

SALES DE UN INHIBIDOR DE FGFR

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a formas de sales del inhibidor de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, lo que incluye métodos para su preparación, donde el compuesto es útil en el tratamiento de enfermedades mediadas por FGFR tales como cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son tirosinas cinasas receptoras que se unen a ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Existen cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que son capaces de unirse a ligandos y están implicadas en la regulación de muchos procesos fisiológicos que incluyen desarrollo tisular, angiogénesis, cicatrización y regulación metabólica. Tras unirse a los ligandos, los receptores experimentan dimerización y fosforilación que llevan a la estimulación de la actividad de la proteína cinasa y el reclutamiento de muchas proteínas de acoplamiento intracelulares. Estas interacciones facilitan la activación de una matriz de vías de señalización intracelulares que incluyen Ras-MAPK, AKT-PI3K y fosfolipasa C, las que son importantes para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular (mencionado en Eswarakumar et ál. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005).

La activación anómala de esta vía, ya sea a través de la sobreexpresión de ligandos FGF o FGFR o la activación de mutaciones en los FGFR, puede llevar al desarrollo, evolución y resistencia tumoral a terapias contra el cáncer convencionales. En lo que respecta al cáncer humano, se han descrito alteraciones genéticas que incluyen amplificación génica, traslocaciones cromosómicas y mutaciones somáticas que llevan a la activación del receptor independiente de ligandos. La secuenciación de ADN a gran escala de miles de muestras de tumores ha revelado que los componentes de la vía de FGFR se encuentran entre los que mutan más frecuentemente en cáncer humano. Muchas de estas mutaciones activadoras son idénticas a las mutaciones de la línea germinal que producen síndromes de displasia esquelética. Los mecanismos que producen señalización dependiente de ligandos anómala en

la enfermedad humana incluyen la sobreexpresión de FGF y cambios en el empalme del FGFR, lo que lleva a receptores con capacidades de unión a ligandos más variadas (analizado en Knights y Cook *Pharmacology & Therapeutics*, 2010; Turner y Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010). Por lo tanto, el desarrollo de los inhibidores que dirigidos a FGFR puede ser útil en el tratamiento clínico de enfermedades que tienen actividad de FGF o FGFR elevada.

Los tipos de cáncer en los que se encuentran implicados FGF/FGFR incluyen, de modo no taxativo: carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, de cuello uterino, colorrectal, de endometrio, gástrico, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de pulmón, de ovario, de próstata); neoplasias hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T del adulto, leucemia mielógena aguda, linfoma no hodgkiniano, neoplasias mieloproliferativas y macroglobulinemia de Waldenstrom) y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma). Además de cumplir una función en las neoplasias oncogénicas, la activación de FGFR también está involucrada en trastornos esqueléticos y de condrocitos que incluyen, de modo no taxativo, los síndromes de acondroplasia y craneosinostosis. Específicamente, se ha involucrado al eje de señalización de FGFR4-FGF19 en la patogénesis de múltiples cánceres que incluyen carcinoma hepatocelular (Heinzle et ál., *Cur. Pharm. Des.* 2014; 20:2881). Se demostró que la expresión ectópica de FGF19 en ratones transgénicos conduce a la formación tumoral en el hígado y se descubrió que un anticuerpo de neutralización de FGF19 inhibe el crecimiento tumoral en ratones. Además, se observó sobreexpresión de FGFR4 en múltiples tipos de tumores que incluyen carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, de mama, pancreático, de próstata, de pulmón y de tiroides. Además, se ha informado sobre mutaciones de activación en FGFR4 en rabdomiosarcoma (Taylor et ál. *JCI* 2009,119:3395).

En la actualidad, se están desarrollando inhibidores de FGFR para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se informa sobre la molécula 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y otros inhibidores de moléculas pequeñas de FGFR, por ejemplo, en las publicaciones estadounidenses n.º 2012/0165305, 2014/0045814, 2013-0338134, 2014/0171405, 2014/0315902, 2016/0115164, 2016/0244448, 2016/0244449 y 2016/0244450. Por consiguiente, son necesarias nuevas sales de moléculas inhibidoras de FGFR para preparar

formas de dosificación y formulaciones farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas relacionadas, por ejemplo, a facilitar la producción de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de alta calidad.

5 COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a sales de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido *D*-(-)-tartárico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido *L*-(+)-tartárico 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido salicílico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido clorhídrico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido bromhídrico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido fumárico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido fosfórico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido bencenosulfónico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido etanosulfónico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido maleico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a la sal de ácido adípico de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

La presente invención también hace referencia a formas cristalinas de las sales descritas en la presente.

La presente invención también hace referencia a composición farmacéuticas que comprenden una sal o forma cristalina descrita en la presente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también hace referencia a métodos terapéuticos para emplear las sales y las formas cristalinas descritas en la presente. La presente descripción también proporciona usos de las sales y formas cristalinas descritas en la presente en la elaboración de un medicamento para uso en terapia. La presente descripción también proporciona las sales y formas cristalinas descritas en la presente para uso en terapia.

La presente invención también hace referencia a procesos para preparar las sales y las formas cristalinas descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra ¹H RMN de la sal de ácido D-(-)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 2 muestra el patrón de XRPD, de la sal de ácido D-(-)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 3 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido D-(-)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 4 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido D-(-)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 5 muestra ¹H RMN de la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 6 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido L-(+)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 7 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1.

La Figura 8 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1.

5 La Figura 9 muestra ¹H RMN de la sal de ácido salicílico del Compuesto 1.

La Figura 10 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido salicílico del Compuesto 1.

La Figura 11 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido salicílico del Compuesto 1.

La Figura 12 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido salicílico del Compuesto 1.

La Figura 13 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1.

10 La Figura 14 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1.

La Figura 15 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1.

La Figura 16 muestra ¹H RMN de la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1.

15 La Figura 17 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1.

La Figura 18 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1.

La Figura 19 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1.

20 La Figura 20 muestra ¹H RMN de la sal de ácido fumárico del Compuesto 1.

La Figura 21 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido fumárico del Compuesto 1.

La Figura 22 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido fumárico del Compuesto 1.

La Figura 23 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido fumárico del Compuesto 1.

La Figura 24 muestra ¹H RMN de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

25 La Figura 25 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

La Figura 26 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

La Figura 27 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1.

La Figura 28 muestra ¹H RMN de la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1.

30 La Figura 29 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1.

La Figura 30 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido bencenosulfónico del

Compuesto 1.

La Figura 31 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1.

La Figura 32 muestra ^1H RMN de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1.

5 La Figura 33 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1.

La Figura 34 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1.

10 La Figura 35 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1.

La Figura 36 muestra ^1H RMN de la sal de ácido maleico del Compuesto 1.

La Figura 37 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido maleico del Compuesto 1.

La Figura 38 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido maleico del Compuesto 1.

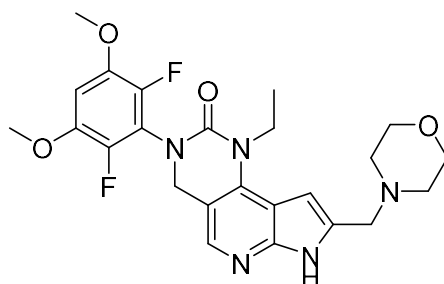
La Figura 39 muestra el termograma de TGA de la sal de ácido maleico del Compuesto 1.

15 La Figura 40 muestra el patrón de XRPD de la sal de ácido adípico del Compuesto 1.

La Figura 41 muestra el termograma de DSC de la sal de ácido adípico del Compuesto 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 La presente invención hace referencia, entre otras cosas, a sales de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Compuesto 1), cuya estructura se muestra a continuación.



Compuesto 1

25 El Compuesto 1 se describe en la patente estadounidense n.º 9 611 267, cuya totalidad se incorpora a la presente mediante esta referencia. También se proporcionan en la presente hidratos y solvatos de sales del Compuesto 1.

El Compuesto 1 y sus sales se pueden aislar como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) descritas en la presente tienen muchas ventajas, por ejemplo, tienen propiedades deseables, tales como la facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad en almacenamiento y facilidad de purificación. Asimismo, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad.

En algunas modalidades, la sal del Compuesto 1 es una sal ácida del Compuesto 1. En algunas modalidades, el ácido se selecciona de ácido *L*-(+)-tartárico, ácido *D*-(+)-tartárico, ácido sialicílico, ácido fumárico, ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido tartárico del Compuesto 1, tal como forma de sal de ácido *D*-(-)-tartárico o forma de sal de ácido *D*-tartárico. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido *D*-tartárico del Compuesto 1 como «sal de ácido *D*-tartárico del Compuesto 1», «forma de sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1», «ácido *D*-tartárico del Compuesto 1» o «*D*-tartrato del Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es *D*-tartrato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido tartárico del Compuesto 1, tal como forma de sal de ácido *L*-(+)-tartárico o forma de sal de ácido *L*-tartárico. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido *L*-tartárico del Compuesto 1 como «sal de ácido *L*-tartárico del Compuesto 1», «forma de sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1», «ácido *L*-tartárico del Compuesto 1» o «*L*-tartrato del Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es *L*-tartrato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido sialicílico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido sialicílico del Compuesto 1 como «sal de ácido sialicílico del Compuesto 1», «ácido sialicílico del Compuesto 1» o «sialicilato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es salicilato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido clorhídrico del

Compuesto 1, tal como una forma de sal de ácido clorhídrico. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 como «sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1», «ácido clorhídrico del Compuesto 1» o «clorhidrato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es clorhidrato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 como «sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1», «ácido bromhídrico del Compuesto 1» o «bromhidrato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es bromhidrato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido fumárico (trans-butanodioico) del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido fumárico del Compuesto 1 como «sal de ácido fumárico del Compuesto 1», «ácido fumárico del Compuesto 1» o «fumarato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es fumarato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido fosfórico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 como «sal de ácido fosfórico del Compuesto 1», «ácido fosfórico del Compuesto 1» o «fosfato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es fosfato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 como «sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1», «ácido bencenosulfónico del Compuesto 1» o «besilato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es besilato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido etanosulfónico del

Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido etanosulfónico el Compuesto 1 como «sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1», «ácido etanosulfónico del Compuesto 1» o «esilato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es esilato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido maleico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido maleico el Compuesto 1 como «sal de ácido maleico del Compuesto 1», «ácido maleico del Compuesto 1» o «maleato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es maleato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

En algunas modalidades, la sal de la invención es una sal de ácido adípico del Compuesto 1. En la presente, se hace referencia a la forma de sal de ácido adípico el Compuesto 1 como «sal de ácido adípico del Compuesto 1», «ácido adípico del Compuesto 1» o «adipato de Compuesto 1». Un nombre alternativo para la sal es adipato de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

Las sales de la invención se pueden aislar como una o más formas sólidas. Tal como se utiliza en la presente, la expresión «forma sólida» hace referencia a una sal de la invención ya sea en un estado amorfo o un estado cristalino («forma cristalina» o «sólido cristalino» o «forma sólida cristalina»), de manera que una sal de la invención en un estado cristalino puede incluir opcionalmente solvente o agua en la retícula cristalina, por ejemplo, para formar una forma cristalina solvatada o hidratada. En algunas modalidades, la sal de la presente invención se encuentra en un estado cristalino tal como se describe en la presente. Tal como se usa en la presente, el término «hidratado» pretende hacer referencia a una forma cristalina que incluye una o más moléculas de agua en la retícula cristalina. Los ejemplos de formas cristalinas «hidratadas» incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y similares. En el significado del término también se incluyen otras formas hidratadas, tal como hidratos de canales y similares.

En algunas modalidades, es posible preparar las sales de la invención mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido. Por ejemplo, el

Compuesto 1 de base libre se puede combinar con el ácido deseado en un solvente o en una fusión. De manera alternativa, una sal de adición de ácido del Compuesto 1 se puede convertir en una sal de adición de ácido diferente mediante intercambio aniónico. Las sales de la invención que se preparan en un sistema de solventes se pueden aislar mediante precipitación del solvente. Es posible inducir la precipitación y/o cristalización, por ejemplo, mediante evaporación, reducción de temperatura, adición de antisolvente o combinación de estas.

En algunas modalidades, las sales de la invención son cristalinas, lo que incluye formas cristalinas anhidras, hidratadas, no solvatadas o solvatadas. Ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y similares. En algunas modalidades, las sales cristalinas son anhidras y no solvatadas. «Anhidra» significa que la sal cristalina no contiene agua unida en la estructura de retícula cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

En algunas modalidades, las sales de la invención se encuentran sustancialmente aisladas. «Sustancialmente aislada» significa que la sal está al menos parcial o sustancialmente separada del entorno en el cual se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida con la sal de la invención. 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 la sal.

Las sales de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos presentes en las sales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Se observó que las formas de sales de la invención son muy cristalinas, una propiedad deseable que puede facilitar, por ejemplo, la purificación del fármaco, tal como mediante cristalización y recristalización, según sea necesario. Además, una forma cristalina tiende a ser más estable y puede ser más fácil de moler o micronizar cuando se formula un fármaco. Las sales cristalinas también tienden a tener excelentes propiedades con respecto a solubilidad y pueden ser más adecuadas para fabricación reproducible en una relación ácido/base clara, lo cual facilita la preparación de formulaciones líquidas para aplicación oral,

así como para aplicaciones intravenosas.

Tal como se usan en la presente, «cristalino» o «forma cristalina» hacen referencia a una forma sólida cristalina de un compuesto químico que incluye, de modo no taxativo, una forma cristalina con un único componente o con múltiples componentes, por ejemplo, que incluyen solvatos, hidratos, clatratos y cocristales. Tal como se usa en la presente, se pretende que la expresión «forma cristalina» haga referencia a una determinada configuración reticulada de una sustancia cristalina. Comúnmente, distintas formas cristalinas de la misma sustancia tienen distintas estructuras cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a distintas propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, distintas configuraciones de red tienen distinto contenido de agua o solvente. Es posible identificar las diferentes retículas cristalinas mediante métodos de caracterización de estado sólido tales como difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), ensayos gravimétricos de adsorción de vapor dinámica (DVS), RMN de estado sólido y similares ayudan a identificar adicionalmente la forma cristalina, así como a determinar la estabilidad y el contenido de solvente/agua.

Las formas cristalinas de una sustancia incluyen tanto formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas) como no solvatadas (por ejemplo, anhidras). Una forma hidratada es una forma hidratada que incluye agua en la retícula cristalina. Las formas hidratadas pueden ser hidratos estequiométricos, donde el agua se encuentra presente en la retícula en una relación agua/molécula determinada tal como para hemihidratos, monohidratos, dihidratos, etc. Las formas hidratadas también pueden ser no estequiométricas, donde el contenido de agua es variable y depende de condiciones externas tales como la humedad.

Tal como se usa en la presente, «sustancialmente cristalino» significa que una mayoría del peso de una muestra o preparación de una sal (o hidrato o solvato de esta) de la invención se encuentra en forma cristalina y el resto de la muestra se encuentra en forma no cristalina (por ejemplo, forma amorfa) del mismo compuesto. En algunas modalidades, una muestra sustancialmente cristalina tiene al menos alrededor de 95 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 5 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), preferentemente, al menos alrededor de 96 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 4 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), más preferentemente, al menos alrededor de 97 % de cristalinidad (por

ejemplo, alrededor de 3 % de la forma no cristalina del mismo compuesto). incluso más preferentemente, al menos alrededor de 98 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 2 % de la forma no cristalina del mismo compuesto), incluso más preferentemente, al menos alrededor de 99 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 1 % de la forma no cristalina del mismo compuesto) y más preferentemente, alrededor de 100 % de cristalinidad (por ejemplo, alrededor de 0 % de la forma no cristalina del mismo compuesto). En algunas modalidades, «totalmente cristalino» significa al menos alrededor de 99 % o alrededor de 100 % de cristalinidad.

Las formas cristalinas se caracterizan más comúnmente mediante XRPD. Usualmente, se considera que un patrón de XRPD de los reflejos (picos) representa una huella de una forma cristalina particular. Es sabido que las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar ampliamente, entre otras cosas, de acuerdo con la técnica de preparación de la muestra, la distribución de tamaño de los cristales, los filtros, el procedimiento de fijación de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, se pueden observar picos nuevos o pueden desaparecer picos existentes conforme al tipo de instrumento o las configuraciones (por ejemplo, si se utiliza un filtro de Ni o no). Tal como se usan en la presente, «pico» hace referencia a un reflejo con una altura/intensidad relativa de al menos alrededor del 4 % del pico de altura/intensidad máximo. Asimismo, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar los valores de 2 theta. Por lo tanto, los picos, tales como los informados en la presente, pueden variar en más o menos alrededor de 0,2° (2 theta), y el término «sustancialmente», tal como se utiliza en el contexto de XRPD en la presente, pretende abarcar las variaciones mencionadas anteriormente.

En la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC, TGA u otros experimentos térmicos pueden variar alrededor de ± 3 °C de acuerdo con el instrumento, configuraciones particulares, preparación de la muestra, etc. Por ejemplo, en el caso de DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y el instrumento particular empleado. Por lo tanto, los valores informados en la presente relacionados con termogramas de DSC pueden variar, tal como se indicó anteriormente, ± 3 °C. Por consiguiente, se entiende que una forma cristalina que se informa en la presente que tiene un termograma de DSC «sustancialmente» tal como el que se muestra en cualquiera de las figuras se adapta a dicha

variación.

Las sales y compuestos descritos en la presente pueden incluir todos los isótopos de átomos presentes en su interior. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los compuestos y las sales de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos presentes en los compuestos finales o intermedios. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención se pueden reemplazar o sustituir con isótopos de los átomos en cantidades naturales o no naturales. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente descripción se pueden reemplazar o sustituir con deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de deuterio. Se conocen en la técnica métodos de síntesis para incluir isótopos en compuestos orgánicos.

Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario de forma específica, cuando se utiliza con relación a un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular (por ejemplo, una temperatura o intervalo de temperaturas específicos, tal como al describir una transición vítrea, deshidratación o fusión; un cambio de masa, tal como un cambio de masa en función de temperatura o humedad; un contenido de solvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o porcentaje; o una posición pico, tal como en un análisis, por ejemplo, mediante RMN ^{13}C , DSC, TGA y XRPD, la expresión «alrededor de» indica que el valor o intervalo de valores se puede desviar en una medida que un experto en la técnica considera razonable sin dejar de describir la forma sólida particular. Específicamente, cuando se usa en este contexto, «alrededor de» indica que el valor numérico o intervalo de valores puede variar 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % del valor o intervalo de valores indicado sin dejar de describir la forma sólida particular. Cuando se usa con referencia a un valor de 2 theta grados, la expresión «alrededor de» hace referencia a $\pm 0,2$ 2-theta grados.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en la presente para hacer

referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, en forma proporcional a una relación riesgo/beneficio razonable.

Tal como se usa en la presente, la expresión «punto de fusión» hace referencia a un evento endotérmico observado, por ejemplo, en un experimento de DSC. Un evento endotérmico es un proceso o reacción en el cual una muestra absorbe energía de su entorno en la forma, por ejemplo, de calor, tal como en un experimento de DSC. Un evento exotérmico es un proceso o reacción en el cual la muestra libera energía. Es posible detectar el proceso de absorción y liberación de calor mediante DSC. En algunas modalidades, la expresión «punto de fusión» se usa para describir el evento endotérmico principal revelado en un termograma de DSC particular.

Tal como se usa en la presente, se entiende la expresión «temperatura ambiente» tal como se usa en la técnica y hace referencia, en general, a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es alrededor de la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C.

Tal como se usa en la presente, la expresión «temperatura elevada» se entiende en la técnica y hace referencia, en general, a una temperatura, por ejemplo, una temperatura ambiente, mayor que la temperatura ambiente, por ejemplo, mayor de 30 °C.

Sales de ácido D-(-)-tartárico

La sal de ácido D-(-)-tartárico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido D-(-)-tartárico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido D-(-)-tartárico (por ejemplo, alrededor de 1,0 equivalentes molares o más) en un solvente de cristalización y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido D-(-)-tartárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido D-(-)-tartárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1

se combina con alrededor de 1,1 equivalentes molares de ácido *D*-(-)-tartárico.

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

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es una mezcla 1:1 v/v de metanol y diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de al menos alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. Por ejemplo, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C, alrededor de 55 °C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 48 horas, pero son posibles períodos más largos y más cortos de acuerdo con la selección de temperatura y solvente de cristalización.

En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización de la sal de ácido *D*-(-)-tartárico se lleva a cabo mediante la filtración de la sal de la solución.

Es posible identificar formas de sal de ácido *D*-(-)-tartárico cristalinas del Compuesto 1 por sus firmas únicas con respecto, por ejemplo, a difracción en polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico cristalina se puede caracterizar por

el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 2.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8 y alrededor de 16,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8 y alrededor de 16,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8 y alrededor de 16,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8, alrededor de 16,4, alrededor de 18,9, alrededor de 21,3, alrededor de 22,1, alrededor de 22,8, alrededor de 25,0, alrededor de 25,8, alrededor de 26,6 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8, alrededor de 16,4, alrededor de 18,9, alrededor de 21,3, alrededor de 22,1, alrededor de 22,8, alrededor de 25,0, alrededor de 25,8, alrededor de 26,6 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8, alrededor de 16,4, alrededor de 18,9, alrededor de 21,3, alrededor de 22,1, alrededor de 22,8, alrededor de 25,0, alrededor de 25,8, alrededor de 26,6 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 3. En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 4.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,4, alrededor de 10,5, alrededor de 12,9, alrededor de 13,6, alrededor de 14,8 y alrededor de 16,4; y presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido *D*-(-)-tartárico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido L-(+)-tartárico

La sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido *L*-(+)-tartárico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido *L*-(+)-tartárico (por ejemplo, alrededor de 1,0 equivalentes molares o más) en un solvente de cristalización y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido *L*-(+)-tartárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido *L*-(+)-tartárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,1 equivalentes molares de ácido *L*-(+)-tartárico.

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

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es una mezcla 1:1 v/v de metanol y diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de al menos alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C, alrededor de 55 °C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 48 horas, pero son posibles períodos más largos y más cortos de acuerdo con la selección de temperatura y solvente de cristalización.

En algunas modalidades, la precipitación y/o cristalización de la sal de ácido *L*-(+)-tartárico se lleva a cabo mediante la filtración de la sal de la solución.

Es posible identificar formas de sal de ácido *L*-(+)-tartárico cristalinas del Compuesto 1 por sus firmas únicas con respecto, por ejemplo, a difracción en polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 6.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de alrededor de 3,8, alrededor de 8,5, alrededor de 9,1, alrededor de 10,3 y alrededor de 12,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 8,5, alrededor de 9,1, alrededor de 10,3 y alrededor de 12,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 8,5, alrededor de 9,1, alrededor de 10,3 y alrededor de 12,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,8, alrededor de 4,5,

alrededor de 8,5, alrededor de 9,1, alrededor de 10,3, alrededor de 12,0, alrededor de 12,3, alrededor de 14,3, alrededor de 15,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,8, alrededor de 20,2, alrededor de 21,3 y alrededor de 22,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos dos
5 picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 4,5, alrededor de 8,5, alrededor de 9,1, alrededor de 10,3, alrededor de 12,0, alrededor de 12,3, alrededor de 14,3, alrededor de 15,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,8, alrededor de 20,2, alrededor de 21,3 y alrededor de 22,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos
10 tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 4,5, alrededor de 8,5, alrededor de 9,1, alrededor de 10,3, alrededor de 12,0, alrededor de 12,3, alrededor de 14,3, alrededor de 15,7, alrededor de 18,2, alrededor de 18,8, alrededor de 20,2, alrededor de 21,3 y alrededor de 22,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico presenta un termograma de DSC
15 con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 90 °C, alrededor de 211 °C y alrededor de 266 °C. En algunas modalidades, el pico endotérmico se encuentra a una temperatura de alrededor de 90 °C. En algunas modalidades, el pico endotérmico se encuentra a una temperatura de alrededor de 211 °C. En algunas modalidades, el pico endotérmico se encuentra a una temperatura de alrededor de 266 °C. En algunas
20 modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 7. En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 8.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 tiene al menos un
pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,8, alrededor de 8,5,
25 alrededor de 9,1, alrededor de 10,3 y alrededor 12,0; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 90 °C, alrededor de 211 °C y alrededor de 266 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido *L*-(+)-tartárico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas
30 modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sal de ácido salicílico

La sal de ácido salicílico del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido salicílico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido salicílico (por ejemplo, alrededor de 1,0 equivalentes molares o más) en un solvente de cristalización y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido salicílico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido salicílico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido salicílico. En algunas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,3 equivalentes molares de ácido salicílico.

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

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de al menos alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C, alrededor de 55 °C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura

que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 48 horas, pero son posibles períodos más largos y más cortos de acuerdo con la selección de temperatura y solvente de cristalización.

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

Es posible identificar formas de sal de ácido salicílico cristalinas del Compuesto 1 por sus firmas únicas con respecto, por ejemplo, a difracción en polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

10 En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 10.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4 y alrededor de 13,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4 y alrededor de 13,9 2-theta grados.

20 En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4 y alrededor de 13,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4, alrededor de 13,9, alrededor de 15,1, alrededor de 18,2, alrededor de 20,1, alrededor de 21,7, alrededor de 22,6, alrededor de 23,2, alrededor de 24,3, alrededor de 24,8, alrededor de 27,0 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4, alrededor de 13,9, alrededor de 15,1, alrededor de 18,2, 30 alrededor de 20,1, alrededor de 21,7, alrededor de 22,6, alrededor de 23,2, alrededor de 24,3, alrededor de 24,8, alrededor de 27,0 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4, alrededor de 13,9, alrededor de 15,1, alrededor de 18,2, alrededor de 20,1, alrededor de 21,7, alrededor de 22,6, alrededor de 23,2, alrededor de 24,3, alrededor de 24,8, alrededor de 27,0 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 212 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 11. En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 12.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 10,4, alrededor de 11,8, alrededor de 12,1, alrededor de 13,4 y alrededor de 13,9 2-theta grados; y la sal de ácido salicílico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 212 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido salicílico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido clorhídrico

La sal de ácido clorhídrico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido clorhídrico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido clorhídrico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido clorhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,25 equivalentes de ácido clorhídrico.

El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el

solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de al menos alrededor de 50°C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C, alrededor de 55° C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 48 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido clorhídrico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

Las formas de sal de ácido clorhídrico cristalina de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un

pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6 y alrededor de 16,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6 y alrededor de 16,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6 y alrededor de 16,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 4,2, alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6, alrededor de 16,1, alrededor de 17,2, alrededor de 21,6, alrededor de 22,2, alrededor de 23,4, alrededor de 24,7, alrededor de 26,5 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,2, alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6, alrededor de 16,1, alrededor de 17,2, alrededor de 21,6, alrededor de 22,2, alrededor de 23,4, alrededor de 24,7, alrededor de 26,5 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,2, alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6, alrededor de 16,1, alrededor de 17,2, alrededor de 21,6, alrededor de 22,2, alrededor de 23,4, alrededor de 24,7, alrededor de 26,5 y alrededor de 27,4 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 120 °C, alrededor de 189 °C y alrededor de 274 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 120 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 189 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 274 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico tiene

un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 14. En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 15.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres
5 picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 9,2, alrededor de 12,9, alrededor de 15,6 y alrededor de 16,1; y la sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 120 °C, alrededor de 189 °C y alrededor de 274 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido clorhídrico del Compuesto 1 es sustancialmente
10 cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido bromhídrico

La sal de ácido bromhídrico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método
15 adecuado para la preparación de sales de adición de ácido bromhídrico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido bromhídrico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido bromhídrico. En
20 determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido bromhídrico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido bromhídrico.

El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el
25 solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter,
30 ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas

modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a
5 alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C, alrededor de 50 °C, alrededor de 55° C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

10 En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 24 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

15 La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido bromhídrico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

Las formas de sal de ácido bromhídrico cristalina del compuesto de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y
20 RMN de estado sólido.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un
25 pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,3, alrededor de 9,3, alrededor de 13,9, alrededor de 14,5 y alrededor de 16,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,3, alrededor de 9,3, alrededor de 13,9, alrededor de 14,5 y alrededor de 16,1 2-theta grados.

30 En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 7,3, alrededor de 9,3,

alrededor de 13,9, alrededor de 14,5 y alrededor de 16,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,8, alrededor de 7,3, alrededor de 9,3, alrededor de 13,9, alrededor de 14,5, alrededor de 16,1, alrededor de 21,5, alrededor de 23,3, alrededor de 23,8, alrededor de 25,3 y alrededor de 28,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 7,3, alrededor de 9,3, alrededor de 13,9, alrededor de 14,5, alrededor de 16,1, alrededor de 21,5, alrededor de 23,3, alrededor de 23,8, alrededor de 25,3 y alrededor de 28,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,8, alrededor de 7,3, alrededor de 9,3, alrededor de 13,9, alrededor de 14,5, alrededor de 16,1, alrededor de 21,5, alrededor de 23,3, alrededor de 23,8, alrededor de 25,3 y alrededor de 28,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 84 °C y alrededor de 235 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 84 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 235 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 18. En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 19.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 7,3, alrededor de 9,3, alrededor de 13,9, alrededor de 14,5 y alrededor de 16,1; y la sal de ácido bromhídrico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 84 °C y alrededor de 235 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido bromhídrico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido fumárico

La sal de ácido fumárico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido fumárico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido fumárico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq. molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido fumárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido fumárico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido fumárico.

El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

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

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 24 horas, pero son posibles

períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido fumárico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

5 Las formas de sal de ácido fumárico cristalina de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

10 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8 y alrededor de 12,7 2-theta grados.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8 y alrededor de 12,7 2-theta grados.

20 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8 y alrededor de 12,7 2-theta grados.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8, alrededor de 12,7, alrededor de 16,5, alrededor de 18,8, alrededor de 21,2, alrededor de 21,8, alrededor de 22,6, alrededor de 23,5, alrededor de 25,1, alrededor de 25,5 y alrededor de 25,9 2-theta grados.

30 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8, alrededor de 12,7, alrededor de 16,5, alrededor de 18,8, alrededor de 21,2, alrededor de 21,8, alrededor de 22,6, alrededor de 23,5, alrededor de 25,1, alrededor de 25,5 y alrededor de 25,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos tres

picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8, alrededor de 12,7, alrededor de 16,5, alrededor de 18,8, alrededor de 21,2, alrededor de 21,8, alrededor de 22,6, alrededor de 23,5, alrededor de 25,1, alrededor de 25,5 y alrededor de 25,9 2-theta grados.

5 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 214 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 22. En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 23.

10 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,3, alrededor de 7,1, alrededor de 7,8 y alrededor de 12,7; y la sal de ácido fumárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 214 °C.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido fumárico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido fosfórico

20 La sal de ácido fosfórico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido fosfórico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido fosfórico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido fosfórico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido fosfórico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido fosfórico.

30 El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol

(alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

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

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 24 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido fosfórico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

Las formas de sal de ácido fosfórico cristalina del compuesto de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4 y alrededor de 12,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos dos

picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4 y alrededor de 12,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4 y alrededor de 12,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 12,6, alrededor de 14,3, alrededor de 16,9, alrededor de 19,7, alrededor de 20,8, alrededor de 23,2, alrededor de 25,1, alrededor de 27,2, alrededor de 28,6 y alrededor de 30,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 12,6, alrededor de 14,3, alrededor de 16,9, alrededor de 19,7, alrededor de 20,8, alrededor de 23,2, alrededor de 25,1, alrededor de 27,2, alrededor de 28,6 y alrededor de 30,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de 10,4, alrededor de 12,6, alrededor de 14,3, alrededor de 16,9, alrededor de 19,7, alrededor de 20,8, alrededor de 23,2, alrededor de 25,1, alrededor de 27,2, alrededor de 28,6 y alrededor de 30,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 215 °C y alrededor de 221 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 215 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 221 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 26. En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 27.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,9, alrededor de 7,7, alrededor de

10,4 y alrededor de 12,6; y la sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 215 °C y alrededor de 221 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido fosfórico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido bencenosulfónico

La sal de ácido bencenosulfónico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido bencenosulfónico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido bencenosulfónico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido bencenosulfónico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido bencenosulfónico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido bencenosulfónico.

El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a

alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C, alrededor de 50 °C, alrededor de 55° C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

5 En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 24 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

10 La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido bencenosulfónico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

Las formas de sal de ácido bencenosulfónico cristalina de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN
15 de estado sólido.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos
20 un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7, alrededor de 7,4, alrededor 9,8, alrededor de 11,0 y alrededor de 13,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7, alrededor de 7,4, alrededor de 9,8, alrededor de 11,0 y alrededor de 13,0 2-theta grados.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7, alrededor de 7,4, alrededor de 9,8, alrededor de 11,0 y alrededor de 13,0 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7,
30 alrededor de 7,4, alrededor de 9,8, alrededor de 11,0, alrededor de 13,0, alrededor de 13,4, alrededor de 15,1, alrededor de 16,0, alrededor de 16,9, alrededor de 19,4, alrededor de 20,6,

alrededor de 21,0, alrededor de 22,3, alrededor de 23,6, alrededor de 25,6, alrededor de 26,1 y alrededor de 30,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7, alrededor de 7,4, alrededor de 9,8, alrededor de 11,0, alrededor de 13,0, alrededor de 13,4, alrededor de 15,1, alrededor de 16,0, alrededor de 16,9, alrededor de 19,4, alrededor de 20,6, alrededor de 21,0, alrededor de 22,3, alrededor de 23,6, alrededor de 25,6, alrededor de 26,1 y alrededor de 30,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7, alrededor de 7,4, alrededor de 9,8, alrededor de 11,0, alrededor de 13,0, alrededor de 13,4, alrededor de 15,1, alrededor de 16,0, alrededor de 16,9, alrededor de 19,4, alrededor de 20,6, alrededor de 21,0, alrededor de 22,3, alrededor de 23,6, alrededor de 25,6, alrededor de 26,1 y alrededor de 30,1 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 105 °C, alrededor de 190 °C, alrededor de 222 °C y alrededor de 241 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 105 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 190 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 222 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 241 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 30. En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 31.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 3,8, alrededor de 6,7, alrededor de 7,4, alrededor de 9,8, alrededor de 11,0 y alrededor de 13,0; y la sal de ácido

bencenosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 105 °C, alrededor de 190 °C, alrededor de 222 °C y alrededor de 241 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido bencenosulfónico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido etanosulfónico

La sal de ácido etanosulfónico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido etanosulfónico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido etanosulfónico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq molar o más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido etanosulfónico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido etanosulfónico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido etanosulfónico.

El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene isopropanol.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización es una mezcla de metanol e isopropanol.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura de

alrededor de 50 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 80 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C a alrededor de 55 °C. En algunas modalidades, se usa una temperatura de alrededor de 45 °C, alrededor de 50 °C, alrededor de 55° C, alrededor de 60 °C, alrededor de 65 °C, alrededor de 70 °C, alrededor de 75 °C o alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 24 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido etanosulfónico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

Las formas de sal de ácido etanosulfónico cristalina de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 33.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3, alrededor de 9,0, alrededor de 14,7 y alrededor de 15,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3, alrededor de 9,0, alrededor de 14,7 y alrededor de 15,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3, alrededor de 9,0, alrededor de 14,7 y alrededor de 15,9 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3,

alrededor de 9,0, alrededor de 14,7, alrededor de 15,9, alrededor de 18,0, alrededor de 18,9, alrededor de 19,4, alrededor de 21,4, alrededor de 22,1, alrededor de 25,3, alrededor de 27,7 y alrededor de 31,6 2-theta grados.

5 En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3, alrededor de 9,0, alrededor de 14,7, alrededor de 15,9, alrededor de 18,0, alrededor de 18,9, alrededor de 19,4, alrededor de 21,4, alrededor de 22,1, alrededor de 25,3, alrededor de 27,7 y alrededor de 31,6 2-theta grados.

10 En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3, alrededor de 9,0, alrededor de 14,7, alrededor de 15,9, alrededor de 18,0, alrededor de 18,9, alrededor de 19,4, alrededor de 21,4, alrededor de 22,1, alrededor de 25,3, alrededor de 27,7 y alrededor de 31,6 2-theta grados.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 227 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 34. En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 35.

20 En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 4,5, alrededor de 7,3, alrededor de 9,0, alrededor de 14,7 y alrededor de 15,9; y la sal de ácido etanosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 227 °C.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido etanosulfónico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sales de ácido maleico

30 La sal de ácido maleico de Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido maleico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido maleico (por ejemplo, alrededor de 1,0 eq molar o

más) en un solvente de cristalización y la sal resultante se puede aislar mediante filtración de la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido maleico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido maleico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1,2 equivalentes molares de ácido maleico.

El solvente de cristalización puede contener cualquier solvente o mezcla de solventes capaces de, al menos parcialmente, disolver el Compuesto 1. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un alcohol. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetano, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, isopropanol (alcohol isopropílico, 2-propanol), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-pentanol, 2-pentanol o 3-pentanol, alcohol neopentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene diclorometano, metanol, etanol, 1-propanol o isopropanol. En algunas modalidades, el solvente de cristalización contiene un diclorometano.

En algunas modalidades, el solvente de cristalización es metanol.

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

En algunas modalidades, el solvente de cristalización se calienta hasta una temperatura que puede inducir la cristalización a una velocidad práctica. En algunas modalidades, la cristalización se completa en alrededor de 12 a alrededor de 24 horas, pero son posibles períodos más extensos o más cortos según la elección de solvente de cristalización y temperatura.

La precipitación y/o cristalización de la sal de ácido maleico, en algunas modalidades, se lleva a cabo al filtrar la sal de la solución.

Las formas de sal de ácido maleico cristalina de Compuesto 1 se pueden identificar con sus características únicas con respecto, por ejemplo, a la difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido.

5 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico cristalina se puede caracterizar por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la Figura 37.

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 13,1 y alrededor de 13,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 13,1 y alrededor de 13,5 2-theta grados.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 13,1 y alrededor de 13,5 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 12,7, alrededor de 13,1, alrededor de 13,5, alrededor de 14,6, alrededor de 15,3, alrededor de 19,7, alrededor de 21,2, alrededor de 25,7, alrededor de 26,4 y alrededor de 26,8 2-theta grados.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 12,7, alrededor de 13,1, alrededor de 13,5, alrededor de 14,6, alrededor de 15,3, alrededor de 19,7, alrededor de 21,2, alrededor de 25,7, alrededor de 26,4 y alrededor de 26,8 2-theta grados.

30 En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 12,7, alrededor de 13,1, alrededor de 13,5, alrededor de 14,6, alrededor de 15,3, alrededor de 19,7, alrededor de 21,2, alrededor de 25,7, alrededor de 26,4 y alrededor de 26,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 205 °C y alrededor de 280 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 205 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a una temperatura de alrededor de 280 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 38. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico tiene un termograma de TGA sustancialmente como se ilustra en la Figura 39. En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,6, alrededor de 8,4, alrededor de 8,9, alrededor de 13,1 y alrededor 13,5; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 205 °C y alrededor de 280 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido maleico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Sal de ácido adípico

La sal adípica del Compuesto 1 se puede preparar mediante cualquier método adecuado para la preparación de sales de adición de ácido adípico. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede combinar con ácido adípico (por ejemplo, alrededor de 1,0 equivalentes molares o más) en un solvente de cristalización y es posible aislar la sal resultante al filtrar la sal de la solución. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 2 equivalentes molares de ácido adípico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,5 equivalentes molares de ácido adípico. En determinadas modalidades, el Compuesto 1 se combina con alrededor de 1 a alrededor de 1,25 equivalentes molares de ácido adípico.

Es posible identificar formas de sal de ácido adípico cristalinas del Compuesto 1 por sus firmas únicas con respecto, por ejemplo, a difracción en polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y RMN de estado sólido. En algunas modalidades, la sal de ácido adípico cristalina se puede caracterizar por el patrón de

difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 40.

En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de 16,2 y alrededor de 17,8 2-theta grados.

5 En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de 16,2 y alrededor de 17,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de 16,2 y alrededor de 17,8 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 17,8, alrededor de 19,9, alrededor de 21,4, alrededor de 22,0, alrededor de 22,5, alrededor de 23,9, alrededor de 24,4 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

15 En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos dos picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 17,8, alrededor de 19,9, alrededor de 21,4, alrededor de 22,0, alrededor de 22,5, alrededor de 23,9, alrededor de 24,4 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos tres picos de XRPD característicos que se seleccionan de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de 16,2, alrededor de 17,8, alrededor de 19,9, alrededor de 21,4, alrededor de 22,0, alrededor de 22,5, alrededor de 23,9, alrededor de 24,4 y alrededor de 25,6 2-theta grados.

En algunas modalidades, la sal de ácido adípico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 62 °C y alrededor de 271 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido adípico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 62 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido adípico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 271 °C. En algunas modalidades, la sal de ácido adípico tiene un termograma de DSC sustancialmente como se ilustra en la Figura 41.

25 En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 tiene al menos un pico de XRPD característico que se selecciona de alrededor de 6,7, alrededor de 8,9, alrededor de

16,2 y alrededor 17,8; y presenta un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 62 °C y alrededor de 271 °C.

En algunas modalidades, la sal de ácido adípico del Compuesto 1 es sustancialmente cristalina. En algunas modalidades, la sal es cristalina. En algunas modalidades, la sal es un hidrato. En algunas modalidades, la sal es un solvato.

Métodos de uso

El Compuesto 1 y las sales descritas en la presente pueden inhibir la actividad de la enzima FGFR. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede usar para inhibir la actividad de una enzima FGFR en una célula o en un individuo o paciente que necesite la inhibición de la enzima mediante la administración de una cantidad inhibidora del Compuesto 1 a la célula, individuo o paciente.

Como inhibidor de FGFR, el Compuesto 1 y sus sales son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con la expresión o la actividad anómala de la enzima FGFR o los ligandos de FGFR. Los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente mediante la inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que el Compuesto 1 y sus sales serán útiles en el tratamiento o la prevención de los trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutaciones de activación del receptor tirosina cinasa o regulación por aumento del receptor tirosina cinasa pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores.

En determinadas modalidades, la descripción proporciona un método para el tratamiento de un trastorno mediado por FGFR en un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de administración al paciente de una sal del Compuesto 1 o una composición farmacéutica de este.

Por ejemplo, el Compuesto 1, sus sales y formas sólidas de este son útiles en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de cáncer incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ano, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y boca, cánceres de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer de riñón, cáncer de hígado (por

ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, carcinoma parvicelular y no parvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, 5 cáncer de útero, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de vesícula, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático exócrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel), y cáncer de cerebro (por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, endomioma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales).

10 Los ejemplos adicionales de cáncer incluyen neoplasias malignas hematopoyéticas tales como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T de adulto, linfoma de células B, linfoma cutáneo de células T, leucemia mielógena aguda, linfoma hodgkiniano o no hodgkiniano, neoplasias mieloproliferativas (por ejemplo, síndrome mieloproliferativo 8p11, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), 15 macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con SIDA y linfoma de Burkitt.

En determinadas modalidades, se provee en la presente un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1, sus sales y formas sólidas de este. En determinadas modalidades, el 20 cáncer se selecciona de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer del intestino delgado, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de piel, cáncer 25 cerebral, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T en adultos, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma hodgkiniano o no hodgkiniano, macroglobulinemia de Waldenstrom, neoplasias mieloproliferativas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkitt, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma y osteosarcoma. En 30 determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga. En algunas adicionales, el cáncer de hígado es carcinoma colangiocelular.

Otros cánceres que se pueden tratar con el Compuesto 1, sus sales o formas sólidas de este incluyen tumores del ojo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma y osteosarcoma.

5 El Compuesto 1, sus sales o formas sólidas de este también pueden ser útiles en la inhibición de metástasis tumoral.

En algunas modalidades, es posible usar el compuesto 1 o formas sólidas tal como se describen en la presente para tratar enfermedad de Alzheimer, VIH o tuberculosis.

Tal como se usa en la presente, se pretende que «síndrome mieloproliferativo 8p11» haga referencia neoplasias linfoides/mieloides asociadas con eosinofilia y anomalías de FGFR1.

10 Tal como se usa en la presente, el término «célula» hace referencia a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido que se extirpó de un organismo tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula viva en un organismo tal como un mamífero.

15 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «poner en contacto» hace referencia a juntar los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, «poner en contacto» la enzima FGFR con un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, una sal del Compuesto 1) incluye la administración de un compuesto descrito en la presente a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene FGFR, tal como, por ejemplo, la
20 introducción de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, una sal del Compuesto 1) en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la enzima FGFR.

Tal como se usan en la presente, «individuo» o «paciente», utilizados en forma intercambiable, hacen referencia a cualquier animal, lo que incluye mamíferos,
25 preferentemente, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacunos, ovejas, caballos o primates, y más preferentemente, seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico, tal como una cantidad de cualquiera de las formas sólidas o sales de este tal como se describe en la presente, que
30 genera la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de profesional médico.

Una cantidad «eficaz» adecuada en cualquier caso individual puede determinarse mediante técnicas conocidas para el experto en la técnica.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en la presente para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, conforme a la opinión médica, son adecuados para utilizarlos en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas u otros problemas o complicaciones, proporcionales a una relación de riesgo/beneficio razonable.

Tal como se usa en la presente, la expresión «excipiente o portador farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un material de encapsulación, solvente, diluyente o relleno líquido o sólido. En general, los excipientes o portadores son seguros, no tóxicos y no son indeseables biológicamente o en otra forma, e incluyen excipientes o portadores aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico en personas. En una modalidad, cada componente es farmacéuticamente aceptable, tal como se define en la presente. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6.^a ed.; Rowe et ál., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3.^a ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2.^a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Tal como se utilizan en la presente, «tratar» o «tratamiento» hacen referencia a inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta 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.

Se entiende que determinadas características de la invención que, con fines de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar

combinadas en una sola modalidad (mientras que se pretende que las modalidades estén combinadas como si estuvieran escritas como dependientes y múltiples). Por el contrario, también pueden proporcionarse, de forma independiente o en cualquier subcombinación adecuada, diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad.

Terapias combinadas

Se pueden usar uno o más métodos de tratamiento o agentes farmacéuticos adicionales, por ejemplo, agentes antivirales, agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer, inmunoestimuladores, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia de citocina (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.) y/o inhibidores de tirosina cinasa combinados con el Compuesto 1 o sus sales para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a FGFR, o enfermedades, trastornos o afecciones tal como se describen en la presente. Los agentes se pueden combinar con los compuestos de la presente en una forma de dosificación única, o los agentes se pueden administrar simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Es posible utilizar las sales del Compuesto 1 inhibidor de FGFR tal como se describen en la presente en combinación con uno o más inhibidores de cinasas diferentes para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer en las que las múltiples vías de señalización tienen impacto. Por ejemplo, una combinación puede incluir uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. Adicionalmente, las sales del inhibidor de FGFR descritas en la presente se pueden combinar con inhibidores de cinasas asociados a la vía de señalización de PIK3/Akt/mTOR, tales como PI3K, Akt (lo que incluye Akt1, Akt2 y Akt3) y mTOR cinasas.

En algunas modalidades, las sales del Compuesto 1 tal como se describen en la presente se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de los receptores de proteína o enzima, tales como HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28,

ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 y DCLK1 para el tratamiento de enfermedades y trastornos. Ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen cáncer, infección, inflamación y trastornos neurodegenerativos.

En algunas modalidades, las sales del Compuesto 1 descritas en la presente se pueden utilizar en combinación con un agente terapéutico que selecciona como diana un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen inhibidores de bromodominio, metiltransferasas de histona lisina, metiltransferasas de histona arginina, histona desmetilasas, histona desacetilasas, histona acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona deacetilasa incluyen, por ejemplo, vorinostat.

Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, es posible utilizar las sales del Compuesto 1 tal como se describen en la presente en combinación con terapias dirigidas, que incluyen inhibidores de cinasa JAK (Ruxolitinib, JAK1/2 adicional y selectivo de JAK1, baricitinib o INCB39110), inhibidores de cinasa Pim (por ejemplo, INCB53914), inhibidores de cinasa PI3 que incluyen selectivo de PI3K-delta e inhibidores de PI3K de amplio espectro (por ejemplo, INCB50465 e INCB54707), inhibidores de PI3K-gamma tal como inhibidores selectivos de PI3K-gamma, inhibidores de MEK, inhibidores de CSF1R, inhibidores del receptor de tirosina cinasa TAM (Tyro-3, Axl y Mer; por ejemplo, INCB81776), inhibidores de angiogénesis, inhibidores del receptor de interleucina, inhibidores de cinasa dependiente de ciclin, inhibidores de BRAF, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat), inhibidores de ADN metiltransferasa, dexametasona, bromo y miembros de la familia de inhibidores extra terminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET, INCB54329 o INCB57643), inhibidores de LSD1 (INCB59872 o INCB60003), inhibidores de arginasa (INCB1158), inhibidores de indolamina 2,3-dioxigenasa (epacadostat, NLG919 o BMS-986205) e inhibidores de PARP (por ejemplo, olaparib o rucaparib).

Es posible utilizar las sales del inhibidor del Compuesto 1 tal como se describen en la presente en combinación con agentes quimioterapéuticos, agonistas o antagonistas de receptores nucleares u otros agentes antiproliferativos para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas. Las sales del Compuesto 1 de la invención también se pueden usar en combinación con un tratamiento médico tal como cirugía o radioterapia, por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones,

terapia de protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, baricitinib, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, 5 bortezomib, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatina, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, 10 etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, 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, 15 mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, niraparib, nofetumomab, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panobinostat, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, rucaparib, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de 20 sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, veliparib, talazoparib y zoledronato.

En algunas modalidades, las sales del Compuesto 1, tal como se describen en la presente, se pueden utilizar en combinación con inhibidores de punto de control inmunitario. Los 25 ejemplos de inhibidores de puntos de control del sistema inmunitario incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control del sistema inmunitario, tales como CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, HPK1, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula de 30 punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimulador seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula de

punto de control inmunológico es una molécula inhibidora de punto de control inmunológico seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos de la invención proporcionados en la presente pueden utilizarse junto 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, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden utilizarse en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de control inmunológico, por ejemplo, OX40, CD27, GITR y CD137 (que también se conoce como 4-1BB).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es el anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1 o anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-L1 de molécula pequeña. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 de molécula pequeña tiene una IC50 de menos de 1 μ M, menos de 100 nM, menos de 10 nM o menos de 1 nM en un ensayo de PD-L1 descrito en las publicaciones de patente estadounidense n.º US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 y US 20180016260, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad mediante esta referencia para todo fin.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otros agentes contra el cáncer incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es el anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1 o anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, 5 AB122 o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otros agentes contra el cáncer incluyen productos terapéuticos de anticuerpos tales como 4-1BB (por ejemplo, urelumab, 10 utomilumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas modalidades, el 15 anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. En algunas modalidades, el anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

En algunas modalidades, el inhibidor es MCLA-145.

20 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884 o CP-675,206.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control inmunitario es 25 un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525 o INCAGN2385.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de puntos de control del sistema inmunitario es un inhibidor de TIM3, p. ej., un anticuerpo anti-TIM3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

30 En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula del punto de control del sistema inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas

modalidades, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 o MEDI1873.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunológico es un agonista de OX40, p. ej., un anticuerpo agonista de OX40 o una proteína de fusión OX40L.

5 En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 o BMS-986178. En algunas modalidades, la proteína de fusión de OX40L es MEDI6383.

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

Los compuestos de la presente descripción se pueden utilizar en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios de los anticuerpos biespecíficos se dirige al receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF β .

15 En algunas modalidades, los compuestos de la descripción pueden utilizarse junto con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. 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.

20 Tal como se provee, los compuestos, inhibidores, agentes adicionales, etc. se pueden combinar con el presente compuesto en una forma de dosificación simple o continua, o se pueden administrar de forma simultánea o secuencial como formas de dosificación separadas. En algunas modalidades, las sales del Compuesto 1 tal como se describen en la presente se pueden usar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades
25 tales como cáncer. En algunas modalidades, el agente es un agente alquilante, un inhibidor de 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 de proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas modalidades, el agente
30 inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso junto con el Compuesto 1 o

sus sales pueden comprender inhibidores de la transcripción inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcripción inversa no de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emitricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citidena), DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano) y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados comunes incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa comunes adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto Yissum n.º 11607.

Los agentes adecuados para su uso combinado con el Compuesto 1 o sus sales para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias con selección de dianas para el cáncer, inmunoterapias y terapia por radiación. El Compuesto 1 o sus sales pueden ser eficaces en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Los ejemplos adecuados son agentes antiestrógeno que incluyen de modo no taxativo tamoxifeno y toremifeneo, inhibidores de aromatasa que incluyen de modo no taxativo letrozol, anastrozol, y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, acetato de megastrol), y antagonistas del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant). Los agentes antihormonales adecuados que se utilizan para el tratamiento de próstata y otros cánceres también pueden combinarse con el Compuesto 1 y sus sales. Estos incluyen antiandrógenos que incluyen de modo no taxativo flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina, e histrelina, antagonistas de LHRH (por ejemplo, degarelix), bloqueadores del receptor de andrógeno (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógeno (por ejemplo, abiraterona).

Es posible combinar el Compuesto 1 y sus sales con otros agentes o en secuencia con

ellos contra receptores cinasas de membrana especialmente para pacientes que han desarrollado resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida. Estos agentes terapéuticos incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, o Flt-3 y contra proteínas cinasas de fusión asociadas al cáncer tales como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, de modo no taxativo, dacomitinib, afatinib, lapitinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, de modo no taxativo, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met se pueden usar combinados con inhibidores de FGFR. Estos incluyen onartumzumab, tivantnib, y INC-280. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

Los inhibidores de angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de cinasa o VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de cinasas VEGFR y otros inhibidores antiangiogénesis incluyen de modo no taxativo sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

La activación de vías de señalización intracelular es frecuente en el cáncer, y se han combinado agentes dirigidos a los componentes de estas vías con agentes dirigidos al receptor para potenciar la eficacia y reducir la resistencia. Los ejemplos de agentes que se pueden combinar con el Compuesto 1 o sus sales incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT e inhibidores de las chaperonas de proteínas y evolución del ciclo celular.

Los agentes contra cinasa PI3 incluyen de modo no taxativo topilralisib, idelalisib, buparlisib. Los inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus, se pueden combinar con inhibidores de FGFR. Otros ejemplos adecuados incluyen, de modo no taxativo, vemurafenib y dabrafenib (inhibidores de Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores de MEK). También es posible combinar inhibidores de uno o más JAK (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), cinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), HDAC (por ejemplo, panobinostat), PARP (por ejemplo, olaparib) y proteasomas (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib) con el Compuesto 1 o sus sales. En algunas modalidades, el inhibidor

de JAK es selectivo para JAK1 con respecto a JAK2 y JAK3.

Otros agentes adecuados para su uso combinado con el Compuesto 1 o sus sales incluye combinaciones de quimioterapia, tales como dobles a base de platino que se utilizan en el cáncer de pulmón y otros tumores sólidos (cisplatino o carboplatino más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; cisplatino o carboplatino más pemetrexed) o gemcitabina más partículas unidas a paclitaxel (Abraxane®).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (los que incluyen, de modo no taxativo, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tal como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con el Compuesto 1 o sus sales incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; el «régimen Dartmouth» que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC; o temozolomida. El Compuesto 1 también se puede combinar con agentes inmunoterapéuticos que incluyen citocinas, tales como interferón alfa, interleucina 2 e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos adecuados incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (los que incluyen, de modo no taxativo, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer adecuados incluyen, por ejemplo, determinados productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina,

reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

También son adecuados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibición del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Otros agentes contra el cáncer incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos respecto a moléculas coestimuladoras tales como anticuerpos de CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 y PD-1, o anticuerpos respecto a citocinas (IL-10, TGF- β , etc.).

Otros agentes contra el cáncer incluyen además aquellos que bloquean la migración de células inmunológicas, tal como antagonistas respecto a receptores de quimiocina, los que incluyen CCR2 y CCR4.

Otros agentes contra el cáncer también incluyen los que aumentan el sistema inmunitario tales como adyuvantes o la transferencia adoptiva de linfocitos T.

Las vacunas anticancerosas incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

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 administración se describe 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 mediante esta referencia como si se estableciera en su totalidad.

Formulación, formas de dosificación y administración

Cuando se utilizan como agentes farmacéuticos, las sales de la invención tal como se describen en la presente se pueden administrar en la forma de las composiciones farmacéuticas que hacen referencia a una combinación del Compuesto 1 tal como se describe en la presente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar a través de diversas vías, de acuerdo con si se desea un tratamiento local o sistémico y el área

a tratar. La administración puede ser tópica (lo que incluye oftálmica y a membranas mucosas, así como la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye 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 única dosis en bolo o, por ejemplo, puede ser mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores, bases acuosas, en polvo o en aceite, espesantes y productos similares farmacéuticos convencionales pueden ser necesarios o convenientes.

La presente descripción también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, una sal del Compuesto 1 combinada con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones descritas en la presente, el ingrediente activo se mezcla comúnmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de un portador tal en forma, por ejemplo, de cápsula, sachet, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúe como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas blandas y duras de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes 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, se puede ajustar el

tamaño de partícula mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Adicionalmente, las formulaciones pueden incluir: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones descritas en la presente se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 100 mg, más comúnmente alrededor de 10 a alrededor de 30 mg del ingrediente activo. La expresión «formas de dosificación unitaria» hace referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad del compuesto efectivamente administrada será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, lo que incluye la afección que se deba tratar, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar las composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de una sal del Compuesto 1. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se suele dispersar de manera uniforme en toda la composición de modo que se pueda subdividir fácilmente la composición en formas de dosificación unitarias

igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego, esta preformulación sólida se subdivide en formas unitarias de dosificación del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, entre 0,1 y alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

5 Las píldoras o comprimidos de la presente divulgación pueden estar recubiertos o formar parte de compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que tiene como ventaja la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último se encuentra en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes
10 pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se controle su liberación. Es posible usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

15 Las formas líquidas en las que la sal del Compuesto 1 o las composiciones descritas en la presente se pueden incorporar para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elíxires y vehículos
20 farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las
25 composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizador o puede acoplarse el dispositivo nebulizador a una cubierta protectora de una máscara facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en forma de soluciones,
30 suspensiones o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal mediante dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición que se administre al paciente variará en función de qué se administre, el propósito de la administración, por ejemplo, profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, es posible administrar a un paciente que ya padezca una enfermedad las composiciones en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad que se trata, así como del criterio del médico tratante en función 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 la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden empaquetarse para su uso tal como están o liofilizarse, donde la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto en general será entre 3 y 11, más preferentemente, entre 5 y 9 y aun más preferentemente entre 7 y 8. Se comprenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes precedentes producirá formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de una sal del Compuesto 1 puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y la afección del paciente y la opinión del médico tratante. La proporción o concentración de la sal del Compuesto 1 en una composición farmacéutica puede variar en función de una cantidad de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, una sal del Compuesto 1 se puede proveer en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contiene alrededor de 0,1 a alrededor de 10 % p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosificación típicos se encuentran entre alrededor de 1 µg/kg y alrededor de 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de

administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

Las sales del compuesto 1 también se puede formular junto con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunológicos, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Métodos experimentales

En los ejemplos que figuran a continuación, el análisis de difracción de rayos X en polvo se llevó a cabo en un instrumento difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1,054056 Å con filtro K_{β} ; (2) energía de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un soporte de muestra sin antecedentes. Las condiciones de medición generales para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; ángulo de detención 45 grados; toma de muestras 0,02 grados y velocidad de barrido 2 grados/min.

Se llevó a cabo la calorimetría diferencial de barrido (DSC) en una calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, modelo Q200 con muestreador automático. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; Tzero muestra de aluminio en bandeja y tapa; y flujo de gas de nitrógeno a 50 mL/min.

Se llevó a cabo el análisis termogravimétrico (TGA) en un analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: aumento de 20 °C – 600 °C a 20°C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 mL/min seguido de equilibrio del flujo de purga; muestra de flujo de purga a 60 mL/min; bandeja de muestra de platino.

Ejemplo 2

Preparación de la sal de ácido *D*-(-)-tartárico

Se agregó ácido *D*-(-)-tartárico (32,55 mg, 0,217 mmol, 1,12 eq.) a una solución de Compuesto 1 (94,55 mg, 0,194 mmol) en una mezcla de metanol y diclorometano 1:1 v/v (2,4 mL). La mezcla de reacción se agitó para proporcionar una suspensión espesa. La suspensión se agitó durante 1,5 h a 50 °C durante 65 min, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró, y los sólidos se secaron al vacío a 36-40 °C durante la noche (16 h) para proveer el Compuesto 1, sal de ácido *D*-(-)-tartárico (104,6 mg, 84 % de rendimiento).

La relación estequiométrica entre el Compuesto 1 y ácido *D*-(-)-tartárico se determinó como 1:1 por ¹H RMN (Figure 1). Se confirmó la cristalinidad del Compuesto 1, *D*-(-)-tartrato mediante XRPD (Figura 2) y adicionalmente sustentada por DSC (Figura 3) y TGA (Figura 4). Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido *D*-(-)-tartárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 276 °C.

Tabla 1. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido *D*-(-)-tartárico

2-Theta	Altura	I%
7,4	317	100
10,5	144	45,4
11,9	45	14,2
12 ,9	236	74 ,4
13 ,6	151	47 ,6
14 ,8	140	44 ,2
16,4	204	64,4
17,0	52	16,4
18,9	113	35,6
19,7	83	26,2
20,2	61	19,2
21,3	294	92,7

22,1	198	62,5
22,8	277	87,4
25,0	203	64
25,8	166	52,4
26,6	106	33,4
27,4	79	24,9
28,0	95	30
29,0	77	24,3
30,0	60	18,9
30,7	50	15,8
33,0	119	37,5
34,9	64	20,2
35,7	53	16,7
40,2	51	16,1
41,5	39	12,3

Ejemplo 3

Preparación de la sal de ácido *L*-(+)-tartárico

Se agregó ácido *L*-(-)-tartárico (32,85 mg, 0,218 mmol, 1,25 eq.) a una solución de
 5 Compuesto 1 (85,01 mg, 0,174 mmol) en una mezcla de metanol y diclorometano 1:1 (2,4 mL). La mezcla de reacción se agitó para proporcionar una suspensión. La suspensión se agitó durante 50 min a 50 °C durante 65 min, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con éter metil t-butílico, y secaron al vacío a 36-40 °C durante la noche (16 h) para proveer el Compuesto 1,
 10 sal de ácido *L*-(-)-tartárico (104,6 mg, 84 % de rendimiento).

La relación estequiométrica entre el Compuesto 1 y ácido *L*-(+)-tartárico fue 1:1 por ¹H RMN (Figura 5). Se confirmó la cristalinidad del Compuesto 1, *L*-(+)-tartrato mediante XRPD (Figura 6) y adicionalmente sustentada por DSC (Figura 7). En la Figura 8 se provee una TGA de la sal. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización

por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido *L*-(+)-tartárico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 90 °C, 211 °C y 266 °C.

5

Tabla 2. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido *L*-(+)-tartárico

2-Theta	Altura	I%
3,8	151	29,4
4,5	100	19,5
5,5	51	9,9
6,7	61	11,9
8,5	238	46,3
9,1	514	100
10,3	135	26,3
10,9	90	17,5
12,0	149	29
12,3	143	27,8
14,3	277	53,9
15,3	73	14,2
15,7	180	35
16,7	91	17,7
17,7	97	18,9
18,2	119	23,2
18,8	103	20
20,2	376	73,2
21,3	313	60,9
22,5	305	59,3
24,3	107	20,8
24,9	89	17,3

25,7	98	19,1
27,5	94	18,3
28,9	68	13,2
33,1	59	11,5
37,4	53	10,3

Ejemplo 4

Preparación de la sal de ácido salicílico

Se agregó ácido salicílico (33,8, 0,245 mmol, 1,26 eq.) a una solución de Compuesto 1 (94,42 mg, 0,193 mmol) en una mezcla de diclorometano (1,5 mL) y metanol (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó para proporcionar una solución transparente. La solución se evaporó para remover diclorometano y proporcionar una suspensión. La suspensión se agitó durante 50 min a 50 °C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la suspensión y los sólidos se lavaron con éter metil t-butilico. Los sólidos se secaron al vacío a 36-40 °C durante la noche (16 h) para proveer el Compuesto 1, sal de ácido salicílico (111,7 mg, 92 % de rendimiento).

La relación estequiométrica entre el Compuesto 1 y ácido salicílico se determinó por ¹H RMN (Figure 9) as 1:1. Se confirmó la cristalinidad del Compuesto 1, salicilato mediante XRPD (Figura 10) y adicionalmente sustentada por DSC (Figura 11). En la Figura 12 se provee un TGA de la sal de ácido salicílico. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido salicílico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 212 °C.

Tabla 3. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido salicílico

2-Theta	Altura	I%
5,3	71	3,4
6,0	200	9,6
7,6	130	6,3

8,6	54	2,6
9,9	339	16,3
10,4	2079	100
11,8	430	20,7
12,1	1263	60,8
12,7	193	9,3
13,4	908	43,7
13,9	901	43,3
15,1	1096	52,7
16,0	115	5,5
16,7	198	9,5
18,2	1346	64,7
18,9	326	15,7
19,3	142	6,8
20,1	1782	85,7
21,1	340	16,4
21,7	1548	74,5
22,6	1493	71,8
23,2	491	23,6
24,3	1188	57,1
24,8	1015	48,8
25,5	319	15,3
26,0	79	3,8
27,0	1212	58,3
27,4	997	48
28,6	215	10,3
29,6	208	10

30,6	823	39,6
31,9	230	11,1
32,4	134	6,4
32,8	173	8,3
33,5	105	5,1
34,4	134	6,4
35,2	110	5,3
36,1	173	8,3
36,8	303	14,6
37,6	86	4,1
38,4	158	7,6
39,1	100	4,8
39,9	70	3,4
40,7	76	3,7
41,5	61	2,9
42,1	83	4
42,8	80	3,8

Ejemplo 5

Preparación de la sal de ácido clorhídrico

Se agregó ácido clorhídrico (0,25 mL, 1 M en 2-propanol/agua, 0,25 mmol, 1,25 eq.) a una
5 solución de Compuesto 1 (94,49 mg, 0,194 mmol) en una mezcla de diclorometano (1,5 mL) y metanol (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó para proporcionar una solución transparente. La solución se evaporó para remover diclorometano y proporcionar una suspensión. La suspensión se agitó durante 50 min a 50 °C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la suspensión y los sólidos se
10 lavaron con éter metil t-butilico. Los sólidos se secaron al vacío a 36-40 °C durante la noche (16 h) para proveer el Compuesto 1, sal de ácido clorhídrico (88,2 mg, 87 % de rendimiento).

Se confirmó la cristalinidad del Compuesto 1, clorhidrato mediante XRPD (Figura 13) y

adicionalmente sustentada por DSC (Figura 14). La Figura 15 muestra el resultado de TGA. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido clorhídrico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de

5 alrededor de 120 °C, 189 °C y 274 °C.

Tabla 4. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido clorhídrico

2-Theta	Altura	I%
4,2	176	26
6,8	454	67,2
9,2	196	29
12,9	374	55,3
15,6	336	49,7
16,1	226	33,4
17,2	128	18,9
17,9	63	9,3
19,7	108	16
20,6	109	16,1
21,6	234	34,6
22,2	330	48,8
22,7	100	14,8
23,4	210	31,1
23,9	76	11,2
24,7	374	55,3
26,0	115	17
26,5	676	100
27,4	245	36,2
28,6	176	26

29,8	98	14,5
31,2	94	13,9
32,4	90	13,3
34,0	55	8,1
34,5	80	11,8
37,0	55	8,1
38,1	56	8,3
38,8	53	7,8
40,9	63	9,3

Ejemplo 6

Preparación de la sal de ácido bromhídrico

Se agregó ácido bromhídrico (48 % en agua, 0,084 mL, 1,2 eq.) a una solución de
 5 Compuesto 1 (0,3 g) en una mezcla de diclorometano (3,6 mL) y metanol (4,0 mL). La
 reacción se calentó hasta 50 °C, de forma de destilar el diclorometano. La mezcla se agitó a
 50 °C durante alrededor de 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó
 durante otras 1,5 h. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con éter metil t-butilico (1,5
 mL). El sólido se secó a 40 °C al vacío durante la noche para proveer el Compuesto 1, sal de
 10 ácido bromhídrico (0,32 g, 91,4 % de rendimiento).

La Figura 16 muestra el ¹H RMN del Compuesto 1, sal de ácido bromhídrico. Se confirmó la
 cristalinidad del Compuesto 1, sal de ácido bromhídrico mediante XRPD (Figura 17). La Figura
 18 muestra el termograma de DSC del Compuesto 1, sal de ácido bromhídrico. La Figura 19
 muestra el termograma de TGA del Compuesto 1, sal de ácido bromhídrico. Los datos
 15 analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD y DSC, se
 realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido bromhídrico presenta un
 termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 84 °C y
 alrededor de 235 °C.

Tabla 5. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido bromhídrico

2-Theta	Altura	I%
6,8	95,0	20,0
7,3	474,0	100,0
9,3	125,0	26,4
13,9	76,0	16,0
14,5	125,0	26,4
16,1	289,0	61,0
21,5	256,0	54,0
23,3	128,0	27,0
23,9	64,0	13,5
25,3	73,0	15,4
28,1	423,0	89,2
29,7	58,0	12,2
30,8	79,0	16,7

Ejemplo 7**Preparación de la sal de ácido fumárico**

5 Se agregó ácido fumárico (0,086 g, 1,2 eq.) a una solución de Compuesto 1 (0,3 g) en una mezcla de diclorometano (3,6 mL) y metanol (4,0 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C, de forma de destilar el diclorometano. La mezcla se agitó a 50 °C durante alrededor de 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con éter metil t-butilico (1,5 mL). El sólido se secó a 40 °C al
 10 vacío durante la noche para proveer el Compuesto 1, sal de ácido fumárico (0,34 g, 91,6 % de rendimiento).

La Figura 20 muestra el ¹H RMN del Compuesto 1, sal de ácido fumárico. La Figura 21 muestra el patrón de XRPD del Compuesto 1, sal de ácido fumárico. La Figura 22 muestra el termograma de DSC del Compuesto 1, sal de ácido fumárico. La Figura 23 muestra el
 15 termograma de TGA del Compuesto 1, sal de ácido fumárico. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD y DSC, se realizaron tal como

se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido fumárico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 214 °C.

Tabla 6. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido fumárico

2- Theta	Altura	I%
6,3	147,0	26,0
7,1	461,0	81,6
7,8	379,0	67,1
9,7	85,0	15,0
12,7	220,0	38,9
15,7	46,0	8,1
16,5	81,0	14,3
18,8	306,0	54,2
19,6	89,0	15,8
21,2	146,0	25,8
21,8	49,0	8,7
22,6	103,0	18,2
23,5	287,0	50,8
25,1	270,0	47,8
25,5	565,0	100,0
25,9	383,0	67,8
27,6	46,0	8,1
29,1	38,0	6,7

5

Ejemplo 8

Preparación de la sal de ácido fosfórico

Se agregó ácido fosfórico (85 % en agua, 0,051 mL, 1,2 eq.) a una solución de Compuesto 1 (0,3 g) en una mezcla de diclorometano (3,6 mL) y metanol (4,0 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C, de forma de destilar el diclorometano. La mezcla se agitó a 50 °C durante

10

alrededor de 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con éter metil t-butílico (1,5 mL). El sólido se secó a 40 °C al vacío durante la noche para proveer el Compuesto 1, sal de ácido fosfórico (0,35 g, 97,2 % de rendimiento).

- 5 La Figura 24 muestra el ^1H RMN del Compuesto 1, sal de ácido fosfórico. La Figura 25 muestra el patrón de XRPD del Compuesto 1, sal de ácido fosfórico. La Figura 26 muestra el termograma de DSC del Compuesto 1, sal de ácido fosfórico. La Figura 27 muestra el termograma de TGA del Compuesto 1, sal de ácido fosfórico. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD y DSC, se realizaron tal como
- 10 se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido fosfórico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 215 °C y alrededor de 221 °C.

Tabla 7. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido fosfórico

2-Theta	Altura	I%
3,9	530,0	100,0
7,7	313,0	59,1
10,4	69,0	13,0
12,6	60,0	11,3
14,3	75,0	14,2
16,0	61,0	11,5
16,9	129,0	24,3
19,7	330,0	62,3
20,8	302,0	57,0
23,2	293,0	55,3
24,1	46,0	8,7
25,1	88,0	16,6
26,1	79,0	14,9
27,2	144,0	27,2
28,6	87,0	16,4

30,0	85,0	16,0
------	------	------

Ejemplo 9

Preparación de la sal de ácido bencenosulfónico

Se agregó ácido bencenosulfónico (94 %, 0,124 g, 1,2 eq.) a una solución de Compuesto 1 (0,3 g) en una mezcla de diclorometano (3,6 mL) y metanol (4,0 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C, de forma de destilar el diclorometano. La mezcla se agitó a 50 °C durante alrededor de 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con éter metil t-butílico (1,5 mL). El sólido se secó a 40 °C al vacío durante la noche para proveer el Compuesto 1, sal de ácido bencenosulfónico (0,28 g, 70,5 % de rendimiento).

La Figura 28 muestra el ^1H RMN del Compuesto 1, sal de ácido bencenosulfónico. La Figura 29 muestra el patrón de XRPD de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido bencenosulfónico. La Figura 30 muestra el termograma de DSC de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido bencenosulfónico. La Figura 31 muestra el termograma de TGA de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido bencenosulfónico. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido bencenosulfónico presenta un termograma de DSC con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 105 °C, alrededor de 190 °C, alrededor de 222 °C y alrededor de 241 °C.

Tabla 8. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido bencenosulfónico

2-Theta	Altura	I%
3,8	52,0	11,9
6,7	55,0	12,6
7,4	438,0	100,0
9,8	165,0	37,7
11,0	183,0	41,8
11,6	46,0	10,5
13,0	105,0	24,0

13,4	101,0	23,1
15,1	78,0	17,8
16,0	95,0	21,7
16,9	105,0	24,0
18,3	88,0	20,1
19,4	336,0	76,7
20,6	125,0	28,5
21,0	67,0	15,3
22,3	328,0	74,9
23,6	129,0	29,5
24,3	74,0	16,9
25,6	124,0	28,3
26,1	176,0	40,2
26,9	61,0	13,9
29,4	61,0	13,9
30,1	82,0	18,7
37,5	50,0	11,4
39,9	33,0	7,5

Ejemplo 10

Preparación de la sal de ácido etanosulfónico

Se agregó ácido etanosulfónico (95 %, 0,063 mL, 1,2 eq.) a una solución de Compuesto 1 (0,3 g) en una mezcla de diclorometano (3,6 mL) y metanol (4,0 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C, de forma de destilar el diclorometano. Se agregó alcohol isopropílico (3 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante alrededor de 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con éter metil t-butilico (1,5 mL). El sólido se secó a 40 °C al vacío durante la noche para proveer el Compuesto 1, sal de ácido etanosulfónico (0,27 g, 73,4% de rendimiento).

La Figura 32 muestra el ¹H RMN del Compuesto 1, sal de ácido etanosulfónico. La Figura 33 muestra el patrón de XRPD del Compuesto 1, sal de ácido etanosulfónico. La Figura 34

muestra el termograma de DSC de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido etanosulfónico. La Figura 35 muestra el termograma de TGA de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido etanosulfónico. Los datos analíticos recopilados sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido etanosulfónico presenta un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de alrededor de 227 °C.

Tabla 9: XRPD de la sal de ácido etanosulfónico

2-Theta	Altura	I%
4,5	276,0	35,7
7,3	553,0	71,4
9,0	774,0	100,0
12,4	38,0	4,9
13,4	43,0	5,6
14,7	275,0	35,5
15,9	359,0	46,4
18,0	267,0	34,5
18,9	320,0	41,3
19,4	156,0	20,2
20,3	116,0	15,0
21,4	248,0	32,0
22,1	246,0	31,8
22,5	38,0	4,9
23,3	118,0	15,2
23,8	63,0	8,1
24,4	37,0	4,8
25,3	275,0	35,5
27,2	144,0	18,6
27,7	199,0	25,7

29,5	53,0	6,8
30,6	42,0	5,4
31,6	109,0	14,1
32,3	77,0	9,9
35,4	53,0	6,8
36,9	43,0	5,6
39,9	34,0	4,4
41,1	64,0	8,3
42,8	48,0	6,2
44,1	51,0	6,6

Ejemplo 11

Preparación de la sal de ácido maleico

Se agregó ácido maleico (0,086 g, 1,2 eq.) a una solución de Compuesto 1 (0,3 g) en una
 5 mezcla de diclorometano (3,6 mL) y metanol (4,0 mL). La reacción se calentó hasta 50 °C, de
 forma de destilar el diclorometano. La mezcla se agitó a 50 °C durante alrededor de 1 h. La
 mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. Se filtró la
 reacción y los sólidos se lavaron con éter metil t-butilico (1,5 mL). El sólido se secó a 40 °C al
 vacío durante la noche para proveer el Compuesto 1, sal de ácido maleico (0,38 g, 102,7 % de
 10 rendimiento [el producto puede contener solvente residual]).

La Figura 36 muestra el ¹H RMN del Compuesto 1, sal de ácido maleico. La Figura 37
 muestra el patrón de XRPD del Compuesto 1, sal de ácido maleico. La Figura 38 muestra el
 termograma de DSC del Compuesto 1, sal de ácido maleico. La Figura 39 muestra el
 termograma de TGA del Compuesto 1, sal de ácido maleico. Los datos analíticos recopilados
 15 sobre el producto, los que incluyen caracterización por XRPD, DSC y TGA, se realizaron tal
 como se describe en el Ejemplo 1. La sal de ácido maleico presenta un termograma de DSC
 con picos endotérmicos a temperaturas de alrededor de 205 °C y 280 °C.

Tabla 10. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido maleico

2-Theta	Altura	I%
---------	--------	----

6,6	1975,0	100,0
8,4	106,0	5,4
8,9	87,0	4,4
11,8	65,0	3,3
12,7	137,0	6,9
13,1	284,0	14,4
13,5	267,0	13,5
14,6	148,0	7,5
15,3	162,0	8,2
16,1	45,0	2,3
19,1	38,0	1,9
19,7	149,0	7,5
21,2	205,0	10,4
22,1	133,0	6,7
23,0	161,0	8,2
24,3	98,0	5,0
25,7	421,0	21,3
26,4	425,0	21,5
26,8	229,0	11,6
28,2	116,0	5,9
30,4	60,0	3,0
36,9	37,0	1,9

Ejemplo 12

Preparación de la sal de ácido adípico

La reacción del Compuesto 1 con ácido adípico proporcionó el adipato correspondiente.

- 5 Los datos analíticos recopilados sobre el producto se realizaron tal como se describe en el Ejemplo 1. La Figura 26 muestra el patrón de XRPD de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido adípico. La Figura 27 muestra el termograma de DSC de una forma sólida del Compuesto 1, sal de ácido adípico.

Tabla 11. Datos de picos de XRPD para la sal de ácido adípico

2-Theta	Altura	I%
3,3	72	3,8
6,7	163	8,6
7,5	62	3,3
8,9	417	22
9,4	88	4,6
10,4	82	4,3
12,4	93	4,9
12,7	116	6,1
13,4	133	7
14,8	130	6,9
15,2	149	7,9
16,2	337	17,8
16,6	83	4,4
17,4	103	5,4
17,8	512	27
18,4	183	9,7
19,0	115	6,1
19,9	908	47,9
21,4	1894	100
22,0	246	13
22,5	241	12,7
22,7	176	9,3
23,9	279	14,7
24,4	208	11

25,1	128	6,8
25,6	314	16,6
26,2	124	6,5
26,6	135	7,1
26,9	124	6,5
28,6	111	5,9
29,0	78	4,1
29,4	88	4,6
30,4	91	4,8
31,0	82	4,3
32,3	48	2,5
37,9	51	2,7
40,1	43	2,3

Ejemplo A

Ensayo enzimático de FGFR

La potencia inhibidora del Compuesto 1 se midió en un ensayo enzimático que mide la fosforilación de péptidos mediante el uso de mediciones de FRET para detectar la formación del producto. El Compuesto 1 se diluyó en serie en DMSO y se transfirió un volumen de 0,5 μ L a los pocillos de una placa de 384 pocillos. Para FGFR3, se agregó un volumen de 10 μ L de enzima de FGFR3 (Millipore) diluido en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01 %, DTT 5 mM, pH 7,5) a la placa y se preincubó durante 5-10 minutos. Se incluyeron en la placa controles adecuados (sin enzima y enzima sin inhibidor). El ensayo se inició mediante la adición de una solución de 10 μ L que contenía sustrato de péptido de EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado (SEQ ID NO: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 μ M respectivamente) en el amortiguador de ensayo a los pocillos. La placa se incubó a 25 °C durante 1 hora. Las reacciones se finalizaron con la adición de 10 μ L/pocillo de solución de inactivación (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, 0,5 mg/mL de BSA, pH 7,8; EDTA 30 mM con Perkin Elmer Lance Reagents en anticuerpo Eu PY20 3,75 nM

y APC-Estreptavidina 180 nM). Se dejó que la placa se equilibrara durante ~1 hora antes de analizar los pocillos en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

Se midieron FGFR1 y FGFR2 bajo condiciones equivalentes con los siguientes cambios en las concentraciones de enzima y ATP: FGFR1, 0,02 nM y 210 μ M, respectivamente y FGFR2, 0,01 nM y 100 μ M, respectivamente. Las enzimas se compraron a Millipore o Invitrogen.

Se utilizó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron mediante la aproximación de datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{PicoPendiente}))}$ donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. Los compuestos con una IC₅₀ de 1 μ M o menos se consideran activos.

Se descubrió que el Compuesto 1 de la invención eran inhibidores de uno o más de FGFR1, FGFR2 y FGFR3 de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. A continuación, en la Tabla 12, se proporcionan los datos de IC₅₀. El símbolo «+» indica una IC₅₀ menor de 100 nM y el símbolo «++» indica una IC₅₀ de 100 a 500 nM.

Tabla 12

	FGFR1 IC₅₀ (nM)	FGFR2 IC₅₀ (nM)	FGFR3 IC₅₀ (nM)
Compuesto 1	+	+	+

Ejemplo B

Ensayos de proliferación/supervivencia celular de FGFR

La capacidad de los compuestos de ejemplo de inhibir el crecimiento de las células dependiente de la señalización de FGFR para la supervivencia se midió usando ensayos de viabilidad. Una línea celular recombinante que sobreexpresa FGFR3 humano se desarrolló mediante transfección estable de células de ratón pro-B Ba/F3 (obtenidas de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) con un plásmido que codifica el FGFR3 humano de longitud completa. Las células se seleccionaron secuencialmente para verificar la resistencia y proliferación de puomicina en presencia de heparina y FGF1. Se aisló una célula

clonada única y se caracterizó para verificar la expresión funcional de FGFR3. Este clon de Ba/F3-FGFR3 se utiliza en ensayos de proliferación celular y los compuestos se examinan para detectar su capacidad de inhibir la proliferación/supervivencia celular. Las células Ba/F3-FGFR3 se cultivan en placas de cultivo celular negras de 96 pocillos, a 3500 células/pocillo en medio RPMI1640 que contiene FBS al 2 %, 20 µg/mL de heparina y 5 ng/mL de FGF1. Las células se trataron con 10 µL de concentraciones 10X de compuestos diluidos en serie (diluidos con medio carente de suero de puntos de DMSO 5 mM) hasta un volumen final de 100 µL/pocillo. Después de 72 horas de incubación, se agregaron a cada pocillo 100 µL de reactivo Cell Titer Glo® (Promega Corporation) que mide los niveles celulares de ATP. Después de incubar durante 20 minutos con agitación, se leyó la luminiscencia en un lector de placas. Las lecturas luminiscentes se convierten a porcentaje de inhibición con respecto a los pocillos de control tratados con DMSO, y se calculan los valores de IC₅₀ mediante el uso del software GraphPad Prism al ajustar los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. Los compuestos con una IC₅₀ de 10 µM o menos se consideran activos. Las líneas celulares que representan una variedad de tipos tumorales, incluyendo KMS-11 (mieloma múltiple, translocación de FGFR3), RT112 (cáncer de vejiga, sobreexpresión de FGFR3), KatolIII (cáncer gástrico, amplificación génica de FGFR2) y H-1581 (pulmón, amplificación génica de FGFR1) se usaron en ensayos de proliferación similares. En algunos experimentos, se agrega reactivo MTS, solución de reactivo Cell Titer 96® AQueous One (Promega Corporation) a una concentración final de 333 µg/mL en lugar de Cell Titer Glo y se leyó en un lector de placas a 490/650 nm. Los compuestos con una IC₅₀ de 5 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo C

Ensayos de fosforilación de FGFR basados en células

El efecto inhibitor de los compuestos en la fosforilación de FGFR en líneas celulares relevantes (líneas celulares de cáncer Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatolIII, H-1581 y la línea celular HUVEC) puede analizarse usando inmunoensayos específicos para la fosforilación de FGFR. Las células se someten a privación en medio con suero reducido (0,5 %) y sin FGF1 durante 4 a 18 horas, según la línea celular que se tratará con varias concentraciones de inhibidores individuales durante 1-4 horas. Para algunas líneas celulares,

tales como Ba/F3-FGFR3 y KMS-11, se estimulan las células con heparina (20 µg/mL) y FGF1 (10 ng/mL) durante 10 minutos. Los extractos de proteína celular entera se preparan mediante incubación en amortiguador de lisis con inhibidores de fosfatasa y proteasa [HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, Glicerol al 10 %, Triton X-100 al 1%, ortovanadato de sodio 1 mM, fluoruro de sodio 1 mM, aprotinina (2 µg/mL), leupeptina (2 µg/mL), pepstatina A (2 µg/mL) y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (1 mM)] a 4 °C. Los extractos de proteínas se limpiaron de desechos celulares mediante centrifugación a 14 000 x g durante 10 minutos y se cuantificaron con el reactivo de ensayo de microplaca de BCA (ácido bicinconínico) (Thermo Scientific).

La fosforilación del receptor de FGFR en extractos de proteínas se determinó con inmunoensayos que incluyen western blot, inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o inmunoensayos basados en perlas (Luminex). Para la detección de FGFR2 fosforilado, se puede usar un kit comercial de ELISA, ensayo ELISA DuoSet IC fosfo-FGF R2α humana (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para el ensayo se colocan células KatolIII en placas en medio Iscove complementado con FBS al 0,2 % (50 000 células/pocillo/cada 100 µL) en placas de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos tratadas (Corning, Corning, NY), en la presencia o ausencia de un intervalo de concentración de los compuestos de prueba e incubadas durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El ensayo se detiene con la adición de 200 µL de PBS frío y centrifugación. Las células lavadas se lisaron en amortiguador celular de lisis (Cell Signaling, n.º 9803) con inhibidor de proteasa (Calbiochem, n.º 535140) y PMSF (Sigma, n.º P7626) durante 30 minutos en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelaron a -80 °C antes de analizar una alícuota con el kit de ensayo ELISA DuoSet IC fosfo-FGF R2α humana. Se utilizó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron mediante la aproximación de datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable.

Para la detección de FGF3 fosforilado, se llevó a cabo un inmunoensayo basado en perlas. Se conjugó un mAB de ratón de FGFR3 antihumano (R&D Systems, n.º de cat. MAB7661) con microesferas Luminex MAGplez, región de perlas 20 y se usó como anticuerpo de captura. Las células RT-112 se colocaron en placas de cultivo de tejidos de múltiples pocillos y se cultivaron hasta una confluencia del 70%. Las células se lavaron con PBS y se sometieron a privación en RPMI + FBS al 0,5 % durante 18 horas. Las células se trataron con 10 µL de

concentraciones 10X de compuestos diluidos en serie durante 1 hora a 37 °C, CO₂ al 5 % antes de la estimulación con 10 ng/mL de FGF1 humano y 20 µg/mL de heparina durante 10 minutos. Las células se lavaron con PBS frío y se lisaron con amortiguador de extracción celular (Invitrogen) y se centrifugaron. Los sobrenadantes clarificados se congelaron a -80 °C hasta su análisis.

Para el ensayo, los lisados celulares se diluyen a 1:10 en diluyente de ensayo y se incuban con perlas unidas al anticuerpo de captura en una placa de filtro de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de placas. Las placas se lavaron tres veces mediante el uso de un colector de vacío y se incubaron con anticuerpo policlonal de conejo (Y653/Y654) R1-4 antifosfo-FGF (R&D Systems n.º de cat. AF3285) durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron tres veces. El anticuerpo reportero, anticuerpo conjugado de cabra antirratón-RPE (Invitrogen Cat. n.º LHB0002) se agrega y se incuba durante 30 minutos con agitación. Las placas se lavan tres veces. Las perlas se suspenden en amortiguador de lavado con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se leen en un instrumento Luminex 200 configurado para contar 50 eventos por muestra, configuración de compuerta 7500-13 500. Los datos se expresan como promedio de intensidad de fluorescencia (MFI). La MFI de las muestras tratadas con compuesto se divide por los valores de MFI de los controles con DMSO para determinar el porcentaje de inhibición, y los valores de IC₅₀ se calcularon usando el software GraphPad Prism. Los compuestos con una IC₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo D

Ensayos de señalización basados en células de FGFR

La activación de FGFR lleva a la fosforilación de las proteínas Erk. La detección de pErk se monitorea con el ensayo de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) Cellu'Erk (CisBio) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las células KMS-11 se colocaron en placas de 96 pocillos a 40 000 células/pocillo en medio de RPMI con FBS al 0,25 % y se sometieron a privación durante 2 días. El medio se aspira y las células se tratan con 30 µL de concentraciones 1X de compuestos diluidos en serie (diluidos con medio carente de suero de puntos de DMSO 5 mM) hasta un volumen final de 30 µL/pocillo y se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente. Las células se estimulan mediante la adición de 10 µL de

heparina (100 µg/mL) y FGF1 (50 ng/mL) a cada pocillo y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la lisis, una alícuota de extracto celular se transfiere a placas de bajo volumen de 384 pocillos, y se agregan 4 µL de reactivos de detección, seguido de incubación durante 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se leen en un instrumento PheraStar con la configuración para HTRF. Las lecturas de fluorescencia normalizadas se convierten a porcentaje de inhibición relativa a los pocillos de control tratados con DMSO y los valores de IC₅₀ se calculan usando el software GraphPad Prism. Los compuestos con una IC₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

Ejemplo E

Ensayo de cinasa VEGFR2

Se procesan 40 µL de reacciones de enzima en placas de poliestireno negras de 384 pocillos durante 1 hora a 25 °C. Los pocillos se manchan con 0,8 µL de compuesto de prueba en DMSO. El amortiguador de ensayo contiene Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 5 mM, sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE marcado con biotina 0,5 µM (SEQ ID NO: 1), ATP 1 mM y enzima 0,1 nM (Millipore número de catálogo 14-630). Las reacciones se detienen mediante la adición de 20 µL de amortiguador de detención (Tris 50 mM, pH= 7,8, NaCl 150 mM, 0,5 mg/mL de BSA, EDTA 45 mM) con APC Surelight® estreptavidina LANCE 225 nM (PerkinElmer, número de catálogo CR130-100) y anticuerpo (PY20) anti fosfotirosina Eu-W1024 LANCE 4,5 nM (PerkinElmer, número de catálogo AD0067). Después de 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leen en un lector de placas PheraStar FS (BMG Labtech). Los valores de IC₅₀ se pueden calcular mediante el uso de GraphPad Prism al ajustar los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. Los compuestos con una IC₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

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