar una solución transparente a casi transparente. La solución se enfrió a 60 °C y se sembró ya que no se observó autosiembra. La mezcla se dejó madurar a 50-60 °C durante 5 h para producir una suspensión espesa y se continuó enfriando lentamente hasta ta. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc (1 v) y se secaron en un horno de vacío para proporcionar **2** (92,4 g, 80 % de rendimiento, 99,27:0:0,73:0 dr) como un sólido blanco. La cristalización se repitió hasta que se obtuvo el dr deseado (típicamente dos recristalizaciones). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 3,77 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,37 – 3,27 (m, 1H), 3,18 (ddd, J = 11,7, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 9,1, 4,5 Hz), 1H), 1,99 (q, J = 4,8, 4,0 Hz, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3H). C₁₅H₂₄N₂O₂S, (calc. M+H: 297,1631), LCMS (EI) *m/e* 297,2 (M⁺ + H).

Intermedio (3). Clorhidrato de (3R,4S)-3-metil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina

A una solución de **2** (10,31 g, 1 eq) en metanol (200 mL, 20 v) se cargó Pd(OH)₂ (2,4 g, 20 % en peso) y HCl (3 N en MeOH; 11,6 ml, 1 eq). La mezcla de reacción se
 5 desgasificó y se sometió a H₂ (60 psi) durante 24 horas. Se cargó Pd(OH)₂ adicional (0,73 g, 20 % en peso) y la mezcla se sometió a H₂ durante 6 horas más, momento en el que se completó mediante análisis HPLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol (3 x 60 mL, 6 v) y se concentró hasta sequedad *al vacío*. Los sólidos
 10 brutos se trituraron en heptano (40 mL, 4 v) a 60 °C durante 6 horas. La suspensión se enfrió a ta, se filtró y se lavó con heptano (20 mL, 2 v) para producir **3** (7,5 g, 94 % de rendimiento) como la sal de HCl. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,38 – 8,33 (s, 3H), 3,49 – 3,39 (m, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H). C₇H₁₆N₂O₂S, (calc. M+H: 193,1005), LCMS (EI) *m/e* 193,1 (M⁺ + H).

15

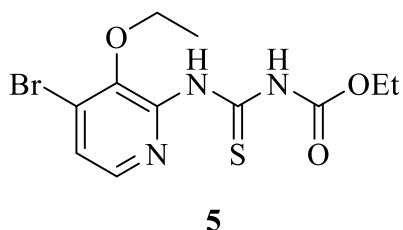
Ejemplo 4**Síntesis de 2,7-dibromo-8-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (7)**20 **Intermedio (4). 4-bromo-3-etoxipiridin-2-amina**



En un matraz de fondo redondo de 5 L equipado con agitador mecánico y condensador de reflujo en un entorno de nitrógeno se combinó bromhidrato de 2-amino-4-bromopiridin-3-ol (245,0 g, 871 mmol), carbonato de cesio (568 g, 1743 mmol) y acetonitrilo (2000-2500 mL, 711 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió yodoetano (105 mL, 1307 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65-70°C durante 18 horas y se observó que estaba completa por análisis HPLC. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión de reacción resultante se filtró sobre Celite para eliminar las sales y la torta se lavó con diclorometano. El filtrado que contenía el producto se concentró a sequedad y se añadieron 500 mL de cloruro de metileno. Se precipitó carbonato de cesio adicional y se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y se sometió a un tapón de sílice usando una columna Biotage de 750 g con un gradiente de acetato de etilo/diclorometano de 0 a 25 %. Las fracciones limpias se combinaron y concentraron en un evaporador rotatorio.

El sólido resultante se suspendió en 1,25 a 1,5 volúmenes de heptano y se calentó a 98 °C. Luego, la mezcla se enfrió a 0°C. El sólido se filtró y se lavó con heptano helado. El sólido se secó haciendo pasar aire a través de la torta. Se obtuvo 4-bromo-3-etoxipiridin-2-amina (**4**) con un rendimiento del 70-75 %. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,53 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,91 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$, (calc. $M+H$: 216,9971), LCMS (EI) m/e 216,9 ($M^+ + H$).

Intermedio (5)

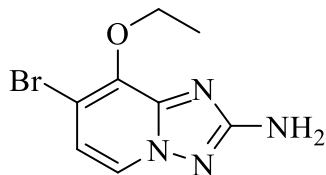


25

A una solución de **4** (44,7 g, 1 eq) en DCM (400 mL, 9 v) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (26,7 mL, 1,1 eq), mientras se mantenía la temperatura a 20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas hasta que se completó por HPLC, luego se

concentró a sequedad para proporcionar **5** (71,7 g, cuant.) y se usó directamente en la siguiente reacción. $C_{11}H_{14}BrN_3O_3S$ (calc. $M+H$: 348,0012), LCMS (EI) m/e 348,1 ($M^+ + H$).

Intermedio (6). 7-bromo-8-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



6

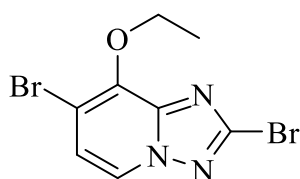
5

A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (42,9 g, 3 eq) en metanol (300 mL, 4 v) se le añadió base de Hünig (N,N-diisopropiletilamina) (71,9 mL, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. Luego, la mezcla de reacción se añadió a un matraz separado que contenía **5** (71,7 g, 1 equiv.) en etanol (300 mL, 4 v) y se calentó a reflujo durante 2 horas hasta que se completó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a ~1,5 v. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de hidróxido de amonio (28 %, 57,3 mL, 2 eq) y luego se diluyó con agua (120 mL, 2 v). La suspensión se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua (2 x 100 mL) y se secó para proporcionar **6** (48,8 g, 92 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,55 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). $C_8H_{10}BrN_4O$, (calc. $M+H$: 257,0032), LCMS (EI) m/e 257,0 ($M^+ + H$).

10

15

Intermedio (7). 2,7-dibromo-8-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



7

20

A una mezcla de **6** (150 g, 583 mmol) y $CuBr_2$ (134 g, 600 mmol) en acetonitrilo (1500 mL) a 0°C se le añadió t-BuONO (144,3 g, 1399 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas seguidas de 2 horas a temperatura ambiente (TLC indicó que se había consumido todo el material de partida). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo se añadió DCM (3 L) y se agitó durante media hora. Luego, la mezcla se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (300 g), eluyendo con DCM hasta que no se detectó ningún producto por TLC. La fracción recogida se evaporó para dar el producto deseado (137 g). Al producto (137

25

g) en EtOAc (1500 mL) se le añadió carbón vegetal (45 g, tamaño de partícula de ~100 mesh) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (1500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo (125 g) se añadieron hexanos (500 mL) y se agitó. El sólido se recuperó por filtración y se lavó con hexanos (500 mL). La torta del filtro se secó al aire para proporcionar **7** como un sólido beige pálido (111 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,65 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, (calc. $M+H$: 319,9029), LCMS (EI) m/e 319,9 ($M^+ + H$).

Ejemplo 5

Caracterización de estado sólido de Fórmula (I)

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo del instrumento Difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Bruker D8 Advance ECO. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1,5418 Å y detector LYNXEYE™; (2) potencia de rayos X a 40 kV, 25 mA; y (3) el polvo de muestra se dispersó en un soporte de muestra de fondo cero. Las condiciones generales de medición para XRPD fueron: ángulo de inicio 3 grados; ángulo de parada 30 grados; muestreo: 0,015 grados; y velocidad de escaneo: 2 grados/min.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El DSC se obtuvo de TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, Discovery DSC2500 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 20-300°C a 10°C/min; plato de muestra y tapa de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

Análisis termogravimétrico (TGA)

El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instruments, Discovery TGA5500 con muestreador automático. Las condiciones generales experimentales para TGA fueron: incremento de 25°C a 300 °C a 10°C/min; flujo de gas de purga de nitrógeno a 25 mL/min; portamuestras de platino.

Base libre de Forma I de Fórmula (I)

La base libre cristalina del compuesto de Fórmula (I) obtenido en los Ejemplos 1 y 2 se caracterizó y se denomina en el presente documento Forma I. La base libre de la Forma I se caracterizó por XRPD, DSC y TGA. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1 y la Figura 28 y los datos de XRPD se proporcionan en las Tablas 1a y 1b, lo

que confirma que la Forma I era un sólido cristalino.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 2. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 191,7 °C con una temperatura máxima de 193,6 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

Se obtuvo un segundo DSC usando un Q200 V24.11 DSC usando una incremento de 10°C por minuto hasta 300°C. El DSC se muestra en la Figura 29. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 191,3 °C con una temperatura máxima de 193,3 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

El termograma de TGA se muestra en la Figura 3. Se observó una pérdida de peso del 0,96 % por debajo de 200 °C. El compuesto comenzó a descomponerse por encima de los 200 °C.

Tabla 1a. Datos de XRPD para la forma I de base libre cristalina

2-theta (°)	Altura	H %
7,1	3226	7,4
7,3	21 873	50,2
7,5	308	0,7
8,0	236	0,5
8,3	112	0,3
9,7	236	0,5
10,1	1125	2,6
10,5	3691	8,5
11,2	349	0,8
11,5	1164	2,7
12,5	3584	8,2
12,8	35 446	81,3
13,0	1610	3,7
13,3	3389	7,8
13,8	218	0,5
14,2	2284	5,2
14,5	4779	11,0
15,0	2427	5,6
15,2	7743	17,8
15,6	3290	7,5

16,0	11 878	27,2
16,4	17 818	40,9
16,6	1383	3,2
17,0	771	1,8
17,2	1765	4,0
17,4	2257	5,2
17,6	3220	7,4
17,9	283	0,7
18,0	513	1,2
18,6	1093	2,5
19,2	1754	4,0
19,5	586	1,3
19,8	5167	11,9
20,1	2477	5,7
20,3	43 601	100
20,6	12 763	29,3
21,3	36 858	84,5
21,6	15 085	34,6
21,9	1805	4,1
22,2	3908	9,0
22,6	3592	8,2
23,1	9060	20,8
23,9	5713	13,1
24,3	325	0,7
24,6	408	0,9
25,0	2865	6,6
25,7	4574	10,5
26,0	348	0,8
26,4	4750	10,9
26,8	7514	17,2
27,0	15 041	34,5
27,8	2548	5,8
27,9	4947	11,3
28,2	213	0,5

28,6	1558	3,6
28,9	1661	3,8
29,2	1043	2,4
29,4	467	1,1
29,8	815	1,9

Tabla 1b. Datos de XRPD para la forma I de base libre cristalina

2-theta (°)	Altura	H %
7,5	235 900	83,2
10,6	30 976	10,9
13,0	205 684	72,6
14,7	42 552	15,0
15,3	38 144	13,5
16,2	121 679	42,9
16,6	113 132	39,9
17,6	27 890	9,8
20,5	283 366	100
20,8	85 984	30,3
21,4	265 761	93,8
23,3	71 442	25,2
24,0	53 028	18,7
25,2	29 928	10,6
25,9	38 144	13,5
27,1	136 962	48,3
28,0	64 762	22,8
28,9	29 217	10,3
30,5	12 495	4,4
32,8	14 303	5,0
37,5	10 129	3,6
39,4	2725	1,0
40,3	8331	29,4

Sal de maleato de Fórmula (I)

5

Preparación de sal de maleato de Fórmula (I)

Se disolvieron 574,0 mg de base libre en 8 mL de diclorometano (DCM)/metanol

1:1 en un vial de vidrio transparente de 20 mL con agitación. A la solución se añadieron 191,3 mg de ácido maleico (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa a temperatura ambiente hasta sequedad durante la noche. Al sólido resultante se añadieron 5 mL de acetona y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 50°C durante 2 horas. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido maleico era 1,0 mediante análisis de RMN.

La sal de maleato se confirmó como un sólido cristalino según el análisis de XRPD. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 4 y los datos de pico se proporcionan en la Tabla 1.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 5. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 180,4 °C con una temperatura máxima de 181,9 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

El termograma de TGA se muestra en la Figura 6. Se observó una pérdida de peso del 19,9 % entre 100 y 260 °C.

Tabla 2. Datos de XRPD para la sal de maleato

2-theta (°)	Altura	H %
8,5	145	0,8
10,4	11 653	66,2
11,6	4629	26,3
12,0	17 607	100
14,1	6311	35,8
14,4	1058	6,0
14,9	3931	22,3
15,1	5917	33,6
16,3	1769	10,0
16,6	297	1,7
17,2	8252	46,9
17,4	736	4,2
18,1	4947	28,1
19,1	11 887	67,5
19,7	4533	25,7
20,0	3436	19,5
20,2	4927	28,0

20,9	6665	37,9
21,2	4482	25,5
21,3	8857	50,3
21,5	5010	28,5
21,9	10 453	59,4
22,3	151	0,9
22,9	8359	47,5
23,5	1830	10,4
23,8	376	2,1
24,2	9029	51,3
24,9	1581	9,0
25,2	3574	20,3
25,9	6318	35,9
26,5	369	2,1
26,9	813	4,6
27,0	730	4,1
27,6	1693	9,6
28,1	927	5,3
28,4	1539	8,7
28,9	1018	5,8
29,1	3192	18,1
29,7	429	2,4

Sal de besilato de Fórmula (I)

Preparación de sal de besilato de Fórmula (I)

Se disolvieron 104,98 mg de la base libre de Fórmula (I) en 2 mL de diclorometano (DCM)/metanol 1:1 en un vial de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución se añadieron 47,75 mg de ácido bencenosulfónico (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa a temperatura ambiente hasta aceite durante la noche. Al aceite resultante se le añadió 1 mL de acetonitrilo para obtener una solución con agitación a temperatura ambiente. La solución se evaporó nuevamente sin tapa a temperatura ambiente hasta aceite durante la noche. Luego se añadió 1 mL de acetona al aceite y se suspendió hasta convertirse en sólido durante 1-2 horas a temperatura ambiente. La sal de besilato se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y

el ácido bencenosulfónico era 2,0 mediante análisis de RMN.

La sal de besilato se confirmó como un sólido cristalino según el análisis de XRPD. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 7 y los datos de pico se proporcionan en la Tabla 3.

5 El termograma de DSC se muestra en la Figura 8. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 160,4 °C con una temperatura máxima de 163,4 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

10 El termograma de TGA se muestra en la Figura 9. Se observó una pérdida de peso del 1,0 % por debajo de 150 °C y se produjo una pérdida de peso significativa por encima de 150 °C debido a la descomposición del compuesto.

Tabla 3. Datos de XRPD para la sal de besilato

2-theta (°)	Altura	H %
6,3	45 298	100
8,4	240	0,5
9,9	2592	5,7
11,6	567	1,3
11,9	2520	5,6
12,1	5502	12,1
12,6	3707	8,2
13,3	1286	2,8
14,2	701	1,5
14,8	161	0,4
15,5	766	1,7
15,9	2920	6,4
16,3	279	0,6
16,5	856	1,9
17,0	789	1,7
17,4	3847	8,5
18,0	351	0,8
18,4	3569	7,9
18,7	3638	8,0
19,0	8399	18,5
19,6	4324	9,5
19,9	643	1,4

20,6	533	1,2
20,8	1392	3,1
21,1	782	1,7
21,6	2270	5,0
22,2	3312	7,3
23,1	781	1,7
23,3	2880	6,4
23,7	3021	6,7
24,1	1640	3,6
24,4	577	1,3
25,1	4225	9,3
25,3	1078	2,4
26,0	2419	5,3
26,9	1317	2,9
28,0	991	2,2
28,7	994	2,2
29,2	210	0,5

Sal de mesilato de Fórmula (I)

Preparación de sal de mesilato de Fórmula (I)

Se disolvieron 108,57 mg de la base libre de Fórmula (I) en 2 mL de diclorometano (DCM)/metanol 1:1 en un vial de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución se añadieron 20,2 μ L de ácido metanosulfónico (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa a temperatura ambiente hasta aceite durante la noche. Al aceite resultante, se añadió 1 mL de acetona y se suspendió hasta convertirse en sólido durante 1 hora a temperatura ambiente. La sal de mesilato se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido metanosulfónico era 1,2 mediante análisis de RMN.

La sal de mesilato se confirmó como un sólido cristalino según el análisis de XRPD. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 10 y los datos de pico se proporcionan en la Tabla 4.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 11. El termograma de DSC reveló una primera deshidratación a una temperatura de inicio de 24,6 °C con una temperatura máxima de 61,1 °C y un segundo evento endotérmico a una temperatura de inicio de

134,4 °C con una temperatura máxima de 150,1 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

El termograma de TGA se muestra en la Figura 12. Se observó una pérdida de peso del 0,65 % por debajo de 125 °C y se produjo una pérdida de peso significativa por encima de 150 °C debido a la descomposición del compuesto.

Tabla 4. Datos de XRPD para la sal de mesilato

2-theta (°)	Altura	H %
4,8	3485	21,3
7,0	8253	50,4
8,6	699	4,3
9,7	106	0,6
10,6	120	0,7
11,9	16 384	100
12,9	261	1,6
14,1	4036	24,6
14,6	2349	14,3
14,9	4916	30,0
16,1	718	4,4
16,2	477	2,9
17,0	679	4,1
17,3	307	1,9
17,7	3073	18,8
18,4	1297	7,9
18,9	4903	29,9
19,4	284	1,7
20,2	7937	48,4
20,8	619	3,8
21,3	164	1,0
21,9	3217	19,6
22,1	7682	46,9
23,0	3101	18,9
23,7	2805	17,1
24,3	2003	12,2
25,3	683	4,2
26,1	4839	29,5

26,3	1070	6,5
26,9	108	0,7
27,3	833	5,1
28,2	151	0,9
28,5	1374	8,4
28,8	695	4,2
29,1	736	4,5
29,4	443	2,7

Sal de tosilato de Fórmula (I)

Preparación de sal de tosilato de Fórmula (I)

Se disolvieron 121,81 mg de la base libre de Fórmula (I) en 2 mL de diclorometano (DCM)/metanol 1:1 en un vial de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución se añadieron 67,03 mg de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa a temperatura ambiente hasta aceite durante la noche. Al aceite resultante se le añadió 1 mL de acetonitrilo para obtener una solución con agitación a temperatura ambiente. La solución se evaporó nuevamente sin tapa a temperatura ambiente hasta aceite/semisólido durante la noche. Luego, se añadió 1 mL de acetona y se suspendió hasta convertirse en sólido durante 1 hora a temperatura ambiente. La sal de tosilato se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido toluenosulfónico era 2,0 mediante análisis de RMN.

La sal de tosilato se confirmó como un sólido cristalino según el análisis de XRPD. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 13 y los datos de pico se proporcionan en la Tabla 5.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 14. El termograma de DSC reveló un evento exotérmico a una temperatura de inicio de 99,6 °C con una temperatura máxima de 110,5 °C y un evento endotérmico a una temperatura de inicio de 216,1 °C con una temperatura máxima de 218,7 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

El termograma de TGA se muestra en la Figura 15. Se observó una pérdida de peso del 0,76 % por debajo de 150 °C y se produjo una pérdida de peso significativa por encima de 200 °C debido a la descomposición del compuesto.

Tabla 5. Datos de XRPD para la sal de tosilato

2-theta (°)	Altura	H %
-------------	--------	-----

5,7	3037	42,4
5,9	855	11,9
7,8	7161	100
8,1	1663	23,2
8,4	557	7,8
8,9	645	9,0
9,3	1691	23,6
9,9	329	4,6
10,2	351	4,9
11,3	1108	15,5
11,9	793	11,1
12,5	874	12,2
13,5	733	10,2
13,7	1711	23,9
13,9	2254	31,5
14,5	1316	18,4
15,7	132	1,8
16,2	1961	27,4
16,5	663	9,3
16,9	1586	22,1
17,1	1466	20,5
17,5	1318	18,4
17,8	409	5,7
18,3	1261	17,6
18,8	1841	25,7
19,5	383	5,3
20,3	1631	22,8
20,6	2753	38,4
21,0	1567	21,9
21,5	1034	14,4
22,3	874	12,2
23,0	703	9,8
23,3	522	7,3
24,0	633	8,8

24,5	1652	23,1
24,8	1506	21,0
25,8	289	4,0
26,3	118	1,6
27,0	316	4,4
27,2	421	5,9
27,7	120	1,7
28,6	493	6,9
28,8	511	7,1

Sal de monoclórhidrato de Fórmula (I)

Preparación de la sal de monoclórhidrato de Fórmula (I)

Se disolvieron 102,7 mg de la base libre de Fórmula (I) en 2 mL de diclorometano (DCM)/metanol 1:1 en un vial de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución, se añadieron 49 µL de ácido clorhídrico acuoso 6 M (1,2 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa a temperatura ambiente hasta un sólido seco durante la noche. Al sólido resultante, se añadió 1 mL de acetona y se suspendió durante 1 hora a temperatura ambiente. La sal de monoclórhidrato se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido clorhídrico era 1,08 por análisis de cromatografía iónica.

La sal de monoclórhidrato se confirmó como un sólido cristalino según el análisis de XRPD. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 16 y los datos de pico se proporcionan en la Tabla 6.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 17. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 196,0 °C con una temperatura máxima de 212,2 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

El termograma de TGA se muestra en la Figura 18. Se observó una pérdida de peso del 9,4 % por debajo de 225 °C. La pérdida de peso continuó por encima de 225 °C debido a la descomposición del compuesto.

Tabla 6. Datos de XRPD para sal de monoclórhidrato

2-theta (°)	Altura	H %
5,7	668	41,3
8,5	944	58,4
10,8	149	9,2

11,3	320	19,8
13,0	507	31,4
13,8	1333	82,5
14,1	1535	95,0
15,0	1483	91,8
15,1	1330	82,3
15,7	639	39,6
17,1	134	8,3
18,4	1268	78,5
19,3	1108	68,6
19,9	261	16,2
20,5	411	25,5
21,8	836	51,8
22,1	784	48,5
22,8	596	36,9
23,7	126	7,8
24,0	332	20,6
24,8	358	22,2
25,7	1616	100
28,8	244	15,1
29,2	146	9,0

Sal de diclorhidrato de Fórmula (I)

Preparación de la sal de diclorhidrato de Fórmula (I)

Se disolvieron 100,35 mg de la base libre de Fórmula (I) en 2 mL de diclorometano (DCM)/metanol 1:1 en un vial de vidrio transparente de 4 mL con agitación. A la solución, se añadieron 88 µL de ácido clorhídrico acuoso 6 M (2,2 eq) y se mezcló bien. La solución se evaporó sin tapa a temperatura ambiente hasta 0,2-0,3 mL con sólido durante la noche. Luego, se añadió 1 mL de acetona y se suspendió durante 1 hora a temperatura ambiente. La sal de diclorhidrato se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora. Se determinó que la proporción de sal entre la base libre y el ácido clorhídrico era 1,50 por análisis de cromatografía iónica.

La sal de diclorhidrato se confirmó como un sólido cristalino según el análisis de XRPD. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 19 y los datos de pico se proporcionan en la Tabla 7.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 20. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 182,1 °C con una temperatura máxima de 206,4 °C, que se cree que es la temperatura de fusión/descomposición del compuesto.

- 5 El termograma de TGA se muestra en la Figura 21. La pérdida de peso se observó en múltiples etapas: 8,3 % por debajo de 175 °C y 7,3 % entre 170 °C y 240 °C. La pérdida de peso continuó por encima de 240 °C debido a la descomposición del compuesto.

Tabla 7. Datos de XRPD para la sal de diclorhidrato

2-theta (°)	Altura	H %
7,2	515	4,3
8,4	235	2,0
9,9	792	6,6
10,7	761	6,4
12,3	1046	8,8
12,5	210	1,8
13,0	7663	64,1
13,4	1204	10,1
14,0	6209	52,0
14,5	186	1,6
15,2	3901	32,7
15,7	1789	15,0
16,0	498	4,2
16,5	56	0,5
16,9	723	6,1
17,4	534	4,5
17,6	1838	15,4
18,2	1535	12,9
18,6	761	6,4
18,8	684	5,7
19,6	2681	22,4
19,9	5945	49,8
20,7	484	4,1
21,3	254	2,1
21,8	11 946	100

22,3	2797	23,4
23,2	1109	9,3
23,3	1352	11,3
23,7	1655	13,9
24,0	3459	29,0
24,4	523	4,4
24,8	7162	60,0
25,1	1437	12,0
25,5	914	7,7
25,6	1056	8,8
26,2	1731	14,5
26,5	549	4,6
26,8	906	7,6
27,7	219	1,8
28,3	250	2,1
28,8	2439	20,4
29,0	1680	14,1
29,3	1233	10,3
29,5	712	6,0

Ejemplo 6

Estudios de Fórmula (I)

Medida de solubilidad

5 La solubilidad del compuesto de Forma I de Fórmula (I) se midió a 25 °C y 50 °C.

La medida de la solubilidad a 25 °C se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadieron 5 mL de disolvente (ver la Tabla 8) a los viales individuales. El compuesto de Forma I de Fórmula (I) se añadió a los viales para obtener una solución turbia a 25 °C. Se añadieron otros aproximadamente 20 mg del compuesto de Forma I de
 10 Fórmula (I) a la solución turbia. La mezcla se agitó a 25 ± 1 °C durante 48 h, lo que se controló con un controlador de temperatura IKA® ETS-D5 y un control básico de seguridad IKA® RCT. El sobrenadante se filtró utilizando un filtro de jeringa (0,22 µm). La solución saturada se pipeteó en viales de HPLC y se diluyó con MeOH o acetona. Las muestras se analizaron por HPLC y se calculó la solubilidad correspondiente como se
 15 indica en la Tabla 8.

La medida de la solubilidad a 50 °C se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente

procedimiento. Se añadieron 5 mL de disolvente (ver la Tabla 8) a los viales individuales. El compuesto de Forma I de Fórmula (I) se añadió a los viales para obtener una solución turbia a 50 °C. Se añadieron otros 20-25 mg aproximadamente del compuesto de la Forma I de Fórmula (I). La mezcla se agitó a 50 ± 1 °C durante 24 h, lo que se controló con un controlador de temperatura IKA® ETS-D5 y un control básico de seguridad IKA® RCT. El sobrenadante se filtró rápidamente utilizando un filtro de jeringa calentado (0,22 μm) a 50 ± 1 °C. La solución saturada se pipeteó en viales de HPLC y se diluyó con MeOH o acetona. Las muestras se analizaron por HPLC y se calculó la solubilidad correspondiente como se indica en la Tabla 8.

Tabla 8. Solubilidad (mg/mL) del compuesto de la Forma I de Fórmula (I) en varios disolventes

Disolvente	Solubilidad (25 °C)	Solubilidad (50 °C)
MeCN	7,5	30,1
Cloroformo	> 50*	> 50*
Diclorometano	18,5	37,1
Dimetilformamida	> 50*	> 50*
1,4-dioxano	> 50*	> 50*
MeOH	18,7	48,1
2-metoxietanol	> 50*	> 50*
Metil <i>iso</i> -butil cetona	2,5	4,5
Tolueno	0,1	0,5
Acetona	30,1	40,2
<i>n</i> -BuOH	3,9	9,7
<i>terc</i> -butil metil éter	0,2	0,3
DMSO	> 50*	> 50*
EtOH	6,8	15,7
EtOAc	3,8	6,8
Formiato de etilo	11,8	15,2
Heptano	0	0
Acetato de <i>iso</i> -butilo	1,1	1,6
acetato de <i>iso</i> -propilo	1,8	3,0
<i>n</i> -Propanol	4,8	13,1
<i>iso</i> -propanol (IPA)	3,3	9,1
Agua	0,06	0,2

Disolvente	Solubilidad (25 °C)	Solubilidad (50 °C)
Metiletilcetona	15,9	25,3
Tetrahidrofurano (THF)	> 50*	> 50*
2-metil THF	9,6	18,7
2-Me THF/H ₂ O/Heptano (1:1,5 %:1)	0,2	0,6
2-Me THF/H ₂ O/Heptano (1:3 %:1)	0,3	0,4
Agua al 3 % en EtOH	9,8	20,0
Agua al 6 % en EtOH	14,9	36,4

A 25 °C, el compuesto de la Forma I de Fórmula (I) tenía una solubilidad excelente (> 50 mg/mL) en CHCl₃, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, 2-metoxietanol, DMSO y THF. Tenía una solubilidad relativamente buena (15 mg/ml < solubilidad < 50 mg/ml) en diclorometano, MeOH, acetona, metiletilcetona. Era ligeramente soluble (1 mg/mL < solubilidad < 15 mg/mL) en acetonitrilo, metil *iso*-butil cetona, EtOH, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, EtOAc, acetato de *iso*-propilo, acetato de *iso*-butilo, formiato de etilo, 2-metil THF, agua al 3 % en EtOH y agua al 6 % en EtOH. Tenía poca solubilidad (< 1 mg/mL) en tolueno, *terc*-butil metil éter (MTBE), agua, 2-metil THF/H₂O/Heptano (relación de volumen 1:1,5 %:1) y 2-metil THF/H₂O/Heptano (relación de volumen 1:3 %:1). Era completamente insoluble en heptano.

A 50 °C, el compuesto de la Forma I de Fórmula (I) tenía una solubilidad excelente (> 50 mg/mL) en CHCl₃, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, 2-metoxietanol, DMSO y THF. Tenía una solubilidad relativamente buena (15 mg/mL < solubilidad < 50 mg/mL) en acetonitrilo, diclorometano, MeOH, EtOH, acetona, metiletilcetona, formato de etilo, 2-metil THF, 3 % de agua en EtOH y 6 % agua en EtOH. Era ligeramente soluble (1 mg/mL < solubilidad < 15 mg/mL) en metil *iso*-butil cetona, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, EtOAc, acetato de *iso*-propilo y acetato de *iso*-butilo. Tenía poca solubilidad (< 1 mg/mL) en tolueno, *terc*-butil metil éter (MTBE), agua, 2-metil THF/H₂O/Heptano (relación de volumen 1:1,5 %:1) y 2-metil THF/H₂O/Heptano (relación de volumen 1:3 %:1). Era completamente insoluble en heptano.

Equilibrio de fase

Se realizaron estudios de equilibrio de fase para identificar una forma de cristal predominante para la identificación de fase. Con base en su solubilidad en varios sistemas de disolventes (Tabla 8), el compuesto de la Forma I de Fórmula (I) se equilibró en grupos representativos de disolventes a 25 ± 1 °C y 50 ± 1 °C. A los disolventes se añadió el compuesto de la Forma I de Fórmula (I) hasta obtener una solución turbia,

luego se añadieron aproximadamente 20 mg del compuesto de la Forma I de Fórmula (I) a la solución turbia. La mezcla se agitó a 25 ± 1 °C o 50 ± 1 °C durante 48 horas o 24 horas, respectivamente. El sólido se filtró, se secó al vacío y se analizó mediante XRPD.

El material obtenido mostró una Forma I cristalina para el equilibrio de fase a 25 °C y 50 °C en todos los solventes probados. Los resultados se muestran en la Tabla 9 (N/A indica que no se ha probado).

Tabla 9. Forma cristalina para el equilibrio de fase

Disolvente	Forma (25 °C)	Sólida	Forma (50 °C)	Sólida
MeCN	I		I	
Cloroformo	I		N/A	
DCM	I		I	
MeOH	I		I	
MIBK	I		I	
Tolueno	I		I	
Acetona	I		I	
<i>n</i> -BuOH	I		I	
MTBE	I		I	
EtOH	I		I	
EtOAc	I		I	
Formiato de etilo	I		I	
Heptano	I		I	
Acetato de isobutilo	I		I	
IPAc	I		I	
<i>n</i> -Propanol	I		I	
IPA	I		I	
Agua	I		I	
MEK	I		I	
THF	I		N/A	
2-metil THF	I		I	
Me-THF/H ₂ O/Heptano (1:0,015:1)	I		I	
Me-THF/H ₂ O/Heptano (1:0,03:1)	I		I	
H ₂ O al 3 % en EtOH	I		I	
H ₂ O al 6 % en EtOH	I		I	

Estudios de evaporación

Se realizaron estudios de evaporación para identificar la forma cristalina predominante durante la precipitación incontrolada. Se utilizó XRPD para estudiar la morfología de estado sólido de las formas cristalinas de las muestras de evaporación a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ y $50 \pm 1^\circ\text{C}$. Los resultados se muestran en la Tabla 10 (N/A indica que la cantidad de precipitado era demasiado pequeña para ser analizada por XRPD).

Tabla 10. Forma cristalina de la evaporación

Disolvente	Forma Sólida (25 °C)	Forma Sólida (50 °C)
MeCN	II	I+II
Cloroformo	N/A	N/A
DCM	II	I+II
DMF	N/A	N/A
1,4-dioxano	III	N/A
MeOH	I	I
2-metoxi-etanol	N/A	N/A
MIBK	I	I
Tolueno	N/A	N/A
Acetona	I	I
<i>n</i> -BuOH	I	I
MTBE	N/A	N/A
DMSO	N/A	N/A
EtOH	II	I
EtOAc	I	I
Formiato de etilo	I	I
Heptano	N/A	N/A
Acetato de isobutilo	I	I
IPAc	I	I
<i>n</i> -Propanol	I+II	I
IPA	II	I
Agua	N/A	N/A
MEK	I	I
THF	N/A	N/A
2-metil THF	I	I
Me-THF/H ₂ O/Heptano (1:0,015:1)	I	I

Disolvente	Forma Sólida (25 °C)	Forma Sólida (50 °C)
Me-THF/H ₂ O/Heptano (1:0,03:1)	I	I
H ₂ O al 3 % en EtOH	I	I
H ₂ O al 6 % en EtOH	I	I

Los sólidos del compuesto de Fórmula (I) obtenidos después de la evaporación a 25 °C en diclorometano, acetonitrilo, etanol e IPA tenían un patrón de XRPD diferente en comparación con el del material de partida (el compuesto de la Forma I de Fórmula (I)) y se denomina Forma II. Los sólidos obtenidos después de la evaporación a 25 °C en 1,4-dioxano tenían un patrón de XRPD diferente en comparación con los de la Forma I y la Forma II y se denominan Forma III.

Adición de antidisolvente

Se prepararon soluciones saturadas y soluciones casi saturadas del compuesto de la Forma I de Fórmula (I) en los disolventes enumerados en la Tabla 11 a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota un antidisolvente para inducir la precipitación. Como se indica en la Tabla 11, solo se observó la Forma I.

Tabla 11. Precipitación de adición de antidisolvente

Disolvente (mL)	Antisolvente (mL)	Forma sólida
DMF (1,0)	MTBE (10)	I
DMF (1,0)	H ₂ O (10)	I
1,4-dioxano (1,0)	MTBE (10)	I
1,4-dioxano (1,0)	H ₂ O (10)	I
2-metoxi-etanol (1,0)	MTBE (10)	I
2-metoxi-etanol (1,0)	H ₂ O (10)	I
THF (1,0)	MTBE	I
THF (1,0)	H ₂ O (10)	I

Adición inversa

Se prepararon soluciones saturadas y soluciones casi saturadas del compuesto de la Forma I de Fórmula (I) en los disolventes enumerados en la Tabla 12 a 25 °C y se añadieron gota a gota a un volumen mayor de un antidisolvente miscible. Como se muestra en la Tabla 12, en los experimentos de adición inversa, no se identificaron nuevas formas polimórficas.

Tabla 12. Precipitación de adición inversa

Disolvente (mL)	Antisolvente (mL)	Forma sólida
DMF (1,0)	MTBE (8)	I
DMF (1,0)	H ₂ O (8)	I
1,4-dioxano (1,0)	MTBE (8)	I
1,4-dioxano (1,0)	H ₂ O (8)	I
2-metoxi-etanol (1,0)	MTBE (8)	I
2-metoxi-etanol (1,0)	H ₂ O (8)	I
THF (1,0)	MTBE (8)	I
THF (1,0)	H ₂ O(8)	I

Inactivación por frío de la solución saturada

Las soluciones saturadas o casi saturadas del compuesto de Fórmula (I) preparadas a 25 °C se inactivaron por frío a alrededor de -20 a alrededor de -30 °C para inducir la precipitación de formas de mayor energía. Se eligieron disolventes representativos en base a los datos de solubilidad medidos a 25 °C y 50 °C. Como se muestra en la Tabla 13, se observaron sólidos de la Forma III en 1,4-dioxano.

Tabla 13. Formas de cristal del experimento de inactivación por enfriamiento

Disolvente	Forma sólida
DMF	N/A (pegajoso)
1,4-dioxano	III
MeOH	I
2-metoxi-etanol	N/A (pegajoso)
THF	I

10 Cristalización de soluciones saturadas con ciclos de calentamiento y enfriamiento

Este experimento se llevó a cabo para identificar una forma más estable del compuesto de Fórmula (I) que la Forma I. Se prepararon soluciones saturadas del compuesto de Fórmula (I) a 50 °C y se enfriaron en un baño lentamente usando un baño de circulación programado. A la solución transparente se añadieron alrededor de 10 mg del compuesto de la Forma I de Fórmula (I) para proporcionar una suspensión. Luego, la suspensión formada se calentó a 50 °C en 2 horas y después se enfrió hasta 5 °C en 2 horas. Este proceso se repitió durante 3 días y el sólido se filtró para su posterior análisis. Los disolventes utilizados fueron 1,4-dioxano, metanol o THF. Los experimentos solo dieron como resultado la Forma I.

20 Relación de estabilidad

La estabilidad relativa de las tres formas (Formas I-III) del compuesto de Fórmula (I) se estudió y se comparó mediante experimentos de mezcla de equilibrio de fase en tres sistemas de disolventes (3 % de agua [relación en volumen] en EtOH usando 3 volúmenes de disolvente, 3 % de agua en EtOH usando 5 volúmenes de disolventes y 6 % de agua en EtOH usando 5 volúmenes de solvente). Las tres formas de cristal se mezclaron y se suspendieron a 50 °C durante más de 6 horas. Las mezclas de las tres formas se transformaron en la Forma I en los tres disolventes específicos después de seis horas de agitación de la suspensión competitiva.

10 Ejemplo 7

Caracterización de la Forma II

El compuesto de Forma II de la Fórmula (I) se preparó por evaporación a 25 °C en CH₂Cl₂, CH₃CN, EtOH e IPA (ver Ejemplo 6, Tabla 10). La Forma II (obtenida en CH₂Cl₂) se caracterizó por HPLC, RMN de ¹H, XRPD, DSC y TGA. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 22 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 14.

El termograma de DSC se muestra en la Figura 23. Al comparar la DSC de la Forma I y la Forma II, se observó que los sólidos de la Forma II contenían dos picos (Figura 23), con el último pico de inicio (≈ 191,0 °C) y la T_{max} (193,4 °C) similar al pico de inicio y T_{max} de la Forma I (Figura 2). La Forma II cambió a la Forma I durante el proceso de calentamiento (ver Ejemplo 6).

El termograma de TGA se muestra en la Figura 24.

Tabla 14. Datos de XRPD de la Forma III

2-theta (°)	Altura	H %
5,8	29 295	17,9
7,6	42 830	26,1
11,4	29 838	18,2
12,5	163 864	100
14,4	41 540	25,4
16,2	9896	6,0
17,2	21 335	13,0
17,9	47 812	29,2
20,4	12 664	7,7
21,4	13 831	8,4
23,3	2113	1,3
25,3	34 434	21,0

27,1	10 735	6,6
28,0	697	0,4

Ejemplo 8

Caracterización de la Forma III

El compuesto de la Forma III de la Fórmula (I) se preparó por evaporación a 25 °C en 1,4-dioxano (ver Ejemplo 6, Tabla 10) y el experimento de inactivación por enfriamiento en 1,4-dioxano (ver Ejemplo 6, Tabla 13). La Forma III se caracterizó por HPLC, RMN de ¹H, XRPD, DSC y TGA. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 25 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 15.

La RMN de ¹H cuantitativa mostró que el 1,4-dioxano residual en los sólidos (% en peso) era de aproximadamente 4,98 %. El disolvente residual no pudo ser eliminado por métodos de secado convencionales. Esto sugirió que los sólidos obtenidos eran potencialmente un solvato, respaldado por experimentos de TGA (hasta un 5,00 % de pérdida de peso hasta 180 °C; Figura 27). La relación estequiométrica del compuesto de Fórmula (I) y 1,4-dioxano podría ser 4:1. La DSC del sólido (Figura 26) contenía un inicio de pico, último inicio de pico ($\approx 192,6$ °C) y T_{max} (194,3 °C), que son similares al inicio de pico (191,3 °C) y T_{max} (193,3 °C) de Form I (Figura 2). La Forma III cambió a la Forma I durante el proceso de calentamiento (ver Ejemplo 6).

Tabla 15. Datos de XRPD de la Forma III

2-theta (°)	Altura	H %
2,9	13 884	8,7
5,5	73 711	46,1
9,8	88 136	55,1
10,5	41 865	26,2
11,6	20 638	12,9
12,1	35 206	22,0
12,9	20 612	12,8
13,9	24 258	15,2
15,6	357	0,2
16,3	160 045	100
19,1	18 150	11,3
19,8	50 056	31,3
22,0	45 892	28,7
23,4	8600	5,4

24,4	91 482	57,2
25,7	17 399	10,9
27,3	24 388	15,2
28,9	11 277	7,0
30,6	7801	4,9
35,8	1441	0,9
39,5	206	0,1
41,7	8809	5,5

Ejemplo A. Ensayo de actividad enzimática CDK2/ciclina E1 HTRF

Los ensayos de actividad enzimática de CDK2/ciclina E1 utilizan CDK2 humana de longitud completa coexpresada como proteína etiquetada con GST en el extremo N con FLAG-ciclina E1 en un sistema de expresión de baculovirus (número de producto Carna 04-165). Los ensayos se llevaron a cabo en placas blancas de poliestireno de 384 pocillos en un volumen de reacción final de 8 μ L. Se incubó CDK2/ciclina E1 (0,25 nM) con los compuestos de los ejemplos (40 nL diluidos en serie en DMSO) en presencia de ATP (50 μ M o 1 mM) y 50 nM de péptido de proteína de unión a eIF4E marcada con *ULight*TM 1 (THR37/46) (PerkinElmer) en tampón de ensayo (que contiene HEPES 50 mM pH 7,5, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, BSA 0,05 mg/mL y Tween 20 al 0,01 %) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de EDTA y anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1 marcado con europio (PerkinElmer), para una concentración final de 15 mM y 1,5 nM, respectivamente. Las señales HTRF se leyeron después de 1 hora a temperatura ambiente en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Los datos se analizaron con el software IDBS XLFit y GraphPad Prism 5,0 usando una curva de respuesta a la dosis de tres o cuatro parámetros para determinar la IC₅₀ para cada compuesto. Los datos de IC₅₀ medidos para el compuesto de Fórmula (I) a ATP 1 mM en el ensayo del Ejemplo A se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de Fórmula (I)	+

+ se refiere a ≤ 20 nM

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente memoria, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también están destinadas a caer dentro del alcance de las

reivindicaciones adjuntas. Cada una de las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, que se citan en la presente solicitud se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.