

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 427**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2019 PCT/US2019/030633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019 WO19213544**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2019 E 19724676 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024 EP 3788047**

54 Título: **Formas sólidas de un inhibidor de FGFR y procedimientos para preparar las mismas**

30 Prioridad:

04.05.2018 US 201862667166 P

08.03.2019 US 201962815539 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

BURN, TIMOTHY C.;
LIU, PHILLIP C.;
FRIETZE, WILLIAM;
JIA, ZHONGJIANG;
TAO, MING;
WANG, DENGJIN;
ZHOU, JIACHENG y
LI, QUN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 991 427 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de un inhibidor de FGFR y procedimientos para preparar las mismas.

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] Esta solicitud se refiere al uso de un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) en el tratamiento del síndrome mieloproliferativo 8p11.

10 FONDO DE LA INVENCIÓN

[0002] Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son receptores tirosina quinasas que se unen a ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Existen cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que son capaces de unir ligandos y están implicadas en la regulación de muchos procesos fisiológicos, como el desarrollo de tejidos, la angiogénesis, la cicatrización de heridas y la regulación metabólica. Tras la unión del ligando, los receptores se dimerizan y fosforilan, lo que provoca la estimulación de la actividad de la proteína cinasa y el reclutamiento de muchas proteínas de acoplamiento intracelular. Estas interacciones facilitan la activación de una serie de vías de señalización intracelular, como Ras-MAPK, AKT-PI3K y fosfolipasa C, que son importantes para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular (revisado en Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). La activación aberrante de esta vía, ya sea por sobreexpresión de los ligandos del FGF o del FGFR o por mutaciones activadoras en los FGFR, puede conducir al desarrollo tumoral, la progresión y la resistencia a las terapias convencionales contra el cáncer. En el cáncer humano, se han descrito alteraciones genéticas que incluyen la amplificación de genes, translocaciones cromosómicas y mutaciones somáticas que conducen a la activación del receptor independiente del ligando. La secuenciación a gran escala del ADN de miles de muestras tumorales ha revelado que los componentes de la vía del FGFR se encuentran entre los más frecuentemente mutados en el cáncer humano. Muchas de estas mutaciones activadoras son idénticas a las mutaciones de la línea germinal que dan lugar a los síndromes de displasia esquelética. Los mecanismos que conducen a una señalización aberrante dependiente del ligando en la enfermedad humana incluyen la sobreexpresión de FGF y cambios en el empalme del FGFR que conducen a receptores con capacidades de unión al ligando más promiscuas (revisado en Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores dirigidos al FGFR puede ser útil en el tratamiento clínico de enfermedades que presentan una actividad elevada del FGF o del FGFR.

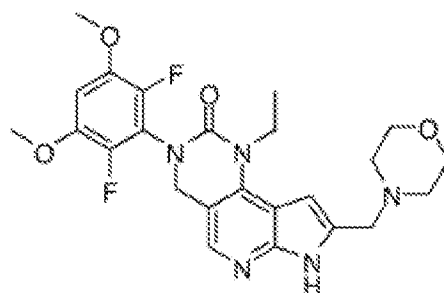
[0003] Los tipos de cáncer en los que están implicados los FGF/FGFR incluyen, entre otros: carcinomas (por ejemplo, de vejiga, mama, cuello uterino, colorrectal, endometrio, gástrico, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, ovario, próstata); neoplasias hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T del adulto, leucemia mielógena aguda, linfoma no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas y macroglubulinemia de Waldenström); y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma). Además de su papel en las neoplasias oncogénicas, la activación del FGFR también se ha implicado en trastornos esqueléticos y condrocitarios que incluyen, entre otros, la acromioplastia y los síndromes de craneosinostosis.

El eje de señalización FGFR4-FGF19, en concreto, se ha implicado en la patogénesis de varios tipos de cáncer, incluido el carcinoma hepatocelular (Heinzle et al., Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881). Se demostró que la expresión ectópica de FGF19 en ratones transgénicos conducía a la formación de tumores en el hígado y se descubrió que un anticuerpo neutralizante de FGF19 inhibía el crecimiento tumoral en ratones. Además, se ha observado la sobreexpresión de FGFR4 en múltiples tipos de tumores, como el carcinoma hepatocelular, el cáncer colorrectal, de mama, de páncreas, de próstata, de pulmón y de tiroides. Además, se han descrito mutaciones activadoras del FGFR4 en el rabdomiosarcoma (Taylor et al. JCI 2009, 119:3395).

[0004] Actualmente se están desarrollando inhibidores del FGFR para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, la molécula 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolina-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y otras pequeñas moléculas inhibidoras del FGFR se describen en, por ejemplo, las Publicaciones de EE. UU. N.º: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; y 2016-0244450. En consecuencia, existe la necesidad de nuevas formas sólidas de moléculas inhibidoras del FGFR para preparar formulaciones y formas de dosificación farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas relacionadas con, por ejemplo, facilitar la fabricación de productos farmacológicos seguros, eficaces y de alta calidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0005] La invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de neoplasias mieloides/linfoides en un paciente que lo necesite, en el que el compuesto es el Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

15 en el que la neoplasia mieloide/linfoide es el síndrome mieloproliferativo 8p11.

[0006] Se proporcionan aquí formas sólidas de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona ("Compuesto 1") para su uso según la invención.

20 [0007] También se proporcionan composiciones farmacéuticas, que incluyen las formas sólidas descritas en el presente documento, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso según la invención.

[0008] En el presente documento se describen procesos para preparar 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y sus formas sólidas.

25 [0009] También se describen en el presente documento intermedios útiles para la preparación de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y sus formas sólidas.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0010]

35 La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del Compuesto 1, Forma I.
 La Fig. 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto 1, Forma I.
 La Fig. 3 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto 1, Forma I.
 La Fig. 4 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma II.
 La Fig. 5 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma II.
 40 La Fig. 6 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma II.
 La Fig. 7 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma IIa.
 La Fig. 8 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma IIa.
 La Fig. 9 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma IIa.
 La Fig. 10 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma III.
 45 La Fig. 11 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma III.
 La Fig. 12 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma III.
 La Fig. 13 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma IV.
 La Fig. 14 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma IV.
 La Fig. 15 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma IV.
 50 La Fig. 16 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma V.
 La Fig. 17 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma V.
 La Fig. 18 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma VI.
 La Fig. 19 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma VI.
 La Fig. 20 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma VI.
 55 La Fig. 21 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma VII.
 La Fig. 22 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma VII.
 La Fig. 23 muestra un termograma TGA del compuesto 1, forma VII.
 La Fig. 24 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma VIII.
 La Fig. 25 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma VIII.
 60 La Fig. 26 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma VIII.
 La Fig. 27 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma VIIIa.
 La Fig. 28 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma IX.
 La Fig. 29 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma IX.
 La Fig. 30 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma IX.
 65 La Fig. 31 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma X.
 La Fig. 32 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma X.

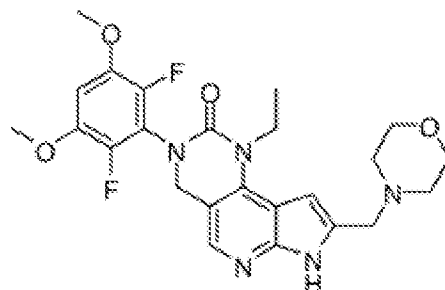
La Fig. 33 muestra un termograma TGA del compuesto 1, forma X.
 La Fig. 34 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XI.
 La Fig. 35 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XI.
 La Fig. 36 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XI.
 La Fig. 37 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XII.
 La Fig. 38 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XII.
 La Fig. 39 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XII.
 La Fig. 40 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XIII.
 La Fig. 41 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XIII.
 La Fig. 42 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XIII.
 La Fig. 43 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XIIIa.
 La Fig. 44 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XIIIa.
 La Fig. 45 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XIV.
 La Fig. 46 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XIV.
 La Fig. 47 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XIV.
 La Fig. 48 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XV.
 La Fig. 49 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XV.
 La Fig. 50 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XV.
 La Fig. 51 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XVI.
 La Fig. 52 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XVI.
 La Fig. 53 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XVI.
 La Fig. 54 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XVII.
 La Fig. 55 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XVII.
 La Fig. 56 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XVII.
 La Fig. 57 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XVIII.
 La Fig. 58 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XVIII.
 La Fig. 59 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XVIII.
 La Fig. 60 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XIX.
 La Fig. 61 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XIX.
 La Fig. 62 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XIX.
 La Fig. 63 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XX.
 La Fig. 64 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XX.
 La Fig. 65 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XX.
 La Fig. 66 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XXI.
 La Fig. 67 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXI.
 La Fig. 68 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XXII.
 La Fig. 69 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXII.
 La Fig. 70 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XXIII.
 La Fig. 71 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXIII.
 La Fig. 72 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XXIII.
 La Fig. 73 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XXIV.
 La Fig. 74 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXIV.
 La Fig. 75 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma XXIV.
 La Fig. 76 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XXV.
 La Fig. 77 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXV.
 La Fig. 78 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1, Forma XXVI.
 La Fig. 79 muestra el mejor porcentaje de cambio respecto al valor basal en el tamaño de la lesión diana en pacientes con CCA y translocaciones FGFR2 (Cohorte A) según un revisor independiente.
 La Fig. 80 muestra la duración del tratamiento y la respuesta confirmada en pacientes con CCA y translocaciones FGFR2 (Cohorte A) según revisor independiente.
 La Fig. 81 muestra las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (PFS; estimada por un revisor independiente) en las cohortes A, B y C.
 La Fig. 82 muestra un resumen de las respuestas clínicas y citogenéticas en pacientes con neoplasias mieloides/linfoides con reordenamientos de FGFR1.
 La Fig. 83 muestra una PET basal de un paciente con mieloproliferación y linfoma linfoblástico T (TLL) antes del tratamiento con el Compuesto 1.
 La Fig. 84 muestra una PET basal de un paciente con mieloproliferación y linfoma linfoblástico T (TLL) tras el tratamiento con el Compuesto 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] La presente invención está dirigida a 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) para su uso en el tratamiento del síndrome mieloproliferativo 8p11.

[0012] También se describen, *inter alia*, formas sólidas, incluyendo formas cristalinas y formas amorfas, 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 (Compuesto 1), para su uso según la invención. También se describen procesos y productos intermedios para preparar el compuesto. A continuación, se muestra la estructura del Compuesto 1.



Compuesto 1

El Compuesto 1 se describe en la Patente de EE. UU. N.º 9.611.267.

[0013] El compuesto 1 puede aislarse como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) descritas en el presente documento pueden tener ciertas ventajas, por ejemplo, pueden tener propiedades deseables, como facilidad de manipulación, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento y facilidad de purificación. Además, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de funcionamiento de un producto farmacéutico, como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad.

[0014] Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente", cuando se utiliza en relación con un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular (p. ej., una temperatura específica o un intervalo de temperatura, tal como la descripción de una fusión, deshidratación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como un cambio de masa en función de la temperatura o la humedad; un contenido de disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o porcentaje; o una posición de pico, tal como en el análisis mediante, por ejemplo, ¹³C NMR, DSC, TGA y XRPD), indica que el valor o intervalo de valores puede desviarse en una medida que se considere razonable para un experto en la materia sin dejar de describir la forma sólida particular. Específicamente, el término "aproximadamente", cuando se utiliza en este contexto, indica que el valor numérico o intervalo de valores puede variar en un 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 recitado o intervalo de valores, sin dejar de describir la forma sólida particular. El término "aproximadamente", cuando se utiliza en referencia a un valor de grado 2-theta se refiere a +/-0,2 grados 2-theta.

[0015] Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "forma sólida" se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento en un estado amorfo o en un estado cristalino ("forma cristalina" o "sólido cristalino" o "forma sólida cristalina"), por lo que un compuesto proporcionado en el presente documento en un estado cristalino puede incluir opcionalmente disolvente o agua dentro de la red cristalina, por ejemplo, para formar una forma cristalina solvatada o hidratada. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento está en un estado cristalino como se describe en el presente documento.

[0016] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pico" o "pico característico" se refiere a un reflejo XRPD que tiene una altura/intensidad relativa de al menos aproximadamente el 3% de la altura/intensidad máxima del pico.

[0017] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cristalino" o "forma cristalina" se refiere a una forma sólida cristalina de un compuesto químico, incluyendo, pero sin limitarse a, una forma cristalina monocomponente o multicomponente, por ejemplo, incluyendo solvatos, hidratos, clatratos y un cocrystal. Por ejemplo, cristalino significa tener una disposición de moléculas que se repiten y/o ordenan regularmente, y poseer una red cristalina distinguible. El término "forma cristalina" se refiere a una determinada configuración reticular de una sustancia cristalina. Las diferentes formas cristalinas de la misma sustancia suelen tener diferentes redes cristalinas (por ej. celdas unitarias), suelen tener diferentes propiedades físicas atribuidas a sus diferentes redes cristalinas y, en algunos casos, tienen diferente contenido de agua o disolvente. Las diferentes redes cristalinas pueden identificarse mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA), la sorción dinámica de vapor (DVS) y otros similares, ayudan a identificar la forma cristalina y a determinar la estabilidad y el contenido de disolvente/agua.

[0018] Diferentes formas cristalinas de una sustancia particular, tal como el Compuesto 1 tal como se describe en el presente documento, pueden incluir tanto formas anhidras de esa sustancia como formas solvatadas/hidratadas de esa sustancia, donde cada una de las formas anhidras y formas solvatadas/hidratadas se distinguen entre sí por diferentes patrones XRPD, u otros métodos de caracterización del estado sólido, significando así diferentes redes cristalinas. En algunos casos, una forma cristalina única (por ej. identificada por un patrón XRPD único) puede tener un contenido variable

de agua o disolvente, donde la red permanece sustancialmente inalterada (al igual que el patrón XRPD) a pesar de la variación composicional con respecto al agua y/o disolvente.

[0019] Un patrón XRPD de reflexiones (picos) suele considerarse una huella dactilar de una forma cristalina concreta. Es bien sabido que las intensidades relativas de los picos XRPD pueden variar ampliamente dependiendo, *entre otras cosas*, de la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño de los cristales, los filtros utilizados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento concreto empleado. En algunos casos, pueden observarse nuevos picos o desaparecer los existentes, dependiendo del tipo de máquina o de los ajustes (por ejemplo, si se utiliza o no un filtro Ni). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pico" se refiere a una reflexión que tiene una altura/intensidad relativa de al menos aproximadamente 3% o al menos aproximadamente 4% de la altura/intensidad máxima del pico. Además, la variación de los instrumentos y otros factores pueden afectar a los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de picos, como las que aquí se describen, pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2° (2-theta), y el término "sustancialmente", tal como se utiliza en el contexto de la XRPD, abarca las variaciones antes mencionadas.

[0020] De la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC, TGA, u otros experimentos térmicos pueden variar aproximadamente ± 3 °C dependiendo del instrumento, ajustes particulares, preparación de la muestra, etc. Por consiguiente, se entiende que una forma cristalina descrita en el presente documento que tenga un termograma DSC "sustancialmente" como el que se muestra en cualquiera de las figuras tiene en cuenta dicha variación.

[0021] Las formas cristalinas de una sustancia pueden obtenerse por varios métodos conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen, entre otros, la recristalización por fusión, el enfriamiento por fusión, la recristalización por disolvente, la recristalización en espacios confinados como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, la recristalización en superficies o plantillas como, por ejemplo, sobre polímeros, recristalización en presencia de aditivos, como, por ejemplo, contramoléculas cocrystalinas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, exposición a la humedad, molienda y molienda por goteo de disolvente.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "amorfo" o "forma amorfa" significa que la sustancia, componente o producto en cuestión no es cristalino tal como se determina, por ejemplo, mediante XRPD o cuando la sustancia, componente o producto en cuestión, por ejemplo, no es birrefringente cuando se observa microscópicamente. Por ejemplo, amorfo significa esencialmente sin disposición de moléculas que se repitan regularmente o carece del orden de largo alcance de un cristal, es decir, la forma amorfa es no cristalina. Una forma amorfa no muestra un patrón de difracción de rayos X definido con máximos nítidos. En ciertas realizaciones, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. Por ejemplo, una sustancia amorfa puede identificarse por un espectro XRPD con ausencia de reflexiones.

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente amorfo" significa que la mayor parte del peso de una muestra o preparación del Compuesto 1 es amorfo y el resto de la muestra es una forma cristalina del mismo compuesto. En algunas realizaciones, una muestra sustancialmente amorfa tiene menos de aproximadamente 5% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 95% de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos de aproximadamente 4% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 96% de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos de aproximadamente 3% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 97% de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos de aproximadamente 2% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 98% de la forma no cristalina del mismo compuesto), menos de aproximadamente 1% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 99% de la forma no cristalina del mismo compuesto), o aproximadamente 0% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 100% de la forma no cristalina del mismo compuesto). En algunas realizaciones, el término "totalmente amorfo" significa menos de aproximadamente el 99% o aproximadamente el 0% de cristalinidad.

[0024] El Compuesto 1 puede prepararse en lotes denominados lotes, muestras o preparaciones. Los lotes, muestras o preparaciones pueden incluir el Compuesto 1 en cualquiera de las formas cristalinas o no cristalinas aquí descritas, incluyendo formas hidratadas y no hidratadas, y mezclas de las mismas.

[0025] Los compuestos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, el Compuesto 1) también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, entre los isótopos del hidrógeno se encuentran el tritio y el deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos aquí proporcionados pueden ser reemplazados o sustituidos por isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas realizaciones, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden ser reemplazados o sustituidos por deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de deuterio. Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica.

[0026] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 está sustancialmente aislado. El término "sustancialmente aislado" significa que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto, sales, hidratos, solvatos o formas sólidas aquí previstas. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente

80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 99% en peso del compuesto, sales, hidratos, solvatos o formas sólidas proporcionadas en el presente documento.

5 **[0027]** El término "hidrato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una forma sólida del Compuesto 1 que incluye agua. El agua en un hidrato puede estar presente en una cantidad estequiométrica con respecto a la cantidad de sal en el sólido, o puede estar presente en cantidades variables, como puede encontrarse en relación con los hidratos de canal.

10 **[0028]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente" cuando se refiere a una figura característica de una forma cristalina, tal como un patrón XRPD, un termograma DSC, un termograma TGA, o similar, significa que una figura temática puede no ser idéntica a la referencia representada en el presente documento, pero cae dentro de los límites del error experimental y por lo tanto puede considerarse derivada de la misma forma cristalina divulgada en el presente documento, a juicio de una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

15 **[0029]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente cristalino" significa que la mayor parte del peso de una muestra o preparación del compuesto 1 es cristalino y el resto de la muestra es una forma no cristalina (por ejemplo, forma amorfa) del mismo compuesto. En algunas realizaciones, una muestra sustancialmente cristalina tiene al menos un 95% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 5% de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos un 96% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 4% de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos un 97% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 3% de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos aproximadamente 98% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 2% de la forma no cristalina del mismo compuesto), al menos aproximadamente 99% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 1% de la forma no cristalina del mismo compuesto), o aproximadamente 100% de cristalinidad (por ejemplo, aproximadamente 0% de la forma no cristalina del mismo compuesto). En algunas realizaciones, el término "totalmente cristalino" significa al menos un 99% o un 100% de cristalinidad.

30 **[0030]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "% de cristalinidad" o "pureza cristalina" se refiere al porcentaje de una forma cristalina en una preparación o muestra que puede contener otras formas, como una forma amorfa del mismo compuesto, o al menos otra forma cristalina del compuesto, o mezclas de las mismas. En algunas realizaciones, las formas cristalinas pueden aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, las formas cristalinas pueden aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

35 **[0031]** Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "hacer reaccionar" se utiliza tal y como se conoce en la técnica y generalmente se refiere a la reunión de reactivos químicos de tal manera que se permita su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física. En algunas realizaciones, la reacción implica al menos dos reactivos, en los que uno o más equivalentes molares del segundo reactivo se utilizan con respecto al primer reactivo. En algunas realizaciones, la etapa de reacción de un proceso sintético puede implicar una o más sustancias además de los reactivos, como un disolvente y/o un catalizador. Las etapas de reacción de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo durante un tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el producto identificado.

40 **[0032]** Como se utiliza en el presente documento, los términos "convertir" con respecto a cambiar un reactivo o material intermedio o de partida en una reacción química se refiere a someter el reactivo o material intermedio o de partida a los reactivos y condiciones adecuados (p. ej., temperatura, tiempo, disolvente, etc.) para efectuar ciertos cambios (p. ej., ruptura o formación de un enlace químico) para generar el producto deseado.

45 **[0033]** El Compuesto 1 puede prepararse en diversas formas cristalinas que incluyen, por ejemplo, la Forma I, la Forma II, la Forma II-a, la Forma III, la Forma IV, la Forma V, la Forma VI, la Forma VII, la Forma VIII, la Forma VIIIa, la Forma IX, la Forma X, la Forma XI, la Forma XII, la Forma XIII, la Forma XIII-a, la Forma XIV, la Forma XV, la Forma XVI, la Forma XVII, la Forma XVIII, la Forma XIX, la Forma XX, la Forma XXI, la Forma XXII, la Forma XXIII, la Forma XXIV, la Forma XXV o la Forma XXVI. En algunas realizaciones, la forma sólida del Compuesto 1 es amorfa.

50 *Compuesto 1 Forma I*

[0034] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que es cristalina, denominada Forma I, que se describe a continuación en los Ejemplos.

60 **[0035]** En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 12,9, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta.

65 **[0036]** En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 12,9, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta.

[0037] En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 12,9, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta.

[0038] En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,9, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,4, aproximadamente 22,6, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta.

[0039] En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,9, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,4, aproximadamente 22,6, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta.

[0040] En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,9, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,4, aproximadamente 22,6, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta.

[0041] En algunas realizaciones, la Forma I tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 1.

[0042] En algunas realizaciones, la Forma I exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma I exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 201 °C. En algunas realizaciones, la Forma I exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma I tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 2. En algunas realizaciones, la Forma I tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 3.

[0043] En algunas realizaciones, la Forma I tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 12,9, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,5 grados 2-theta; y la Forma I exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C y 276 °C.

[0044] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma I del Compuesto 1 que comprende recristalizar el Compuesto 1 en un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de diclorometano y metil terbutil éter. En algunas realizaciones, el proceso para preparar la Forma I del Compuesto 1 comprende recristalizar el Compuesto 1 a partir de una mezcla de diclorometano y metil terbutil éter. En algunas realizaciones, la recristalización comprende a) calentar una solución del Compuesto 1 en una mezcla de diclorometano y metil terbutil éter a una temperatura elevada durante un primer periodo de tiempo y b) enfriar a una temperatura reducida durante un segundo periodo de tiempo. En algunas realizaciones, la temperatura elevada es ≥ 30 °C, ≥ 35 °C, ≥ 36 °C, ≥ 39 °C, o ≥ 40 °C. En ciertas realizaciones, el primer periodo de tiempo está comprendido entre 5 y 6 h. En algunas realizaciones, el primer periodo de tiempo es superior a 5 h. En algunas realizaciones, la temperatura reducida es la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura reducida es de aproximadamente 23 °C. En algunas realizaciones, el segundo periodo de tiempo está comprendido entre 10 y 11 horas. En algunas realizaciones, el segundo periodo de tiempo es superior a 5, 8 o 10 horas. En algunas realizaciones, el segundo periodo de tiempo es de 10,5 h.

[0045] En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma II

[0046] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma II, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0047] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0048] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0049] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

5 [0050] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3, aproximadamente 19,0, aproximadamente 20,5, aproximadamente 22,6, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,4 grados 2-theta.

10 [0051] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3, aproximadamente 19,0, aproximadamente 20,5, aproximadamente 22,6, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,4 grados 2-theta.

15 [0052] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3, aproximadamente 19,0, aproximadamente 20,5, aproximadamente 22,6, aproximadamente 25,8, aproximadamente 26,2 y aproximadamente 27,4 grados 2-theta.

20 [0053] En algunas realizaciones, la Forma II tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 4.

25 [0054] En algunas realizaciones, la Forma II exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma II tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 5. En algunas realizaciones, la Forma II tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 6.

30 [0055] En algunas realizaciones, la Forma II tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,5, aproximadamente 12,8, aproximadamente 13,3 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta; y la Forma II exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 276 °C.

35 [0056] Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma II del Compuesto 1 que comprenden evaporar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a 50 ± 1 °C.

[0057] En algunas realizaciones, la Forma II puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

40 *Compuesto 1 Forma II-a*

[0058] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma II-a, que se describe a continuación en los Ejemplos.

45 [0059] En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3 y aproximadamente 19,9 grados 2-theta.

50 [0060] En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3 y aproximadamente 19,9 grados 2-theta.

55 [0061] En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3 y aproximadamente 19,9 grados 2-theta.

60 [0062] En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 12,9, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 19,0, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

65 [0063] En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 12,9, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 19,0, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

- 5 **[0064]** En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 12,9, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 19,0, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.
- [0065]** En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 7.
- 10 **[0066]** En algunas realizaciones, la Forma II-a presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 275 °C. En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 8. En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 9.
- 15 **[0067]** En algunas realizaciones, la Forma II-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 9,4, aproximadamente 13,3, aproximadamente 16,3 y aproximadamente 19,9 grados 2-theta; y la Forma II-a presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 275 °C.
- 20 **[0068]** En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma II-a del Compuesto 1 que comprenden evaporar una solución del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a 25 ± 1 °C.
- 25 **[0069]** En algunas realizaciones, la forma II-a puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98% o aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.
- Compuesto 1, Forma III*
- 30 **[0070]** Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma III, que se describe a continuación en los Ejemplos.
- [0071]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8 y aproximadamente 18,6.
- 35 **[0072]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados de entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8 y aproximadamente 18,6.
- 40 **[0073]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8 y aproximadamente 18,6.
- 45 **[0074]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 6,7, aproximadamente 8,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,3, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,9 grados 2-theta.
- 50 **[0075]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 6,7, aproximadamente 8,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,3, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,9 grados 2-theta.
- 55 **[0076]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 6,7, aproximadamente 8,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,3, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,9 grados 2-theta.
- 60 **[0077]** En algunas realizaciones, la Forma III tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 10.
- 65 **[0078]** En algunas realizaciones, la Forma III exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 101 °C, 204 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma III exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 101 °C. En algunas realizaciones, la Forma III exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 204 °C. En algunas

realizaciones, la Forma III exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma III tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 11. En algunas realizaciones, la Forma III tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 12.

[0079] En algunas realizaciones, la Forma III tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,5, aproximadamente 13,9, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,3, aproximadamente 16,8, y aproximadamente 18,6; y la Forma III exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 101 °C, 204 °C, y 276 °C.

[0080] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma III del Compuesto 1 que comprenden la adición del Compuesto 1, Forma I a una solución del Compuesto 1, Forma I en 1,4-dioxano, agitando a 25 ± 1 °C durante 2 días, y eliminando el sobrenadante por centrifugación.

[0081] En algunas realizaciones, la Forma III puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma IV

[0082] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma IV, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0083] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 26,4 grados 2-theta.

[0084] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 26,4 grados 2-theta.

[0085] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 26,4 grados 2-theta.

[0086] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 15,6, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,2, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,7, aproximadamente 24,3, aproximadamente 26,4 y aproximadamente 26,8 grados 2-theta.

[0087] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 15,6, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,2, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,7, aproximadamente 24,3, aproximadamente 26,4 y aproximadamente 26,8 grados 2-theta.

[0088] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 15,6, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,2, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,7, aproximadamente 24,3, aproximadamente 26,4 y aproximadamente 26,8 grados 2-theta.

[0089] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 13.

[0090] En algunas realizaciones, la Forma IV exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 109 °C, 203 °C y 278 °C. En algunas realizaciones, la Forma IV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 109 °C. En algunas realizaciones, la Forma IV presenta un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 203 °C. En algunas realizaciones, la Forma IV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 278 °C. En algunas realizaciones, la Forma IV tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 14. En algunas realizaciones, la Forma IV tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 15.

[0091] En algunas realizaciones, la Forma IV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 13,0, aproximadamente 14,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 26,4 grados 2-theta; y la Forma IV muestra un termograma DSC que tiene

picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 109 °C, 203 °C y 278 °C.

[0092] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma IV del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1, Forma I en 1,4-dioxano, y agitar a 25 ± 1 °C durante 6 días.

[0093] En algunas realizaciones, la Forma IV puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma V

[0094] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma V, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0095] En algunas realizaciones, la Forma V tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,4, aproximadamente 14,8, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,0 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0096] En algunas realizaciones, la Forma V tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,4, aproximadamente 14,8, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,0 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0097] En algunas realizaciones, la Forma V tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,4, aproximadamente 14,8, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,0 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0098] En algunas realizaciones, la Forma V tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 16.

[0099] En algunas realizaciones, la Forma V exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 91 °C, 203 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma V presenta un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 91 °C. En algunas realizaciones, la Forma V presenta un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 203 °C. En algunas realizaciones, la Forma V presenta un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma V tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 17.

[0100] En algunas realizaciones, la Forma V tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,4, aproximadamente 14,8, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,0, y aproximadamente 22,3 grados 2-theta; y la Forma V exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 91 °C, 203 °C, y 276 °C.

[0101] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma V del Compuesto 1 que comprenden permitir que una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en 1,4-dioxano repose durante más de 30 días.

[0102] En algunas realizaciones, la Forma V puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma VI

[0103] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VI, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0104] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 14,4, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0105] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 14,4, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0106] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre

aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 14,4, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0107] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,8, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,4, aproximadamente 15,9, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente 25,4 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0108] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,8, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,4, aproximadamente 15,9, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente 25,4 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0109] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,8, aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 10,2, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,4, aproximadamente 15,9, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente 25,4 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0110] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 18.

[0111] En algunas realizaciones, la Forma VI exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 275 °C. En algunas realizaciones, la Forma VI tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 19. En algunas realizaciones, la Forma VI tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 20.

[0112] En algunas realizaciones, la Forma VI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 9,5, aproximadamente 14,4, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta; y la Forma VI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 275 °C.

[0113] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma VI del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1 preparada en metanol, y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

[0114] En algunas realizaciones, la Forma VI puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma VII

[0115] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0116] En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta.

[0117] En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta.

[0118] En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta.

[0119] En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,2, aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 17,9, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6, aproximadamente 20,1, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 24,3 grados 2-theta.

[0120] En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre

aproximadamente 8,2, aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 17,9, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6, aproximadamente 20,1, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 24,3 grados 2-theta.

5 **[0121]** En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,2, aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 17,9, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6, aproximadamente 20,1, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 24,3 grados 2-theta.

10 **[0122]** En algunas realizaciones, la Forma VII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 21.

15 **[0123]** En algunas realizaciones, la Forma VII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 88 °C, 201 °C, y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma VII presenta un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 88 °C. En algunas realizaciones, la Forma VII presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 201 °C. En algunas realizaciones, la Forma VII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma VII tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 22. En algunas realizaciones, la Forma VII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 23.

20 **[0124]** En algunas realizaciones, la Forma VII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 18,8, aproximadamente 19,6 y aproximadamente 20,1 grados 2-theta; y la Forma VII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 88 °C, 201 °C y 276 °C.

25 **[0125]** En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma VII del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1, Forma I preparada en metil isobutil cetona, y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

30 **[0126]** En algunas realizaciones, la Forma VII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

35 *Compuesto 1 Forma VIII*

[0127] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VIII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

40 **[0128]** En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6 y aproximadamente 20,2 grados 2-theta.

45 **[0129]** En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6 y aproximadamente 20,2 grados 2-theta.

50 **[0130]** En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6 y aproximadamente 20,2 grados 2-theta.

55 **[0131]** En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 15,2, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6, aproximadamente 20,2, aproximadamente 22,5, aproximadamente 24,6, aproximadamente 26,8 y aproximadamente 29,8 grados 2-theta.

60 **[0132]** En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 15,2, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6, aproximadamente 20,2, aproximadamente 22,5, aproximadamente 24,6, aproximadamente 26,8 y aproximadamente 29,8 grados 2-theta.

65 **[0133]** En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 15,2, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6, aproximadamente 20,2, aproximadamente 22,5, aproximadamente 24,6, aproximadamente 26,8 y aproximadamente 29,8 grados 2-theta.

[0134] En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 24.

[0135] En algunas realizaciones, la Forma VIII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma VIII presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 201 °C. En algunas realizaciones, la Forma VIII presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 25. En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 26.

[0136] En algunas realizaciones, la Forma VIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,1, aproximadamente 16,7, aproximadamente 18,2, aproximadamente 18,6, y aproximadamente 20,2 grados 2-theta; y la Forma VIII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y 277 °C.

[0137] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma VIII del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución del Compuesto 1 en acetona, y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

[0138] En algunas realizaciones, la Forma VIII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma VIII-a

[0139] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma VIII-a, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0140] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 16,2, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 21,1 grados 2-theta.

[0141] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 16,2, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 21,1 grados 2-theta.

[0142] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 16,2, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 21,1 grados 2-theta.

[0143] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 16,2, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 19,9, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,0, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,1, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 29,5 grados 2-theta.

[0144] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 16,2, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 19,9, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,0, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,1, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 29,5 grados 2-theta.

[0145] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,9, aproximadamente 16,2, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,4, aproximadamente 19,9, aproximadamente 21,1, aproximadamente 22,0, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,1, aproximadamente 24,3 y aproximadamente 29,5 grados 2-theta.

[0146] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 27.

[0147] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma VIII-a del compuesto 1 que comprenden la adición de la forma I del compuesto 1 a una solución turbia del compuesto 1 en metiletilcetona, y la agitación a 50 ± 1 °C durante 3 días.

[0148] En algunas realizaciones, la Forma VIII-a puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%,

aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma IX

[0149] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma IX, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0150] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,4 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta.

[0151] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,4 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta.

[0152] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,4 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta.

[0153] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,3, aproximadamente 22,4, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,6 y aproximadamente 31,4 grados 2-theta.

[0154] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,3, aproximadamente 22,4, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,6 y aproximadamente 31,4 grados 2-theta.

[0155] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,9, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,3, aproximadamente 22,4, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,6 y aproximadamente 31,4 grados 2-theta.

[0156] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 28.

[0157] En algunas realizaciones, la Forma IX exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma IX presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 201 °C. En algunas realizaciones, la Forma IX presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma IX tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 29. En algunas realizaciones, la Forma IX tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 30.

[0158] En algunas realizaciones, la Forma IX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,2, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,4, y aproximadamente 22,9 grados 2-theta; y la Forma IX exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y 276 °C.

[0159] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma IX del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1, Forma I en metil terbutil éter, y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

[0160] En algunas realizaciones, la Forma IX puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma X

[0161] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma X, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0162] En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1,

y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0163] En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta.

[0164] En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1 y aproximadamente 22,3 grados 2-theta. En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 4,9, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,3, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,2, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,5, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,3, aproximadamente 23,8, aproximadamente 25,3, aproximadamente 25,7 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta.

[0165] En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 4,9, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,3, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,2, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,5, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,3, aproximadamente 23,8, aproximadamente 25,3, aproximadamente 25,7 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta.

[0166] En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 4,9, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,3, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,2, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,5, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,3, aproximadamente 23,8, aproximadamente 25,3, aproximadamente 25,7 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta.

[0167] En algunas realizaciones, la Forma X tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 31.

[0168] En algunas realizaciones, la Forma X exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 202 °C, y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma X presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 202 °C. En algunas realizaciones, la Forma X presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma X tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 32. En algunas realizaciones, la Forma X tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 33.

[0169] En algunas realizaciones, la Forma X tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,6, aproximadamente 15,4, aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1, y aproximadamente 22,3 grados 2-theta; y la Forma X exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 202 °C, y 276 °C.

[0170] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma X del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1, Forma I en acetato de etilo, y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.

[0171] En algunas realizaciones, la Forma X puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98% o aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XI

[0172] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XI, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0173] En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 17,3, aproximadamente 21,4 y aproximadamente 22,8 grados 2-theta.

[0174] En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 17,3, aproximadamente 21,4 y aproximadamente 22,8 grados 2-theta.

[0175] En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 17,3, aproximadamente 21,4 y aproximadamente 22,8 grados 2-theta.

- 5 **[0176]** En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 4,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 13,7, aproximadamente 15,0, aproximadamente 16,5, aproximadamente 17,3, aproximadamente 19,1, aproximadamente 19,9, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,8, aproximadamente 25,2 y aproximadamente 26,9 grados 2-theta.
- 10 **[0177]** En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 4,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 13,7, aproximadamente 15,0, aproximadamente 16,5, aproximadamente 17,3, aproximadamente 19,1, aproximadamente 19,9, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,8, aproximadamente 25,2 y aproximadamente 26,9 grados 2-theta.
- 15 **[0178]** En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 4,3, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 13,7, aproximadamente 15,0, aproximadamente 16,5, aproximadamente 17,3, aproximadamente 19,1, aproximadamente 19,9, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,8, aproximadamente 25,2 y aproximadamente 26,9 grados 2-theta.
- 20 **[0179]** En algunas realizaciones, la Forma XI tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 34.
- 25 **[0180]** En algunas realizaciones, la Forma XI exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 141 °C, y 279 °C. En algunas realizaciones, la Forma XI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 141 °C. En algunas realizaciones, la Forma XI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 279 °C. En algunas realizaciones, la Forma XI tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 35. En algunas realizaciones, la Forma XI tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 36.
- 30 **[0181]** En algunas realizaciones, la Forma XI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 17,3, aproximadamente 21,4, y aproximadamente 22,8 grados 2-theta; y la Forma XI exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 141 °C, y 279 °C.
- 35 **[0182]** En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XI del Compuesto 1 que comprenden añadir Compuesto 1, Forma I a una solución turbia de 5 mL de Compuesto 1, Forma I en formiato de etilo, y agitar a 25 ± 1 °C durante 3 días.
- 40 **[0183]** En algunas realizaciones, la Forma XI puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.
- 45 *Compuesto 1 Forma XII*
- [0184]** Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XII, que se describe a continuación en los Ejemplos.
- 50 **[0185]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,5, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta.
- 55 **[0186]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,5, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta.
- 60 **[0187]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,5, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta.
- 65 **[0188]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12,9, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1, aproximadamente 22,7, aproximadamente 24,3, aproximadamente 26,3 y aproximadamente 26,9 grados 2-theta.
- [0189]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre

aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12,9, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1, aproximadamente 22,7, aproximadamente 24,3, aproximadamente 26,3 y aproximadamente 26,9 grados 2-theta.

5 **[0190]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 7,5, aproximadamente 9,8, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12,9, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1, aproximadamente 22,7, aproximadamente 24,3, aproximadamente 26,3 y aproximadamente 26,9 grados 2-theta.

10 **[0191]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 37.

15 **[0192]** En algunas realizaciones, la Forma XII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 105 °C, y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XII presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 105 °C. En algunas realizaciones, la Forma XII presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XII tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 38. En algunas realizaciones, la Forma XII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 39.

20 **[0193]** En algunas realizaciones, la Forma XII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,5, aproximadamente 14,1, aproximadamente 17,3, aproximadamente 18,3, aproximadamente 22,1, y aproximadamente 22,7 grados 2-theta; y la Forma XII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 105 °C, y 276 °C.

25 **[0194]** En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XII del Compuesto 1 que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1, Forma I preparada en 1,4-dioxano, y agitar a 50 ± 1 °C durante 2 días.

30 **[0195]** En algunas realizaciones, la Forma XII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XIII

35 **[0196]** Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

40 **[0197]** En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,7, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

45 **[0198]** En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,7, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

50 **[0199]** En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,7, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

55 **[0200]** En algunas realizaciones, la forma XIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 4,0, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,9, aproximadamente 11,6, aproximadamente 14,2, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,8, aproximadamente 19,0, aproximadamente 21,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 23,1, aproximadamente 25,6 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

60 **[0201]** En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 4,0, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,9, aproximadamente 11,6, aproximadamente 14,2, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,8, aproximadamente 19,0, aproximadamente 21,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 23,1, aproximadamente 25,6 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

65 **[0202]** En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 4,0, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,9, aproximadamente 11,6, aproximadamente 14,2, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 17,8, aproximadamente 19,0, aproximadamente 21,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 23,1, aproximadamente 25,6 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0203] En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra

sustancialmente en la Figura 40.

[0204] En algunas realizaciones, la Forma XIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 41. En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 42.

[0205] En algunas realizaciones, la Forma XIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,7, aproximadamente 15,2, aproximadamente 15,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta; y la Forma XIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C.

[0206] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XIII del Compuesto 1, Forma I que comprenden añadir el Compuesto 1, Forma I a una solución turbia del Compuesto 1 en THF, y agitar a 50 ± 1 °C durante 2 días.

[0207] En algunas realizaciones, la Forma XIII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XIII-a

[0208] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIII-a, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0209] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 21,5 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0210] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 21,5 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0211] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 21,5 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0212] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 8,3, aproximadamente 10,4, aproximadamente 10,9, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,7, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0213] En algunas realizaciones, la forma XIII-a tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 8,3, aproximadamente 10,4, aproximadamente 10,9, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,7, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0214] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 8,3, aproximadamente 10,4, aproximadamente 10,9, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 18,6, aproximadamente 19,7, aproximadamente 21,5, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta.

[0215] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 43.

[0216] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 75 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIII-a presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 75 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIII-a presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 44.

[0217] En algunas realizaciones, la Forma XIII-a tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,9, aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,4, aproximadamente 15,2, aproximadamente 21,5 y aproximadamente 26,2 grados 2-theta; y la Forma XIII-a exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 75 °C y 276 °C.

[0218] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XIII-a del Compuesto 1 que comprenden enfriar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en THF a -20 °C, y mantener la temperatura a -20 °C durante un periodo de tiempo (*por ejemplo*, 3 h).

[0219] En algunas realizaciones, la forma XIII-a puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XIV

[0220] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIV, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0221] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 14,1, aproximadamente 16,1, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0222] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 14,1, aproximadamente 16,1, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0223] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 14,1, aproximadamente 16,1, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0224] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,6, aproximadamente 10,3, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12,2, aproximadamente 14,1, aproximadamente 14,5, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,3, aproximadamente 18,7, aproximadamente 19,3, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,9 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0225] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,6, aproximadamente 10,3, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12,2, aproximadamente 14,1, aproximadamente 14,5, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,3, aproximadamente 18,7, aproximadamente 19,3, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,9 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0226] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,2, aproximadamente 9,6, aproximadamente 10,3, aproximadamente 11,5, aproximadamente 12,2, aproximadamente 14,1, aproximadamente 14,5, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,6, aproximadamente 18,3, aproximadamente 18,7, aproximadamente 19,3, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,9 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta.

[0227] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 45.

[0228] En algunas realizaciones, la Forma XIV exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 78 °C, 118 °C y 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 78 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 118 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 46. En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 47.

[0229] En algunas realizaciones, la Forma XIV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 7,0, aproximadamente 14,1, aproximadamente 16,1, aproximadamente 20,0, aproximadamente 22,0, y aproximadamente 25,8 grados 2-theta; y la Forma XIV exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 78 °C, 118 °C, y 277 °C.

[0230] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XIV del Compuesto 1 que comprenden evaporar una solución saturada del Compuesto, Forma I 1 en DMF a 25 ± 1 °C.

[0231] En algunas realizaciones, la Forma XIV puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%,

aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

5 *Compuesto 1 Forma XV*

[0232] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XV, que se describe a continuación en los Ejemplos.

10 **[0233]** En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 18.5 y aproximadamente 22.4.

[0234] En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 18.5 y aproximadamente 22.4.

15 **[0235]** En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 18.5 y aproximadamente 22.4.

[0236] En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3.9, aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 16.6, aproximadamente 18.5, aproximadamente 20.3, aproximadamente 21.4, aproximadamente 21.8, aproximadamente 22.4, aproximadamente 24.5, aproximadamente 24.9, aproximadamente 30.0 y aproximadamente 31.1 grados 2-theta.

20 **[0237]** En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3.9, aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 16.6, aproximadamente 18.5, aproximadamente 20.3, aproximadamente 21.4, aproximadamente 21.8, aproximadamente 22.4, aproximadamente 24.5, aproximadamente 24.9, aproximadamente 30.0 y aproximadamente 31.1 grados 2-theta.

25 **[0238]** En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3.9, aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 16.6, aproximadamente 18.5, aproximadamente 20.3, aproximadamente 21.4, aproximadamente 21.8, aproximadamente 22.4, aproximadamente 24.5, aproximadamente 24.9, aproximadamente 30.0 y aproximadamente 31.1 grados 2-theta.

30 **[0239]** En algunas realizaciones, la Forma XV tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 48.

[0240] En algunas realizaciones, la Forma XV exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 119 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XV presenta un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 119 °C. En algunas realizaciones, la Forma XV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XV tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 49. En algunas realizaciones, la Forma XV tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 50.

40 **[0241]** En algunas realizaciones, la Forma XV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8.9, aproximadamente 9.2, aproximadamente 15.6, aproximadamente 18.5 y aproximadamente 22.4; y la Forma XV exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 119 °C y 276 °C.

45 **[0242]** Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XV del Compuesto 1 que comprenden evaporar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DMSO a 25 ± 1 °C.

50 **[0243]** En algunas realizaciones, la Forma XV puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XVI

60 **[0244]** Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XVI, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0245] En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6.8, aproximadamente 10.7, aproximadamente 14.0, aproximadamente 14.9, aproximadamente 16.0 y aproximadamente 19.9.

65 **[0246]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre

aproximadamente 6,8, aproximadamente 10,7, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,0 y aproximadamente 19,9.

5 **[0247]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 10,7, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,0 y aproximadamente 19,9.

10 **[0248]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,7, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,0, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,5, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,7, aproximadamente 26,1 y aproximadamente 30,2 grados 2-theta.

15 **[0249]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,7, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,0, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,5, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,7, aproximadamente 26,1 y aproximadamente 30,2 grados 2-theta.

20 **[0250]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,7, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,0, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,9, aproximadamente 22,2, aproximadamente 23,5, aproximadamente 24,5, aproximadamente 25,4, aproximadamente 25,7, aproximadamente 26,1 y aproximadamente 30,2 grados 2-theta.

25 **[0251]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 51.

30 **[0252]** En algunas realizaciones, la Forma XVI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 52. En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 53.

35 **[0253]** En algunas realizaciones, la Forma XVI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 10,7, aproximadamente 14,0, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,0, y aproximadamente 19,9; y la Forma XVI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C.

40 **[0254]** En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XVI del Compuesto 1 que comprenden evaporar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en THF a 50 ± 1 °C.

45 **[0255]** En algunas realizaciones, la Forma XVI puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XVII

50 **[0256]** Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XVII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0257] En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 32,2 grados 2-theta.

55 **[0258]** En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 32,2 grados 2-theta.

[0259] En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 32,2 grados 2-theta.

60 **[0260]** En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 54.

65 **[0261]** En algunas realizaciones, la Forma XVII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 119 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XVII presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 119 °C. En algunas realizaciones, la Forma XVII presenta

un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 55. En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 56.

5 **[0262]** En algunas realizaciones, la Forma XVII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 15,7, aproximadamente 18,1, aproximadamente 18,4 y aproximadamente 32,2 grados 2-theta; y la Forma XVII exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 119 °C y 276 °C.

10 **[0263]** Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XVII del Compuesto 1 que comprenden evaporar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DMSO a 50 ± 1 °C.

15 **[0264]** En algunas realizaciones, la Forma XVII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XVIII

20 **[0265]** Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XVIII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

25 **[0266]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,8, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta.

30 **[0267]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,8, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta.

[0268] En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,8, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta.

35 **[0269]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,3, aproximadamente 11,9, aproximadamente 12,6, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,3, aproximadamente 18,8, aproximadamente 20,8, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,7 y aproximadamente 25,4 grados 2-theta.

40 **[0270]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,3, aproximadamente 11,9, aproximadamente 12,6, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,3, aproximadamente 18,8, aproximadamente 20,8, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,7 y aproximadamente 25,4 grados 2-theta.

45 **[0271]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,3, aproximadamente 11,9, aproximadamente 12,6, aproximadamente 13,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,3, aproximadamente 18,8, aproximadamente 20,8, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,7 y aproximadamente 25,4 grados 2-theta.

50 **[0272]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 57.

55 **[0273]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene un termograma DSC sustancialmente como se representa en la Figura 58. En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 59.

60 **[0274]** En algunas realizaciones, la Forma XVIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,4, aproximadamente 14,6, aproximadamente 16,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,8, aproximadamente 22,3 y aproximadamente 22,7 grados 2-theta; y la Forma XVIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C.

65 **[0275]** Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XVIII del Compuesto 1 que comprende añadir

hexano a una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en cloroformo.

[0276] En algunas realizaciones, la Forma XVIII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XIX

[0277] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XIX, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0278] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 10,0, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2 y aproximadamente 21,4 grados 2-theta.

[0279] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 10,0, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2 y aproximadamente 21,4 grados 2-theta.

[0280] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 10,0, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2 y aproximadamente 21,4 grados 2-theta.

[0281] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 6,7, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,0, aproximadamente 13,6, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,1 y aproximadamente 25,0 grados 2-theta.

[0282] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 6,7, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,0, aproximadamente 13,6, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,1 y aproximadamente 25,0 grados 2-theta.

[0283] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 6,7, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,0, aproximadamente 13,6, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2, aproximadamente 21,4, aproximadamente 22,1 y aproximadamente 25,0 grados 2-theta.

[0284] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 60.

[0285] En algunas realizaciones, la Forma XIX exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 61. En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 62.

[0286] En algunas realizaciones, la Forma XIX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,7, aproximadamente 10,0, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,0, aproximadamente 20,2 y aproximadamente 21,4 grados 2-theta; y la Forma XIX exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C.

[0287] Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XIX del Compuesto 1 que comprenden la adición de metanol a una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano.

[0288] En algunas realizaciones, la Forma XIX puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XX

[0289] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XX, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0290] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado de entre

aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 23,0.

[0291] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados de entre aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 23,0.

[0292] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados de entre aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 23,0.

[0293] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,5, aproximadamente 23,0, aproximadamente 24,7 y aproximadamente 29,5 grados 2-theta.

[0294] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,5, aproximadamente 23,0, aproximadamente 24,7 y aproximadamente 29,5 grados 2-theta.

[0295] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,3, aproximadamente 22,5, aproximadamente 23,0, aproximadamente 24,7 y aproximadamente 29,5 grados 2-theta.

[0296] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 63.

[0297] En algunas realizaciones, la Forma XX exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 108 °C, 202 °C y 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XX presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 108 °C. En algunas realizaciones, la Forma XX presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 202 °C. En algunas realizaciones, la Forma XX muestra un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XX tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 64. En algunas realizaciones, la Forma XX tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 65.

[0298] En algunas realizaciones, la Forma XX tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 9,2, aproximadamente 14,7, aproximadamente 18,6, aproximadamente 22,5 y aproximadamente 23,0; y la Forma XX exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 108 °C, 202 °C y 277 °C.

[0299] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XX del Compuesto 1 que comprenden la adición de una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a metil terbutil éter.

[0300] En algunas realizaciones, la Forma XX puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XXI

[0301] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXI, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0302] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 10,3, aproximadamente 14,2, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta.

[0303] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,3, aproximadamente 14,2, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta.

[0304] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,3, aproximadamente 14,2, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta.

[0305] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,3, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 19,4, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta.

[0306] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,3, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 19,4, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta.

[0307] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 3,9, aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,3, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,2, aproximadamente 17,5, aproximadamente 19,4, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta.

[0308] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 66.

[0309] En algunas realizaciones, la Forma XXI exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 201 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 67.

[0310] En algunas realizaciones, la Forma XXI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 10,3, aproximadamente 14,2, aproximadamente 20,7, aproximadamente 22,6, aproximadamente 24,2, y aproximadamente 27,1 grados 2-theta; y la Forma XXI exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y 277 °C.

[0311] Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XXI del Compuesto 1 que comprende añadir una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a tolueno.

[0312] En algunas realizaciones, la Forma XXI puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XXII

[0313] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0314] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5 y aproximadamente 22,2 grados 2-theta.

[0315] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5 y aproximadamente 22,2 grados 2-theta.

[0316] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5 y aproximadamente 22,2 grados 2-theta.

[0317] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,3, aproximadamente 14,3, aproximadamente 15,8, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,8, aproximadamente 22,2, aproximadamente 25,3 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0318] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,3, aproximadamente 14,3, aproximadamente 15,8, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,8, aproximadamente 22,2, aproximadamente 25,3 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0319] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 13,3, aproximadamente 14,3, aproximadamente 15,8, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 18,5, aproximadamente 19,2, aproximadamente 19,8, aproximadamente 22,2, aproximadamente 25,3

y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0320] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 68.

[0321] En algunas realizaciones, la Forma XXII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 69.

[0322] En algunas realizaciones, la Forma XXII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 10,1, aproximadamente 11,4, aproximadamente 12,1, aproximadamente 14,3, aproximadamente 17,5, aproximadamente 18,5, y aproximadamente 22,2 grados 2-theta; y la Forma XXII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C.

[0323] Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XXII del Compuesto 1 que comprende añadir una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a metanol.

[0324] En algunas realizaciones, la Forma XXII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XXIII

[0325] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXIII, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0326] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta.

[0327] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta.

[0328] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta.

[0329] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,3, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,6, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta.

[0330] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,3, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,6, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta.

[0331] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 13,2, aproximadamente 14,3, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,6, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta.

[0332] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 70.

[0333] En algunas realizaciones, la Forma XXIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico endotérmico a una temperatura de aproximadamente 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene un termograma DSC sustancialmente como se representa en la Figura 71. En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 72.

[0334] En algunas realizaciones, la Forma XXIII tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 12,0, aproximadamente 12,7, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 25,6 grados 2-theta; y la Forma XXIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C.

[0335] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XXIII del Compuesto 1 que comprenden enfriar una solución saturada de 10 mL del Compuesto 1, Forma I en diclorometano a -20 °C, y mantener la

temperatura a -20 °C durante 3 h.

[0336] En algunas realizaciones, la Forma XXIII puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XXIV

[0337] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXIV, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0338] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,1, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta.

[0339] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,1, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta.

[0340] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,1, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta.

[0341] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,7, aproximadamente 13,8, aproximadamente 15,6, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2, aproximadamente 25,5, aproximadamente 26,0, aproximadamente 27,5 y aproximadamente 27,9 grados 2-theta.

[0342] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,7, aproximadamente 13,8, aproximadamente 15,6, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2, aproximadamente 25,5, aproximadamente 26,0, aproximadamente 27,5 y aproximadamente 27,9 grados 2-theta.

[0343] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 9,7, aproximadamente 13,8, aproximadamente 15,6, aproximadamente 17,4, aproximadamente 18,1, aproximadamente 19,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2, aproximadamente 25,5, aproximadamente 26,0, aproximadamente 27,5 y aproximadamente 27,9 grados 2-theta.

[0344] En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 73.

[0345] En algunas realizaciones, la Forma XXIV exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 74. En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene un termograma TGA sustancialmente como el representado en la Figura 75.

[0346] En algunas realizaciones, la forma XXIV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 8,6, aproximadamente 15,6, aproximadamente 18,1, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,2, aproximadamente 22,9, aproximadamente 24,2 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta; y la forma XXIV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C.

[0347] Se proporcionan aquí también procesos para preparar la Forma XXIV del Compuesto 1 que comprenden ciclar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DMF entre 5-50 °C durante un periodo de tiempo (por ejemplo, al menos tres días o al menos 72 horas).

[0348] En algunas realizaciones, la Forma XXIV puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XXV

[0349] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXV, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0350] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 29,9 grados 2-theta.

[0351] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 29,9 grados 2-theta.

[0352] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 29,9 grados 2-theta.

[0353] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 21,7, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9, aproximadamente 25,7, aproximadamente 29,9, aproximadamente 31,9, aproximadamente 35,8 y aproximadamente 38,9 grados 2-theta.

[0354] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 21,7, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9, aproximadamente 25,7, aproximadamente 29,9, aproximadamente 31,9, aproximadamente 35,8, y aproximadamente 38,9 grados 2-theta.

[0355] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 21,7, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9, aproximadamente 25,7, aproximadamente 29,9, aproximadamente 31,9, aproximadamente 35,8, y aproximadamente 38,9 grados 2-theta.

[0356] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 76.

[0357] En algunas realizaciones, la Forma XXV exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 113 °C y 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 113 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXV presenta un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. En algunas realizaciones, la Forma XXIV tiene un termograma DSC sustancialmente como el representado en la Figura 77.

[0358] En algunas realizaciones, la Forma XXV tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,4, aproximadamente 20,4, aproximadamente 22,4, aproximadamente 24,4, aproximadamente 24,9 y aproximadamente 29,9 grados 2-theta; y la Forma XXV exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 113 °C y 276 °C.

[0359] Se proporcionan en el presente documento también procesos para preparar la Forma XXV del Compuesto 1 que comprenden ciclar una solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DMSO entre 5-50 °C durante un periodo de tiempo (por ejemplo, al menos tres días o al menos 72 horas).

[0360] En algunas realizaciones, la Forma XXV puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Compuesto 1 Forma XXVI

[0361] Se proporciona aquí una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la Forma XXVI, que se describe a continuación en los Ejemplos.

[0362] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,9, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0363] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,9, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0364] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,9, aproximadamente 19,9 y aproximadamente 26,1 grados 2-theta.

[0365] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene al menos un pico XRPD característico seleccionado entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,9, aproximadamente 10,6, aproximadamente 19,9, aproximadamente 25,7, aproximadamente 26,1 y aproximadamente 27,4 grados 2-theta.

[0366] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene al menos dos picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,9, aproximadamente 10,6, aproximadamente 19,9, aproximadamente 25,7, aproximadamente 26,1, y aproximadamente 27,4 grados 2-theta.

[0367] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene al menos tres picos XRPD característicos seleccionados entre aproximadamente 6,8, aproximadamente 9,4, aproximadamente 9,9, aproximadamente 10,6, aproximadamente 19,9, aproximadamente 25,7, aproximadamente 26,1, y aproximadamente 27,4 grados 2-theta.

[0368] En algunas realizaciones, la Forma XXVI tiene un patrón XRPD con picos característicos como se muestra sustancialmente en la Figura 78.

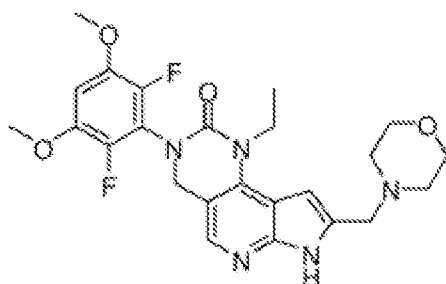
[0369] En el presente documento también se proporcionan procesos para preparar la Forma XXVI del Compuesto 1 que comprenden secar el Compuesto 1, Forma V al vacío a 50 °C durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 3 días).

[0370] En algunas realizaciones, la Forma XXVI puede aislarse con una pureza de al menos aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente 99%. En algunas realizaciones, la Forma I puede aislarse con una pureza superior al 99% aproximadamente.

Proceso de Preparación del Compuesto 1

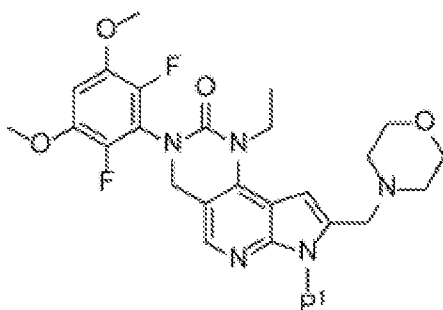
[0371] El compuesto para uso según la invención, tal como se define en las reivindicaciones, puede prepararse según los procedimientos descritos en el presente documento. En el presente documento se describe un proceso de preparación del Compuesto 1, en el que el proceso puede ser adecuado para su ampliación. En la Patente de EE. UU. N.º 9.611.267 se describe un proceso de preparación del Compuesto 1.

[0372] En el presente documento se describe un proceso de fabricación del Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

o una sal del mismo, que comprende a) desproteger el compuesto F8 de fórmula:



Compuesto F8

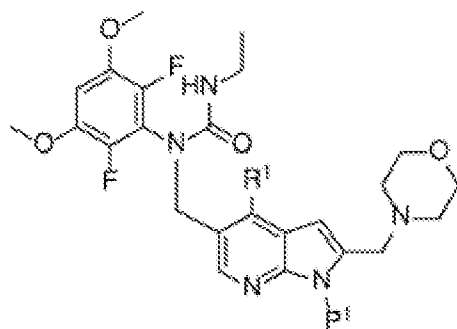
o una sal del mismo, en el que P¹ es un grupo protector amino. En algunas realizaciones, P¹ es arilsulfonilo. En algunas realizaciones, P¹ es fenilsulfonilo o toluenosulfonilo.

[0373] En algunas realizaciones, la desprotección en la etapa a) comprende hacer reaccionar el Compuesto F8 con un agente desprotector adecuado. En algunas realizaciones, la desprotección comprende el tratamiento con base. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En algunas realizaciones, la base es hidróxido

de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso. En algunas realizaciones, la base acuosa es una solución 1 M de la base. En algunas realizaciones, la desprotección se lleva a cabo en un disolvente adecuado a una temperatura de 70-90 °C (por ejemplo, 80 °C). En algunas realizaciones, el disolvente adecuado es 1,4-dioxano. En algunas realizaciones, la base está presente en ≥ 2 , ≥ 3 , o ≥ 4 equivalentes molares en relación con el compuesto de Fórmula II.

[0374] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 y el Compuesto F8 están, preferiblemente, en sus formas no salinas.

[0375] En algunas realizaciones, el Compuesto F8, o una sal del mismo, se produce mediante un proceso que comprende b) hacer reaccionar el Compuesto F7 que tiene la fórmula:



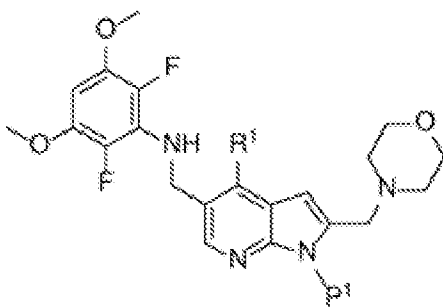
Compuesto F7

o una sal del mismo, en el que R¹ es Cl, Br o I, con una base.

[0376] En algunas realizaciones, el compuesto F7 y el compuesto F8 están, preferiblemente, en sus formas no salinas.

[0377] En algunas realizaciones, la base en la etapa b) es hexametildisilazida de litio ("LHMDS"), hexametildisilazida de sodio ("NHMDS"), hexametildisilazida de potasio ("KHMDs"), o diisopropil amida de litio ("LDA"). En algunas realizaciones, la reacción del compuesto F7 y la base se lleva a cabo en THF a temperatura ambiente.

[0378] En algunas realizaciones, el Compuesto F7, o una sal del mismo, se produce mediante un proceso que comprende c) hacer reaccionar el Compuesto F6 que tiene la fórmula:



Compuesto F6

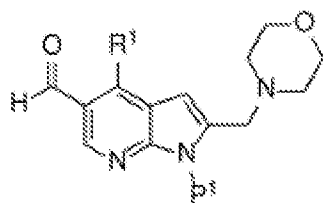
o una sal del mismo, con isocianato de etilo.

[0379] En algunas realizaciones, el proceso comprende además purificar el Compuesto F7. En algunas realizaciones, la purificación comprende mezclar el compuesto F7 con un primer disolvente orgánico a una temperatura elevada para producir una primera mezcla; filtrar la primera mezcla para producir un primer sólido; mezclar el primer sólido con agua para producir una segunda mezcla; filtrar la segunda mezcla para producir un segundo sólido; y mezclar el segundo sólido con un segundo disolvente orgánico. En ciertas realizaciones, el primer disolvente orgánico es acetonitrilo y el segundo disolvente orgánico es heptano.

[0380] En algunas realizaciones, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un ácido. En algunas realizaciones, el ácido es ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico o HCl.

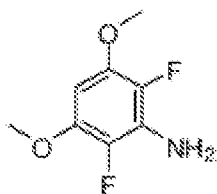
[0381] En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto F6 con isocianato de etilo se lleva a cabo en acetonitrilo a temperatura ambiente.

[0382] En algunas realizaciones, el compuesto F6, o una sal del mismo, se produce mediante un proceso que comprende d) hacer reaccionar el compuesto F4 que tiene la fórmula:



Compuesto F4

o una sal del mismo, con el Compuesto F5 que tiene la fórmula:



Compuesto F5

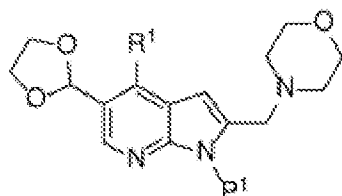
o una sal del mismo, en presencia de un ácido de Lewis y un agente reductor, en el que P¹ es un grupo protector amino y R¹ es Cl, Br o I.

[0383] En algunas realizaciones, el compuesto F4 y el compuesto F5 están, preferiblemente, en sus formas no salinas.

[0384] En algunas realizaciones, el ácido de Lewis en la etapa d) es clorotrimetilsilano. En algunas realizaciones, el agente reductor es un complejo borano-THF ("BH₃-THF").

[0385] En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto F4 y el Compuesto F5 se lleva a cabo en DMF a temperatura ambiente.

[0386] En algunas realizaciones, el Compuesto F4, o una sal del mismo, se produce mediante un proceso que comprende e) hacer reaccionar el Compuesto F3 que tiene la fórmula:



Compuesto F3

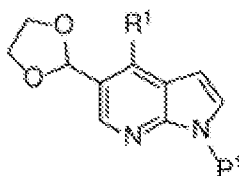
o una sal del mismo, con un ácido. En algunas realizaciones, P¹ es un grupo protector amino. En algunas realizaciones, R¹ es Cl, Br o I.

[0387] En algunas realizaciones, el compuesto F3 y el compuesto F4 están, preferiblemente, en sus formas no salinas.

[0388] En algunas realizaciones, el ácido en la etapa e) es un ácido acuoso. En algunas realizaciones, el ácido es HCl o ácido sulfúrico. En algunas realizaciones, el ácido es HCl acuoso o ácido sulfúrico acuoso.

[0389] En algunas realizaciones, la reacción de un Compuesto F3 se lleva a cabo en diclorometano a temperatura ambiente.

[0390] En algunas realizaciones, el Compuesto F3, o una sal del mismo, se produce mediante un proceso que comprende f) hacer reaccionar el Compuesto F2 que tiene la fórmula:



Compuesto F2

o una sal del mismo, con N-formilmorfina en presencia de base para formar una mezcla; y poner en contacto la mezcla con morfolina y un ácido en presencia de un agente reductor.

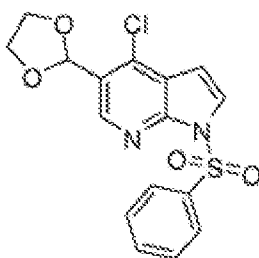
[0391] En algunas realizaciones, el compuesto F2 y el compuesto F3 están en sus formas no salinas.

[0392] En algunas realizaciones, la base en la etapa f) es diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio. En algunas realizaciones, la reacción del Compuesto F2 con la base se lleva a cabo en THF a una temperatura reducida. En ciertas realizaciones, la temperatura es $\leq -50^\circ\text{C}$, $\leq -60^\circ\text{C}$, o $\leq -70^\circ\text{C}$.

[0393] En algunas realizaciones, el agente reductor en la etapa f) es triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. En algunas realizaciones, el ácido de la etapa f) es ácido acético. En algunas realizaciones, la reacción de la etapa f) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

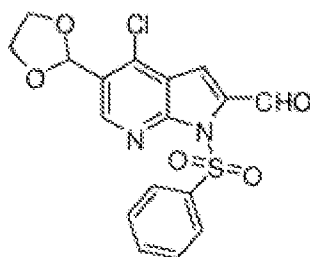
También se describe un proceso para preparar el Compuesto 1 que comprende:

a) poner en contacto el Compuesto 2 que tiene la fórmula:



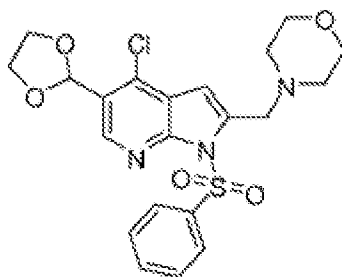
Compuesto 2

con N-formilmorfina en presencia de una base para formar el Compuesto 2a que tiene la fórmula:



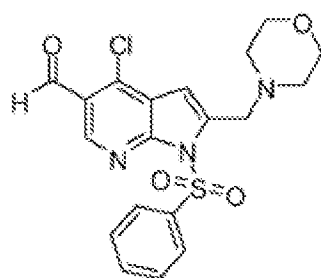
Compuesto 2a;

b) hacer reaccionar el Compuesto 2a con morfolina en presencia de un ácido y un agente reductor para formar el Compuesto 3 que tiene la fórmula:



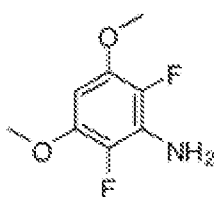
Compuesto 3;

c) convertir el Compuesto 3 en Compuesto 4 de fórmula:



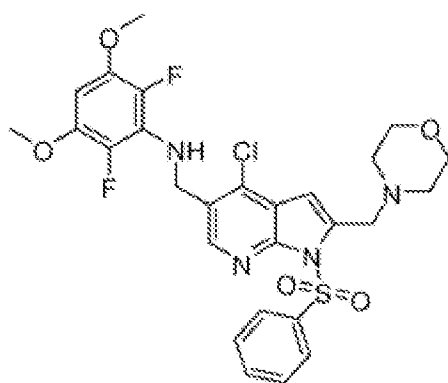
Compuesto 4;

d) hacer reaccionar el Compuesto 4 con el Compuesto 5 de fórmula:



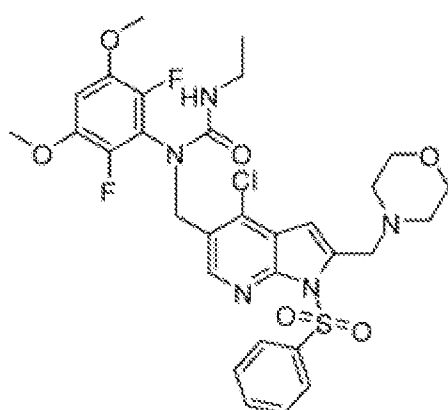
Compuesto 5

en presencia de un ácido de Lewis y un agente reductor para formar el Compuesto 6 que tiene la fórmula:



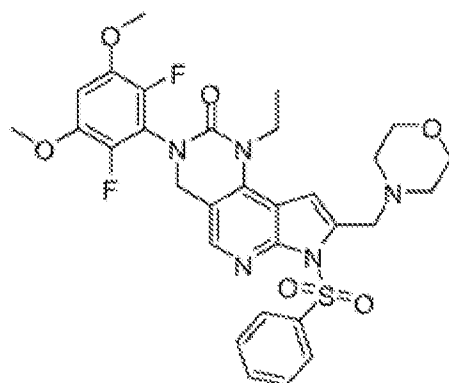
Compuesto 6;

e) hacer reaccionar el Compuesto 6 con isocianato de etilo para formar el Compuesto 7 de fórmula:



Compuesto 7;

f) poner en contacto el Compuesto 7 con una base para formar el Compuesto 8 que tiene la fórmula:



Compuesto 8;

g) poner en contacto el Compuesto 8 con una base para producir la forma I del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el proceso comprende además recrystalizar el Compuesto 1 en un disolvente para producir la Forma I del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla de diclorometano y metil terbutil éter.

[0394] En algunas realizaciones, la base en la etapa a) es diisopropil amida de litio.

[0395] En algunas realizaciones, el ácido en la etapa b) es ácido acético. En algunas realizaciones, el agente reductor en la etapa b) es triacetoxiborohidruro de sodio. En algunas realizaciones, el ácido de la etapa b) es ácido acético y el agente reductor de la etapa b) es triacetoxiborohidruro sódico.

[0396] En algunas realizaciones, la conversión en la etapa c) se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico acuoso.

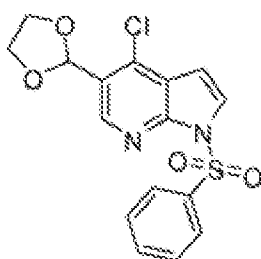
[0397] En algunas realizaciones, el ácido de Lewis en la etapa d) es clorotrimetilsilano. En algunas realizaciones, el agente reductor es $\text{BH}_3\text{-THF}$. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis en la etapa d) es clorotrimetilsilano y el agente reductor en la etapa d) es $\text{BH}_3\text{-THF}$.

[0398] En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) comprende además la purificación del Compuesto 7.

[0399] En algunas realizaciones, la base en la etapa f) es hexametildisilazida de litio.

[0400] En algunas realizaciones, la base en la etapa g) es NaOH .

También se describe un proceso para preparar el Compuesto 2 que tiene la fórmula:



Compuesto 2

que comprende:

- poner en contacto 1H-pirrol[2,3-b]piridina con un agente oxidante para formar 7-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- hacer reaccionar el 7-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina con un agente de cloración para formar 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- hacer reaccionar 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina con cloruro de triisopropilsililo en presencia de una base para formar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- hacer reaccionar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina con N,N-dimetilformamida en presencia de una base para formar 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído;
- hacer reaccionar 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para formar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído; y
- hacer reaccionar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído con etilenglicol en presencia de un ácido para producir el Compuesto 2.

[0401] En algunas realizaciones, el agente oxidante en la etapa a) es ácido m-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en diclorometano. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura reducida. En algunas realizaciones, la reacción se llevó a cabo entre -5-15 °C o entre 0-10 °C.

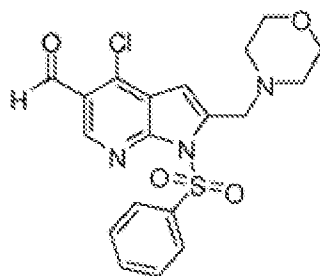
[0402] En algunas realizaciones, el agente de cloración en la etapa b) es cloruro de metanosulfonilo, cloruro de tionilo o N-clorosuccinimida. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en DMF. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a ≥ 70 °C, ≥ 80 °C, o ≥ 90 °C.

[0403] En algunas realizaciones, la base en la etapa c) es hidruro de sodio. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en THF. En algunas realizaciones, la reacción de la etapa c) se lleva a cabo a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la reacción de la etapa c) se lleva a cabo a ≤ 30 °C o ≤ 25 °C.

[0404] En algunas realizaciones, la base en la etapa d) es n-butilitio, s-butilitio o t-butilitio. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo a una temperatura reducida. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo a ≤ 30 °C, ≤ 20 °C, ≤ 10 °C, o ≤ 5 °C.

[0405] En algunas realizaciones, la base en la etapa e) es carbonato de cesio. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en dimetilformamida. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura de ≤ 30 °C, < 20 °C, < 10 °C, o ≤ 5 °C. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un disolvente adecuado a un intervalo de temperaturas, es decir, de 0 °C a temperatura ambiente.

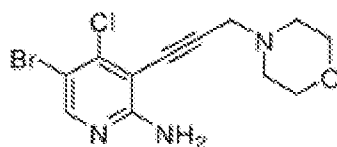
[0406] En algunas realizaciones, el ácido en la etapa f) es ácido p-toluenosulfónico o HCl. En algunas realizaciones, la etapa f) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la etapa f) se lleva a cabo a reflujo. También se describe un proceso para preparar el Compuesto 4 que tiene la fórmula:



Compuesto 4

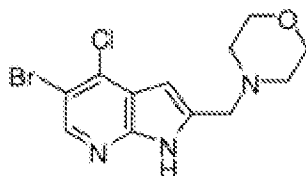
que comprende:

- poner en contacto 2-amino-4-cloropiridina con un agente de bromación para formar 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina;
- poner en contacto 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina con un agente de yodación para formar 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amina;
- hacer reaccionar 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amina con 4-(prop-2-inoil)morfolina en presencia de un catalizador para formar el Compuesto 9 de fórmula:



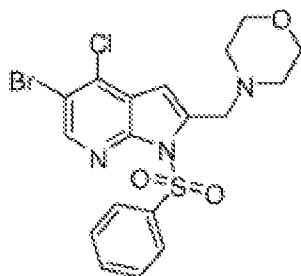
Compuesto 9

- hacer reaccionar el Compuesto 9 con una base para formar el Compuesto 10 de fórmula:



Compuesto 10

e) hacer reaccionar el compuesto 10 con cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para formar el compuesto 11 que tiene la fórmula:



Compuesto 11

f) poner en contacto el Compuesto 11 con un agente de haluro de alquil-magnesio para formar una mezcla y añadir N,N-dimetilformamida a la mezcla para producir el Compuesto 4.

[0407] En algunas realizaciones, el agente de bromación en la etapa a) es *N*-bromosuccinimida. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa a) se lleva a cabo en acetonitrilo. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura reducida. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa a) se lleva a cabo a $\leq 20^\circ\text{C}$ o $\leq 15^\circ\text{C}$. En algunas realizaciones, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo entre $10-25^\circ\text{C}$ o entre $15-20^\circ\text{C}$.

[0408] En algunas realizaciones, el agente de yodación en la etapa b) es yodo. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa b) se lleva a cabo en presencia de uno o más ácidos. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa b) se lleva a cabo en presencia de ácido sulfúrico y ácido periódico. En algunas realizaciones, el contacto en la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, el contacto en la etapa b) se lleva a cabo entre $75-85^\circ\text{C}$ o $77-83^\circ\text{C}$.

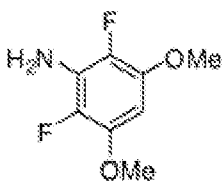
[0409] En algunas realizaciones, el catalizador en la etapa c) es un catalizador de metal de transición. En algunas realizaciones, el catalizador de la etapa c) comprende una combinación de CuI y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo en tolueno. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En ciertas realizaciones, la reacción de la etapa c se lleva a cabo a $\geq 40^\circ\text{C}$, $\geq 50^\circ\text{C}$, o $\geq 60^\circ\text{C}$.

[0410] En algunas realizaciones, la base en la etapa d) es KOtBu. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo en THF. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa d) se lleva a cabo entre $25-40^\circ\text{C}$ o entre $30-35^\circ\text{C}$.

[0411] En algunas realizaciones, la base en la etapa e) es NaH. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en THF. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo se llevó a cabo entre $-5-10^\circ\text{C}$ o $0-5^\circ\text{C}$.

[0412] En algunas realizaciones, el agente de haluro de alquilo-magnesio en la etapa e) es cloruro de isopropilmagnesio. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa f) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa f) se lleva a cabo en THF. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa f) se lleva a cabo entre $-15-5^\circ\text{C}$ o $-10-0^\circ\text{C}$.

[0413] También se describe un proceso para preparar el Compuesto 5 que tiene la fórmula:



Compuesto 5

que comprende:

a) poner en contacto el ácido pentafluorobenzoico con un alcohol alquílico en presencia de cloruro de tionilo para formar pentafluorobenzoato de metilo;

b) hacer reaccionar pentafluorobenzoato con bencilamina en presencia de base para formar metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato;

- c) poner en contacto metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato con metóxido sódico para formar una mezcla y añadir agua a la mezcla para generar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico;
 d) calentar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico para generar N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina; y
 e) hacer reaccionar N-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina con formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbono para formar el Compuesto 5.

[0414] En algunas realizaciones, el alcohol alquilo en la etapa a) es metanol. En ciertas realizaciones, el contacto en la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa a) se lleva a cabo a reflujo.

[0415] En algunas realizaciones, la base en la etapa b) es una amina terciaria. En algunas realizaciones, la base en la etapa b) es *N,N*-diisopropil etilamina. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo en *N*-metilpirrolidinona. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa b) se lleva a cabo a $\geq 55^\circ\text{C}$, $\geq 60^\circ\text{C}$, $\geq 65^\circ\text{C}$, o $\geq 70^\circ\text{C}$.

[0416] En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la puesta en contacto en la etapa c) se lleva a cabo en metanol. En algunas realizaciones, el contacto en la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En algunas realizaciones, el contacto en la etapa c) se lleva a cabo entre $60\text{--}75^\circ\text{C}$ o $76\text{--}70^\circ\text{C}$.

[0417] En algunas realizaciones, el calentamiento en la etapa d) se lleva a cabo entre $65\text{--}95^\circ\text{C}$, entre $70\text{--}90^\circ\text{C}$, o entre $75\text{--}85^\circ\text{C}$. En algunas realizaciones, el calentamiento en la etapa d) se realiza puro. En algunas realizaciones, el calentamiento en la etapa d) se lleva a cabo sin disolvente.

[0418] En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en una mezcla de etanol y ácido acético. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo en una mezcla 6:1 de etanol y ácido acético. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a una temperatura elevada. En ciertas realizaciones, la reacción en la etapa e) se lleva a cabo a $\geq 40^\circ\text{C}$, $\geq 50^\circ\text{C}$, o $\geq 60^\circ\text{C}$.

[0419] Los procesos aquí descritos pueden ser monitorizados según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C , la espectroscopia infrarroja, la espectrofotometría (p. ej., UV-visible) o la espectrometría de masas; o por cromatografía, como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía en capa fina. Los compuestos obtenidos por las reacciones pueden purificarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, cromatografía (presión media) en un adsorbente adecuado (por ejemplo, gel de sílice, alúmina y similares), HPLC o cromatografía preparativa en capa fina; destilación; sublimación; trituración o recristalización. La pureza de los compuestos, en general, se determina por métodos físicos como la medición del punto de fusión (en el caso de un sólido), la obtención de un espectro de NMR o la realización de una separación por HPLC. Si disminuye el punto de fusión, si se reducen las señales no deseadas en el espectro de NMR o si se eliminan los picos extraños en una traza de HPLC, puede decirse que el compuesto se ha purificado. En algunas realizaciones, los compuestos están sustancialmente purificados.

[0420] La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, así como la selección de los grupos protectores apropiados, pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons: Nueva York, 2006, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Tal como se utiliza en el presente documento, "grupo protector amino" se refiere a cualquier grupo protector para la protección de aminas. Los grupos protectores amino de ejemplo incluyen, entre otros, fenilsulfonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo (Teoc), 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxicarbonilo (Tsc), *t*-butoxicarbonilo (BOC), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo (Doc), ciclohexiloxicarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (TcBOC), vinilo, 2-cloroetilo, 2-fenilsulfoniletilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencil, 4-nitrobencil, difenil-4-piridilmetilo, *N,N'*-dimetilhidrazinilo, metoximetilo, *t*-butoximetilo (Bum), benzoiloximetilo (BOM), o 2-tetrahidropirranilo (THP), tri(C_{1-4} alquil)sililo (p. ej.g., tri(isopropil)silil), 1,1-dietoximetil, o *N*-pivaloyloximetil (POM).

[0421] Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo a temperaturas apropiadas que pueden ser fácilmente determinadas por el artesano experto. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el disolvente, si están presentes; de la termodinámica de la reacción (por ejemplo, las reacciones vigorosamente exotérmicas pueden necesitar llevarse a cabo a temperaturas reducidas); y de la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta puede necesitar temperaturas elevadas).

[0422] En algunas formas de realización, concentrar una solución como se describe aquí se refiere a una solución en la que su volumen se reduce dejando que el disolvente se evapore, calentando la solución, sometiendo la solución a presión

reducida, o cualquier combinación de los mismos.

[0423] Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "catalizador de metal de transición" se refiere a un catalizador de metal, donde el metal es un elemento del grupo VIII en la tabla periódica (por ejemplo, catalizador de paladio o níquel) adecuado para catalizar una reacción de acoplamiento carbono-carbono. Ejemplos de catalizadores de metales de transición incluyen, pero no se limitan a, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ y $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, donde (dppf) se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y (dppp) se refiere a 1,3-bis(difenilfosfino)propano.

[0424] Ejemplos de catalizadores de paladio incluyen pero no se limitan a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladio (Pd-132), paladio sobre carbono, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4-(di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilalanilina-dicloropaladio(2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (por ej., $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), y tetrakis(tri(o-tolil)fosfina)paladio(0).

[0425] En algunas formas de realización, antidisolvente como se describe en el presente documento se refiere a un disolvente en el que el Compuesto 1 es menos soluble en relación con otro disolvente o mezcla de disolventes en la solución. Por ejemplo, el antidisolvente puede incluir, entre otros, benceno, ciclohexano, pentano, hexano, heptano (por ej. n-heptano), tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o- o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

[0426] Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en el arte de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ej. temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción concreta, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción determinada. En algunas formas de realización, las reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia de disolvente, como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o un gas.

[0427] Los solventes adecuados pueden incluir solventes halogenados tales como tetracloruro de carbono, bromodiclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano (cloruro de metileno), tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, α,α,α -trifluorotolueno, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, mezclas de éstos y similares.

[0428] Los disolventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima), éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, anisol, metil terbutil éter, mezclas de los mismos y similares.

[0429] Los disolventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol *isobutílico*, alcohol *terc-butílico*, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1, 2 o 3 pentanol, alcohol neopentílico, alcohol *terc*-pentílico, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

[0430] Los disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), *N*-metilpirrolidinona (NMP), formamida, *N*-metilacetamida, *N*-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etilmetilcetona, acetato de etilo, sulfolano, *N,N*-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenceno o hexametilfosforamida.

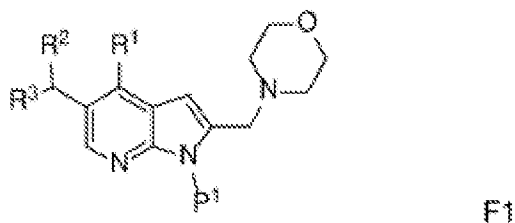
[0431] Los disolventes de hidrocarburos adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

[0432] Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en aire o bajo una atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden llevarse a cabo utilizando técnicas sintéticas sensibles al aire que son bien conocidas por el artesano experto.

[0433] Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente", tal como se utilizan en el presente documento, se entienden en el arte, y se refieren generalmente a una temperatura, *por ej.*, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, *por ej.* una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. El término "temperatura elevada", tal como se utiliza en el presente documento, se entiende en la técnica, y se refiere generalmente a una temperatura, *por ejemplo*, una temperatura de reacción, que está por encima de la temperatura ambiente, *por ejemplo*, por encima de 30 °C.

Compuestos

[0434] En el presente documento se describen compuestos útiles para preparar un compuesto para su uso según la invención. Se proporciona un compuesto de Fórmula F1:



donde:

P¹ es un grupo amino protector;

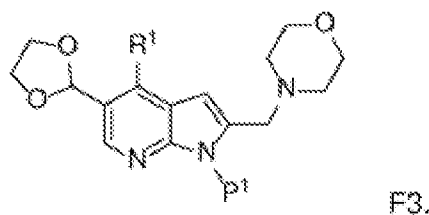
R¹ es Cl, Br o I;

R² y R³ son cada uno independientemente alcoxi C₁₋₆; o

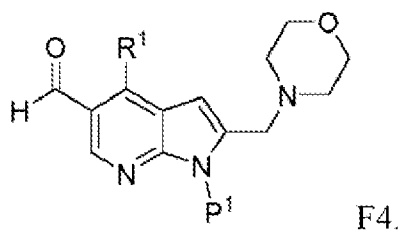
R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman 1,3-dioxolan-2-il o 1,3-dioxan-2-il; o

R² y R³ juntos forman oxo.

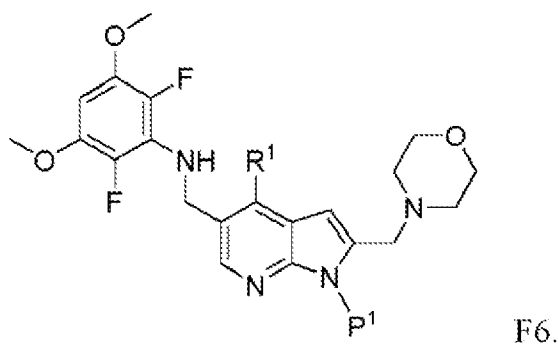
[0435] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula F1 tiene Fórmula F3:



[0436] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula F1 tiene Fórmula F4:



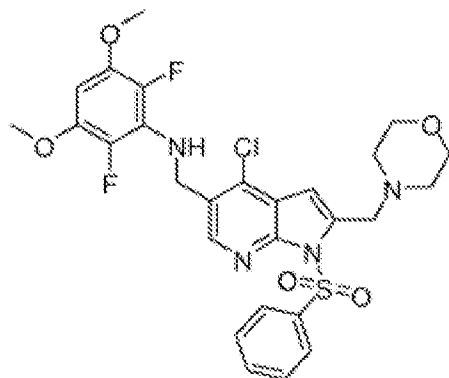
[0437] En algunas realizaciones, el presente documento contiene un compuesto de fórmula F6:



donde:

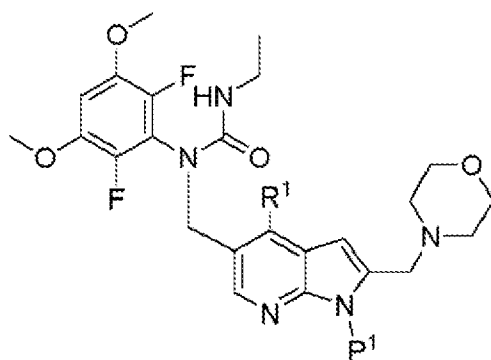
P¹ es un grupo amino protector;
R¹ es Cl, Br o I.

[0438] En algunas realizaciones, el compuesto que tiene Fórmula F6 es el Compuesto 6:



Compuesto 6.

[0439] En el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula F7:

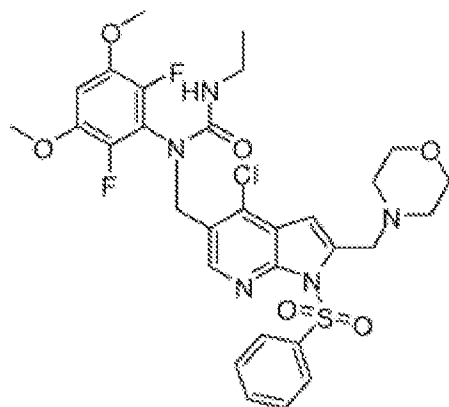


F7

donde:

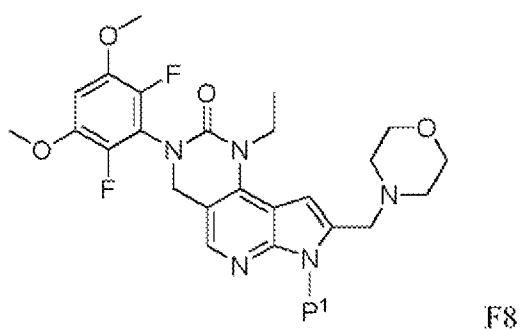
P¹ es un grupo amino protector;
R¹ es Cl, Br o I.

[0440] En algunas realizaciones, el compuesto que tiene el F7 es el Compuesto 7:



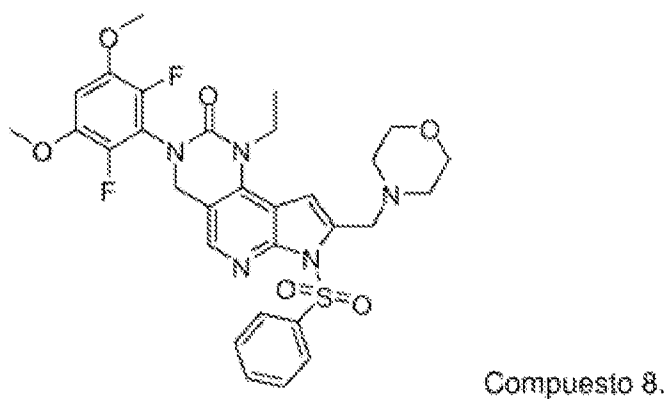
Compuesto 7.

[0441] En algunas realizaciones, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula F8:

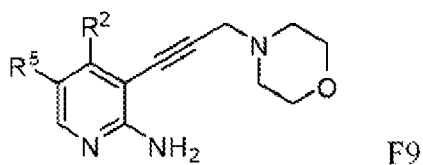


en el que P¹ es un grupo protector amino.

[0442] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula F8 es el Compuesto 8:

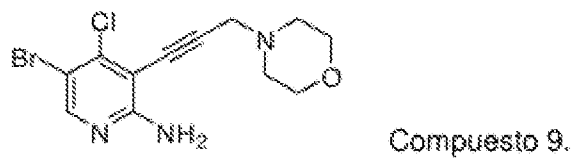


[0443] En algunas realizaciones, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula F9:

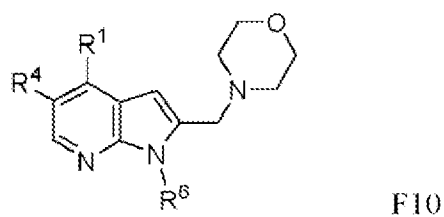


donde R² y R⁵ son cada uno independientemente Br, Cl o I.

[0444] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula F9 es el compuesto 9:

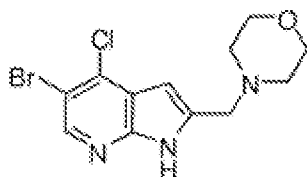


[0445] En algunas realizaciones, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula F10:



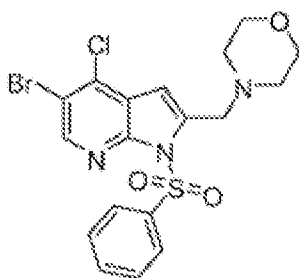
donde R¹ y R⁴ son cada uno independientemente Br, Cl o I; y R⁶ es H o bencenosulfonilo.

[0446] En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la Fórmula F10 es el Compuesto 10:



Compuesto 10

[0447] En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la Fórmula F10 es el Compuesto 11:



Compuesto 11.

Métodos de Uso

[0448] El compuesto 1 o las formas sólidas del mismo descritas en el presente documento pueden inhibir la actividad de la enzima FGFR. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede usarse para inhibir la actividad de una enzima FGFR en una célula o en un individuo o paciente que necesite la inhibición de la enzima administrando una cantidad inhibidora del Compuesto 1 a la célula, individuo o paciente.

[0449] Como inhibidores de FGFR, el Compuesto 1 es útil en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión anormal o actividad de la enzima FGFR o ligandos de FGFR. Los compuestos que inhiben el FGFR serán útiles para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, en particular inhibiendo la angiogénesis. Por tanto, se prevé que el compuesto 1 resulte útil para tratar o prevenir trastornos proliferativos como el cáncer. En particular, los tumores con mutantes activadores de tirosina quinasas receptoras o con regulación al alza de tirosina quinasas receptoras pueden ser especialmente sensibles a los inhibidores.

[0450] De acuerdo con la invención, la divulgación proporciona un Compuesto 1, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un trastorno mediado por FGFR en un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente el Compuesto 1, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el trastorno mediado por FGFR es el síndrome mieloproliferativo 8p11.

[0451] El Compuesto 1 o sus formas sólidas son útiles en el tratamiento del cáncer. Algunos ejemplos de cánceres son el cáncer de vejiga, el cáncer de mama (p. ej., hormona R positivo, triple negativo), el cáncer de cuello de útero, el cáncer colorrectal, el cáncer de intestino delgado, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de ano, el cáncer de endometrio, el cáncer gástrico (p. ej., los tumores del estroma gastrointestinal), el cáncer de cabeza y cuello (p. ej., cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y boca, cánceres escamosos de cabeza y cuello), cáncer de riñón (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, sarcoma, tumor de Wilms), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular, angiosarcoma hepático, hepatoblastoma), cáncer de pulmón (p. ej., adenocarcinoma, carcinoma pulmonar microcítico y carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinoma parvicelular y no parvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de útero, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas (p. ej., cáncer de páncreas exocrino, cáncer de páncreas exocrino, cáncer de páncreas exocrino, cáncer de páncreas exocrino, cáncer de páncreas exocrino), p. ej. carcinoma pancreático exocrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer neuroendocrino (p. ej., feocromocitoma, cáncer de células de Merkel, carcinoma neuroendocrino), cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel) y cáncer cerebral (p. ej., astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales).

[0452] Otros ejemplos de cánceres incluyen neoplasias hematopoyéticas como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T del adulto, linfoma de células B, linfoma cutáneo de células T, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas (p. ej., síndrome mieloproliferativo 8p11, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), síndrome mieloproliferativo 8p11, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), síndrome mielodisplásico, leucemia eosinofílica crónica,

macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con el sida y linfoma de Burkitt.

[0453] La invención, que se define en las reivindicaciones, se refiere al compuesto 1 para su uso en un método de tratamiento de neoplasias mieloides/linfoides en un paciente que lo necesite. Las neoplasias mieloides/linfoides son el síndrome mieloproliferativo 8p11. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "síndrome mieloproliferativo 8p11" (EMS) se refiere a neoplasias mieloides/linfoides asociadas con eosinofilia y anomalías de FGFR1 o neoplasias mieloides/linfoides (NML) con reordenamiento de FGFR1. El síndrome mieloproliferativo Eight P eleven se revisa en Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476. La característica definitoria del EMS es la presencia de una translocación que afecta al gen FGFR1 localizado en el locus cromosómico 8p11, y se han identificado al menos 10 translocaciones adicionales y 1 inserción en el EMS, cada una de las cuales interrumpe el FGFR1 y crea nuevos genes de fusión con varios socios. Véase Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476.

[0454] Según la invención, que se define en las reivindicaciones, la neoplasia mieloide/linfoide es el síndrome mieloproliferativo 8p11. La neoplasia mieloide/linfoide se caracteriza por la alteración genética FGF/FGFR. En ciertas realizaciones, la neoplasia mieloide/linfoide presenta la fusión FGFR1. La fusión FGFR1 puede ser una translocación, una delección intersticial o una inversión cromosómica. En algunas realizaciones, la fusión FGFR1 es una translocación FGFR1. En ciertas realizaciones, la neoplasia mieloide/linfoide presenta una translocación 8p11. En ciertas realizaciones, la translocación 8p11 está asociada con la activación de FGFR1. En algunas realizaciones, la neoplasia mieloide/linfoide presenta alteraciones FGF/FGFR distintas de las translocaciones FGFR1. En ciertas realizaciones, el paciente ha fracasado en al menos un tratamiento previo para neoplasias mieloides/linfoides (por ejemplo, síndrome mieloproliferativo 8p11). En algunas realizaciones, el tratamiento previo es cirugía o radioterapia. En algunas realizaciones, el paciente tiene antecedentes de hepatitis. En algunas realizaciones, la hepatitis es hepatitis B crónica o hepatitis C. En algunas realizaciones, el paciente no tiene antecedentes de hepatitis.

[0455] En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para aumentar la supervivencia o la supervivencia libre de progresión en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el paciente tiene cáncer. En algunas realizaciones, el paciente tiene una enfermedad o trastorno como se define en las reivindicaciones. La supervivencia sin progresión puede referirse al tiempo transcurrido desde la primera administración del compuesto hasta la muerte o la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero. La progresión de la enfermedad puede definirse mediante RECIST v. 1.1 (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos), según la evaluación de un comité centralizado independiente de revisión radiológica. En algunas realizaciones, la administración del compuesto resulta en una supervivencia libre de progresión que es mayor de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 16 meses o aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, la administración del compuesto resulta en una supervivencia libre de progresión que es de al menos aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, o aproximadamente 12 meses; y menos de aproximadamente 24 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 3 meses, o aproximadamente 2 meses. En algunas realizaciones, la administración del compuesto resulta en un aumento de la supervivencia libre de progresión que es de al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, 9 meses o 12 meses; y menos de 24 meses, 16 meses, 12 meses, 9 meses, 8 meses, 6 meses, 5 meses, 4 meses, 3 meses o 2 meses.

[0456] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "célula" se refiere a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede formar parte de una muestra de tejido extraída de un organismo, como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula de un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo como un mamífero.

[0457] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de las partes indicadas en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, "contactar" la enzima FGFR con un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, el Compuesto 1) incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento a un individuo o paciente, tal como un humano, que tenga FGFR, así como, por ejemplo, introducir un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, el Compuesto 1) en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la enzima FGFR.

[0458] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

[0459] Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico tal como una cantidad de cualquiera de las formas sólidas o sales del mismo como se divulga aquí que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. La cantidad "eficaz" adecuada en cada

caso concreto puede determinarse mediante técnicas conocidas por un experto en la materia.

[0460] La frase "farmacéuticamente aceptable" se utiliza aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0461] Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, solvente o material encapsulante. Los excipientes o portadores son generalmente seguros, no tóxicos y no indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo, e incluyen excipientes o portadores que son aceptables tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico humano. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable", tal como se define en el presente documento. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª ed.; Ash y Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

[0462] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "a tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (*i. e.*, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología) o mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es *decir*, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

[0463] Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, se describe en el contexto de formas de realización separadas, también se puede proporcionar en combinación en una sola forma de realización (mientras que las formas de realización están destinados a ser combinados como si se escribe en forma dependiente múltiple). A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Terapia Combinada

[0464] Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia de citoquinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, *etc.*), y/o inhibidores de tirosina cinasa pueden usarse en combinación con el Compuesto 1 para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a FGFR, o enfermedades o afecciones como se describe en el presente documento. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una única forma de dosificación, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0465] El Compuesto 1 o formas sólidas del mismo como se describen aquí pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, que son impactadas por múltiples vías de señalización. Por ejemplo, una combinación puede incluir uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, 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. Además, las formas sólidas del inhibidor del FGFR descritas en el presente documento pueden combinarse con inhibidores de quinasas asociadas a la vía de señalización PIK3/Akt/mTOR, como las quinasas PI3K, Akt (incluidas Akt1, Akt2 y Akt3) y mTOR.

[0466] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 o formas sólidas del mismo como se describen aquí pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de la enzima o receptores de proteínas 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. Algunos ejemplos de enfermedades y trastornos son el cáncer, las infecciones, las inflamaciones y los trastornos neurodegenerativos.

[0467] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 o las formas sólidas del mismo descritas en el presente documento pueden utilizarse en combinación con un agente terapéutico dirigido a un regulador epigenético. Algunos ejemplos de reguladores epigenéticos son los inhibidores de bromodominios, las histonas lisina metiltransferasas, las histonas arginina metiltransferasas, las histonas desmetilasas, las histonas desacetilasas, las histonas acetilasas y las ADN metiltransferasas. Los inhibidores de la histona deacetilasa incluyen, *p. ej.*, el vorinostat.

[0468] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, el compuesto 1 o las formas sólidas del mismo descritas en el presente documento pueden usarse en combinación con terapias dirigidas, incluidos inhibidores de la cinasa JAK

(Ruxolitinib, selectivos de JAK1/2 y JAK1 adicionales, baricitinib o INCB39110), inhibidores de la cinasa Pim (p. ej., INCB53914), inhibidores de PI3 cinasa, incluidos inhibidores de PI3K-delta selectivos e inhibidores de PI3K de amplio espectro (p. ej., INCB50465 e INCB54707), inhibidores de PI3K-gamma como inhibidores selectivos de PI3K-gamma, inhibidores de MEK, inhibidores de CSF1R, inhibidores de tirosina cinasas de receptores TAM (Tyro-3, Axl y Mer; p. ej., INCB81776), inhibidores de la angiogénesis, inhibidores del receptor de interleucina, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, inhibidores de BRAF, inhibidores de mTOR, inhibidores del proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat), inhibidores de la metiltransferasa del ADN, dexametasona, inhibidores de los bromodominios y de los miembros extra terminales de la familia (por ejemplo, inhibidores de los bromodominios o inhibidores de BET, como INCB54329 o INCB57643), inhibidores de LSD1 (e.g., INCB59872 o INCB60003), inhibidores de arginasa (por ejemplo, INCB1158), inhibidores de indoleamina 2,3-dioxigenasa (por ejemplo, epacadostat, NLG919 o BMS-986205), e inhibidores de PARP (por ejemplo, olaparib o rucaparib).

[0469] Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, el Compuesto 1 o las formas sólidas del mismo descritas en el presente documento pueden utilizarse en combinación con agentes quimioterapéuticos, agonistas o antagonistas de receptores nucleares u otros agentes antiproliferativos. El compuesto 1 o sus formas sólidas también pueden utilizarse en combinación con una terapia médica como la cirugía o la radioterapia, por ejemplo, la radiación gamma, la radioterapia con haz de neutrones, la radioterapia con haz de electrones, la terapia con protones, la braquiterapia y los isótopos radiactivos sistémicos. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, alretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, baricitinib, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucil, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, niraparib, nofetumomab, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panobinostat, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicase, rituximab, rucaparib, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, veliparib, talazoparib y zoledronato.

[0470] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 o las formas sólidas del mismo descritas en el presente documento pueden utilizarse en combinación con inhibidores del punto de control inmunitario. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocida como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (p. ej., INCAGN2385), TIM3 (por ejemplo, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (por ejemplo, INCAGN1949), GITR (por ejemplo, INCAGN1876) y CD137. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibidora seleccionada entre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas formas de realización, los compuestos aquí proporcionados pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

[0471] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

[0472] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor PD-L1 de molécula pequeña. En algunas realizaciones, la molécula pequeña inhibidora de PD-L1 tiene un IC50 inferior a 1 μ M, inferior a 100 nM, inferior a 10 nM o inferior a 1 nM en un ensayo de PD-L1 descrito en la Publicación de Patente de EE. UU. N.º US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 y US 20180016260, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad a todos los efectos.

[0473] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, p. ej., un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012, nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, ipilimumab o AMP-224. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es MGA012. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es SHR-1210. Otro(s) agente(s) anticanceroso(s) incluye(n) terapias con anticuerpos como el 4-1BB (p. ej., urelumab, utomilumab).

[0474] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, p. ej., un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas formas de realización, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es INCB086550.

[0475] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, p. ej., un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

[0476] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, p. ej., un anticuerpo anti-LAG3. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

[0477] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, p. ej., un anticuerpo anti-GITR. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.

[0478] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas formas de realización, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

[0479] En algunas realizaciones, las sales del Compuesto 1 como se describe aquí pueden ser usadas en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son la ciclofosfamida (CY), el melfalán (MEL) y la bendamustina. En algunas formas de realización, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas formas de realización, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

[0480] Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con el Compuesto 1 pueden comprender inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.

[0481] Algunos ejemplos de INTR adecuados son zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamada beta-L-D4C y denominada beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Entre los NNRTI típicos adecuados se encuentran la nevirapina (BI-RG-587); la delaviradina (BHAP, U-90152); el efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinediona); y (+)-calanolide A (NSC-675451) y B. Entre los inhibidores de la proteasa típicos adecuados se encuentran 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-1549. Otros agentes antivirales son la hidroxiurea, la ribavirina, la IL-2, la IL-12, la pentafusida y el proyecto Yissum nº 11607.

[0482] Los agentes adecuados para su uso en combinación con el Compuesto 1 para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas contra el cáncer, inmunoterapias o radioterapia. El Compuesto 1 puede ser eficaz en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Ejemplos adecuados son los agentes antiestrogénicos, incluidos, entre otros, el tamoxifeno y el toremifeno, los inhibidores de la aromatasas, incluidos, entre otros, el letrozol, el anastrozol y el exemestano, los adrenocorticosteroides (p. ej., la prednisona), las progestinas (p. ej., el acetato de megastrol) y los antagonistas de los receptores de estrógenos (p. ej., el fulvestrant). También pueden combinarse con el compuesto 1 agentes antihormonales adecuados utilizados para el tratamiento del cáncer de próstata y otros tipos de cáncer. Entre ellos se incluyen los antiandrógenos, como la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida, los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), como la leuprolida, la oserelina, la triptorelina y la histrelina, los antagonistas de la LHRH (como el degarelix), los bloqueantes de los receptores androgénicos (como la enzalutamida) y los agentes que inhiben la producción de andrógenos (como la abiraterona).

[0483] El Compuesto 1 puede combinarse con o en secuencia con otros agentes contra las quinasas receptoras 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, IGF1R o Flt-3 y contra proteínas quinasas de fusión asociadas al cáncer como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra el EGFR incluyen el gefitinib y el erlotinib, y los inhibidores contra el EGFR/Her2 incluyen, entre otros, el dacomitinib, el afatinib, el lapatinib y el neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, entre otros, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met pueden utilizarse en combinación con inhibidores del FGFR. Entre ellos se encuentran el onartumzumab, el tivantinib y el INC-280. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib, y los agentes contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

[0484] Los inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores del

FGFR. Entre ellos se encuentran los anticuerpos contra el VEGF o el VEGFR o los inhibidores de la cinasa del VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra el VEGF incluyen el bevacizumab y el aflibercept. Los inhibidores de las quinasas VEGFR y otros inhibidores de la angiogénesis incluyen, entre otros, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

[0485] La activación de vías de señalización intracelular es frecuente en el cáncer, y los agentes dirigidos a componentes de estas vías se han combinado con agentes dirigidos a receptores para mejorar la eficacia y reducir la resistencia. Ejemplos de agentes que pueden combinarse con el Compuesto 1 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 proteicas y de la progresión del ciclo celular.

[0486] Agentes contra la PI3 quinasa incluyen pero no se limitan a topilalisib, idelalisib, buparlisib. Los inhibidores de mTOR como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus pueden combinarse con inhibidores de FGFR. Otros ejemplos adecuados incluyen, entre otros, vemurafenib y dabrafenib (inhibidores de Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores de MEK). Inhibidores de una o más JAK (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), cinasas dependientes de ciclinas (por ejemplo, palbociclib, HDAC (por ejemplo, panobinostat), PARP (por ejemplo, olaparib) y proteasomas (por ejemplo, bortezomes), palbociclib, HDAC (p. ej., panobinostat), PARP (p. ej., olaparib) y proteasomas (p. ej., bortezomib, carfilzomib). En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3.

[0487] Otros agentes adecuados para su uso en combinación con el Compuesto 1 incluyen combinaciones de quimioterapia como los dobles basados en platino utilizados en 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 partículas ligadas de gemcitabina más paclitaxel (Abraxane®).

[0488] Agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza uracilo, clormetina, ciclofosfamida (*Cytosan*™), ifosfamida, melfalán, clorambucil, pipobromán, trietilenmelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

[0489] Otros agentes adecuados para su uso en combinación con el Compuesto 1 incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos quimioterapéuticos 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 puede combinarse con fármacos de inmunoterapia, incluidas citocinas como el interferón alfa, la interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) en.

[0490] Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos adecuados incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina deaminasa) como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

[0491] Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos adecuados incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas) 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.

[0492] Otros agentes citotóxicos incluyen navelbene, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

[0493] También son adecuados agentes citotóxicos como la epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino como el cis-platino y el carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

[0494] Otro(s) agente(s) anticanceroso(s) incluye(n) terapias con anticuerpos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas costimuladoras como CTLA-4, 4-1BB, anticuerpos contra PD-L1 y PD-1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF-β, etc.).

[0495] Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunes como los antagonistas de los receptores de quimioquinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

[0496] Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmune como los adyuvantes o la transferencia adoptiva de células T.

[0497] Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus

recombinantes.

[0498] Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia como si se expusiera en su totalidad.

Formulaciones y Formas Farmacéuticas

[0499] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, el Compuesto 1 como se describe en el presente documento puede administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que se refiere a una combinación del Compuesto 1 como se describe en el presente documento, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en el arte farmacéutico, y pueden administrarse por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluida la oftálmica y a las membranas mucosas, incluida la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluido por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos de administración ocular pueden incluir la administración tópica (colirios), la inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o la introducción mediante catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o la administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

[0500] La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, el Compuesto 1 en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En la elaboración de las composiciones aquí descritas, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un portador de este tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, cachés, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0501] Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para obtener el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de las partículas puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej., aproximadamente de 40 mesh.

[0502] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones aquí descritas pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

[0503] Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0504] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada generalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se tratará, la ruta elegida de la administración, el compuesto real administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

[0505] Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente

farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea del Compuesto 1. Cuando nos referimos a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo suele estar disperso uniformemente por toda la composición, de modo que ésta puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

[0506] Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y otro externo, este último en forma de sobre sobre el primero. Los dos componentes 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 se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0507] Las formas líquidas en las que puede incorporarse el Compuesto 1, o las composiciones aquí descritas para su administración por vía oral o inyectable incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0508] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, como se describe más arriba. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede conectarse a una tienda de máscaras faciales o a una máquina respiratoria de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

[0509] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad 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 esté tratando, así como del criterio del médico que atienda al paciente, en función de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y otros similares.

[0510] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un soporte acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones compuestas estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 y más preferentemente entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

[0511] La dosis terapéutica del Compuesto 1 puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realice el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que lo prescribe. La proporción o concentración del Compuesto 1 en una composición farmacéutica puede variar en función de diversos factores, como la dosis, las características químicas (por ejemplo, la hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, el Compuesto 1 puede suministrarse en una solución acuosa de tampón fisiológico que contenga aproximadamente del 0,1 al 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Alaproximadamente intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

[0512] El Compuesto 1 también puede formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y similares.

[0513] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra

en una dosis diaria de aproximadamente 9 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 13,5 mg. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en forma de comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 10 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 5 mg de Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 13,5 mg o aproximadamente 18 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 0,5 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 2 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 4,5 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 9 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 13,5 mg del Compuesto 1. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 18 mg del Compuesto 1.

[0514] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra una vez al día en un régimen de dosificación continua. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en un régimen de dosificación de 21 días, en el que el régimen de dosificación de 21 días comprende:

- (a) un primer periodo en el que el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 14 días; y
- (b) un segundo periodo en el que no se administra el Compuesto 1 durante 7 días.

[0515] En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra en regímenes de dosificación consecutivos de 21 días, en los que el régimen de dosificación de 21 días comprende:

- (a) un primer periodo en el que el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 14 días; y
- (b) un segundo periodo en el que no se administra el Compuesto 1 durante 7 días.

EJEMPLOS

[0516] En los ejemplos siguientes, el análisis de difracción de rayos X en polvo se llevó a cabo en un difractómetro de rayos X en polvo Rigaku MiniFlex (XRPD). Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1,054056 Å con filtro K_β; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de la muestra se dispersó en un portamuestras de fondo cero. Las condiciones generales de medición para XRPD fueron: Ángulo de inicio 3 grados; Ángulo de parada 45 grados; Muestreo 0,02 grados; y Velocidad de exploración 2 grados/min.

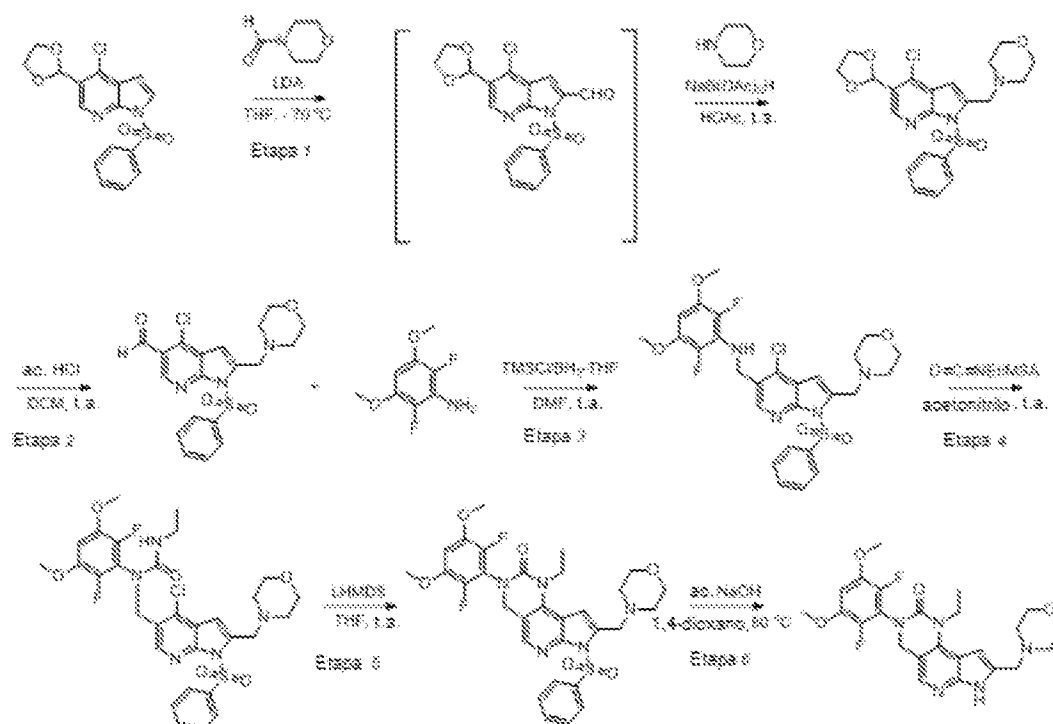
[0517] La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se llevó a cabo en un Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 30 - 300°C a 10°C/min; plato de muestras y tapa de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 mL/min.

[0518] El análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo en un Analizador Termogravimétrico TA Instrument, Modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: rampa 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; flujo de purga de muestra a 60 mL/min; platillo de muestra de platino.

Ejemplo 1

Síntesis 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)

[0519]



Esquema 1.

Etapa 1: Síntesis de 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina

[0520] A un matraz de 1 L se añadió 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (50,0 g, 137 mmol) (véase, p. ej., el Ejemplo 2) y tetrahidrofurano (THF, 266 g, 300 mL) bajo N₂. A esta mezcla a -70 °C se añadió diisopropilamida de litio 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno (77,4 g, 95 mL, 190 mmol, 1,4 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. A la mezcla se añadió *N*-formilmorfolina (29,7 g, 258 mmol, 1,9 eq.) en THF (22.2 g, 25 mL) gota a gota. La reacción se realizó en 30 min tras la adición. La LC/MS mostró que el producto deseado, 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbaldehído, se formó limpiamente. La reacción se extinguió con ácido acético (16,4 g, 15,6 mL, 274 mmol, 2,0 eq.) y se retiró el hielo seco refrigerante. A la mezcla se añadió morfolina (33,7 g, 33,5 mL, 387 mmol, 2,83 eq.) seguida de ácido acético (74,0 g, 70 mL, 1231 mmol, y 9,0 eq.) a 0 °C (la temperatura interna subió de 0 °C a 18 °C) y se agitó durante la noche. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (52,50 g, 247,7 mmol, 1,8 eq.) y la temperatura de la mezcla de reacción aumentó de 20 °C a 32 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La HPLC y la LC/MS indicaron que la reacción se había completado. Se añadió agua (100 g, 100 mL) seguida de carbonato sódico 2,0 M (Na₂CO₃) en agua (236 g, 200 mL, 400 mmol, 2,9 eq.) lentamente (¡sin gas!). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. Se separó la capa orgánica y se añadieron agua (250 g, 250 mL) y heptano (308 g, 450 mL). La suspensión resultante se agitó durante 1 h y el sólido se recogió por filtración. La torta húmeda se lavó con heptano dos veces (75,00 mL × 2, 51,3 g × 2) antes de secarse en horno a 50 °C durante la noche para dar el producto deseado, 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina como sólido marrón claro (52,00 g, 81,8 % de rendimiento): LCMS calculada para C₂₁H₂₃ClN₂O₅S [M+H]⁺: 464,00, Encontrada: 464,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1 H), 8.38 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.47 (m, 4H).

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

[0521] En un reactor de 2 L con un termopar, un embudo de adición y un agitador mecánico se cargó 4-((4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina (20,00 g, 43,1 mmol) y diclorometano (265 g, 200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente (la temperatura interna era de 19,5 °C) hasta conseguir una solución. A la solución resultante se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 M, 240 g, 200,0 ml, 100 mmol, 2,32 eq.) a temperatura ambiente en 7 min. Tras más de 23 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción de la bicapa se convirtió en una suspensión espesa incolora. Cuando la HPLC mostró que la reacción estaba completa, la suspensión se enfrió a 0-5 °C y se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 104 g, 100 mL, 100 mmol y 2,32 eq.) en aproximadamente 10 min para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 10-11. Se añadió *n*-heptano (164 g, 240 mL) y la mezcla de reacción y la mezcla se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y la torta húmeda se lavó con agua (2 × 40 mL), heptano (2 × 40 mL) antes de secarse en estufa a 50 °C al vacío para obtener el producto deseado, 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído como sólido marrón claro (16,9 g, 93% de rendimiento): LCMS calculada para C₁₉H₁₉ClN₃O₄S [M+H]⁺: 420,00, Encontrada: 420,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.76 (s, 1 H), 8.42 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.65

(m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.564 (m, 4H), 2.51 (m, 4H).

Etapa 3: Síntesis de N-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

[0522] En un reactor de 2 L equipado con un termopar, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico se cargaron *N,N*-dimetilformamida (450 mL, 425 g), 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (30,0 g, 71,45 mmol) y 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (14,2 g, 75,0 mmol). A esta suspensión (temperatura interna 20 °C) se añadió clorotrimetilsilano (19,4 g, 22,7 mL, 179 mmol) gota a gota en 10 min a temperatura ambiente (temperatura interna 20-23 °C). La suspensión se transformó en una solución en 5 min tras la adición de clorotrimetilsilano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de enfriarse a 0-5 °C con baño de hielo. El complejo borano-THF en THF (1,0 M, 71,4 mL, 71,4 mmol, 64,2 g, 1,0 eq.) se añadió gota a gota a través de un embudo adicional durante 30 min mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió agua (150 g, 150 mL) enfiada en baño de hielo en 20 min, seguida de adición lenta de solución de hidróxido amónico (28% NH₃, 15,3 g, 17 mL, 252 mmol, 3,53 eq.) hasta pH 9-10 manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se añadió más agua (250 mL, 250 g) a través del embudo adicional. La suspensión se agitó durante 30 minutos y los sólidos se recogieron por filtración. La torta húmeda se lavó con agua (90 g x 2, 90 mL x 2) y heptano (61,6 g x 2, 90 mL x 2). El producto se secó por succión durante la noche para dar el producto deseado *N-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina* (41,6 g, 96% de rendimiento): LCMS calculada para C₂₇H₂₈ClF₂N₄O₅S[M+H]⁺: 593,10, Encontrada: 593,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.56 (m, 4H), 2.47 (m, 4H).

Etapa 4: Síntesis de 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea

[0523] Se cargó *N-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina* (67,0 g, 113 mmol) y acetonitrilo (670 mL, 527 g) en un matraz de fondo redondo de 2 L y 3 bocas equipado con un termopar, una entrada de burbujeador de nitrógeno y un agitador magnético. La suspensión se enfrió a 0-5 °C. A la mezcla se cargó isocianato de etilo (17,7 mL, 15,9 g, 224 mmol, 1,98 eq.) durante 30 seg. La temperatura permaneció inalterada a 0,7 °C después de la carga. El ácido metanosulfónico (16,1 mL, 23,9 g, 248 mmol, 2,2 eq.) se cargó gota a gota durante 35 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 2 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A las 24 h de la adición se observó que el producto era del 93,7%, el SM sin reaccionar era del 0,73% y la impureza principal (aducto de bis-isocianato) era del 1,3%. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se extinguió con solución de hidróxido sódico (NaOH) (1,0 M, 235 mL, 244 g, 235 mmol, 2,08 eq.) durante 20 min y después con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (NaHCO₃) (1,07 M, 85 mL, 91 g, 0,091 mol, 0,80 eq.) durante 10 min. Se añadió agua (550 mL, 550 g) y el líquido se convirtió en una fase. La mezcla se agitó durante 2 h y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (165 mL, 165 g) para dar 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea (70,3 g, 93,7% de rendimiento).

[0524] La 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea cruda (68,5 g, 103 mmol) se añadió a acetonitrilo (616 mL, 485 g). La mezcla se calentó a 60-65 °C y se obtuvo una suspensión fina de color ámbar. El sólido se filtró con celita y la celita se lavó con acetonitrilo (68,5 mL, 53,8 g). Al filtrado amarillo pálido se añadió agua (685 g, 685 mL) para formar una suspensión. La suspensión se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se añadió a agua (685 mL, 685 g) y se agitó a 60 °C durante 2 h. El sólido se filtró y se volvió a suspender en heptano (685 mL, 469 g) durante la noche. El producto se secó en un horno a 50 °C al vacío durante 48 h para obtener 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea como sólido incoloro (62,2 g, 90,8% de rendimiento, 99,9% de pureza por área HPLC%). El KF fue del 0,028%. El acetonitrilo (por ¹H NMR) fue aproximadamente del 1,56%, el DCM (por ¹H NMR) del 2,0%. LCMS calculada para C₃₀H₃₃ClF₂N₅O₆S[M+H]⁺: EM: 664,17, Encontrada: 664,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 0.95 (m, 3H).

Etapa 5: Síntesis de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

[0525] En un matraz de 2000 mL equipado con un par térmico, una entrada de nitrógeno y un agitador mecánico, se cargó 1-((4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea seca (30,0 g, 45,2 mmol, KF=0,11%) y tetrahidrofurano (1200 mL, 1063 g). A esta suspensión a temperatura ambiente se cargó hexametildisilazida de litio 1,0 M en THF (62,3 mL, 55,5 g, 62,3 mmol, 1,38 eq). La mezcla se convirtió en una solución tras la adición de la base. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y la HPLC muestra que el material de partida no era detectable. A esta mezcla se añadió ácido clorhídrico 1,0 M (18,1 mL, ~18,1 g, 18,1 mmol, 0,4 eq.). La solución se concentró a 600 mL y se añadió agua (1200 mL, 1200 g). Tras la adición de agua se formó una suspensión. La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración. La torta húmeda se lavó con agua dos veces (60 mL x 2, 60 g x 2) y se secó a 50 °C durante la noche para dar 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

como sólido marrón claro (26.58 g, rendimiento as-is 93,7%): THF por ^1H NMR 0,32%, KF 5,26%, el rendimiento ajustado fue del 88,5%: LCMS calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: EM: 628,20, Encontrada: 628,2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.60 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.28 (m, 3H).

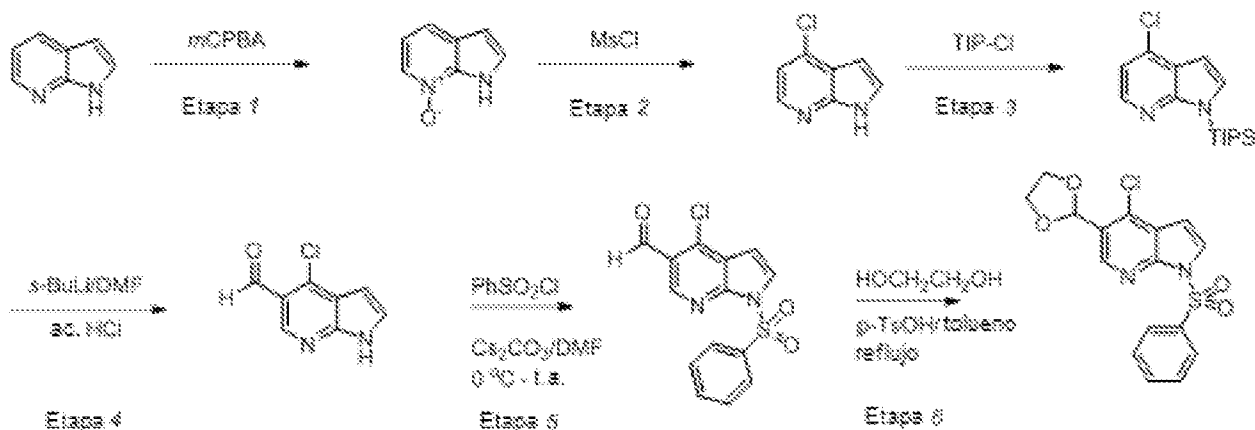
Etapa 6: Síntesis de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

[0526] A una suspensión agitada de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolinometil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (10,0 g, 15.93 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml, 103 g) en un matraz de 500 mL equipado con una entrada de nitrógeno, un condensador, un termopar y un manto calefactor se añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (63,7 ml, 66,3 g, 63,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 18 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (100 mL, 100 g) para obtener una suspensión espesa. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. La torta se lavó con agua (3 x 10 mL, 3 x 10 g) y heptano (2 x 10 mL, 2 x 6,84 g). La torta se secó durante la noche haciendo el vacío a través de la torta filtrante y después se secó en un horno a 50 °C al vacío durante la noche para dar 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (6,8 g, 87,6% de rendimiento): LCMS calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488,20, Encontrada: 488,2.

Ejemplo 2. Síntesis de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrollo [2, 3-b]piridina

[0527]

Esquema 2.



Etapa 1: Síntesis de 7-óxido de 1H-pirrollo[2,3-b]piridina

[0528] Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (105,5 Kg, 612 mol, 1,2 eq) a una solución de 1H-pirrollo[2,3-b]piridina (60 Kg, 507,6 mol) en diclorometano (600 L) durante 5 h con agitación a 0-10 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 0-10 °C durante 3 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar 7-óxido de 1H-pirrollo[2,3-b]piridina. El líquido madre se concentró y el residuo se trató con diclorometano: heptano (2: 3), y se filtra para recuperar los materiales sobrantes. Se obtuvo el 7-óxido de 1H-pirrollo[2,3-b]piridina crudo (72 Kg, 96% de pureza), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina

[0529] El 7-óxido de 1H-pirrollo[2, 3-b]piridina crudo (72 Kg, 253 mol) se disolvió en DMF (360 L) y se calentó a 50 °C. Una solución de cloruro de metanosulfonilo (85,2 Kg, 746 mol, 3,0 eq.) se añadió gota a gota a la solución mientras se mantenía una temperatura por debajo de 70 °C. Tras agitar a 90 °C durante 2 h, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a 720 Kg de hielo/agua. La mezcla se neutralizó con NaOH 6,0 M a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se mezcló con 72 L de agua, 48 L de etanol y 29 L de NaOH al 30%, y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. Se añadió agua (144 L) y la mezcla se trató con HCl al 37% para ajustar el pH a ~1. El producto se recogió por filtración y se secó para dar 4-cloro-1H-pirrollo[2, 3-b]piridina (crudo 26 kg, pureza del 97%, que se utilizó sin purificación): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.65 (m, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrollo[2,3-b]piridina

[0530] Una solución de 4-cloro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina cruda (24 Kg, 155,2 mol) en THF (216 L) se agitó a 0 °C mientras

se añadía NaH (60%, 7,56 Kg, 188,6 mol, 1,3 eq.) en porciones bajo N₂. Tras la adición, la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió cloruro de triisopropilsililo (39,6 Kg, 188,6 mol, 1,3 eq) gota a gota mientras se mantenía una temperatura inferior a 25 °C. Tras agitar durante 20 h, la mezcla se extinguió con 144 L de agua y se extrajo con 144 L de heptano. La capa acuosa se volvió a extraer con 72 L de metil terbutil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en bruto como líquido. El material se utilizó sin purificar, pero su contenido en agua se controló por debajo del 0,1%.

Etapas 4: Síntesis de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

[0531] En un reactor criogénico de 1000 L se cargó 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina cruda (50 Kg, ~138 mol) y THF anhidro (150 Kg). La mezcla se enfrió a -75 °C, y se agitó bajo N₂ mientras se añadía gota a gota S-BuLi (1,3 M en ciclohexano, 230 L, 300mol, 2,2 eq.) a lo largo de unas 6,0 h mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -60 °C. La mezcla se agitó a -75 °C durante 2 h más. Se añadió N, N Dimetilformamida (30,4 Kg, 416,1mol, 3,0 eq.) gota a gota durante un periodo de ~3,0 h para controlar la temperatura interna por debajo de -65 °C. Tras agitar a -65~-75 °C durante 2 h, la mezcla se extinguió añadiendo gota a gota una solución de HCl al 20% en alcohol isopropílico (115 Kg, 635 mol, 4,5 eq.). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20-25 °C) durante toda la noche. El pH se ajustó a 7-8 cargando NaHCO₃ saturado. El precipitado formado se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con 76 L de agua para dar 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (14 Kg, 58% de rendimiento): ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.72 (m, 1H).

Etapas 5: Síntesis de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

[0532] En un reactor de 500 L se cargó N,N-dimetilformamida (108 L) y 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (10,8 Kg, 59,8 mol) y se enfrió a 0-5 °C. A la suspensión espesa resultante se le cargó carbonato de cesio (39 Kg, 120 mol) a 0-5 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante aproximadamente 20 minutos y la mezcla se transformó en una suspensión fina de color ámbar. A la suspensión fina a menos de 10 °C se añadió cloruro de bencenosulfonilo (11,6 Kg, 65,8mol, 1,1 eq.) gota a gota a través de un embudo de adición. La suspensión resultante se agitó durante 1 h a menos de 10 °C y la HPLC indicó que la reacción se había completado. La agitación prolongada a temperatura ambiente durante la noche tuvo poco impacto en el perfil de la mezcla de reacción. A esta mezcla se añadió agua (160 L) y la suspensión se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración (lenta). La torta filtrada se lavó con agua y se secó en estufa al vacío para dar 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído como sólido marrón claro (17,8 Kg, 93% de rendimiento): LCMS calculada para C₁₄H₁₀ClN₂O₃S [M+H]⁺: 321,00, Encontrada: 320.9; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,05 (m, 1H).

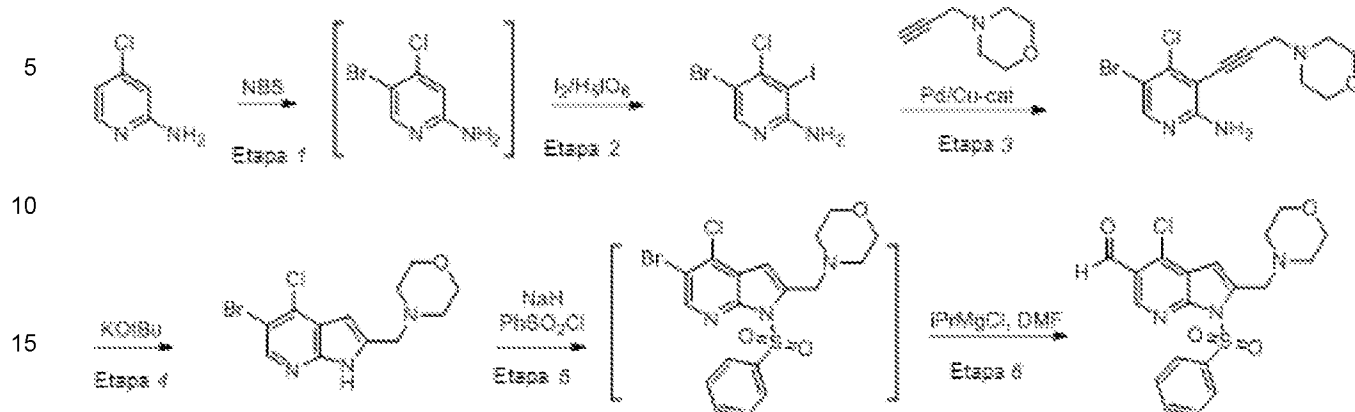
Etapas 6: Síntesis de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

[0533] En un reactor de 1000 L se cargó tolueno (270 L), 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído (27 Kg, 84,2 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (217 g, 1,26 mol, 0,015 eq.), y 1,2-etanodiol (73,7 Kg, 1187 mol, 14,1 eq.). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo para eliminar el agua (también se eliminó algo de etilenglicol a medida que avanzaba la reacción) durante 9 h (la LCMS mostró reacción completa). Tras agitar toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (135 L) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 10% aq. solución de NaCl y se concentró. Se añadió heptano (108 L) y se formó una suspensión. El sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano (108 L) y se filtró para eliminar las impurezas mecánicas. El filtrado se concentró, se disolvió en 67,5 L (2,5 V) de acetato de etilo caliente y se agitó durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar mientras se formaba el sólido. El sólido se recogió por filtración para dar 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina como sólido blanquecino (22 Kg, rendimiento del 70%): LCMS calculada para C₁₈H₁₄ClN₂O₄S [M+H]⁺: 365,03, Encontrada: 365.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.98 (m, 2H).

Ejemplo 3. Una síntesis alternativa de 4-cloro-2-(morfolina-4-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

[0534]

Esquema 3.



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina

[0535] Una suspensión de 2-amino-4-cloropiridina (100 g, 777,8 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (500 mL, 5 vol. rel.) a 15-20 °C se añadió N-bromosuccinimida (131,5 g, 738,9 mmol, 0,95 eq.) en porciones a lo largo de 2 h manteniendo la temperatura a 15-20 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (131,5 g, 738,9 mmol, 0,95 eq.) en porciones a lo largo de 2 h manteniendo la temperatura a 15-20 °C. La reacción se agitó durante 30 min y la conversión se comprobó por HPLC. Dependiendo de la conversión, se añadió 0-5 mol% de N-bromosuccinimida adicional y la mezcla se agitó otros 15 min. Cuando la HPLC indicó que la conversión era completa, se calentó la mezcla de reacción y se destiló acetonitrilo (300 mL) a presión normal. Se añadió agua (250 mL), se ajustó la temperatura a 50-55 °C y se formó una suspensión. La suspensión resultante se agitó durante 30 min y se añadió agua (350 mL) a lo largo de 1 h. La suspensión se enfrió a 20-25 °C, se agitó durante 1 h y el sólido se recogió por filtración. La torta húmeda se lavó con una mezcla de agua (75 mL) y acetonitrilo (25 mL) para dar el producto húmedo 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (191 g, 92,1% de pureza por área HPLC). El producto húmedo se disolvió en ácido acético (500 mL, 5 vol. rel. sobre 2-amino-4-cloropiridina, 55-70 °C) y la disolución se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina

[0536] La solución de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en ácido acético (191 g, 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina en 500 mL de ácido acético) se destiló a presión reducida a 40-60 °C para eliminar los disolventes. A continuación, se añadieron ácido sulfúrico (39,7 g, 96% p/p, 388,9 mmol, 0,5 eq.) y yodo (76,2 g, 300,3 mmol, 0,386 eq.) y se ajustó la temperatura a 77-83 °C. A esta temperatura, se añadió una solución de ácido peryódico (50% p/p, 54,89 g, 120,4 mmol, 0,155 eq.) a lo largo de 2-3 h. La reacción se agitó durante 2-3 h a 77-83 °C y la conversión se comprobó por HPLC (SM < 1,0%-a/a). A 75-85 °C, la mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de sulfito de amonio sólido en porciones de 4,53 g (0,05 eq.) hasta que la prueba KI/almidón fue negativa. Normalmente se necesitaron dos porciones (0,1 eq.) de sulfito de amonio. El final de la extinción también puede apreciarse por la ausencia del color púrpura del yodo. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 mL, 2,0 vol. rel., a temperatura ambiente), y se bajó la temperatura a ~ 50 °C. El producto se precipitó. A 45-60 °C, el pH se ajustó a 3,0-3,5 con amoníaco (25% p/p en agua, aproximadamente 63,6 g, 0,93 mol, 1,2 eq. necesarios). La neutralización fue fuertemente exotérmica. La suspensión se agitó durante 30 min a 45-50 °C y después se recogió el sólido por filtración. La torta de filtración se lavó con aproximadamente 600 mL de agua y después con 2-propanol (200 mL). El producto húmedo se secó en la cámara de vacío a 60 °C para dar 5-bromo-4-cloro-3-iodopiridin-2-amina como sólido de color amarillo a beige (213,5 g, 82,3% de rendimiento): LCMS calculada para C₅H₄BrClIN₂ [M+H]⁺: 332,82, Encontrada: 332,8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 6.60 (s, 2H).

Etapa 3: Síntesis de 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amina

[0537] Se cargaron en un reactor 5-bromo-4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (50 g, 150 mmol, 1,0 eq.), 4-(prop-2-yn-1-yl)morfolina (22,5 g, 180 mmol, 1,20 eq.), diisopropilamina (18,2 g, 180 mmol, 1,2 eq.) y 150 mL de tolueno. La solución se degasificó cuidadosamente aplicando 3 ciclos de vacío con argón. A continuación, se añadieron CuI (0,29 g, 1,5 mmol, 1 mol%) y Pd(PPh₃)₄ y el matraz se purgó de nuevo con argón. La mezcla se agitó a 50 °C durante toda la noche (17 h). Se añadió agua (50 mL, 1 vol.) en una porción y la mezcla se enfrió a 20-25 °C. El producto bruto se filtró y se lavó consecutivamente con amoníaco al 10% (50 mL, 1,0 vol.), agua (50 mL, 1 vol.), tolueno (25 mL, 0,5 vol.) y con 2-isopropanol (50 mL, 1,0 vol.). Tras secar al vacío a 50 °C, se obtuvo 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amina como sólido marrón claro (41,6 g, 87% de rendimiento): LCMS calculada para C₁₂H₁₄BrClIN₂O [M+H]⁺: 329,99, Encontrada: 330,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.54 (m, 4H).

Etapa 4: Síntesis de 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-yl)methyl)morfolina

[0538] Se calentó a 30-35 °C una solución de KOtBu (18,1 g, 1,4 eq., 112,21 mmol) en tetrahidrofurano (114 mL, 3 vol)

mientras se añadía 5-bromo-4-cloro-3-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-amina (38 g, 114,9 mmol, 1,0 eq.) en porciones a lo largo de 1,0 h a 30-35 °C. Se añadió una solución de KOtBu (18,1 g, 1,4 eq., 112,21 mmol) en tetrahidrofurano (114 ml, 3 vol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se extinguió con una disolución de ácido acético (10,4 g, 172,4 mmol, 1,5 eq.) en agua (76 mL, 2 vol.) y se eliminaron 76 mL de THF (76 mL) por destilación. Después se calentó la solución a reflujo y se añadió MeOH (38 mL, 1 vol.), y la suspensión resultante se enfrió a 23 °C durante 1 h. Tras agitar durante 0,5 h a 23 °C, se filtró el sólido y se lavó con agua (38 ml, 1 vol.) y MeOH (38 mL, 1 vol.). Se obtuvo 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina como polvo marrón claro 4-((5-bromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina tras secar al vacío a 50 °C (32,8 g, 86% de rendimiento): LCMS calculada para C₁₂H₁₄BrClIN₅O [M+H]⁺: 329,99, Encontrada: 329,8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.42 (m, 4H).

Etapa 5: Síntesis de 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il) metil)morfolina

[0539] Una suspensión de 4-((5-Bromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina (10 g, 30,25 mmol, 1,0 eq, 94% p/p) y NaH (1,69 g, 60%, 42,35 mmol, 1,4 eq.) en 38 mL de tetrahidrofurano se enfrió a 0-5 °C mientras se añadía PhSO₂Cl (7,48 g, 42,35 mmol, 1,4 eq.) durante 1 h. Tras 1,5 h, la HPLC indicó que la reacción no se había completado. Se añadió NaH adicional (0,34 g, 0,3 eq.), con lo que se observó evolución gaseosa. Cuando la HPLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se extinguió con ácido acético (0,5 g) y una mezcla de agua (15 mL) y metanol (15 mL). El pH se ajustó a 6,5 con sosa cáustica y el producto se aisló por filtración. La torta húmeda se lavó con 2-isopropanol (20 mL) y agua (20 mL) y el producto húmedo (14,8 g) se secó en la cámara de vacío para dar 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina como sólido marrón (12,57 g, 86% de rendimiento): LCMS calculada para C₁₈H₁₈BrClIN₅O₃S [M+H]⁺: 469,99, Encontrada: 470,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.46 (m, 4H).

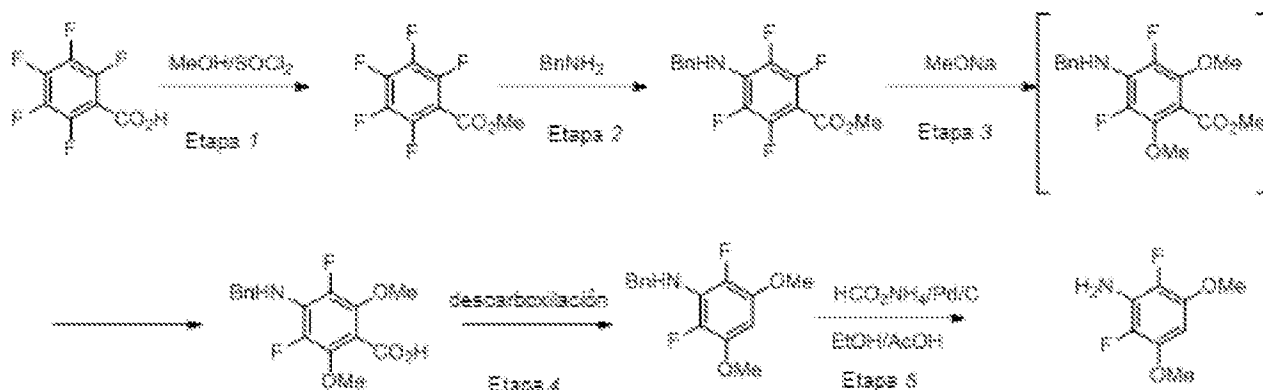
Etapa 6: Síntesis de 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído

[0540] A una suspensión de 4-((5-bromo-4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)morfolina (5,0 g, 10,6 mmol, 1,0 eq.) en 50 mL de tetrahidrofurano a -10 °C a 0 °C se añadió iPrMgCl (6,9 mL, 2M en tetrahidrofurano, 13,80 mmol, 1,3 eq.). Después de agitar durante 2 h, se añadió N,N-dimetilformamida (1,55 g, 21,2 mmol, 2,0 eq.) a la solución de reacción durante 0,5 h a -5 °C a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a -5 °C a 0 °C, después se calentó a 23 °C durante 0,5 h y se agitó durante 1 h a 23 °C. El pH se ajustó a 6-7 añadiendo 1,5 mL de ácido acético y 10 mL de agua. A la mezcla bifásica se añadieron 25 mL de MeOH y 15 mL de agua. Tras agitar durante 1 h, el producto se filtró y se lavó con 20 mL de MeOH/agua (1/1) y 30 mL de agua. Tras secar al vacío a 50 °C, se obtuvo 4-cloro-2-(morfolinometil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbaldehído como polvo blanquecino (3,39 g, 76% de rendimiento): LCMS calculada para C₁₉H₁₉ClN₅O₄S [M+H]⁺: 420,07, Encontrada: 420,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.564 (m, 4H), 2.51 (m, 4H).

Ejemplo 4. Síntesis de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

[0541]

Esquema 4.



Etapa 1: Síntesis de pentafluorobenzoato de metilo

[0542] A una solución de ácido pentafluorobenzoico (40 Kg, 188,6 mol) en 68 L de metanol se añadió SOCl₂ (29,2 Kg, 245,2 mol, 1,3 eq.) gota a gota durante 4,0 h a 20-50 °C. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. El metanol se eliminó por destilación al vacío y el residuo se disolvió en metil terbutil éter (77 L). La solución se lavó con NaHCO₃ saturado (37 L), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar pentafluorobenzoato de metilo como aceite incoloro (39 kg, 91% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H).

Etapas 2: Síntesis de metil-4-(bencilamino)-2, 3, 5, 6-tetrafluorobenzoato

[0543] Pentafluorobenzoato de metilo (39 Kg, 172.5 mol) y *N,N*- diisopropil etilamina (26.8 Kg, 207 mol, 1.2 eq.) se disolvieron en *N*-metilpirrolidinona (39 L). Se añadió gota a gota una solución de bencilamina (18,5 Kg, 172,5 mol, 1,0 eq.) en 19,5 L de *A*-metilpirrolidinona durante 3,5 h mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 50 °C. La suspensión amarilla espesa resultante se calentó a 65 °C y se agitó 1 h más. La mezcla se vertió en una solución de 195 L de ácido acético acuoso (10% de ácido acético y 90% de H₂O), y la suspensión se agitó durante 1 h y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua y heptano, y se secó a 35 °C al vacío para dar metil-4-(bencilamino)-2, 3, 5, 6-tetrafluorobenzoato (38 Kg, 70% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 5H), 4.67 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

Etapas 3: Síntesis del ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico

[0544] Metil-4-(bencilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato (38 Kg, 121,3 mol) en metanol (72 L), se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ mientras se añadía gota a gota una solución de NaOMe en metanol (25 % en peso, 110,8Kg, 545,85 mol, 4,5 eq.) durante 3,0 h mientras se mantenía una temperatura inferior a 50 °C. Tras calentar a 65-70 °C durante 18 h, se añadieron 18 L de agua a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó 1 h. El disolvente se eliminó por destilación al vacío. Se añadió agua (54 L) y la solución resultante se acidificó a pH 2 con HCl al 37%. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (54 Kg cada una). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (43 L) y se concentraron hasta sequedad para formar un sólido. El sólido se trituró con heptano (43 L) para eliminar las impurezas. El sólido se recogió y se secó a 40 °C al vacío para dar ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico (35 Kg, 86% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.74 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.96 (s, 6H).

Etapas 4: Síntesis de n-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

[0545] El ácido 4-(bencilamino)-3,5-difluoro-2,6-dimetoxibenzoico (17 Kg) se calentó puro a 75-85 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3-4 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 40 L de metil *tert*-butil éter y 20 L de NaOH 1M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (20 L) y salmuera (20 L). La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El crudo se trituró con heptano y se secó a 35 °C al vacío para dar *N*-bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (12 Kg, 82% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 6.09 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.85 (s, 6H).

Etapas 5: Síntesis de 2, 6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

[0546] Se disolvió *N*-Bencil-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (24 Kg, 85,9 mol) en disolventes mezclados de etanol (120 L) y ácido acético (20 L) como formiato de amonio (13,2 Kg), y se añadieron 1,68 Kg de Pd/C. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2-3 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con etanol (1,2 L X2) y se concentró. El crudo se añadió a 80 L de agua y la suspensión resultante se filtró. El crudo se añadió a 60 L de metil *tert*-butil éter y 2,5 Kg de carbón activado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras filtración y concentración, el sólido resultante se añadió a 36 L de heptano y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó a 35 °C al vacío para dar 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina como sólido marrón claro (15,2 Kg, 93% de rendimiento): LCMS calculada para C₈H₁₀F₂NO₂ [M+H]⁺: 190,16, Encontrada: 190,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.16 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78 (s, 6H).

Ejemplo 5**Preparación y caracterización de la Forma I**

[0547] Se montaron un reactor de vidrio de 100 L y un reactor de vidrio de 200 L con agitación en la parte superior, condensador, termopar, embudo de adición y una entrada de nitrógeno, y cada aparato se purgó con nitrógeno. Metanol (1,39 L), cloruro de metileno (21.7 L) y 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 (3330 g) se cargaron secuencialmente en el reactor de 100 L y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 33 °C y se agitó a aproximadamente 33 °C durante aproximadamente 43 minutos hasta que se obtuvo una solución clara. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro en línea utilizando cloruro de metileno (2,1 L) para enjuagar el reactor a través del filtro. El filtrado se concentró parcialmente (utilizando 2 rotavapores para mayor comodidad) al vacío a aproximadamente 30 °C hasta un volumen total restante objetivo de 15,5 L (~4,6 L por kg de producto cargado). El residuo de la destilación (15,5 L) se cargó en el reactor de 200 L utilizando cloruro de metileno filtrado (1,3 L) para ayudar en la transferencia. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 39 °C y se agitó durante aproximadamente 3 minutos hasta obtener una solución clara. Se cargó metil *tert*-butil éter filtrado polaco (23,1 L) mientras se mantenía la temperatura de reacción a aproximadamente 39 °C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 36 °C durante unas 5,25 h, se enfrió a aproximadamente 30 °C y se agitó a aproximadamente 23 °C durante unas 10,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtración se lavó con metil *tert*-butil éter (3,3 L) filtrado y pulido. El producto se secó al aire en el filtro durante unas 3,25 h y después se secó al vacío a 25-50 °C para obtener 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 como sólido de color blanco a blanquecino (3002 g, 91,0% de rendimiento): LCMS calculada para C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 488,20, Encontrada: 488,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.05 (m,

1H), 6.48 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.60 (m, 6H), 2.44 (m, 4H), 1.33 (m, 3H).

[0548] El producto sólido se confirmó como un sólido cristalino que tenía la Forma I según el análisis XRPD. El patrón XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 1 y los datos de pico se dan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de picos XRPD para la Forma I

2-Theta	Altura	I %
3,8	194	2,5
6,8	7767	100
7,9	105	1,4
9,6	563	7,2
10,1	70	0,9
11,4	96	1,2
12,2	56	0,7
12,9	1131	14,6
13,4	132	1,7
14,4	327	4,2
15,9	181	2,3
17,6	217	2,8
18,2	91	1,2
18,6	723	9,3
19,4	550	7,1
19,9	174	2,2
20,5	192	2,5
21,8	77	1
22,3	197	2,5
22,6	752	9,7
24,0	133	1,7
24,8	127	1,6
25,4	1761	22,7
25,8	3393	43,7
26,2	5024	64,7
27,5	1568	20,2
28,4	120	1,5
29,5	205	2,6
30,0	88	1,1
30,7	75	1

31,0	81	1
31,8	112	1,4
32,7	64	0,8
33,7	69	0,9
34,5	62	0,8
36,6	72	0,9
37,9	76	1
39,1	119	1,5
43,8	51	0,7

[0549] La Forma I exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 201 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 2 muestra un termograma DSC de la Forma I. FIG. 3 muestra un termograma TGA de la Forma I.

Ejemplo 6

Métodos de Análisis de la Forma Cristalina y Resultados

[0550] Se obtuvieron nuevas formas cristalinas del compuesto de Fórmula I a partir de los diversos métodos de análisis descritos a continuación. La Forma I, descrita anteriormente en el Ejemplo 5, se utilizó como material de partida en las análisis, a menos que se indique lo contrario.

Medición de la Solubilidad

[0551] La Forma I se saturó en diferentes sistemas de disolventes (Tabla 2) a 25 °C y 50 °C, que se agitaron durante 24 h y su solubilidad se midió por HPLC. La Forma I resultó ser completamente soluble (>50 mg/mL) en muchos disolventes, incluidos DMF (50 °C), DCM, cloroformo, DMSO y DCM/MeOH (9/1) a 25 °C y 50 °C. También resultó ser soluble en la mayoría de los demás disolventes, pero casi insoluble en agua, heptano y hexano, escasamente soluble en MTBE, tolueno, IPAc, metanol e IPA a 25°C. Su solubilidad aumentó en general en todos los disolventes a 50 °C.

Tabla 2: Análisis de Solubilidad

Solvente	Solubilidad a 25 °C (mg/mL)	Solubilidad a 50 °C (mg/mL)
MeCN	5,39	8,39
Cloroformo	>50	>50
Diclorometano	>50 ¹	>50
DCM/MeOH (9/1)	>50	>50
DMF	41,99	>50
1,4-Dioxano	2,23 ²	5,69 ²
Metanol	0,64 ³	2,05
2-Metoxietanol	15,28	20,49
MIBK	0,43 ⁴	1,12

Tolueno	0,45	0,82
Hexano	0,00	0,00
THF	4,11	10,04 ⁵
Acetona	2,68 ⁶	6,67
<i>n</i> -BuOH	0,82	1,65
MTBE	0,05 ⁷	0,19
DMSO	>50 ⁸	>50
EtOH	0,97	2,73
EtOAc	0,70 ⁹	2,26
Formiato de etilo	4,16 ¹⁰	15,29
Heptano	0,00	0,00
Acetato de isobutilo	0,46	0,58
IPAc	0,88	1,33
1-Propanol	1,16	2,50
IPA	0,56	1,37
IPA/agua (4/1)	5,35	8,77
MEK	1,20	3,22

Nota: 1. Solubilidad de la Forma II en DCM; 2. Solubilidad de la Forma III en 1,4-Dioxano; 3. Solubilidad de la Forma VI en metanol; 4. Solubilidad de la Forma VII en MIBK; 5. Solubilidad de la Forma XIII en THF 6. Solubilidad de la Forma VIII en acetona; 7. Solubilidad de la Forma IX en MTBE; 8. Se obtuvo una suspensión luego de agitar la solución traslúcida de 60 mg de Forma I en 1 mL de DMSO y la solubilidad de la solución saturada es 6,13 mg/mL. 9. Solubilidad de la Forma X en acetato de etilo; 10. Solubilidad de la Forma XI en formiato de etilo.

Análisis de Equilibrio de Fases a 25, 40 y 50 °C

[0552] Los estudios de equilibrio de fases se diseñaron para proporcionar información sobre una forma cristalina predominante para la identificación de fases. Basándose en su solubilidad en diversos sistemas de disolventes (Tabla 2), la Forma I se equilibró en un grupo representativo de disolventes a 25 ± 1 °C (Tabla 3), 40 °C (Tabla 4a) y 50 ± 1 °C (Tabla 4). Tras el equilibrado, se eliminó el sobrenadante por centrifugación o se filtró el sólido. Se utilizó XRPD para estudiar la morfología en estado sólido de las formas cristalinas.

[0553] El equilibrio de fases a 25 °C dio lugar a varias formas polimórficas, incluyendo la Forma II (DCM, 9:1 DCM-MeOH), Forma III (1,4-dioxano, centrifugado), Forma IV ((1,4-dioxano, filtrado), Forma V (1,4-dioxano, sólido cristalino a partir de solución saturada), Forma VI (MeOH), Forma VII (MIBK), Forma VIII (acetona y MEK), Forma IX (MTBE), Forma X (acetato de etilo), Forma XI (formiato de etilo), y formas parcialmente amorfas o amorfas (DMF, DMSO y agua).

[0554] El equilibrio de fases a 40 °C dio como resultado la Forma II (DCM, DCM/MeOH).

[0555] El equilibrio de fases a 50°C dio lugar a dos nuevas formas polimórficas, incluyendo la Forma XII (1,4-dioxano) y la Forma XIII (THF). La Forma VII resultó de MIBK.

Tabla 3: Forma cristalina para el equilibrio de fases a 25°C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I
Cloroformo	I
Diclorometano	II
DCM/MeOH (9/1)	II
DMF	AI
1,4-Dioxano	III
1,4-Dioxano	IV
1,4-Dioxano	V
Metanol	VI
2-Metoxietanol	I
MIBK	VII
Tolueno	I
Hexano	I
THF	I
Acetona	VIII
n-BuOH	I
MTBE	IX
DMSO	Forma cristalina + amorfa
EtOH	I
EtOAc	X
Formiato de etilo	XI
Heptano	I
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	Amorfo
MEK	VIII

Tabla 4: Forma cristalina para el equilibrio de fases a 50°C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I
1,4-Dioxano	XII
MeOH	I
2-Metoxietanol	I
MIBK	VII
Tolueno	I
Hexano	I
THF	XIII
Acetona	I
n-BuOH	I
MTBE	I
EtOH	I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	I
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	I
MEK	VIII-a

Tabla 4a: Forma cristalina para el equilibrio de fases a 40°C

Forma I (mg)	Solvente (mL)	RESULTADO (Forma estado sólido)
100,2	DCM (0,5 mL)	Suspensión (Forma II)
100,3	DCM/MeOH (9/1, 0,5 mL)	Suspensión (Forma II)
100,4	DCM/MeOH/MTBE (0,47/0,03/0,7; 1,2 mL)	Agregado de 0,5 mL de DCM/MeOH para obtener una solución
		traslúcida a 25 °C. Agregado de MTBE para obtener suspensión (Forma I)
100,1	DCM/MeOH (0,47/0,03, 0,5 mL)	Suspensión (Forma II)
99,01	DCM/MeOH (0,47/0,03; 0,6 mL)	Solución translúcida

Análisis de Evaporación a 25 y 50 °C

[0556] Se realizaron estudios de evaporación para identificar la forma cristalina predominante durante la precipitación incontrolada. Los experimentos que no dieron lugar a ninguna partícula sólida (es decir, películas finas transparentes y aceites) no se siguieron estudiando. Se utilizó XRPD para estudiar la morfología en estado sólido de las formas cristalinas de las muestras de evaporación a 25 °C y 50 °C. Los resultados se presentan en la Tabla 5 (25 °C) y en la Tabla 6 (50 °C).

Tabla 5: Identificación de la forma cristalina por evaporación a 25°C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I
Cloroformo	I+IV
Diclorometano	II-a
DCM/MeOH (9/1)	II-a
DMF	I
DMF	XIV
1,4-Dioxano	Forma cristalina + amorfa
Metanol	N/A
2-Metoxi-etanol	N/A

MIBK	N/A
Tolueno	N/A
Hexano	N/A
THF	I
Acetona	I
<i>n</i> -BuOH	I
MTBE	II-a
DMSO	XV
EtOH	I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	N/A
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	N/A
MEK	I

N/A: No disponible. Ya sea la solución traslúcida o la cantidad de precipitado fue muy pequeña para análisis mediante XRPD.

Tabla 6: Identificación de la forma cristalina por evaporación a 50°C

Solvente	Forma estado sólido
N/A	I
MeCN	I
Cloroformo	I
DCM	II
DCM/MeOH (9/1)	I
DMF	I
1,4-Dioxano	I

Metanol	I
2-Metoxietanol	I
MIBK	I
Tolueno	N/A
Hexano	N/A
THF	XVI
Acetona	I
<i>n</i> -BuOH	I
MTBE	N/A
DMSO	XVII
EtOH	I
EtOAc	I
Formiato de etilo	I
Heptano	N/A
Acetato de isobutilo	I
IPAc	I
1-Propanol	I
IPA	I
IPA/agua (4/1)	I
Agua	N/A
MEK	I

N/A: No disponible. Ya sea la solución traslúcida o la cantidad de precipitado fue muy pequeña para análisis mediante XRPD.

Análisis de Adición de Antisolvente

[0557] Se prepararon soluciones saturadas o casi saturadas del Compuesto 1 añadiendo la Forma I a un disolvente. Se añadió un antisolvente para inducir la precipitación. Como antisolventes se seleccionaron heptano, hexano, MTBE, agua, MeOH, IPA, IP Ac, etilacetato y tolueno. Los experimentos que no produjeron ninguna partícula sólida al añadir el antisolvente no se siguieron estudiando.

[0558] La adición de antisolvente dio lugar a varias formas polimórficas incluyendo la Forma XVIII (cloroformo/hexano, DCM/tolueno y DCM-MeOH/tolueno) y la Forma XIX (DCM/MeOH).

Tabla 7. Adición de antisolventes

Solvente/Antisolvente	Forma
MeCN (0,5 mL)/ MTBE (4 mL)	N/A
MeCN (0,5 mL)/agua (4 mL)	N/A
Cloroformo (1 mL) ¹ / Heptano (3 mL)	I
Cloroformo (1 mL) ¹ / Hexano (3 mL)	XVIII
Cloroformo (1 mL) ¹ / MTBE (3 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / Heptano (0,5 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / Hexano (0,5 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / MTBE (1 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / Tolueno (4 mL)	XVIII
DCM (0,5 mL) ² / IPA (4 mL)	I
DCM (0,5 mL) ² / MeOH (5 mL)	XIX
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Heptano (0,5 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Hexano (0,5 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / MTBE (1,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / Tolueno (4,0 mL)	XVIII
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / IPA (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 mL) ³ / MeOH (3,0 mL)	I
DMF (saturada, 0,8 mL)/ agua (4mL)	I (principal) + amorfo
2-metoxietanol (saturado, 0,7 mL)/ agua (4 mL)	N/A
THF (saturada, 1,4 mL)/ Heptano (3,6 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ Hexano (4 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ MTBE (4 mL)	N/A
THF (saturada, 1,5 mL)/ agua (4 mL)	N/A

Notas: N/A: no disponible. Las muestras fueron demasiado pequeñas para análisis mediante XRPD.

1. La concentración del Compuesto 1 en cloroformo es 83,7 mg/mL.
2. La concentración del Compuesto 1 en DCM es 92 mg/mL.
3. La concentración del Compuesto 1 en DCM/MeOH (9:1) es 80 mg/mL.

Análisis de adición inversa

[0559] Se prepararon soluciones saturadas o casi saturadas del Compuesto 1 en los disolventes enumerados en la Tabla 8, y se añadieron a un volumen mayor de un antidisolvente miscible (es decir, heptano, hexano, MTBE, agua, tolueno, MeOH, IPA y acetato de etilo). Los experimentos que no produjeron ninguna partícula sólida al añadir el antisolvente no se siguieron estudiando.

[0560] La adición inversa dio lugar a varias formas polimórficas incluyendo la Forma XX (DCM/MTBE), la Forma XXI (DCM/tolueno), y la Forma XXII (DCM-MeOH/MeOH), y la Forma IX (THF/MTBE).

Tabla 8. Adición inversa

Solvente/Antisolvente	Forma
MeCN/ MTBE	N/A
MeCN/ agua	N/A
Cloroformo (1 mL) ¹ / Heptano (2 mL)	I
Cloroformo (1 mL) ¹ / Hexano (2,0 mL)	I
Cloroformo (1 mL) ² / MTBE (2,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / Heptano (4,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / Hexano (4,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / MTBE (4,0 mL)	XX
DCM (0,8 mL) ² / Tolueno (4,0 mL)	XXI
DCM (0,8 mL) ² / IPA (4,0 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / MeOH (4 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / IPAc (4 mL)	I
DCM (0,8 mL) ² / EtOAc (4 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ² / Heptano (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ² / Hexano (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ² / MTBE (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ² / Tolueno (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ² / IPA (4,0 mL)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 mL) ² / MeOH (4,0 mL)	XXII
DMF (saturada, 0,8 mL)/ agua (4 mL)	I (principal) + amorfo
Muestra 1922-120-7-2-8 se secó con aire durante 18 horas	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ Heptano (4,0 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ Hexano (4,0 mL)	I
THF (saturada, 1,5 mL)/ MTBE (4 mL)	IX
THF (saturada, 1,5 mL)/ agua (4 mL)	N/A

Notas: N/A: no disponible. Las muestras fueron demasiado pequeñas para análisis mediante XRPD.

1. La concentración del Compuesto 1 en cloroformo es 83,7 mg/mL.
2. La concentración del Compuesto 1 en DCM es 55 mg/mL.
3. La concentración del Compuesto 1 en DCM/MeOH (9:1) es 80 mg/mL.

Enfriamiento por Extinción de Solución Saturada

[0561] Las soluciones saturadas se extinguieron hasta aproximadamente -20 °C para inducir la precipitación de las formas de mayor energía. Los disolventes representativos se eligieron basándose en los datos de solubilidad medidos a 25 °C y 50 °C. Los disolventes estudiados y la forma cristalina de la muestra en cada uno de los disolventes se muestran en la Tabla 4.

[0562] La extinción rápida de las soluciones saturadas dio lugar a la Forma XXIII (diclorometano).

Tabla 9. Identificación de la forma cristalina a partir de la extinción rápida

Solvente	Forma
MeCN (Se filtró después de enfriarse durante 5 horas a -20 °C.)	I
Cloroformo	N/A
Diclorometano (Se filtró después de enfriarse durante 3 horas a -20 °C.)	XXIII
DCM/MeOH (9/1)	N/A
DMF	N/A
1,4-Dioxano	N/A
2-Metoxietanol	N/A
THF (Se filtró después de enfriarse durante 3 horas a -20 °C.)	XIII-a
Formiato de etilo	N/A
IPA/agua (4/1)	N/A

N/A: Ya sea la solución traslúcida o la cantidad de precipitado fue muy pequeña para análisis mediante XRPD.

Ejemplo 7

Estabilidad de las Formas Cristalinas

Cristalización de una solución saturada con ciclos de calentamiento y enfriamiento

[0563] Las soluciones saturadas se prepararon a 30 °C o 50 °C, y se enfriaron en un baño lentamente utilizando un baño de circulación programada. A continuación, la suspensión formada se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió a 5 °C durante 2 horas. Este proceso se repitió durante 3 días y el sólido se filtró para su posterior análisis. Los resultados se presentan en la Tabla 10.

[0564] En los ciclos de calentamiento y enfriamiento (Tabla 10) se identificaron dos nuevas formas incluyendo la Forma XXIV (DMF) y la Forma XXV (DMSO).

Tabla 10: Cristalización de una solución saturada con ciclos de calentamiento y enfriamiento

Solvente	Forma estado sólido
MeCN	I
DMF	XXIV
1,4-Dioxano	XIII
2-Metoxietanol	I
THF	I
Acetona	VIII
DMSO (Se agitó la solución casi saturada para obtener una suspensión.)	XXV
Formiato de etilo	I
IPA/AGUA (4/1)	I

Muestras mixtas de los polimorfos del Compuesto 1 en IPA, EtOH y acetonitrilo

[0565] Para evaluar la transformación de las formas sólidas del Compuesto 1, se realizaron experimentos competitivos de suspensión de la siguiente manera. A la solución saturada de la Forma I en el disolvente indicado en la Tabla 11 se añadió la Forma I (5 mg), luego 5 mg de cada una de las Formas II a XXVI.

[0566] La suspensión se agitó durante la noche, se filtró y se analizó por XRPD. Los resultados de la Tabla 11 revelan que la Forma I parece ser más estable en IPA, etanol y acetonitrilo.

Tabla 11. Muestras mezcladas en distintos disolventes (suspensiones competitivas)

Solvente	Forma estado sólido
Isopropanol (1,7 mL)	Forma I
Etanol (1,7 mL)	Forma I
Acetonitrilo (1,7 mL)	Forma I

Muestras mezcladas de polimorfos del Compuesto 1 en diclorometano/metanol(9/1)

[0567] Se realizó un experimento de suspensión competitiva en diclorometano/metanol (9/1) según el procedimiento de la Tabla 12. La mezcla de formas (de la Forma I a la Forma XXVI) se convirtió en la Forma II al cabo de 15 min, tal como mostró la DRX en varios puntos temporales, incluyendo 15 min, 1 h, 18 h y 3 días, lo que indicó que la Forma II se obtuvo de forma consistente. La Forma II es la forma polimórfica estable en el sistema disolvente.

Tabla 12. Experimento de Suspensión Competitiva

OP#	Operación	Resultado
1	Se agregó la solución turbia de 97 mg de Forma I en DCM/MeOH (9:1, 0,6 mL) a la mezcla de 5 mg de cada uno de los polimorfos del Compuesto 1 (Forma I a Forma XXVI)	
2	Se agitó durante 15 minutos, XRPD (Forma II)	Forma II
3	Se agitó durante 60 minutos, XRPD (Forma II)	Forma II
4	Se agitó durante 18 horas, XRPD (Forma II)	Forma II
5	Se agitó durante 3 días, XRPD (Forma II)	Forma II

Conversión de la Forma II en Forma I en diferentes disolventes

[0568] La Forma II se convirtió en Forma I en acetonitrilo, etanol e IPA respectivamente como se describe en la Tabla 13.

Tabla 13. Conversión de la Forma II en Forma I en diferentes disolventes

OP#	Forma II	Solvente (mL)	Resultado
1	18 mg	MeCN (0,7)	Forma I
2	18 mg	IPA (0,7)	Forma I
3	18 mg	EtOH (0,7)	Forma I

Ejemplo 8

Preparación y caracterización de la Forma II

[0569] Aproximadamente 3 mL de solución saturada de la Forma I en DCM se evaporaron bajo aire sin agitación a 50 ± 1 °C para dar sólido, que se caracterizó por XRPD, DSC y TGA como Forma II.

Tabla 14. Datos de picos XRPD para la Forma II

2-Theta	Altura	I %
6,8	3218	100
8,0	46	1,4
9,5	412	12,8
12,8	134	4,2
13,3	118	3,7
16,3	102	3,2
17,5	53	1,6
19,0	134	4,2
19,4	63	2
20,5	115	3,6
22,6	382	11,9
25,8	505	15,7
26,2	679	21,1
27,4	247	7,7
29,4	63	2

[0570] La Forma II exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276°C. La Fig. 5 muestra un termograma DSC de la Forma II. La Fig. 6 muestra un termograma TGA de la Forma II.

EJEMPLO 9:

Preparación y caracterización de la Forma II-a

[0571] Aproximadamente 3 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I en DCM se evaporaron bajo aire sin agitación a 25 ± 1 °C para dar sólido, que se caracterizó por XRPD, DSC y TGA como Forma II-a.

Tabla 15. Datos de picos XRPD para la Forma II-a

2-Theta	Altura	I %
4,6	43	2,5
6,9	1742	100
9,4	751	43,1
10,1	53	3
12,9	197	11,3
13,3	246	14,1
14,5	115	6,6
15,1	131	7,5
16,3	391	22,4
17,5	265	15,2
19,0	221	12,7
19,9	449	25,8
22,0	196	11,3
22,5	577	33,1
24,3	116	6,7
26,1	977	56,1
27,4	260	14,9
30,6	106	6,1
36,6	75	4,3

[0572] La Forma II-a exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 275 °C. La Fig. 8 muestra un termograma DSC de la Forma IIa. La Fig. 9 muestra un termograma TGA de la Forma IIa.

Ejemplo 10

Preparación y caracterización de la Forma III

[0573] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en 1,4-dioxano se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 2 días, de los cuales el sobrenadante se eliminó por centrifugación. El sólido analizado por XRPD como Forma III.

Tabla 16. Datos de picos XRPD para la Forma III

2-Theta	Altura	I %
3,5	532	50,1
6,7	151	14,2
7,4	37	3,5
8,5	203	19,1
9,3	56	5,3
9,9	113	10,7
10,7	109	10,3
11,3	38	3,6
13,9	627	59,1
15,0	388	36,8
15,3	493	46,5
16,0	170	16
16,8	366	34,5
18,6	1061	100
19,3	209	19,7
20,5	104	9,8
21,5	478	45,1
22,1	98	9,2
22,9	253	23,8
23,4	193	18,2
24,2	392	36,9
25,2	58	5,5
25,9	257	24,2
26,5	107	10,1
27,6	71	6,7
28,2	115	10,8
29,3	136	12,8

30,2	96	9
30,9	60	5,7
31,2	62	5,8
32,5	60	5,7
33,1	73	6,9
34,4	54	5,1
36,1	60	5,7
41,0	70	6,6
42,7	42	4
43,2	36	3,4

[0574] La Forma III exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 101 °C, aproximadamente 204 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 11 muestra un termograma DSC de la Forma III. La Fig. 12 muestra un termograma TGA de la Forma III.

Ejemplo 11

Preparación y caracterización de la Forma IV

[0575] A aproximadamente 5 mL de soluciones saturadas o turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en 1,4-dioxano se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 6 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma IV.

Tabla 17. Datos de picos XRPD para la Forma IV

2-Theta	Altura	I %
5,8	83	2,2
10,1	1486	39,4
11,5	374	9,9
13,0	1078	28,6
14,0	2326	61,6
14,8	426	11,3
15,6	1027	27,2
17,3	928	24,6
18,4	2315	61,3
20,2	567	15
21,0	162	4,3
21,4	523	13,9
22,2	3642	96,5

22,7	1261	33,4
23,5	225	6
24,3	3775	100
26,4	2703	71,6
26,8	1150	30,5
28,0	515	13,6
29,3	140	3,7
30,0	322	8,5
30,5	471	12,5
32,1	233	6,2
32,7	326	8,6
34,0	726	19,2
34,6	218	5,8
36,1	305	8,1
37,9	506	13,4
39,6	323	8,6
40,6	106	2,8
41,4	81	2,1
43,6	183	4,8
44,1	126	3,3

[0576] La Forma IV exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 109 °C, aproximadamente 203 °C y aproximadamente 278 °C. La Fig. 14 muestra un termograma DSC de la Forma IV. La Fig. 15 muestra un termograma TGA de la Forma IV.

Ejemplo 12

Preparación y caracterización de la Forma V

[0577] Una solución saturada del Compuesto 1, Forma I, se colocó en campana durante más de 30 días para dar sólido cristalino, que se filtró y se analizó por XRPD como Forma V.

Tabla 18. Datos de picos XRPD para la Forma V

2-Theta	Altura	I %
6,7	833	1,3
7,4	64827	100
9,5	70	0,1
10,9	518	0,8
11,5	823	1,3

12,4	104	0,2
13,8	761	1,2
14,8	17728	27,3
15,3	750	1,2
16,1	243	0,4
17,0	268	0,4
17,4	850	1,3
18,2	140	0,2
19,2	226	0,3
20,2	219	0,3
20,5	840	1,3
21,3	2445	3,8
22,0	1989	3,1
22,3	11335	17,5
23,2	478	0,7
23,9	313	0,5
24,2	148	0,2
25,9	331	0,5
26,3	217	0,3
26,7	649	1
27,2	195	0,3
28,1	331	0,5
29,2	690	1,1
30,0	88	0,1
30,4	94	0,1
31,6	137	0,2
33,1	219	0,3
34,4	87	0,1
35,2	91	0,1
36,8	184	0,3
37,6	829	1,3
42,9	219	0,3

[0578] La Forma V exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 91 °C, aproximadamente 203 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 17 muestra un termograma DSC de la Forma V.

Ejemplo 13

Preparación y caracterización de la Forma VI

[0579] A aproximadamente 5 mL de soluciones saturadas o turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en metanol se

añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma VI.

Tabla 19. Datos de picos XRPD para la Forma VI

2-Theta	Altura	I %
7,8	102	10,3
9,1	757	76,6
9,5	388	39,3
10,2	230	23,3
11,4	279	28,2
12,1	278	28,1
12,6	106	10,7
13,4	188	19
14,4	464	47
15,9	234	23,7
17,6	514	52
18,6	458	46,4
19,2	324	32,8
19,9	443	44,8
20,4	77	7,8
21,0	75	7,6
22,3	716	72,5
22,7	265	26,8
23,4	66	6,7
24,1	83	8,4
25,4	536	54,3
26,2	988	100
27,5	207	21
29,1	136	13,8
31,1	67	6,8
36,6	64	6,5

[0580] La Forma VI exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endoterapia a una temperatura de aproximadamente 275 °C. La Fig. 19 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma VI. La Fig. 20 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma VI.

Ejemplo 14

Preparación y caracterización de la Forma VII

[0581] A aproximadamente 5 mL de soluciones saturadas o turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en metil isobutil cetona se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma VII.

Tabla 20. Datos de picos XRPD para la Forma VII

2-Theta	Altura	I %
8,2	116	15,1
9,8	768	100
12,3	96	12,5
15,4	519	67,6
16,0	84	10,9
16,2	132	17,2
17,4	93	12,1
17,9	223	29
18,8	375	48,8
19,6	554	72,1
20,1	357	46,5
21,1	266	34,6
22,3	191	24,9
22,8	127	16,5
23,1	130	16,9
23,7	112	14,6
24,3	236	30,7
25,5	139	18,1
26,7	74	9,6
27,6	48	6,3
29,3	62	8,1
29,7	67	8,7
30,5	40	5,2
32,1	37	4,8
35,9	32	4,2
38,6	58	7,6
42,1	56	7,3

[0582] La Forma VII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 88 °C, aproximadamente 201 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 22 muestra un termograma DSC de la Forma VII. La Fig. 23 muestra un termograma TGA de la Forma VII.

Ejemplo 15

Preparación y caracterización de la Forma VIII

[0583] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en acetona se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma VIII.

Tabla 21. Datos de picos XRPD para la Forma VIII

2-Theta	Altura	I %
9,1	953	39,6
9,9	196	8,1
15,2	409	17
16,7	650	27
18,2	2409	100
18,6	589	24,4
20,2	2079	86,3
21,4	196	8,1
22,5	768	31,9
23,8	64	2,7
24,6	701	29,1
25,4	83	3,4
26,8	376	15,6
27,5	123	5,1
29,8	376	15,6
30,6	64	2,7
31,4	239	9,9
32,0	61	2,5
34,8	87	3,6
35,9	162	6,7
40,0	50	2,1

[0584] La Forma VIII exhibe un termograma DSC que tiene picos endotérmicos a temperaturas de aproximadamente 201 °C y aproximadamente 277 °C. La Fig. 25 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma VIII. La Fig. 26 muestra un termograma TGA del Compuesto 1, Forma VIII.

Ejemplo 16

Preparación y caracterización de la Forma VIII-a

[0585] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I preparadas en metiletilcetona se añadieron aproximadamente 30 mg del Compuesto 1, Forma I seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma VIII-a.

Tabla 22. Datos de picos XRPD para la Forma VIII-a

2-Theta	Altura	I %
7,7	104	1,7
8,9	1887	30,7
9,7	311	5,1
14,6	346	5,6
15,0	492	8
15,5	230	3,7
16,2	1484	24,1
18,0	6145	100
18,4	1644	26,8
19,3	291	4,7
19,9	6032	98,2
21,1	1654	26,9
22,0	2276	37
22,9	144	2,3
23,5	804	13,1
24,1	1923	31,3
24,3	1489	24,2
25,3	429	7
25,8	202	3,3
26,3	846	13,8
27,1	516	8,4
28,0	144	2,3
28,5	100	1,6

29,1	317	5,2
29,5	1196	19,5
30,2	84	1,4
30,9	570	9,3
31,3	541	8,8
31,6	271	4,4
32,1	90	1,5
32,6	439	7,1
34,1	187	3
35,5	643	10,5
36,1	172	2,8
36,9	143	2,3
38,0	187	3
39,4	276	4,5
40,4	82	1,3
41,0	116	1,9
42,1	181	2,9
42,7	92	1,5

Ejemplo 17**Preparación y caracterización de la Forma IX**

[0586] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I preparadas en MTBE se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma IX.

Tabla 23. Datos de picos XRPD para la Forma IX

2-Theta	Altura	I %
8,5	424	31
9,2	982	71,8
12,1	521	38,1
13,9	304	22,2
14,6	813	59,5
15,6	692	50,6
16,8	361	26,4
18,6	893	65,3
19,3	413	30,2

22,4	1188	86,9
22,9	1367	100
24,6	528	38,6
26,1	107	7,8
29,4	259	18,9
30,1	98	7,2
31,4	339	24,8
32,8	62	4,5
35,7	67	4,9

[0587] La Forma IX exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y aproximadamente 276 °C. La Fig. 29 muestra un termograma DSC de la Forma IX. La Fig. 30 muestra un termograma TGA de la Forma IX.

Ejemplo 18

Preparación y caracterización de la Forma X

[0588] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en acetato de etilo se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma X.

Tabla 24. Datos de picos XRPD para la Forma X

2-Theta	Altura	I %
4,9	113	9,6
10,1	971	82,7
11,3	167	14,2
12,3	95	8,1
13,7	63	5,4
14,6	696	59,3
15,4	603	51,4
15,7	1174	100
17,2	186	15,8
18,1	974	83
19,5	245	20,9
20,0	637	54,3
22,3	912	77,7
23,8	234	19,9
25,3	370	31,5

25,7	495	42,2
26,3	579	49,3
30,3	56	4,8
30,9	56	4,8
32,0	128	10,9
34,4	101	8,6
37,8	46	3,9

[0589] La Forma X exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 202 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 32 muestra un termograma DSC de la Forma X. FIG. 33 muestra un termograma TGA de la Forma X.

Ejemplo 19

Preparación y caracterización de la Forma XI

[0590] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en formiato de etilo se añadieron aproximadamente 20 mg del Compuesto 1, Forma I, seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 3 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma XI.

Tabla 25. Datos de picos XRPD para la Forma XI

2-Theta	Altura	I %
3,9	381	42,9
4,3	231	26
7,5	548	61,6
8,6	70	7,9
11,8	70	7,9
13,0	889	100
13,7	167	18,8
15,0	156	17,5
16,5	104	11,7
17,3	377	42,4
19,1	207	23,3
19,9	340	38,2
21,4	557	62,7
22,2	117	13,2
22,8	442	49,7
23,7	86	9,7
24,6	68	7,6

25,2	646	72,7
26,2	418	47
26,9	255	28,7
27,7	178	20
29,4	131	14,7
30,3	115	12,9
31,0	83	9,3
31,5	66	7,4
33,3	125	14,1
33,9	67	7,5
35,7	78	8,8
37,4	54	6,1
40,3	59	6,6
42,6	56	6,3

[0591] La Forma XI exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 141 °C y aproximadamente 279 °C. La Fig. 35 muestra un termograma DSC de la Forma XI. La Fig. 36 muestra un termograma TGA de la Forma XI.

Ejemplo 20

Preparación y caracterización de la Forma XII

[0592] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en 1,4-dioxano se añadieron aproximadamente 30 mg del Compuesto 1, Forma I, seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma XII.

Tabla 26. Datos de picos XRPD para la Forma XII

2-Theta	Altura	I %
3,9	151	12,4
7,5	161	13,3
9,8	199	16,4
11,5	112	9,2
12,9	233	19,2
14,1	721	59,4
14,9	87	7,2
17,3	391	32,2
18,3	797	65,7
20,5	128	10,6

22,1	1213	100
22,7	719	59,3
23,6	140	11,5
24,3	408	33,6
26,3	844	69,6
26,9	178	14,7
28,3	69	5,7
30,5	138	11,4
32,6	71	5,9
34,1	154	12,7
36,3	89	7,3
37,8	119	9,8
39,5	70	5,8

[0593] La Forma XII exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 105 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 38 muestra un termograma DSC de la Forma XII. La Fig. 39 muestra un termograma TGA de la Forma XII.

Ejemplo 21

Preparación y caracterización de la Forma XIII

[0594] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias del Compuesto 1, Forma I, preparadas en THF se añadieron aproximadamente 30 mg del Compuesto 1, Forma I, seguido de agitación a 50 ± 1 °C durante 2 días, que se filtró y analizó por XRPD como Forma XIII.

Tabla 27. Datos de picos XRPD para la Forma XIII

2-Theta	Altura	I %
4,0	162	11,3
7,7	1438	100
10,9	166	11,5
11,6	175	12,2
14,2	302	21
15,2	629	43,7
15,7	1150	80
16,6	78	5,4
17,8	368	25,6
19,0	424	29,5
21,9	922	64,1

22,2	436	30,3
23,1	1034	71,9
25,6	595	41,4
26,1	1333	92,7
31,6	89	6,2
34,8	80	5,6
37,0	143	9,9

[0595] La Forma XIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. La Fig. 41 muestra un termograma DSC de la Forma XIII. La Fig. 42 muestra un termograma TGA de la Forma XIII.

Ejemplo 22

Preparación y caracterización de la Forma XIII-a

[0596] Aproximadamente 10 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, en THF, preparada a 35 °C, se extinguió a aproximadamente -20 °C, y se mantuvo a la temperatura durante 3 h para dar una suspensión fina, que se filtró y se analizó por XRPD como Forma XIII-a.

Tabla 28. Datos de picos XRPD para la Forma XIII-a

2-Theta	Altura	I%
3,6	132	4,8
6,9	1047	38,2
7,7	2739	100
8,3	289	10,6
9,5	156	5,7
10,4	760	27,7
10,9	208	7,6
11,4	169	6,2
12,1	259	9,5
14,4	241	8,8
15,2	864	31,5
17,3	223	8,1
18,6	425	15,5
19,7	565	20,6
20,1	177	6,5
20,6	113	4,1
21,5	687	25,1
22,3	297	10,8

22,6	562	20,5
23,0	459	16,8
25,5	541	19,8
26,2	942	34,4
27,5	233	8,5
28,3	160	5,8
31,2	88	3,2

5

10

15

[0597] La Forma XIII-a exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 75 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 44 muestra un termograma DSC de la Forma XIIIa.

Ejemplo 23

20

Preparación y caracterización de la Forma XIV

[0598] Aproximadamente 2,0 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, en DMF se evaporaron bajo aire sin agitación a 25 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó por XRPD como Forma XV.

25

Tabla 29. Datos de picos XRPD para la Forma XIV

2-Theta	Altura	I%
7,0	722	84,5
8,6	175	20,5
9,2	179	21
9,6	249	29,2
10,3	241	28,2
11,5	218	25,5
12,2	173	20,3
12,8	79	9,3
13,5	62	7,3
14,1	854	100
14,5	289	33,8
16,1	488	57,1
16,8	55	6,4
17,6	246	28,8
18,3	240	28,1
18,7	198	23,2
19,3	283	33,1

30

35

40

45

50

55

60

65

20,0	805	94,3
20,9	136	15,9
22,0	661	77,4
22,3	407	47,7
22,9	339	39,7
23,6	123	14,4
24,0	70	8,2
25,8	774	90,6
26,2	365	42,7
27,5	97	11,4
29,0	106	12,4
30,2	66	7,7
33,2	45	5,3
34,7	90	10,5
36,7	47	5,5

[0599] La Forma XIV exhibe un termograma DSC que tiene picos de endoteria a temperaturas de aproximadamente 78 °C, aproximadamente 118 °C y aproximadamente 277 °C. La Fig. 46 muestra un termograma DSC de la Forma XIV. La Fig. 47 muestra un termograma TGA de la Forma XIV.

Ejemplo 24

Preparación y caracterización de la Forma XV

[0600] Aproximadamente 2,0 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, en DMSO se evaporaron bajo aire sin agitación a 25 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó por XRPD como Forma XV.

Tabla 30. Datos de picos XRPD para la Forma XV

2-Theta	Altura	I%
3,9	120	8,1
8,9	172	11,6
9,2	419	28,2
14,3	59	4
15,2	59	4
15,6	279	18,8
16,6	183	12,3
18,5	1485	100
19,8	74	5

5	20,3	294	19,8
	21,1	122	8,2
	21,4	470	31,6
	21,8	289	19,5
10	22,4	1467	98,8
	23,2	86	5,8
	23,8	133	9
15	24,5	221	14,9
	24,9	220	14,8
	25,5	129	8,7
20	25,8	218	14,7
	27,2	136	9,2
	28,0	97	6,5
25	29,4	129	8,7
	30,0	320	21,5
	31,1	339	22,8
30	31,9	267	18
	32,4	208	14
	33,2	342	23
35	33,7	135	9,1
	35,1	93	6,3
	36,0	55	3,7
40	36,7	109	7,3
	37,2	70	4,7
45	38,7	83	5,6
	40,0	56	3,8
	42,8	160	10,8
50	43,1	126	8,5

[0601] La Forma XV exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 119 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 49 muestra un termograma DSC de la Forma XV. La Fig. 50 muestra un termograma TGA de la Forma XV.

Ejemplo 25

Preparación y caracterización de la Forma XVI

[0602] Aproximadamente 4,0 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, en THF se evaporaron bajo aire sin agitación a 50 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó por XRPD como Forma XVI.

Tabla 31. Datos de picos XRPD para la Forma XVI

2-Theta	Altura	I%
6,8	907	68,7
9,4	327	24,8
10,1	170	12,9
10,7	440	33,3
11,4	169	12,8
12,1	143	10,8
12,8	66	5
13,3	62	4,7
14,0	758	57,4
14,9	1320	100
16,0	364	27,6
17,5	277	21
18,2	150	11,4
18,5	209	15,8
19,2	222	16,8
19,9	951	72
20,9	218	16,5
22,2	691	52,3
22,7	168	12,7
23,5	335	25,4
24,5	276	20,9
25,4	338	25,6
25,7	573	43,4
26,1	529	40,1
27,3	241	18,3
29,0	72	5,5
30,2	603	45,7
32,5	49	3,7
36,6	168	12,7

[0603] La Forma XVI muestra un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. La Fig. 52 muestra un termograma DSC de la Forma XVI. La Fig. 53 muestra un termograma TGA de la Forma XVI.

Ejemplo 26

Preparación y caracterización de la Forma XVII

[0604] Aproximadamente 2,0 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, en DMSO se evaporaron bajo aire sin agitación a 50 ± 1 °C y el sólido resultante se analizó por XRPD como Forma XVII.

Tabla 32. Datos de picos XRPD para la Forma XVII

2-Theta	Altura	I%
3,8	135	0,6
7,9	96	0,4
8,8	52	0,2
10,1	57	0,3
14,1	86	0,4
15,7	3210	14,8
15,9	179	0,8
16,2	178	0,8
16,5	240	1,1
18,1	2253	10,4
18,4	21691	100
18,8	292	1,3
20,1	304	1,4
21,0	52	0,2
21,7	817	3,8
22,3	117	0,5
24,0	153	0,7
24,5	736	3,4
24,8	56	0,3
25,6	147	0,7
28,4	107	0,5
29,3	339	1,6
29,9	148	0,7
30,1	95	0,4
31,7	81	0,4
32,2	3360	15,5
32,5	259	1,2
33,0	61	0,3

33,5	75	0,3
34,9	270	1,2
35,8	88	0,4
36,4	59	0,3
37,0	174	0,8
38,7	286	1,3
39,7	276	1,3
40,7	185	0,9
41,9	242	1,1
43,2	46	0,2

[0605] La Forma XVII exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 119 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 55 muestra un termograma DSC de la Forma XVII. La Fig. 56 muestra un termograma TGA de la Forma XVII.

Ejemplo 27

Preparación y caracterización de la Forma XVIII

[0606] A aproximadamente 1 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, preparada en cloroformo se añadieron 3,0 mL de hexano para dar una suspensión, que se filtró y analizó por XRPD como Forma XVIII.

Tabla 33. Datos de picos XRPD para la Forma XVIII

2-Theta	Altura	I%
6,8	958	17,2
9,4	5580	100
10,3	985	17,7
11,9	1397	25
12,6	792	14,2
13,4	798	14,3
13,9	389	7
14,6	3188	57,1
16,2	1820	32,6
17,5	1759	31,5
18,3	939	16,8
18,8	3352	60,1
19,7	288	5,2
20,8	744	13,3
21,4	545	9,8

22,3	2328	41,7
22,7	3594	64,4
23,6	360	6,5
24,0	557	10
24,6	73	1,3
25,4	1582	28,4
26,0	506	9,1
26,6	1676	30
27,0	101	1,8
27,9	219	3,9
28,5	303	5,4
29,4	671	12
29,9	447	8
30,8	626	11,2
31,5	136	2,4
33,4	157	2,8
33,7	232	4,2
34,4	116	2,1
34,8	77	1,4
36,1	594	10,6
36,8	108	1,9
38,0	154	2,8
38,2	269	4,8
40,4	141	2,5
40,9	81	1,5
41,4	91	1,6
42,0	77	1,4
42,6	91	1,6
43,0	98	1,8
44,0	126	2,3

[0607] La Forma XVIII muestra un termograma DSC con un pico de endoterminia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. La Fig. 58 muestra un termograma DSC de la Forma XVIII. La Fig. 59 muestra un termograma TGA de la Forma XVIII.

Ejemplo 28

Preparación y caracterización de la Forma XIX

[0608] A aproximadamente 0,5 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, preparada en DCM se añadieron 5,0 mL de metanol para dar una suspensión, que se filtró y analizó por XRPD como Forma XIX.

Tabla 34. Datos de picos XRPD para la Forma XIX

2-Theta	Altura	I%
3,9	188	4,2
4,7	44	1
6,7	986	22,1
8,5	83	1,9
9,4	459	10,3
10,0	1260	28,3
11,3	189	4,2
12,0	151	3,4
12,6	106	2,4
13,6	593	13,3
14,3	257	5,8
14,9	232	5,2
15,7	106	2,4
16,7	205	4,6
17,4	971	21,8
18,0	4459	100
19,4	186	4,2
20,2	1645	36,9
20,5	420	9,4
21,4	1036	23,2
22,1	980	22
22,8	252	5,7
23,4	161	3,6
24,0	186	4,2
24,8	397	8,9
25,0	682	15,3
26,0	263	5,9
26,9	357	8
27,3	105	2,4
28,1	77	1,7

28,6	216	4,8
30,2	207	4,6
31,3	188	4,2
31,7	362	8,1
33,8	108	2,4
34,6	53	1,2
35,7	56	1,3
37,3	91	2
39,0	112	2,5
40,1	67	1,5
41,8	63	1,4
42,2	57	1,3

[0609] La Forma XIX exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. La Fig. 61 muestra un termograma DSC de la Forma XIX. La Fig. 62 muestra un termograma TGA de la Forma XIX.

Ejemplo 29

Preparación y caracterización de la Forma XX

[0610] A 4,0 mL de MTBE se añadieron 0,8 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, preparada en diclorometano para dar una suspensión, que se filtró y analizó por XRPD como XX.

Tabla 35. Datos de pico XRPD para la Forma XX

2-Theta	Altura	I%
3,6	121	1,4
9,2	8874	100
12,1	349	3,9
13,9	395	4,5
14,7	3145	35,4
15,6	1104	12,4
16,9	507	5,7
18,6	2044	23
19,4	187	2,1
21,1	84	0,9
22,3	1340	15,1
22,5	2189	24,7
23,0	5723	64,5

24,7	1414	15,9
25,5	232	2,6
26,1	140	1,6
28,3	66	0,7
29,5	1207	13,6
30,1	146	1,6
31,4	456	5,1
32,0	219	2,5
32,8	326	3,7
34,8	56	0,6
36,0	185	2,1
37,1	121	1,4
38,2	113	1,3
38,8	63	0,7
41,9	265	3

[0611] La Forma XX exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 108 °C, aproximadamente 202 °C y aproximadamente 277 °C. La Fig. 64 muestra un termograma DSC de la Forma XX. La Fig. 65 muestra un termograma TGA de la Forma XX.

Ejemplo 30

Preparación y caracterización de la Forma XXI

[0612] A 4,0 mL de tolueno se añadieron 0,8 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, preparada en diclorometano para dar una suspensión, que se filtró y analizó por XRPD como XXI.

Tabla 36. Datos de picos XRPD para la Forma XXI

2-Theta	Altura	I%
3,9	150	5,9
6,5	158	6,3
6,9	116	4,6
9,2	81	3,2
10,3	2523	100
11,3	130	5,2
12,2	187	7,4
13,2	319	12,6
14,2	1367	54,2

17,5	439	17,4
19,4	379	15
20,7	1031	40,9
21,5	112	4,4
22,6	1331	52,8
24,2	2072	82,1
26,5	149	5,9
27,1	458	18,2
28,5	147	5,8
33,3	57	2,3
35,8	77	3,1
36,8	125	5
42,9	102	4

[0613] La Forma XXI exhibe un termograma DSC que tiene picos de endotermia a temperaturas de aproximadamente 201 °C, y aproximadamente 277 °C. La Fig. 67 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXI.

Ejemplo 31

Preparación y caracterización de la Forma XXII

[0614] A 4,0 mL de metanol se añadieron 0,8 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, preparada en la mezcla de diclorometano y metanol (9:1) para dar una suspensión, que se filtró y analizó por XRPD como XXII.

Tabla 37. Datos de picos XRPD para la Forma XXII

2-Theta	Altura	I%
3,5	118	6,1
4,7	70	3,6
6,8	1950	100
7,9	59	3
9,4	861	44,2
10,1	553	28,4
11,4	533	27,3
12,1	407	20,9
12,6	152	7,8
13,3	230	11,8
14,3	571	29,3
15,8	301	15,4

17,5	620	31,8
18,0	229	11,7
18,5	620	31,8
19,2	399	20,5
19,8	521	26,7
20,3	154	7,9
20,9	97	5
22,2	874	44,8
22,6	291	14,9
23,5	71	3,6
24,0	93	4,8
25,3	599	30,7
26,1	1022	52,4
27,4	214	11
29,0	159	8,2
30,9	79	4,1
31,5	51	2,6
34,5	47	2,4
36,4	64	3,3
39,5	46	2,4
40,0	50	2,6

[0615] La Forma XXII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 276 °C. La Fig. 69 muestra un termograma DSC del Compuesto 1, Forma XXII.

Ejemplo 32

Preparación y caracterización de la Forma XXIII

[0616] Aproximadamente 2 mL de solución saturada del Compuesto 1, Forma I, en DCM se extinguieron a aproximadamente -20 °C, y se mantuvieron a la temperatura durante 3 h para dar una suspensión, que se filtró y se analizó por XRPD como Forma XXIII.

Tabla 38. Datos de picos XRPD para la Forma XXIII

2-Theta	Altura	I%
6,7	251	2,9
8,7	59	0,7
12,0	6208	72,1
12,7	7944	92,2

13,2	817	9,5
14,3	714	8,3
16,4	360	4,2
17,3	214	2,5
18,9	1521	17,7
19,6	923	10,7
21,0	3317	38,5
22,7	520	6
24,9	2536	29,4
25,6	8613	100
26,5	311	3,6
28,7	293	3,4
29,6	78	0,9
30,7	193	2,2
31,1	187	2,2
34,5	72	0,8
35,4	90	1
36,4	150	1,7
37,6	145	1,7
39,9	84	1
42,8	104	1,2
43,7	217	2,5

[0617] La forma XXIII exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. La Fig. 71 muestra un termograma DSC de la Forma XXIII. La Fig. 72 muestra un termograma TGA de la Forma XXIII.

Ejemplo 33

Preparación y caracterización de la Forma XXIV

[0618] Se prepararon aproximadamente 3 mL de soluciones saturadas del Compuesto 1, Forma I, en DMF a 30 °C a 50 °C y se enfriaron a 25 °C en un baño lentamente usando un baño de circulación programada. La solución formada se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió a 5 °C durante 2 horas. Este proceso se repitió durante 76 h y el sólido se aisló por filtración y se analizó por DRX como Forma XXIV.

Tabla 39. Datos de picos XRPD para la Forma XXIV

2-Theta	Altura	I%
8,6	1794	38,4
9,7	659	14,1
11,5	97	2,1
13,8	325	7
15,6	4674	100
16,1	102	2,2
16,5	95	2
17,4	566	12,1
18,1	1472	31,5
18,6	95	2
19,4	1000	21,4
20,4	2789	59,7
21,1	545	11,7
22,2	1511	32,3
22,9	3619	77,4
23,6	524	11,2
24,2	1442	30,9
24,9	488	10,4
25,5	1577	33,7
26,0	1382	29,6
27,5	916	19,6
27,9	1312	28,1
28,7	874	18,7
29,1	179	3,8
29,8	658	14,1
30,7	359	7,7
31,0	402	8,6
32,8	153	3,3
33,5	435	9,3
34,3	464	9,9
35,3	490	10,5
36,0	361	7,7
36,4	237	5,1
38,1	82	1,8
38,9	189	4

39,3	218	4,7
40,3	141	3
40,6	230	4,9
41,4	225	4,8
43,1	248	5,3
43,9	210	4,5
44,2	131	2,8

5

10

15 **[0619]** La Forma XXIV exhibe un termograma DSC que tiene un pico de endotermia a una temperatura de aproximadamente 277 °C. La Fig. 74 muestra un termograma DSC de la Forma XXIV. La Fig. 75 muestra un termograma TGA de la Forma XXIV.

20 **Ejemplo 34**

Preparación y caracterización de la Forma XXV

25 **[0620]** Se prepararon aproximadamente 2 mL de soluciones saturadas del Compuesto 1, Forma I, en DMSO a 30 °C a 50 °C y se enfriaron a 25 °C en un baño lentamente usando un baño de circulación programada. La solución formada se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió a 5 °C durante 2 horas. Este proceso se repitió durante 76 h y el sólido se aisló por filtración y se analizó por DRX como Forma XXV.

Tabla 40. Datos de picos XRPD para la Forma XXV

2-Theta	Altura	I%
16,6	190	22,7
18,4	837	100
20,4	374	44,7
21,7	181	21,6
22,4	572	68,3
24,4	423	50,5
24,9	300	35,8
25,7	149	17,8
26,6	60	7,2
27,1	166	19,8
29,9	331	39,5
31,1	142	17
31,9	162	19,4
32,4	108	12,9
33,3	130	15,5

30

35

40

45

50

55

60

65

33,8	67	8
35,2	67	8
35,8	203	24,3
36,8	108	12,9
38,9	202	24,1
41,9	116	13,9
42,7	157	18,8
43,1	105	12,5

[0621] La Forma XXV exhibe un termograma DSC que tiene picos de endoterminia a temperaturas de aproximadamente 113 °C y aproximadamente 276 °C. La Fig. 77 muestra un termograma DSC de la Forma XXV.

Ejemplo 35

Preparación y caracterización de la Forma XXVI

[0622] La Forma V se secó al vacío a 50 °C durante 3 días para producir la forma XXVI.

Tabla 41. Datos de picos XRPD para la Forma XXVI

2-Theta	Altura	I%
6,8	1089	98,6
9,4	198	17,9
9,9	1104	100
10,6	74	6,7
12,7	66	6
13,3	49	4,4
17,5	50	4,5
19,9	246	22,3
21,8	51	4,6
22,5	64	5,8
25,7	115	10,4
26,1	216	19,6
27,4	112	10,1
30,2	33	3
39,9	53	4,8

Ejemplo 36

Preparación y Caracterización del Compuesto Amorfo 1

[0623] A aproximadamente 5 mL de soluciones turbias de Compuesto 1, Forma I, preparadas en agua se añadieron aproximadamente 30 mg de Compuesto 1, Forma I seguido de agitación a 25 ± 1 °C durante 2 días, que se filtró y se determinó como amorfo por XRPD.

Ejemplo A**Ensayo Enzimático de FGFR**

[0624] La potencia inhibidora del Compuesto 1 se midió en un ensayo enzimático que mide la fosforilación del péptido usando mediciones FRET para detectar la formación de producto. El Compuesto 1 se diluyó en serie en DMSO y se transfirió un volumen de 0,5 µl a los pocillos de una placa de 384 pocillos. Para FGFR3, se añadió a la placa un volumen de 10 µl de enzima FGFR3 (Millipore) diluida en tampón de ensayo (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7,5) y se preincubó durante 5-10 minutos. Se incluyeron en la placa controles apropiados (enzima en blanco y enzima sin inhibidor). El ensayo se inició añadiendo una solución de 10 µl que contenía sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado (SEQ ID N.º: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 µM respectivamente) en tampón de ensayo a los pocillos. La placa se incubó a 25 °C durante 1 h. Las reacciones finalizaron con la adición de 10 µl/pocillo de solución de extinción (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,5 mg/mL BSA, pH 7,8; 30 mM EDTA con reactivos Perkin Elmer Lance a 3,75 nM Eu-anticuerpo PY20 y 180 nM APC-estreptavidina). La placa se dejó equilibrar durante ~1 hora antes de escanear los pocillos en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

[0625] FGFR1 y FGFR2 se midieron en condiciones equivalentes con los siguientes cambios en las concentraciones de enzima y ATP: FGFR1, 0,02 nM y 210 µM, respectivamente y FGFR2, 0,01 nM y 100 µM, respectivamente. Las enzimas se adquirieron en Millipore o Invitrogen.

[0626] Se utilizó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores IC₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación de una relación dosis-respuesta sigmoideal con una pendiente variable. $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$ donde X es el logaritmo de la concentración e Y es la respuesta. Se consideran activos los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 µM o menos.

[0627] Los Compuestos 1 de la invención resultaron ser inhibidores de uno o más de FGFR1, FGFR2 y FGFR3 según el ensayo descrito anteriormente. Los datos de IC₅₀ se proporcionan a continuación en la Tabla 1. El símbolo "+" indica una IC₅₀ inferior a 100 nM y el símbolo "++" indica una IC₅₀ de 100 a 500 nM.

Tabla 42.

	FGFR1	FGFR2	FGFR3
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
Compuesto 1	+	+	+

Ejemplo B**Ensayos de Proliferación/Supervivencia Celular del FGFR**

[0628] La capacidad de los compuestos de ejemplo para inhibir el crecimiento de células dependientes de la señalización del FGFR para la supervivencia se midió mediante ensayos de viabilidad. Se desarrolló una línea celular recombinante que sobreexpresa el FGFR3 humano mediante transfección estable de las células pro-B Ba/F3 de ratón (obtenidas de la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) con un plásmido que codifica el FGFR3 humano en toda su longitud. Las células se seleccionaron secuencialmente para la resistencia a la puomicina y la proliferación en presencia de heparina y FGF1. Se aisló un clon unicelular y se caracterizó para la expresión funcional de FGFR3. Este clon de Ba/F3-FGFR3 se utiliza en ensayos de proliferación celular, y los compuestos se analizan por su capacidad para inhibir la proliferación/supervivencia celular. Las células Ba/F3-FGFR3 se siembran en placas de cultivo celular negras de 96 pocillos a 3500 células/pocillo en medio RPMI1640 que contiene un 2 % de FBS, 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 5 mM DMSO) hasta un volumen final de 100 µl/pocillo. Tras 72 horas de incubación, se añaden a cada pocillo 100 µl del reactivo Cell Titer Glo® (Promega Corporation) que mide los niveles de ATP celular. Tras 20 minutos de incubación con agitación, se lee la luminiscencia en un lector de placas. Las lecturas luminiscentes se convierten en porcentaje de inhibición en relación con los pocillos de control tratados con DMSO, y los valores IC₅₀ se calculan utilizando el software GraphPad Prism ajustando los datos a la ecuación de una dosis-respuesta sigmoideal con una pendiente variable. Se consideran activos los compuestos con una IC₅₀ igual o inferior a 10 µM. En ensayos de proliferación similares se utilizan líneas celulares que representan diversos tipos tumorales, como KMS-11 (mieloma múltiple, translocación del FGFR3), RT112 (cáncer de vejiga, sobreexpresión del FGFR3), KatolIII (cáncer gástrico, amplificación del gen FGFR2) y H-1581 (pulmón, amplificación del gen FGFR1). En algunos experimentos, se añade el reactivo MTS, Cell Titer 96® Aqueous One Solution Reagent (Promega Corporation) a una concentración final de 333 µg/mL en lugar de Cell Titer Glo y se lee a 490/650 nm en un lector de placas. Se consideran activos los compuestos que tienen un IC₅₀ de 5 µM o menos.

Ejemplo C

Ensayos de Fosforilación FGFR Basados en Células

[0629] El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la fosforilación del FGFR en líneas celulares relevantes (Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatolIII, líneas celulares de cáncer H-1581 y línea celular HUVEC) puede evaluarse utilizando inmunoensayos específicos para la fosforilación del FGFR. Las células se dejan morir de hambre en medios con suero reducido (0,5%) y sin FGF1 durante 4 a 18 h dependiendo de la línea celular y luego se tratan con varias concentraciones de inhibidores individuales durante 1-4 horas. Para algunas líneas celulares, como Ba/F3-FGFR3 y KMS-11, las células se estimulan con Heparina (20 µg/mL) y FGF1 (10 ng/mL) durante 10 min. Los extractos de proteínas de células enteras se preparan por incubación en tampón de lisis con inhibidores de proteasas y fosfatasa [50 mM HEPES (pH 7,5), 150 mM NaCl, 1.5 mM MgCl₂, 10% Glicerol, 1% Triton X-100, 1 mM ortovanadato sódico, 1 mM fluoruro sódico, 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 limpian de restos celulares mediante centrifugación a 14.000 x g durante 10 minutos y se cuantifican utilizando el reactivo de ensayo de microplacas BCA (ácido bicinonínico) (Thermo Scientific).

[0630] La fosforilación del receptor FGFR en extractos de proteínas se determinó mediante inmunoensayos, incluyendo western blot, inmunoensayo enzimático (ELISA) o inmunoensayos basados en microesferas (Luminex). Para la detección de FGFR2 fosforilado, puede utilizarse un ensayo ELISA comercial ELISA kit DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para el ensayo, las células KatolIII se siembran en medio de Iscove suplementado con 0,2% de FBS (50.000 células/pocillo/por 100 µL) en placas de 96 pocillos de fondo plano tratadas con cultivo tisular (Corning, Coming, NY), en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones de los compuestos de ensayo y se incuban durante 4 horas a 37 °C, 5% de CO₂. El ensayo se detiene añadiendo 200 µL de PBS frío y centrifugando. Las células lavadas se lisan en tampón de lisis celular (Cell Signaling, #9803) con inhibidor de proteasas (Calbiochem, #535140) y PMSF (Sigma, #P7626) durante 30 min en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelaron a -80 °C antes de analizar una alícuota con el kit de ensayo ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α. Se utilizó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores IC₅₀ se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación de una relación dosis-respuesta sigmoidal con una pendiente variable.

[0631] Para la detección de FGFR3 fosforilado, se desarrolló un inmunoensayo basado en microesferas. Se conjugó un mAb de ratón anti-FGFR3 humano (R&D Systems, cat#MAB7661) con microesferas Luminex MAGplex, región de microesferas 20 y se utilizó como anticuerpo de captura. Las células RT-112 se sembraron en placas de cultivo tisular de múltiples pocillos y se cultivaron hasta una confluencia del 70%. Las células se lavaron con PBS y se dejaron en ayunas en RPMI + 0,5% FBS durante 18 horas. Las células se trataron con 10 µL de concentraciones 10X de compuestos diluidos en serie durante 1 h a 37 °C, 5% de CO₂ antes de la estimulación con 10 ng/mL de FGF1 humano y 20 µg/mL de Heparina durante 10 min. Las células se lavaron con PBS frío, se lisaron con Cell Extraction Buffer (Invitrogen) y se centrifugaron. Los sobrenadantes clarificados se congelaron a -80 °C hasta su análisis.

[0632] Para el ensayo, los lisados celulares se diluyen 1:10 en Diluyente de Ensayo y se incuban con perlas unidas a anticuerpos de captura en una placa filtrante de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de placas. Las placas se lavan tres veces utilizando un colector de vacío y se incuban con anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems cat# AF3285) durante 1 hora a RT con agitación. Las placas se lavan tres veces. Se añade el anticuerpo reportero diluido, anticuerpo conjugado anti-RPE de cabra-conejo (Invitrogen Cat. # LHB0002) y se incuban durante 30 minutos con agitación. Las placas se lavan tres veces. Las microesferas se suspenden en tampón de lavado con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se leen en un instrumento Luminex 200 ajustado para contar 50 eventos por muestra, ajustes de puerta 7500-13500. Los datos se expresan como intensidad media de fluorescencia (IMF). Las IMF de las muestras tratadas con el compuesto se dividen por los valores de IMF de los controles con DMSO para determinar el porcentaje de inhibición, y los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el software GraphPad Prism. Se consideran activos los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 µM o menos.

Ejemplo D

Ensayos de Señalización Basados en Células FGFR

[0633] La activación del FGFR conduce a la fosforilación de las proteínas Erk. La detección de pErk se monitoriza utilizando el ensayo Cellu'Erk HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence) (CisBio) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las células KMS-11 se siembran en placas de 96 pocillos a 40.000 células/pocillo en medio RPMI con 0,25% de FBS y se dejan en ayunas durante 2 días. Se aspira el medio y se tratan las células con 30 µL de concentraciones 1X de compuestos diluidos en serie (diluidos con medio sin suero de puntos 5 mM DMSO) hasta un volumen final de 30 µL/pocillo y se incuban durante 45 min a temperatura ambiente. Las células se estimulan añadiendo 10 µL de heparina (100 µg/mL) y FGF1 (50 ng/mL) a cada pocillo y se incuban durante 10 min a temperatura ambiente. Tras la lisis, se transfiere una alícuota de extracto celular a placas de 384 pocillos de bajo volumen y se añaden 4 µL de reactivos de detección, tras lo cual se incuban durante 3 h a temperatura ambiente. Las placas se leen en un instrumento PheraStar con ajustes para HTRF. Las lecturas de fluorescencia normalizadas se convierten en porcentaje de inhibición en relación con los pocillos de control tratados con DMSO, y los valores IC₅₀ se calculan utilizando el software GraphPad Prism. Se consideran activos los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 µM o menos.

Ejemplo E**Ensayo de Quinasa VEGFR2**

[0634] Las reacciones enzimáticas de 40 µL se ejecutan en placas de poliestireno negras de 384 pocillos durante 1 hora a 25 °C. Los pocillos están punteados con 0,8 µl de compuesto de ensayo en DMSO. El tampón de ensayo contiene 50 mM Tris, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 5 mM DTT, 0,5 µM de sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE marcado con biotina (SEQ ID N.º: 1), 1 mM de ATP y 0,1 nM de enzima (Millipore número de catálogo 14-630). Las reacciones se detienen añadiendo 20 µl de tampón de parada (50 mM Tris, pH= 7,8, 150 mM NaCl, 0,5 mg/mL BSA, 45 mM EDTA) con 225 nM de LANCE Streptavidin[®] Surelight[®] APC (número de catálogo PerkinElmer CR130-100) y 4,5 nM de LANCE Eu-W1024 anticuerpo antifosfotirosina (PY20) (número de catálogo PerkinElmer AD0067). Tras 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leen en un lector de placas PheraStar FS (BMG Labtech). Los valores IC₅₀ pueden calcularse con GraphPad Prism ajustando los datos a la ecuación de una dosis-respuesta sigmoidal con una pendiente variable. Se consideran activos los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 µM o menos.

Ejemplo de referencia F.**Estudio clínico que evalúa el compuesto 1 en el tratamiento de pacientes con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o irresecable quirúrgicamente.**

[0635] Este Ejemplo describe un estudio clínico de Fase 2 en curso para evaluar la eficacia del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irresecable con translocación FGFR 2 que han fracasado al menos un tratamiento previo. El estudio evalúa además la eficacia del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o no resecable quirúrgicamente con diferentes subgrupos moleculares. El estudio también evalúa la seguridad del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o no resecable quirúrgicamente. Un objetivo adicional es identificar y evaluar las covariables que puedan influir en la farmacocinética del Compuesto 1 en esta población de sujetos mediante un análisis farmacocinético poblacional. El estudio también considera análisis de exposición-respuesta para parámetros clave de eficacia y seguridad. Este estudio explora además la farmacodinámica y los biomarcadores potenciales del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o no resecable quirúrgicamente, así como evalúa el impacto del Compuesto 1 en la calidad de vida de dichos sujetos.

[0636] El estudio es un estudio abierto, de monoterapia del Compuesto 1 en sujetos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irresecable con translocaciones FGFR2, con otras alteraciones FGF/FGFR, o que son negativos para alteraciones FGF/FGFR. El estudio inscribe aproximadamente 100 sujetos en la Cohorte A (translocaciones FGFR2), 20 sujetos en la Cohorte B (otras alteraciones FGF/FGFR) y 20 sujetos en la Cohorte C (sólo US, negativo para alteraciones FGF/FGFR). Los sujetos reciben una dosis diaria (QD) del Compuesto 1 de 13,5 mg en un programa de 2 semanas de tratamiento y 1 semana de descanso. El tratamiento comenzará el día 1. Los sujetos se someten a evaluaciones periódicas de seguridad durante el tratamiento, así como a evaluaciones periódicas de eficacia. Se permite a los sujetos continuar la administración en ciclos de 21 días hasta que se documente progresión de la enfermedad o se notifique toxicidad inaceptable.

[0637] El Compuesto 1 es autoadministrado como un tratamiento oral QD en un programa de 2 semanas de terapia y 1 semana fuera de terapia. Cada dosis del Compuesto 1 se toma inmediatamente después de levantarse o después de un ayuno de 2 horas; los sujetos ayunan durante 1 hora adicional después de tomar el Compuesto 1. Los comprimidos están disponibles en concentraciones de 2 mg y 4,5 mg. La dosis inicial es de 13,5 mg. Un ciclo se define como 21 días. Además del Compuesto 1, cada comprimido contiene celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio.

[0638] Los sujetos del estudio son aquellos con colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irresecable con translocaciones FGFR2, con otras alteraciones FGF/FGFR, o que son negativos para cualquier alteración FGF/FGFR, que fallaron al menos 1 tratamiento previo.

[0639] Los criterios de inclusión clave incluyen hombres y mujeres de 18 años o más. Los sujetos presentan un colangiocarcinoma avanzado/metastásico o quirúrgicamente irresecable confirmado histológica o citológicamente. Los sujetos de la Cohorte A tienen translocaciones del FGFR2 con una pareja de fusión documentada en el informe del laboratorio central. Los sujetos de la Cohorte B presentan otras alteraciones del FGF/FGFR. Los sujetos de la Cohorte C (sólo EE.UU.) son negativos para alteraciones del FGF/FGFR. Otros criterios de inclusión clave son la enfermedad medible radiográficamente según RECIST v. 1,1; documentación del estado de alteración de los genes FGF/FGFR; progresión documentada de la enfermedad tras al menos 1 línea de tratamiento sistémico previo; estado funcional ECOG de 0 a 2; esperanza de vida mayor o igual a 12 semanas; función hepática adecuada; función renal adecuada; fosfato sérico ≤ ULN institucional; y calcio sérico dentro del intervalo normal institucional.

[0640] Los criterios clave de exclusión incluyen la recepción previa de un inhibidor selectivo del FGFR; antecedentes y/o evidencia actual de mineralización/calcificación ectópica, incluyendo pero sin limitarse a tejidos blandos, riñones, intestino, miocardio o pulmón, exceptuando ganglios linfáticos calcificados y calcificaciones arteriales o de cartílago/tendón asintomáticas; Evidencia actual de trastornos clínicamente significativos de la córnea o la retina confirmados mediante examen oftalmológico; y uso de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 en los 14 días o 5 semividas anteriores a

la primera dosis del fármaco del estudio (se permite el ketoconazol tópico).

[0641] El programa y los procedimientos del estudio incluyen visitas regulares al centro clínico como parte de un ciclo de 21 días. Las visitas del estudio comienzan con una análisis previa para obtener el estado del FGF/FGFR si se desconoce (son válidos los resultados obtenidos en un plazo aproximado de 2 años desde la análisis). La análisis tiene lugar desde el día -28 hasta el día -1. El ciclo 1 tiene lugar los días 1, 8 y 15. Los ciclos 2+ comienzan el día 1. Se realiza un seguimiento de seguridad a los 30 días (+5 días) de la fecha de la última dosis. El seguimiento del estado de la enfermedad se realiza cada 9 semanas para los sujetos que la abandonan por motivos distintos a la progresión de la enfermedad. Se realiza un seguimiento de la supervivencia cada 12 semanas tras la interrupción. Se permiten hasta 28 días para la análisis, seguidos de tratamiento continuo en ciclos consecutivos de 21 días mientras los sujetos reciban beneficios y no cumplan ningún criterio de retirada del estudio, y 30 días (+5 días) para el seguimiento de seguridad tras la última dosis del fármaco del estudio. Las visitas del estudio incluyen la recogida de muestras para análisis de hematología, química, coagulación, monitorización endocrina, lípidos y análisis de orina. Además, la análisis del HIV (obligatorio para los sujetos de fuera de EE.UU.) y de la hepatitis (serología) se realiza en el momento de la análisis. También se realizarán pruebas de embarazo en el momento de la análisis, el día 1 de cada ciclo antes de la administración de la dosis y al final del tratamiento. El estado del FGF/FGFR puede determinarse localmente.

[0642] El tejido tumoral se evalúa a través del laboratorio central para la confirmación del estado de alteración del FGF/FGFR. Las muestras de sangre para el análisis farmacocinético poblacional y los estudios farmacodinámicos y correlativos en sangre total se recogen en varios momentos a lo largo del estudio y se analizan en el laboratorio central o en el designado.

[0643] Las evaluaciones de eventos adversos, signos vitales, electrocardiogramas, examen físico, estado de desempeño ECOG, examen ocular completo y evaluaciones de respuesta tumoral y de la enfermedad son realizadas por el centro de investigación. En la análisis se realiza una evaluación objetiva del estado de la enfermedad. Posteriormente, el estado de la enfermedad, incluida la evaluación de la respuesta radiológica RECIST, se evalúa cada 2 ciclos durante los primeros 4 ciclos y cada 3 ciclos a partir de entonces. Un grupo central de radiología se encarga de la lectura centralizada de todas las evaluaciones.

[0644] El criterio de valoración primario del estudio es determinar la tasa de respuesta objetiva (ORR) en sujetos con translocaciones del FGFR2 basándose en los resultados del laboratorio central de genómica. La tasa de respuesta objetiva se define como la proporción de sujetos que alcanzaron una respuesta completa (RC; desaparición de todas las lesiones diana) o una respuesta parcial (RP; disminución mayor o igual al 30% en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana) según RECIST versión 1.1 La respuesta clínica la determina un comité de revisión radiológica independiente.

[0645] Los criterios de valoración secundarios incluyen ORR en sujetos con alteraciones del FGF/FGFR distintas de las translocaciones del FGFR2 (Cohorte B); ORR en todos los sujetos con alteraciones del FGF/FGFR (Cohortes A y B); ORR en sujetos negativos para alteraciones del FGF/FGFR (Cohorte C [sólo EE.UU.]); supervivencia libre de progresión (primera dosis hasta enfermedad progresiva o muerte; todas las cohortes); duración de la respuesta (tiempo transcurrido desde la fecha de RC o RP hasta la enfermedad progresiva; todas las cohortes); tasa de control de la enfermedad (RC + RP + enfermedad estable; todas las cohortes); supervivencia global (desde la primera dosis hasta la muerte por cualquier causa; todas las cohortes); y farmacocinética poblacional (todas las cohortes). Además, la seguridad y la tolerabilidad se evalúan mediante la valoración de la frecuencia, la duración y la gravedad de los acontecimientos adversos; mediante la revisión de los resultados de los exámenes físicos, los cambios en las constantes vitales y los electrocardiogramas, y mediante evaluaciones de laboratorio clínico de muestras de sangre y orina (todas las cohortes).

[0646] Los criterios de valoración exploratorios incluyen el perfilado de muestras tumorales y sanguíneas para características basales y durante el tratamiento asociadas con respuesta, resistencia y seguridad, incluyendo exámenes de marcadores plasmáticos y características de células tumorales y sanguíneas. Otros criterios de valoración exploratorios incluyen la comparación de los resultados de las pruebas genómicas locales con los de las pruebas genómicas centrales. Por último, los criterios de valoración exploratorios incluyen la evaluación de la calidad de vida (Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer [EORTC QLQ]-C30 y EORTC QLQ-BIL21).

[0647] El análisis primario se realiza en sujetos con translocación de FGFR2. Aproximadamente 100 sujetos con documentación de translocación de FGFR2 del laboratorio central de genómica están previstos para el análisis final del criterio de valoración primario de ORR. Con las tasas asumidas del 33% para la intervención, un tamaño de muestra de aproximadamente 100 sujetos proporcionará > 95% de probabilidad para tener un intervalo de confianza del 95% con límite inferior de > 15% asumiendo un 10% de pérdidas durante el seguimiento. Se reclutarán hasta 20 sujetos en las cohortes B y C (sólo EE.UU.), respectivamente, lo que proporcionará > 80% de probabilidades de observar al menos 4 respondedores en cada cohorte si la ORR subyacente es del 30%.

[0648] Los análisis de seguridad se realizan en todos los pacientes inscritos en el estudio que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio; los análisis de eficacia se realizan en todos los pacientes inscritos en el estudio que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y que tienen una alteración FGF/FGFR conocida o que tienen una alteración

FGF/FGFR negativa del laboratorio central de genómica.

[0649] La proporción de sujetos con ORR y DCR se estimará con un IC del 95%. La PFS, la DOR y la OS se analizarán mediante el método de Kaplan-Meier.

[0650] Para la Cohorte A (translocaciones FGFR2), el análisis de futilidad se realizará cuando aproximadamente 25 sujetos estén inscritos en la cohorte y tengan al menos 1 evaluación tumoral o hayan interrumpido permanentemente el tratamiento del estudio. La cohorte A puede detenerse por futilidad si se observan 2 o menos respondedores, para los que haya menos de un 10% de probabilidad de obtener una ORR > 15% basándose en una cohorte de 60 sujetos.

[0651] Las cohortes B (otras alteraciones FGF/FGFR) y C (sólo US; negativo para alteraciones FGF/FGFR) pueden detenerse si se observa 1 o menos respondedores dentro de los primeros 10 sujetos que tienen al menos 2 ciclos de datos.

Datos Preliminares

[0652] Los siguientes datos preliminares se extraen de un total de 91 pacientes de la Cohorte A, 22 pacientes de la Cohorte B y 18 pacientes de la Cohorte C. El análisis de los datos de la Cohorte A se centra en los primeros 47 pacientes inscritos en la Cohorte A que fueron seguidos durante más de 8 meses.

[0653] La mediana del número de ciclos de tratamiento en la cohorte A fue de 11 (intervalo: 1-23); la duración media del tratamiento fue de 217 días (intervalo: 14-489 días). La mediana del número de ciclos en la cohorte B fue de 2,5 (1-14); y la mediana de la duración del tratamiento fue de 47,5 días (intervalo: 7-287 días). La mediana del número de ciclos en la cohorte C fue de 2,0 (1-7); y la mediana de la duración del tratamiento fue de 39 días (intervalo: 7-142 días).

[0654] La disposición de los pacientes por cohorte se resume en la Tabla 43 a continuación.

Tabla 43.

Cohorte A (translocaciones de FGFR2; N = 47)	Cohorte B (otras alteraciones genéticas de FGF/FGFR; N = 22)	Cohorte C (sin alteraciones genéticas de FGF/FGFR; N = 18)
Tratamiento interrumpido: n = 28 PD: n = 20 AE: n = 2 Muerte: n = 1 Decisión del médico: n = 2 Retiro por parte del sujeto: n = 2 Otro: n = 1	Tratamiento interrumpido: n = 20 PD: n = 14 AE: n = 2 Muerte: n = 1 Decisión del médico: n = 1 Retiro por parte del sujeto: n = 2	Tratamiento interrumpido: n = 18 PD: n = 11 AE: n = 2 Perdido para el seguimiento: n = 1 Retiro por parte del sujeto: n = 2 Otro: n = 2
Tratamiento en curso: n = 19	Tratamiento en curso: n = 2	Tratamiento en curso: n = 0

[0655] Las características basales y de la enfermedad presentadas para todas las cohortes se muestran en la Tabla 44. En la cohorte A, la mediana de edad de los pacientes era de 55 años (intervalo: 26-76), el 53,2% eran mujeres y el 98% tenían ICCA. Además:

el 98% de los pacientes tenían ECOG PS ≤ 1

el 49% de los pacientes recibió ≥ 2 terapias previas

el 94% de los pacientes procedían de regiones distintas de Asia

el 66% de los pacientes presentaban enfermedad en estadio 4 en el momento de la inscripción

1 paciente tenía antecedentes de hepatitis B crónica o hepatitis C.

Tabla 44. Características basales y de la enfermedad

	Cohorte A (n = 47)	Cohorte B (n = 22)	Cohorte C (n = 18)
Edad, mediana (intervalo), años	55 (26-76)	63 (28-78)	65 (31-78)
Sexo, n (%)			
Masculino	22 (46,8)	11 (50,0)	10 (55,6)
Femenino	25 (53,2)	11 (50,0)	8 (44,4)
Región, n (%)			
Asia	3 (6,4)	11 (50,0)	0 (0,0)
Fuera de Asia	44 (93,6)	11 (50,0)	18 (100,0)
ECOG PS, n (%)			
0	15 (31,9)	7 (31,8)	7 (38,9)
1	31 (66,0)	12 (54,5)	8 (44,4)
2	1 (2,1)	3 (13,6)	3 (16,7)
Cantidad de terapias sistémicas anteriores, n (%)			
1	24 (51,1)	13 (59,1)	11 (61,1)
2	15 (31,9)	5 (22,7)	3 (16,7)
≥3	8 (17,0)	4 (18,2)	4 (22,2)
Cirugía anterior, n (%)	16 (34,0)	7 (31,8)	6 (33,3)
Radiación anterior, n (%)	9 (19,1)	4 (18,2)	5 (27,8)
Estadio en diagnóstico inicial, n (%)			
1	5 (10,6)	1 (4,5)	1 (5,6)
2	6 (12,8)	1 (4,5)	1 (5,6)
3	3 (6,4)	3 (13,6)	1 (5,6)
4	31 (66,0)	17 (77,3)	12 (66,7)
Falta	2 (4,3)	0 (0,0)	3 (16,7)
Ubicación del tumor, n (%)	46 (97,9)	15 (68,2)	11 (61,1)
Intrahepático	0 (0,0)	3 (13,6)	7 (38,9)
	0 (0,0)	4 (18,2)	0 (0,0)

Extrahepático	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otro			
Desconocido			
Antecedentes de hepatitis, n (%)			
Hepatitis B crónica	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0,0)
Hepatitis C	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0,0)

[0656] Las translocaciones FGFR de los pacientes se muestran en la Tabla 45. La translocación FGFR2 más frecuente fue FGFR2-BICC1 (29,8%), seguida de FGFR2-AHCYL1 (4,3%), FGFR2-MACF1 (4,3%) y reordenamiento del intrón 17 de FGFR2 (4,3%).

Tabla 45. Translocaciones del FGFR2 en la Cohorte A.

Translocación de <i>FGFR2</i> , n (%)	Cohorte A (n = 47)
FGFR2-BICC1	14 (29,8)
FGFR2-AHCYL1	2 (4,3)
FGFR2-MACF1	2 (4,3)
Reconfiguración de intrón 17 de FGFR2	2 (4,3)
FGFR-NEDD4L	1 (2,1)
FGFR2-SOGA1	1 (2,1)
FGFR2-POC1B	1 (2,1)
FGFR2-NOL4	1 (2,1)
FGFR2-ACLY	1 (2,1)
FGFR2-SLMAP	1 (2,1)
FGFR2-FILIP1	1 (2,1)
FGFR2-SPICE1	1 (2,1)
FGFR2-KIAA1217/exón 1-17 de FGFR2	1 (2,1)
FGFR2-KIAA1217	1 (2,1)
FGFR2-TTC28	1 (2,1)

5	FGFR2-CCDC158	1 (2,1)
	FGFR2-AFR	1 (2,1)
	FGFR2-SHROOM	1 (2,1)
10	FGFR2-NRAP	1 (2,1)
	FGFR2-COL16A1	1 (2,1)
15	FGFR2-GOPC	1 (2,1)
	FGFR2-NOL4	1 (2,1)
20	FGFR2 amp/FGFR2-RABPGAP1L y FGFR2-LAMC1	1 (2,1)
	FGFR2-ARH GAP24	1 (2,1)
25	FGFR2-PAWR	1 (2,1)
	FGFR2-GAB2	1 (2,1)
30	FGFR2-RASSF4	1 (2,1)
	FGFR2-ARHGAP24	1 (2,1)
35	FGFR2-TACC1	1 (2,1)
	FGFR2-STRN4	1 (2,1)
40	FGFR2-ATF2	1 (2,1)

[0657] Los datos preliminares de eficacia se muestran en la Tabla 46 a continuación.

Tabla 46. Criterios de valoración primarios y secundarios por cohorte de pacientes (evaluados por un revisor independiente).

Variable	Cohorte A (n = 47)	Cohorte B (n = 22)	Cohorte C (n = 18)
ORR, % (CI de 95 %)	40,4 (26,4-55,7)	0 (0,0-15,4)	0 (0,0-18,5)
Mejor OR, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CR	19 (40,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR	21 (44,7)	10 (45,5)	4 (22,2)
SD	5 (10,6)	7 (31,8)	10 (55,6)
PD	2 (4,3)	5 (22,7)	4 (22,2)

NE			
Mediana de DOR, meses (CI de 95 %)	NE (6,93-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
DCR, % (CI de 95 %)	85,1 (71,7-93,8)	45,5 (24,4-67,8)	22,2 (6,4-47,6)

NE = no evaluable, no se alcanzó el límite superior.

[0658] La Tabla 46 muestra los resultados preliminares de los criterios de valoración primarios. La ORR en la cohorte A fue del 40,4%. 19 pacientes (40,4%) tuvieron una RP confirmada. 21 pacientes (44,7%) tuvieron una mejor respuesta de enfermedad estable.

[0659] En cuanto a los criterios de valoración secundarios, no se ha alcanzado la mediana de la duración de la respuesta (DOR) en la Cohorte A; la probabilidad de mantener la respuesta durante un periodo igual o superior a seis meses fue del 86,2%. La tasa de control de la enfermedad (TCE) fue del 85,1% en la cohorte A. La TCE en las cohortes B y C fue del 45,5% y el 22,2%, respectivamente.

[0660] La Figura 79 muestra el mejor cambio porcentual desde el valor basal en el tamaño de la lesión diana en pacientes con CCA y translocaciones FGFR2 (Cohorte A) según el revisor independiente. La Figura 80 muestra la duración del tratamiento y la respuesta confirmada en pacientes con CCA y translocaciones FGFR2 (Cohorte A) según un revisor independiente.

[0661] La Figura 81 muestra las estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (PFS; estimada por un revisor independiente) en la Cohorte A, B y C. La PFS se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del fármaco del estudio (Día 1) hasta lo que ocurra primero, la muerte o la progresión de la enfermedad según RECIST evaluada por el comité de revisión radiológica centralizada independiente. La censura de la PFS se produce, por ejemplo, en las siguientes situaciones: ausencia de evaluación basal del tumor, ausencia de evaluación adecuada de la respuesta tras la evaluación basal, ausencia de progresión, interrupción del estudio por progresión no documentada, inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer y muerte o progresión tras más de una evaluación omitida. Como se muestra en la Tabla 47, la mediana de PFS fue de 9,2 meses en la Cohorte A. La mediana de PFS en las Cohortes B y C fue de 2,1 y 1,7 meses, respectivamente. La mediana de OS fue de 15,8 meses en la cohorte A. La mediana de OS en las cohortes B y C fue de 6,8 y 4,0 meses, respectivamente.

Tabla 47.

	Cohorte A	Cohorte B	Cohorte C
Pacientes evaluables, n	47	22	18
Eventos, n (%)	22 (46,8 %)	17 (77,3%)	16 (88,9%)
Censurado, n (%)	25 (53,2%)	5 (22,7%)	3 (11,1%)
Mediana de tiempo hasta los eventos (CI de 95 %), meses	9,20 (6,44-NE)	2,10 (1,18-6,80)	1,68 (1,38-1,84)

Tabla 48. Número de pacientes de riesgo

Tiempo hasta el evento (meses)	Cantidad de pacientes en riesgo		
	Cohorte A	Cohorte B	Cohorte C
0	47	22	18
1	46	20	15
2	40	11	3
3	36	8	2
4	34	8	1
5	30	6	1
6	30	6	1
7	23	3	0
8	23	1	0
9	17	1	0
10	10	0	0
11	9	0	0
12	5	0	0
13	3	0	0
14	3	0	0
15	1	0	0
16	0	0	0

Seguridad y Tolerabilidad

[0662] Los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) más frecuentes en todos los pacientes fueron hiperfosfatemia (60,7%), alopecia (41,6%), diarrea (39,3%), disminución del apetito (37,1%), fatiga (36,0%) y disgeusia (36,0%). La hiperfosfatemia se trató con dieta, quelantes del fosfato o modificación de la dosis. Los TEAE de grado 3 o superior en más del 5% de todos los pacientes incluyen hipofosfatemia (13,5%), hiponatremia (7,9%), dolor abdominal (6,7%) y artralgia (6,7%). Cinco pacientes tuvieron TEAE con desenlace mortal, ninguno de ellos relacionado con el tratamiento del estudio: en la cohorte A, 1 paciente murió por retraso del crecimiento; en la cohorte B, 3 pacientes murieron por distensión abdominal, sepsis, progresión de neoplasia maligna, disnea y derrames pleurales; en la cohorte C, 1 paciente murió por colangitis. Los TEAE y TRAE más frecuentes se muestran a continuación en la Tabla 49.

Tabla 49. TEAE y TRAE más comunes que ocurren en $\geq 20\%$ ^a de pacientes con CCA.

Evento adverso, n (%)	TEAE - Todas las Cohortes (N = 89) ^b		TRAE – Todas las Cohortes (N = 89) ^b	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Hiperfosfatemia	54 (60,7)	0 (0,0)	49 (55,1)	0 (0,0)
Alopecia	37 (41,6)	0 (0,0)	33 (37,1)	0 (0,0)
Diarrea	35 (39,3)	2 (2,2)	26 (29,2)	2 (2,2)
Reducción del apetito	33 (37,1)	2 (2,2)	22 (24,7)	1 (1,1)
Fatiga	32 (36,0)	4 (4,5)	21 (23,6)	1 (1,1)
Disgeusia	32 (36,0)	0 (0,0)	31 (34,8)	0 (0,0)
Estreñimiento	27 (30,3)	0 (0,0)	10 (11,2)	0 (0,0)
Estomatitis	27 (30,3)	3 (3,4)	24 (27,0)	3 (3,4)
Boca seca	26 (29,2)	0 (0,0)	21 (23,6)	0 (0,0)
Náuseas	26 (29,2)	0 (0,0)	14 (15,7)	0 (0,0)
Hipofosfatemia	23 (25,8)	12 (13,5)	9 (10,1)	5 (5,6)
Antralgia	21 (23,6)	6 (6,7)	10 (11,2)	4 (4,5)
Edema periférico	20 (22,5)	1 (1,1)	3 (3,4)	0 (0,0)
Ojo seco	18 (20,2)	1 (1,1)	12 (13,5)	1 (1,1)

TEAE, evento adverso que surge del tratamiento; TRAE, evento adverso que tiene relación con el tratamiento.

^a Los pacientes se contaron una vez por cada término preferido por el Diccionario médico para actividades de regulación (MedDRA).

^b Dos pacientes se clasificaron como «otro» debido a que no presentaban alteración de *FGF/FGFR* confirmada por el laboratorio central, por lo tanto, no se realizó evaluación de la cohorte.

Conclusión

[0663] En este análisis provisional de pacientes de la Cohorte que tuvieron al menos 8 meses de seguimiento, el Compuesto 1 fue generalmente bien tolerado y demostró una eficacia preliminar en pacientes previamente tratados con CCA que albergaban translocaciones FGFR2. La ORR fue del 40,4%. Los TEAE más frecuentes son hiperfosfatemia, alopecia y diarrea. Estos resultados apoyan el desarrollo continuado del compuesto 1 como tratamiento para pacientes con CCA que albergan translocaciones FGFR2.

Ejemplo G. Estudio clínico que evalúa el Compuesto 1 en el tratamiento de pacientes con neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento FGFR1.

[0664] Este Ejemplo describe un estudio clínico de Fase 2 en curso para evaluar la eficacia del Compuesto 1 en sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento FGFR1. El estudio evalúa además la seguridad del Compuesto 1 en sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento FGFR1. Otros objetivos exploratorios son evaluar la farmacocinética, los biomarcadores y la calidad de vida de los sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento FGFR1 tratados con el Compuesto 1.

[0665] Este estudio es un estudio abierto de monoterapia del Compuesto 1 en sujetos con neoplasia mieloide/linfoides con reordenamiento FGFR1. Los sujetos reciben una dosis diaria de 13,5 mg del compuesto 1 durante dos semanas de tratamiento y una semana de descanso. Además, la administración se ajustó de forma que los nuevos sujetos inscritos recibieran el Compuesto 1 a 13,5 mg en administración continua (sin mantenimiento de dosis planificado). Los sujetos que reciban tratamiento con las versiones anteriores podrán pasar a la administración continua tras completar al menos 3 ciclos si no hay TEAE relacionados de grado 2 o superior en curso.

[0666] Todos los sujetos potenciales deben tener documentación de una translocación 8p11 conocida por activar FGFR1 a través del propio laboratorio de citogenética del centro. Una vez aportada la documentación, el sujeto se somete a una análisis para cumplir el resto de criterios de inclusión/exclusión. Una vez que el sujeto ha completado la análisis y se ha inscrito en el estudio, el tratamiento comienza el día 1 del ciclo 1. Los sujetos se someten a evaluaciones periódicas de seguridad durante el tratamiento, así como a evaluaciones periódicas de eficacia.

[0667] Se permite que los sujetos continúen la administración en ciclos de 21 días hasta que pierdan el beneficio de la terapia o se reporte una toxicidad inaceptable.

[0668] El Compuesto 1 es autoadministrado como un tratamiento oral QD en un programa de 2 semanas en terapia y 1 semana fuera de terapia o administración continua (sin retención de dosis planificada). Cada dosis de Compuesto 1 se toma inmediatamente después de levantarse o tras un ayuno de 2 horas; los sujetos ayunan durante 1 hora adicional después de tomar el fármaco del estudio. Los comprimidos están disponibles en concentraciones de 2 mg y 4,5 mg. La dosis inicial es de 13,5 mg. Un ciclo se define como 21 días de tratamiento. Además del Compuesto 1, cada comprimido contiene celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio.

[0669] La población de estudio son sujetos con neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento FGFR1. Los criterios de inclusión clave incluyen: hombres y mujeres de 18 años o más; documentos de neoplasia linfoides o mieloide con reordenamiento 8p11 que se sabe que conduce a la activación de FGFR1, según la evaluación citogenética diagnóstica estándar realizada localmente, antes de firmar el consentimiento informado para este estudio; esperanza de vida de al menos 12 semanas; estado de rendimiento ECOG de 0 a 2. Además, sólo podrán participar en el estudio los sujetos que no sean candidatos a un trasplante de células madre, o que hayan recaído tras un trasplante de células madre y una infusión retardada de linfocitos y que hayan progresado y no sean candidatos a otras terapias modificadoras de la enfermedad. Todos los sujetos en recaída/refractarios deben tener evidencia de enfermedad citogenética o hematológica y no tener evidencia de toxicidad residual (por ejemplo, enfermedad injerto contra huésped que requiera tratamiento).

[0670] Los criterios de exclusión clave incluyen la recepción previa de un inhibidor selectivo del FGFR; antecedentes de trastorno de la hemostasia por calcio y fosfato o desequilibrio mineral sistémico con calcificación ectópica de tejidos blandos (excepción: calcificaciones observadas habitualmente en tejidos blandos, como la piel, los riñones, los tendones o los vasos debido a lesiones, enfermedades y envejecimiento, en ausencia de desequilibrio mineral sistémico); enfermedad activa del SNC; y uso de cualquier inhibidor o inductor potente del citocromo P450 3A4 en los 14 días o 5 semividas (lo que sea más corto) anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. Otros criterios clave de exclusión son la evidencia actual de un trastorno/queratopatía de la córnea clínicamente significativo (incluidos, entre otros, queratopatía bullosa/en banda, abrasión corneal, inflamación/ulceración y queratoconjuntivitis, etc.) o un trastorno de la retina (incluidos, entre otros, degeneración macular/retiniana, retinopatía diabética, desprendimiento de retina, etc.) confirmado mediante examen oftalmológico.

[0671] El programa y los procedimientos del estudio incluyen visitas regulares al centro clínico como parte de un ciclo de 21 días. Las visitas del estudio incluyen una análisis (del día -28 al día -1); ciclo 1 (días 1, 8 y 15 $\pm$ 3 días); ciclos 2+ (día 1 $\pm$ 3 días); fin del tratamiento (al suspender definitivamente el fármaco del estudio); seguimiento de seguridad (30 días $\pm$ 5 días) desde la fecha de la última dosis; estado de la enfermedad (seguimiento del sujeto según el tratamiento estándar hasta la progresión de los documentos); y seguimiento de supervivencia (cada 12 semanas). Las visitas del

estudio pueden incluir la recogida de muestras para análisis de química, hematología, coagulación, perfil lipídico, monitorización endocrina y análisis de orina. Además, se realiza un análisis de la hepatitis (serología) en el momento de la análisis y pruebas de embarazo en el momento de la análisis, el día 1 de cada ciclo antes de la administración de la dosis y al final del tratamiento. Se envía una muestra de aspirado de médula ósea o de sangre periférica al laboratorio central para la confirmación del reordenamiento FGFR1, así como a un laboratorio central de patología para su análisis. Además, los centros proporcionan portaobjetos y/o imágenes digitalizadas del aspirado de médula ósea al inicio del estudio y en el momento de lograr la respuesta, y los envían a un grupo central de patología para su revisión. El centro de investigación realiza evaluaciones de los acontecimientos adversos, exámenes físicos, constantes vitales, ECG, exámenes oftalmológicos completos, estado funcional ECOG y evaluaciones de la respuesta de la enfermedad.

[0672] Una vez confirmada la elegibilidad del sujeto a través del laboratorio del centro, puede comenzar la análisis. Se permiten hasta 28 días para la análisis, seguidos de un tratamiento continuo en ciclos consecutivos de 21 días mientras el sujeto esté recibiendo beneficios (a juicio del médico tratante) y no haya cumplido ningún criterio de retirada del estudio. El seguimiento de seguridad es de 30 días (+ 5 días) después de la última dosis del fármaco del estudio. Además, se realiza un seguimiento de la supervivencia global de los sujetos tras interrumpir el tratamiento con el fármaco del estudio. Se espera que la participación en el estudio dure aproximadamente 6 meses por sujeto.

[0673] El criterio de valoración primario del estudio es determinar la tasa de beneficio clínico global mediante la consecución de uno de los siguientes: respuesta completa (RC; normalización de BM (médula ósea) y sangre periférica y resolución completa de EMD (enfermedad extramedular)), respuesta parcial (RP; normalización de sangre periférica, resolución completa de EMD y reducción del 50% de blastos de BM), respuesta hematológica completa (CHR; normalización de sangre periférica), respuesta citogénica, respuesta medular o beneficio clínico (respuesta eritroide, respuesta plaquetaria, respuesta neutrófila, respuesta eosinofílica y/o respuesta de EMD). Una respuesta medular completa se define como los criterios medulares necesarios para una respuesta completa sin normalización de la sangre periférica. Una respuesta parcial de la médula ósea se define como una reducción del 50% de los blastos de la médula ósea, pero con un porcentaje restante >5%, o una reducción del grado de fibrosis reticulínica con respecto al valor basal en ≥ 2 evaluaciones de la médula ósea espaciadas ≥ 2 meses si no hay exceso de blastos en el valor basal. Una respuesta citogenética completa (CCyR) se define como 0% de metafases translocadas 8p11 o FISH. Una respuesta citogenética parcial (PCyR) se define como una disminución $\geq 50\%$ respecto al valor basal en metafases translocadas 8p11 o FISH.

[0674] Los criterios de valoración secundarios incluyen la duración de la respuesta/beneficio; la supervivencia libre de progresión; la supervivencia global; y la seguridad y tolerabilidad, evaluadas mediante la valoración de la frecuencia, duración y gravedad de los acontecimientos adversos (a través de la revisión de los hallazgos de los exámenes físicos, los cambios en los signos vitales y los electrocardiogramas, y a través de las evaluaciones de las muestras de sangre y orina de los laboratorios clínicos). Los criterios de valoración exploratorios incluyen parámetros PK poblacionales, perfil molecular y de expresión génica del tumor; perfil molecular y de expresión génica en sangre periférica, niveles de citoquinas y biomarcadores plasmáticos al valor basal y cambios con el tratamiento; y evaluación de la calidad de vida (Cuestionario básico 30 de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y Formulario de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas).

[0675] Para el análisis final del criterio de valoración primario de la tasa de beneficio clínico global se han previsto aproximadamente 46 sujetos. Con las tasas asumidas del 35% para la intervención, un tamaño de muestra de 46 sujetos proporcionaría > 80% de probabilidad de tener un intervalo de confianza del 95% con límite inferior de > 15% asumiendo un 10% de pérdidas durante el seguimiento.

[0676] La tasa de beneficio clínico global, definida como la proporción de sujetos que logran RC, RP, respuesta citogenética, RCH, respuesta de la médula o beneficio clínico, se estimará con un IC del 95%. La supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta/beneficio y la supervivencia global se analizarán mediante el método de Kaplan-Meier.

Datos Preliminares

[0677] Los siguientes datos preliminares proceden de un total de 14 pacientes. Un paciente no tenía el reordenamiento FGFR 8p11 que se sabe que conduce a la activación de FGFR1 y fue excluido del análisis de eficacia. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos del Compuesto 1 (intervalo: 2-25 ciclos).

[0678] La disposición de los pacientes por cohorte se resume en la Tabla 50 a continuación.

Tabla 50. Disposición del paciente

Pacientes inscritos	14
Pacientes tratados	14
Tratamiento en curso	6
Tratamiento interrumpido	8
Razón por la interrupción	
Puente a HSCT	3
Evento adverso	2
Enfermedad progresiva	3

[0679] En la Tabla 51 se muestra un resumen de las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes tratados.

Tabla 51. Datos demográficos basales y características de la enfermedad (N = 14)

Edad, mediana (intervalo), años	61,5 (39-78)
Sexo, n (%)	7 (50)
Masculino	7 (50)
Femenino	
Características de MLN, n (%) ^a	
MLN	3 (21)
MLN + linfoma	2 (14)
MLN + sarcoma mielóide	3 (21)
Fase blástica de MLN	5 (36)
Terapias anteriores, mediana (intervalo), n ^b	2 (0-4)
ECOG PS	
0	5 (36)
1	8 (57)
2	1 (7)

^a Un paciente en el grupo de MLN no presentó reconfiguración de 8p11 de *FGFR1* para llevar a la actividad de *FGFR1* y se excluyó del análisis de eficiencia pero se incluyó en el análisis de seguridad

^b Se identificó que un paciente no recibió terapia anterior

[0680] Las respuestas clínicas y citogenéticas de los pacientes tratados se muestran a continuación en la Tabla 52.

Tabla 52. Respuestas Clínicas y Citogenéticas

Edad/sexo	Enfermedad	Compañero de fusión ^a	Terapia anterior	Respuesta clínica ^b	Respuesta en EMD	Respuesta a citogenética ^c
48 F	MLN	BCR	HU	CR	-	CCyR
39 F	MLN (aCML)	BCR	HU, ponatinib	CR	-	PCyR
66 F	MLN + esplenomegalia	TPR y ZMYM2	HU	CR	-	PCyR
71 M	MLN + EMD (linfoma ^d)	ZMYM2	CVAD hiper, esteroides	CR	-	CCyR
50 M	MLN + EMD (linfoma)	ZMYM2	CHOEP	CR	CR	CCyR
78 F	MLN + EMD (sarcoma mieloide)	ZMYM2	MITO-FLAG, dauno	PR	SD	PCyR
63 M	MLN + EMD (sarcoma mieloide)	ZMYM2	Ninguno	PR	PD	CCyR
60 M	MLN + EMD (sarcoma mieloide)	ZMYM2	FLAI	PR	PD	CCyR
68 F	Fase blástica de MLN (linfóide)	BCR	NILG-ALL, Blina, HU, MTX-Ara-C	PD (Crisis blástica mieloide)	-	Ninguno
67 M	Fase blástica de MLN (linfóide)	BCR	HU, HSCT	CR	-	PCyR
46 F	Fase blástica de MLN (linfóide)	ZMYM2	R-IEV, FLA, ponatinib	CR	-	CCyR
51 M	Fase blástica de MLN (mieloide)	BCR	CLAG-M	PR	-	Ninguno
41 F	Fase blástica de MLN (mieloide)	TRIM24	3+7, MEC, FLAI, AraC	SD	-	Ninguno

CBC = conteo sanguíneo completo; NGS = secuenciación de nueva generación; PD = enfermedad progresiva; SD = enfermedad estable

^a Se determinaron los compañeros de fusión enumerados mediante NGS de forma retrospectiva y no se usaron para evaluar la elegibilidad del paciente

^b CR, médula ósea con <5 % de blastos y celularidad normal, CBC normal, resolución completa de EMD; PR, igual que CR excepto reducción al 50 % de blastos de médula ósea (y equivalentes de blastos), pero con <5 % de fibrosis y displasia restante.

^c CCyR, 0 % de metafases anómalas; PCyR, reducción de ≥ 50 % de metafases anómalas

^d No presente al valor basal

[0681] En la Figura 82 también se muestra un resumen de las respuestas clínicas y citogenéticas. 11 de 13 (85%) pacientes evaluables lograron respuesta clínica, incluidas respuestas clínicas y citogenéticas, como se muestra a continuación en la Tabla 53.

Tabla 53. Mejores Respuestas

Mejores respuestas	ORR	CR (n)	PR (n)
Respuestas clínicas ^a	85 %	7	4
Respuestas citogenéticas ^b	77 %	6	4

^a CR, médula ósea con <5 % de blastos y celularidad normal, CBC normal, resolución completa de EMD; PR, igual que CR excepto reducción al 50 % de blastos de médula ósea (y equivalentes de blastos), pero con <5 % de fibrosis y displasia restante.

^b CCyR, 0 % de metafases anómalas; PCyR, reducción de ≥ 50 % de metafases anómalas

[0682] Las Figuras 83 y 84 muestran una PET basal de un paciente con mieloproliferación y linfoma linfoblástico T (TLL) antes (Figura 83) y después (Figura 84) del tratamiento con el Compuesto 1. El paciente era un varón de 50 años, que presentaba mieloproliferación y TLL, que había recibido quimioterapia CHOEP (quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, vincristina y prednisona) sin respuesta. El paciente presentaba linfadenopatía paraaórtica y un bazo grande. Su citogenética muestra fusión ZMYM2-FGFR1. Tras una dosis diaria de 13,5 mg del compuesto 1 (2 semanas sí, 1 semana no), la paciente alcanzó una remisión citogenética completa y una remisión ganglionar completa mediante PET a los 4 meses (inicio del ciclo 6). Además, la esplenomegalia se resolvió. La paciente siguió en tratamiento más de un año y medio después con efectos secundarios mínimos.

Seguridad y Tolerabilidad

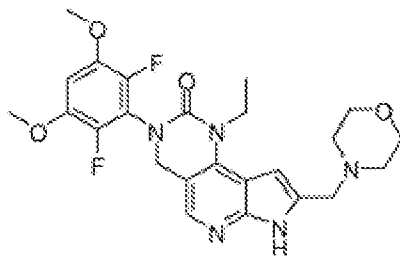
[0683] El Compuesto 1 fue generalmente bien tolerado. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) más frecuentes fueron hiperfosfatemia (n = 9; 64%; controlada con dieta y quelantes del fosfato), diarrea (n = 5; 36%), alopecia (n = 4; 29%), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (n = 3; 21%), dispepsia y fatiga, y estomatitis (n = 2; 14% cada uno). Tres pacientes presentaron TRAE de grado 3: diarrea (n = 1; llevó a la reducción de la dosis); leucopenia (n = 1); y aumento de la fosfatasa alcalina (n = 1; llevó a la interrupción del Compuesto 1). Dos pacientes presentaron TEAE mortales no relacionados con el tratamiento. Un paciente falleció por fallo multiorgánico y progresión de la enfermedad. Un paciente falleció debido a cloroma, sarcoma mieloide y shock séptico.

Conclusión

[0684] El Compuesto 1 mostró actividad clínica y citogenética. La tasa de respuesta clínica fue del 65% (RC en 7 pacientes y RP en 4 pacientes). La tasa de respuesta citogenética mayor fue del 77% (CCyR en 6 pacientes y PCyR en 4 pacientes). En general, los pacientes del estudio toleraron bien el compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de neoplasias mieloides/linfoides en un paciente que lo necesite, en el que el compuesto es el Compuesto 1 que tiene la fórmula:



Compuesto 1

en el que la neoplasia mieloide/linfóide es el síndrome mieloproliferativo 8p11.

2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que la neoplasia mieloide/linfóide está asociada con eosinofilia.

3. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el Compuesto 1 se administra por vía oral.

4. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el Compuesto 1 se administra una vez al día.

5. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg.

6. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg.

7. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 13,5 mg.

8. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el Compuesto 1 se administra en forma de comprimido.

9. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en el que el comprimido comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg del Compuesto 1.

10. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en el que el comprimido comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg del Compuesto 1.

11. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en el que el comprimido comprende aproximadamente 2 mg o aproximadamente 4,5 mg del Compuesto 1.

12. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el Compuesto 1 se administra en un régimen de dosificación de 21 días, en el que el régimen de dosificación de 21 días comprende:

- (a) un primer periodo en el que el Compuesto 1 se administra una vez al día durante 14 días; y
- (b) un segundo periodo en el que no se administra el Compuesto 1 durante 7 días.

13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en el que:

- a) El Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg durante el primer periodo; o
- b) El Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg durante el primer periodo; o
- c) El Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 13,5 mg durante el primer periodo; o
- d) El Compuesto 1 se administra en una dosis diaria de aproximadamente 9 mg durante el primer periodo.

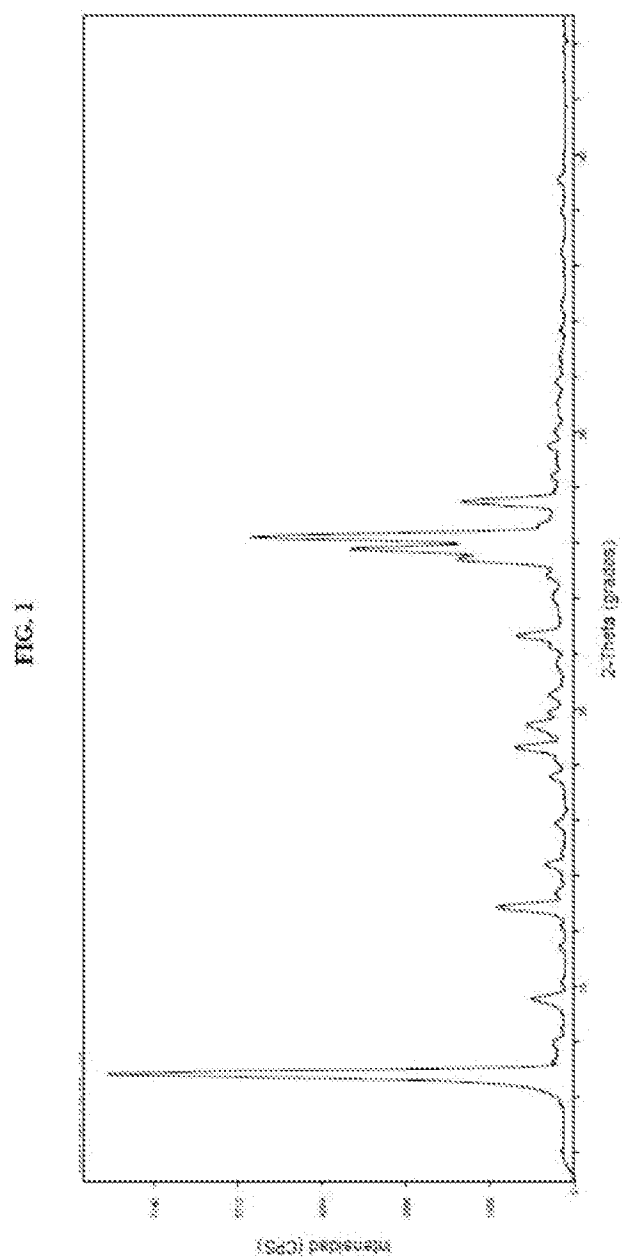
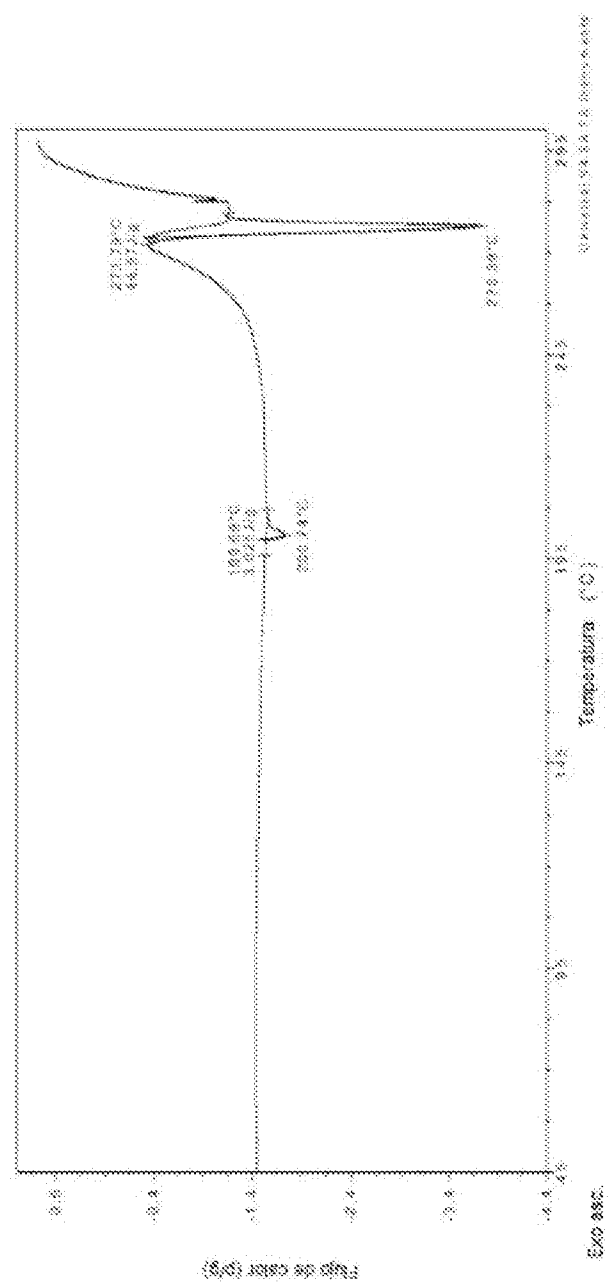


FIG. 2



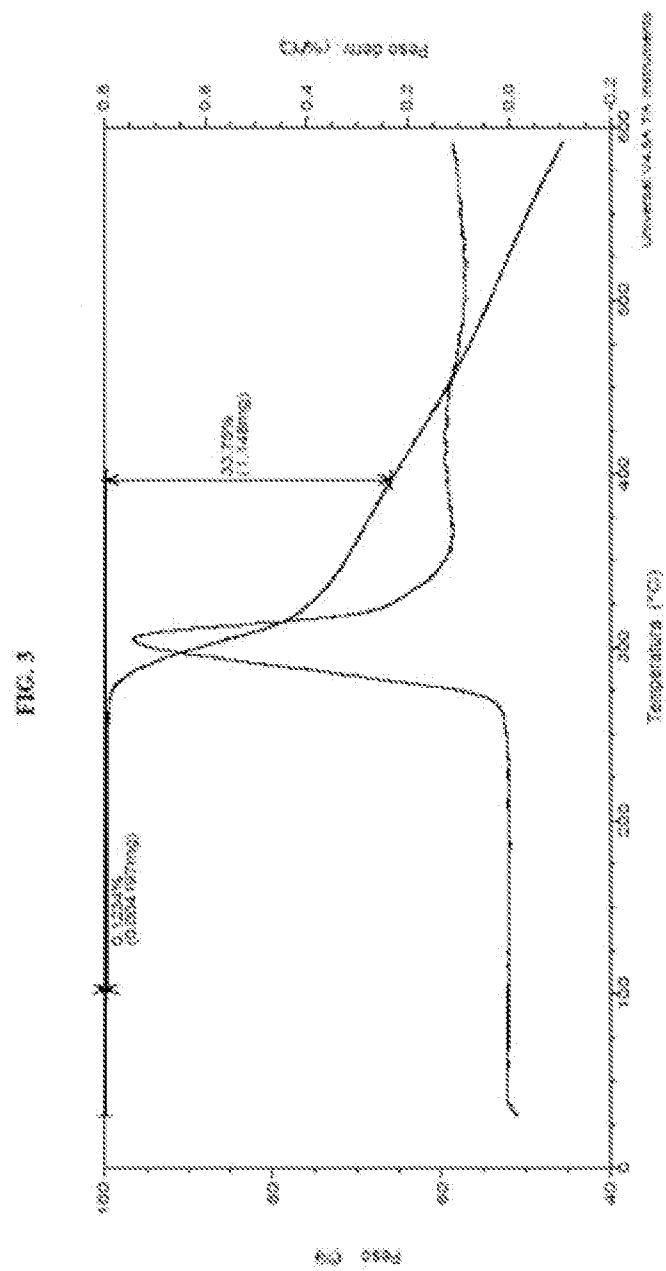


FIG. 4

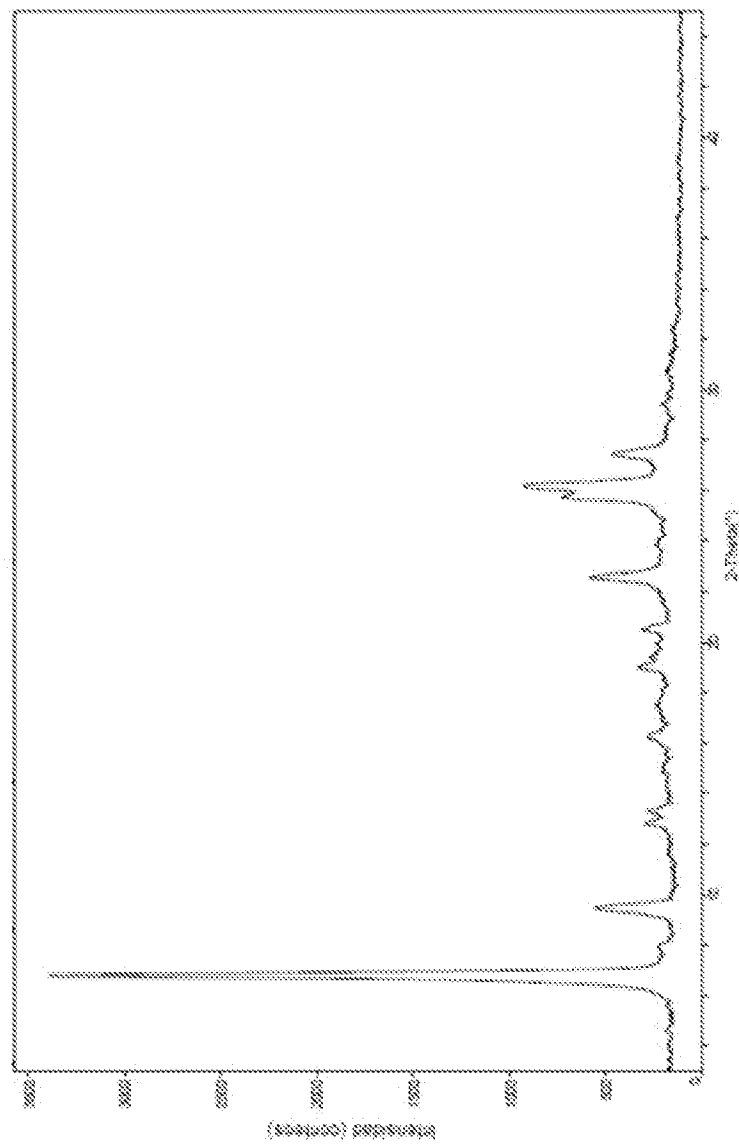
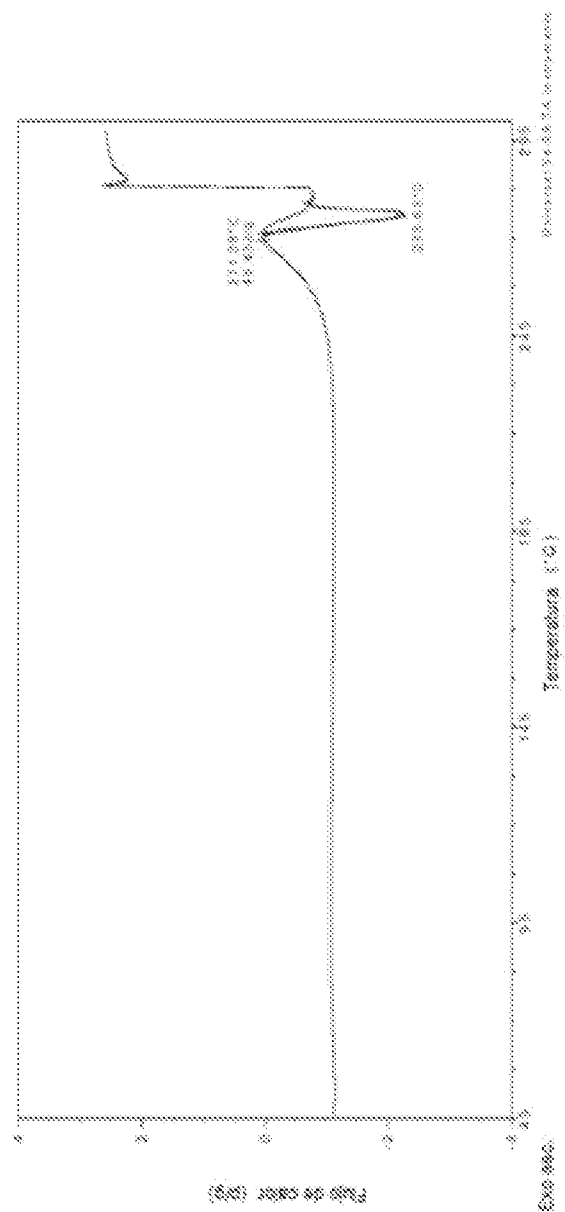


FIG. 5



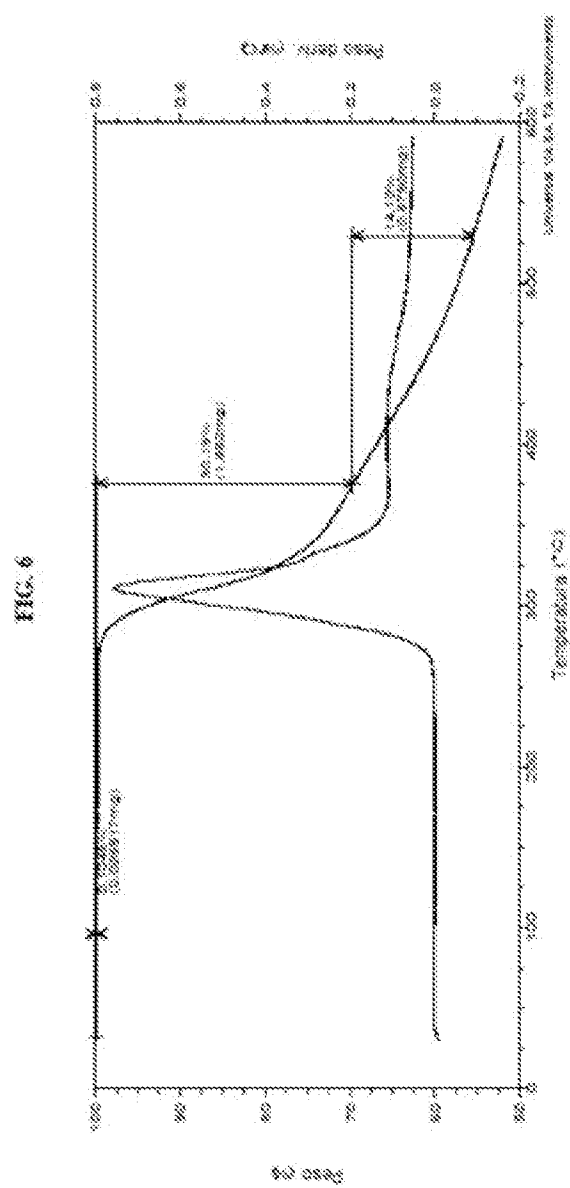


FIG. 7

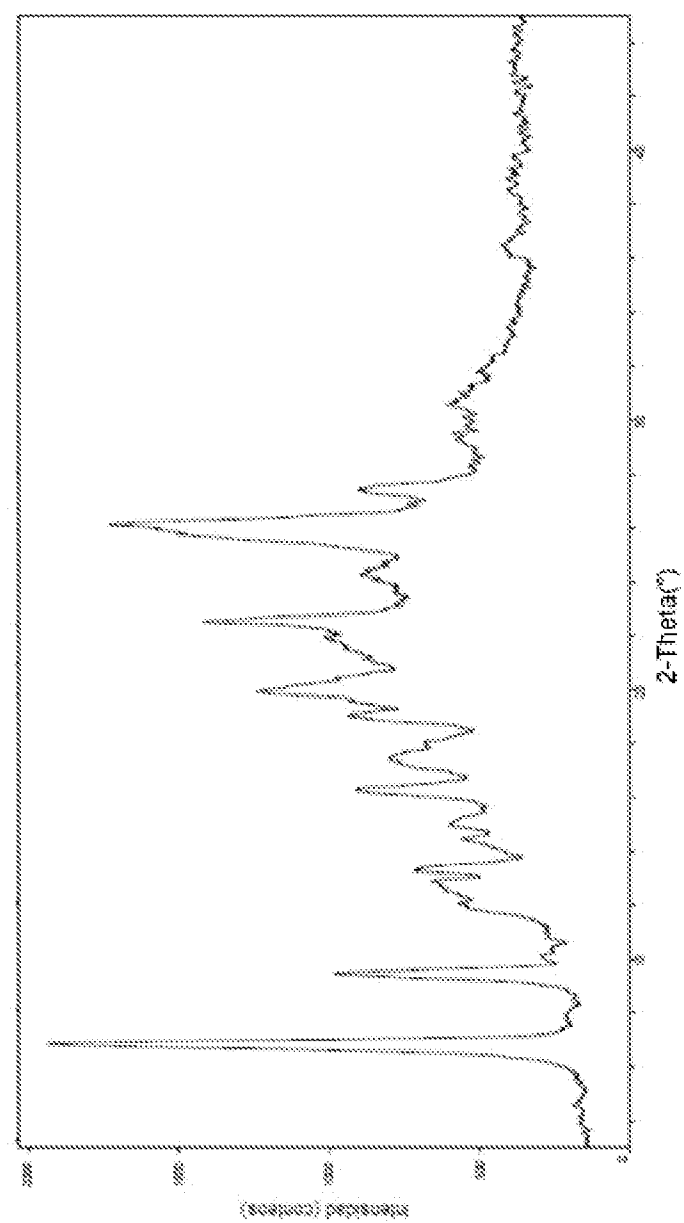


FIG. 8

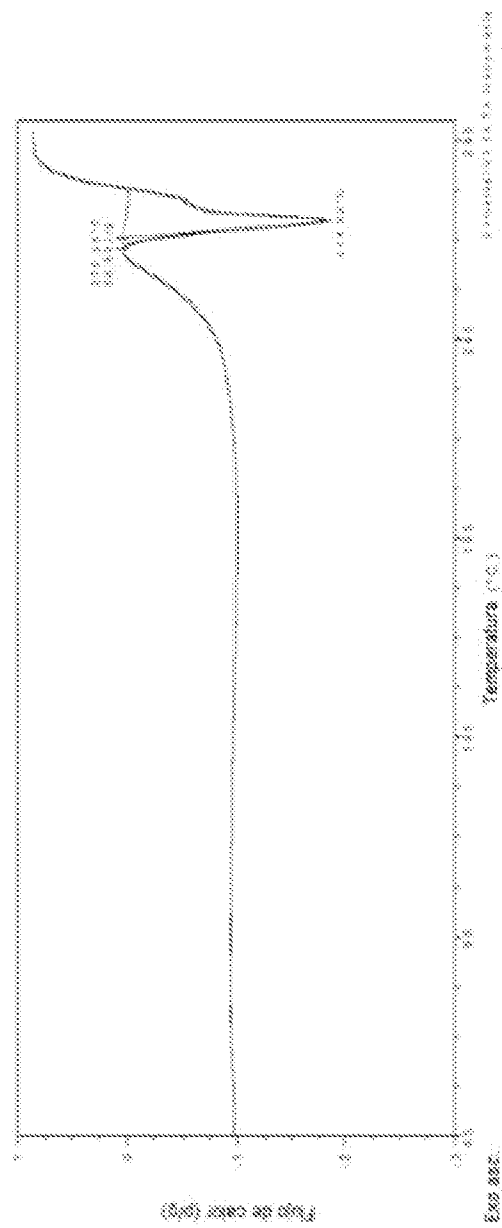


FIG. 9

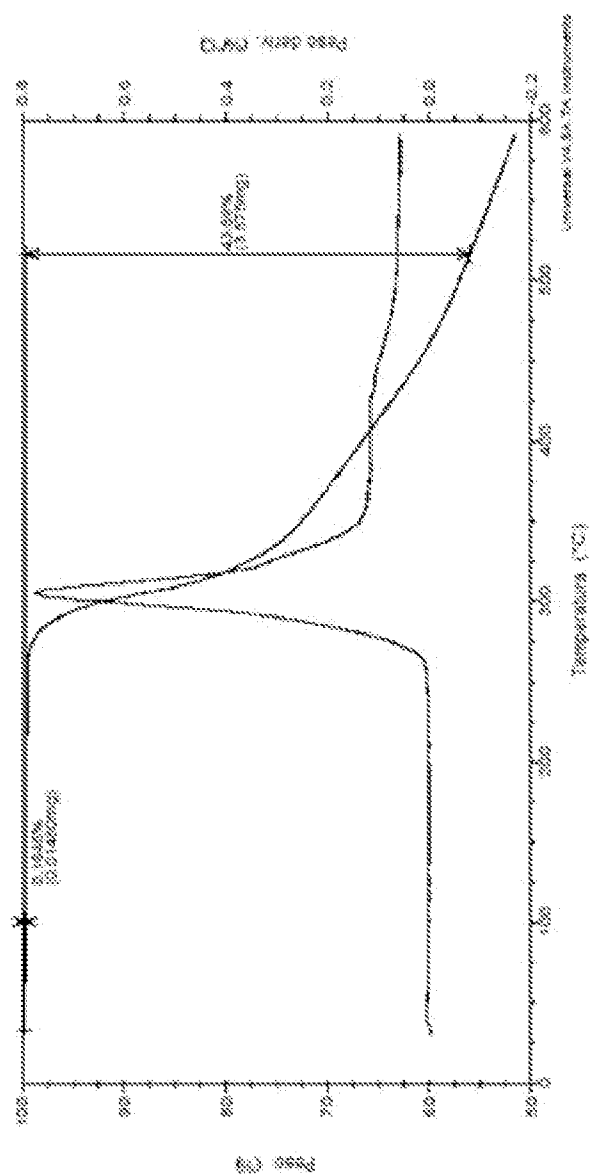


FIG. 18

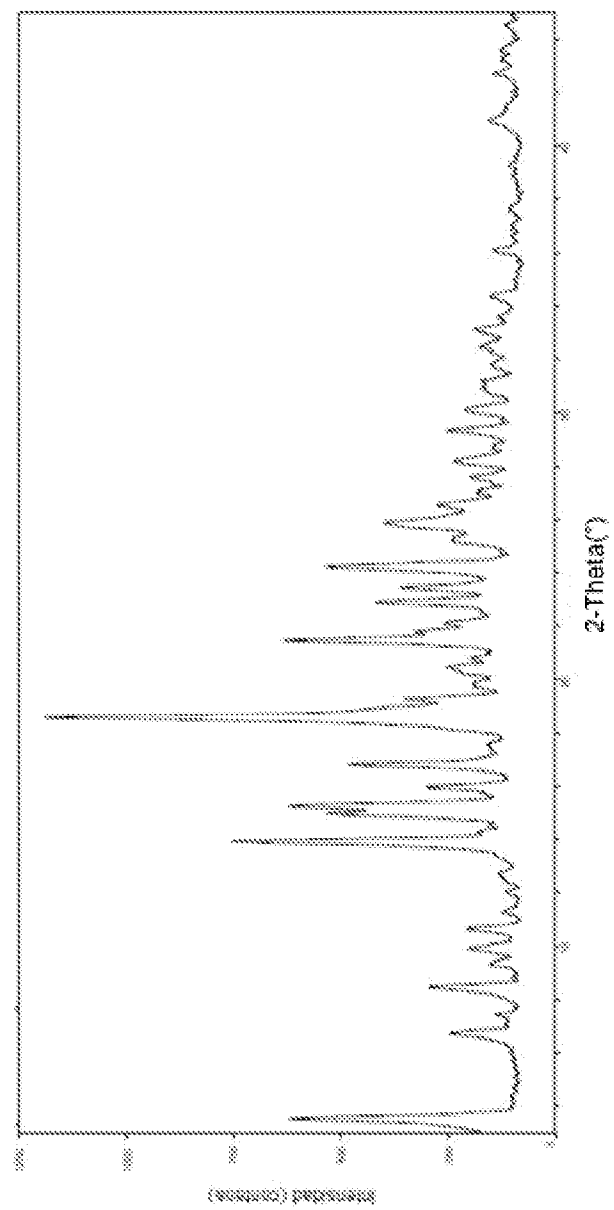


FIG. 11

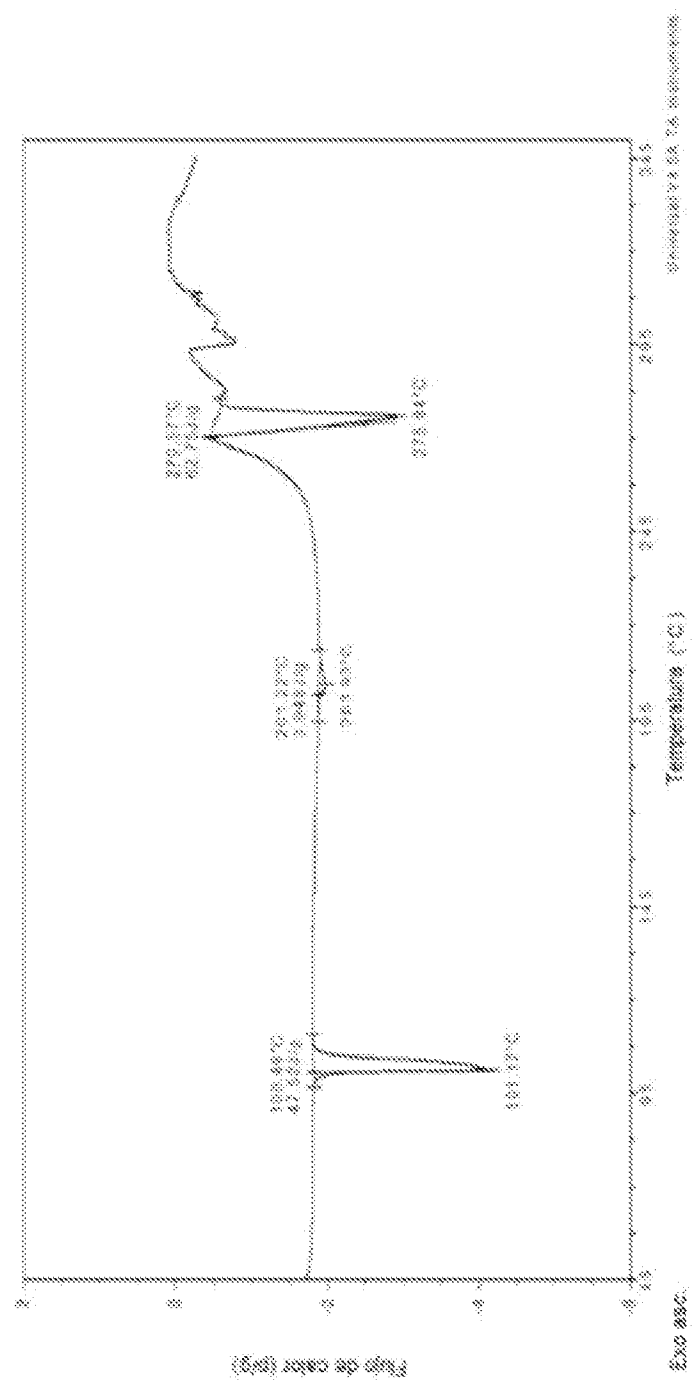


FIG. 12

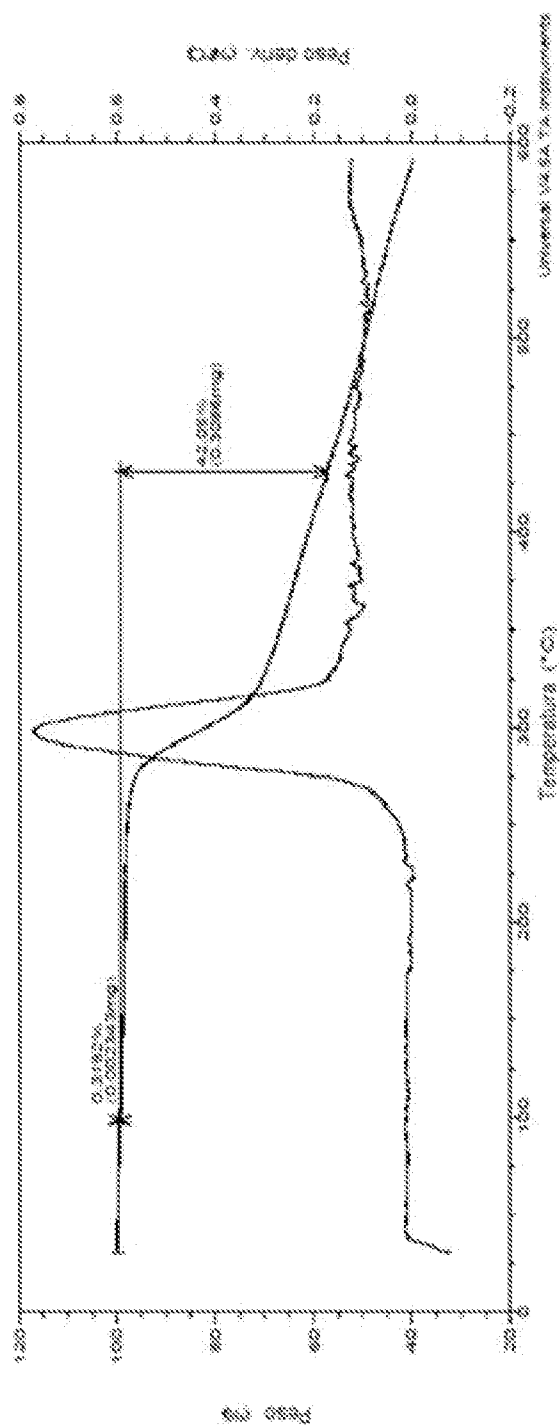


FIG. 13

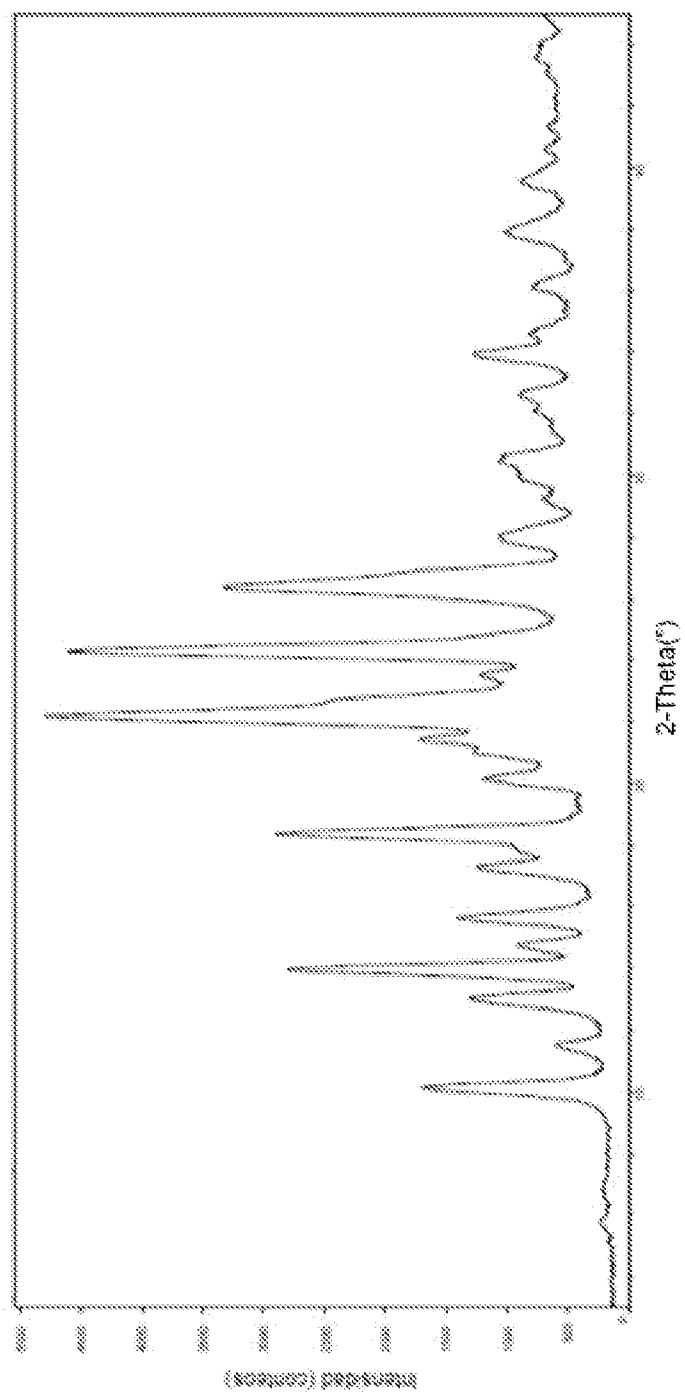


FIG. 14

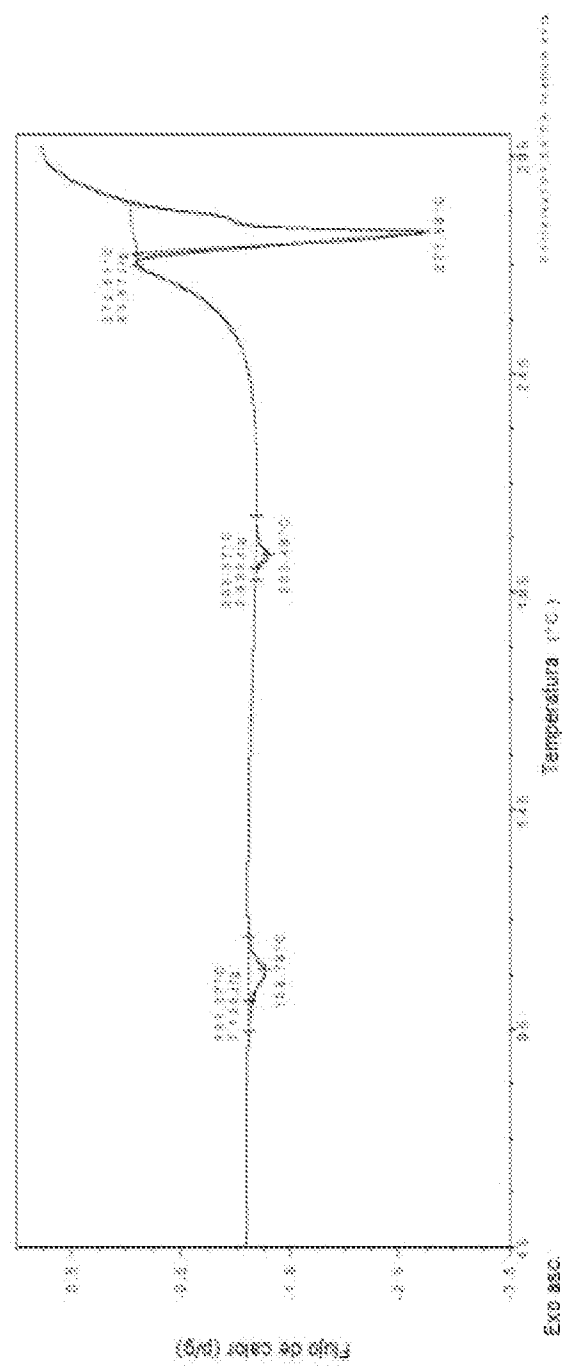


FIG. 15

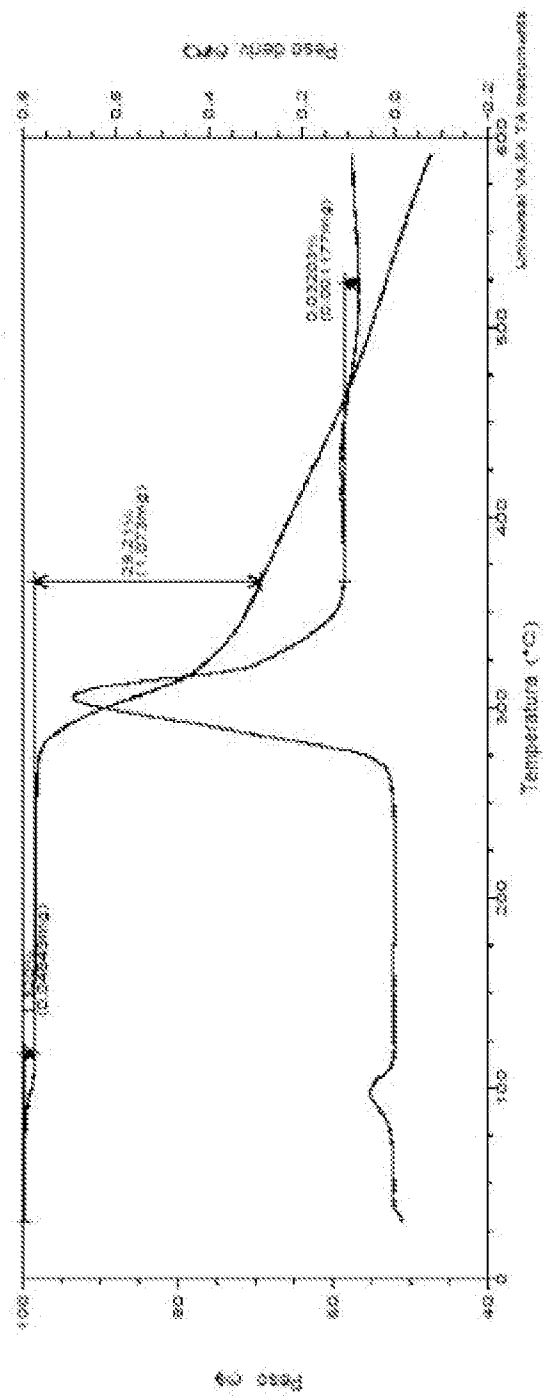


FIG. 16

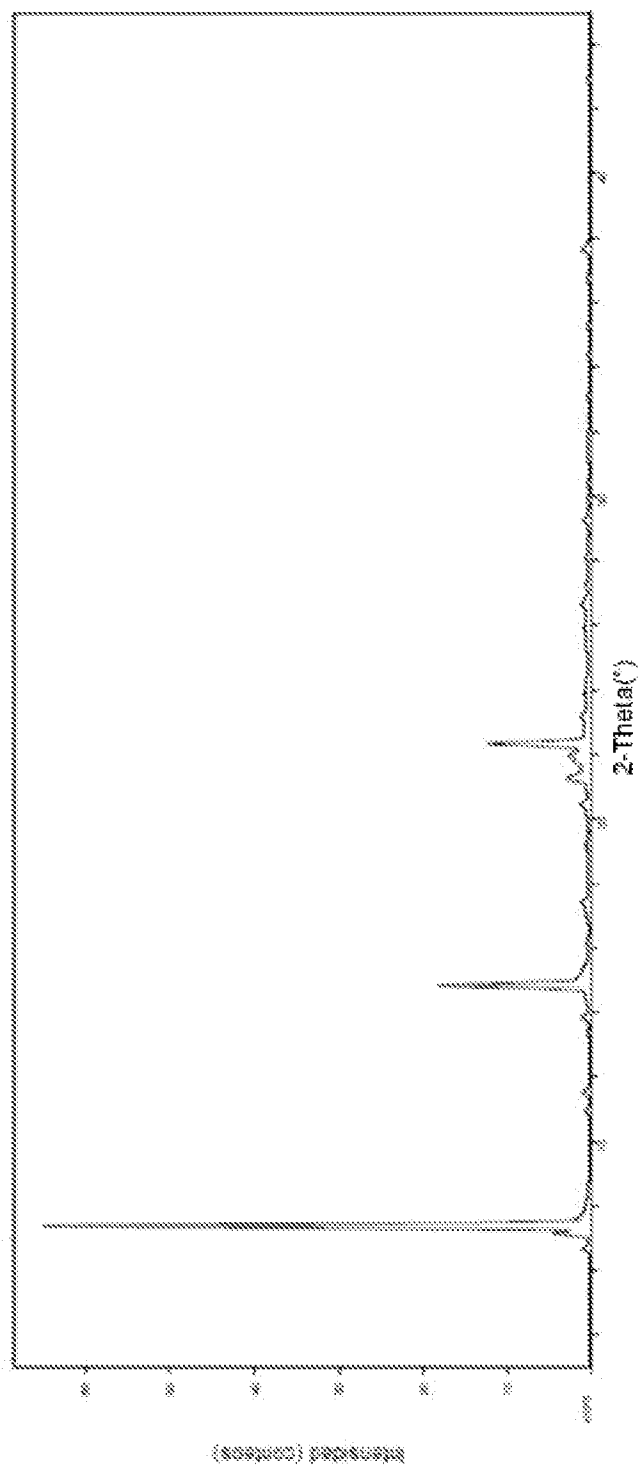


FIG. 17

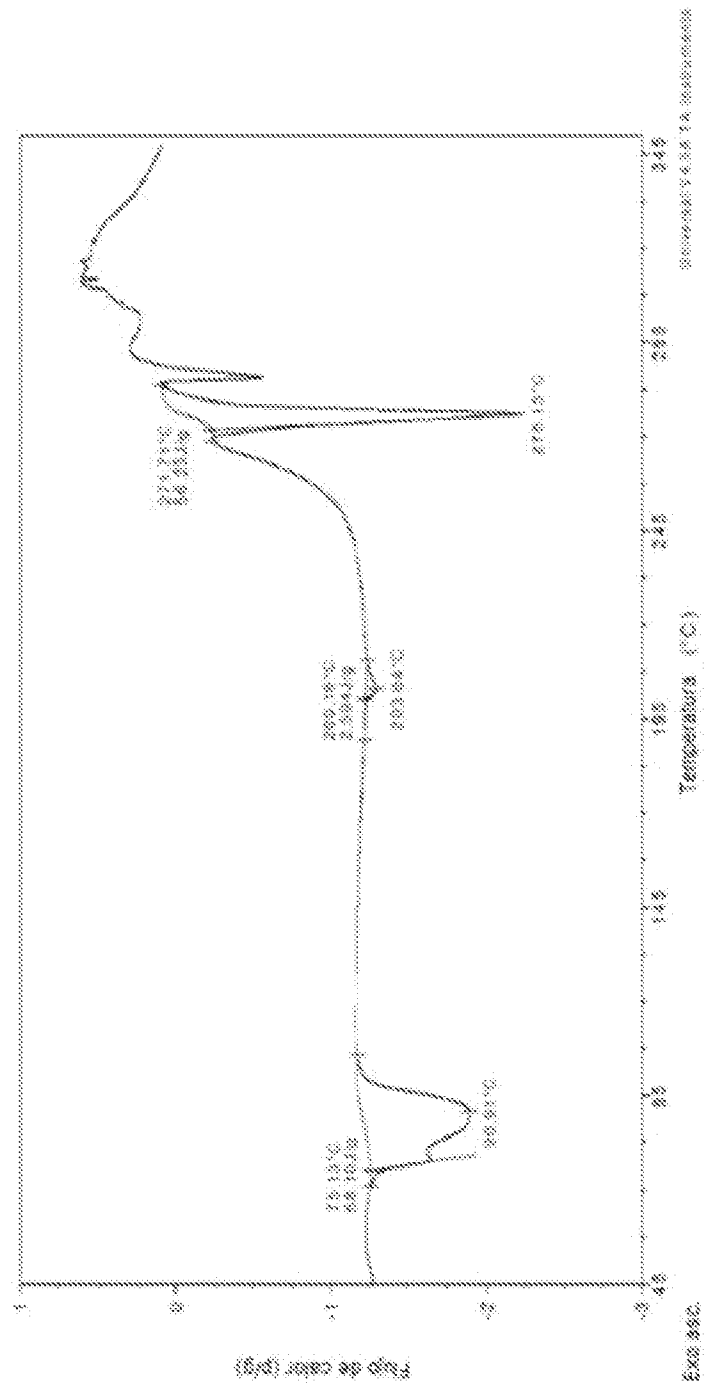


FIG. 18

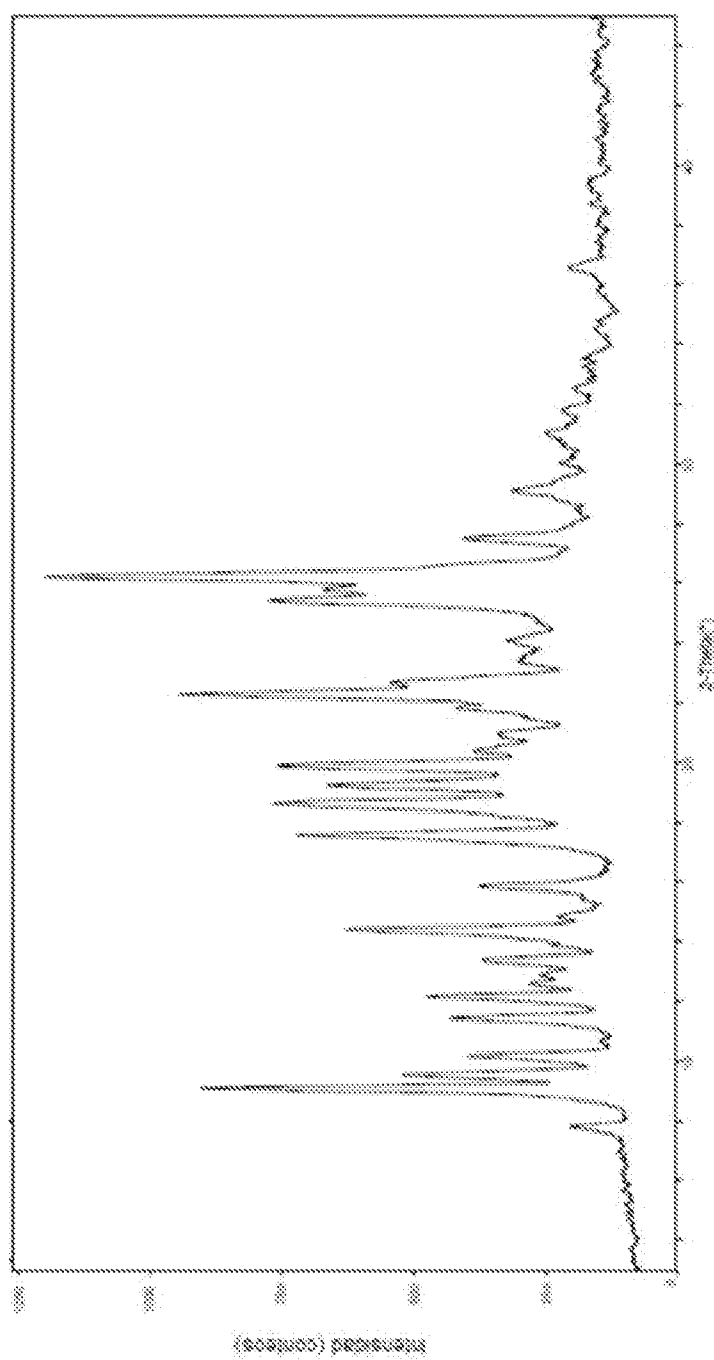


FIG. 19

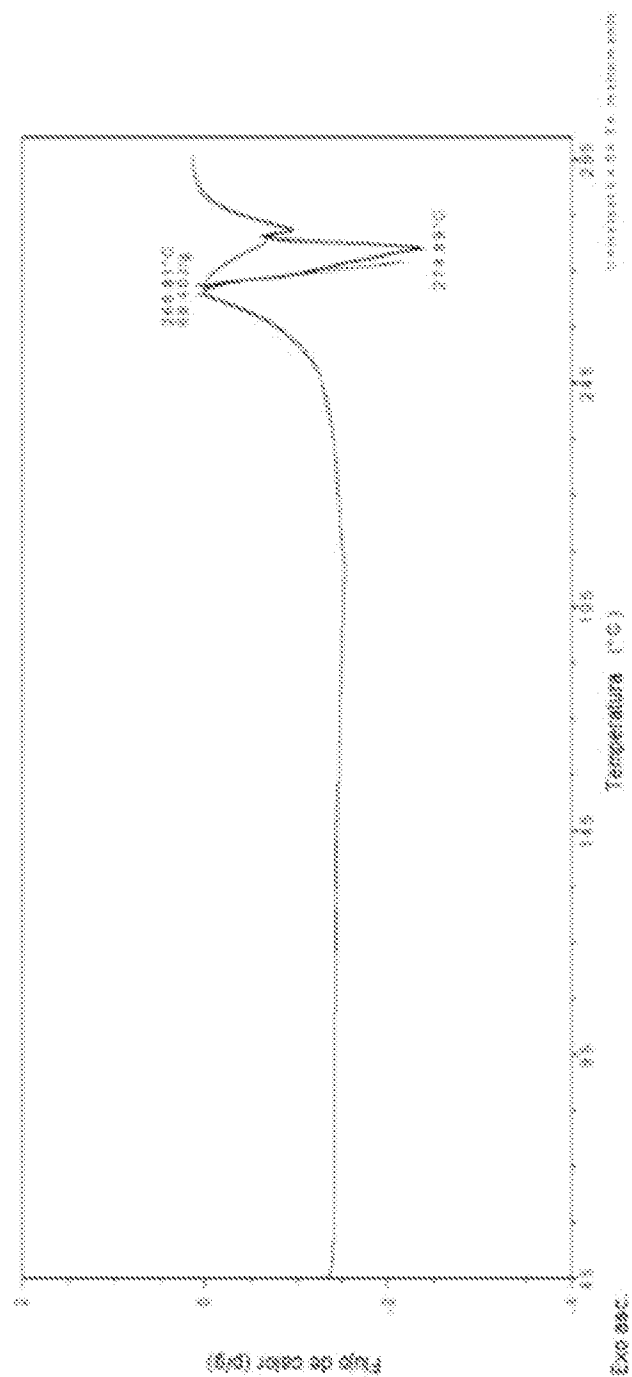


FIG. 20

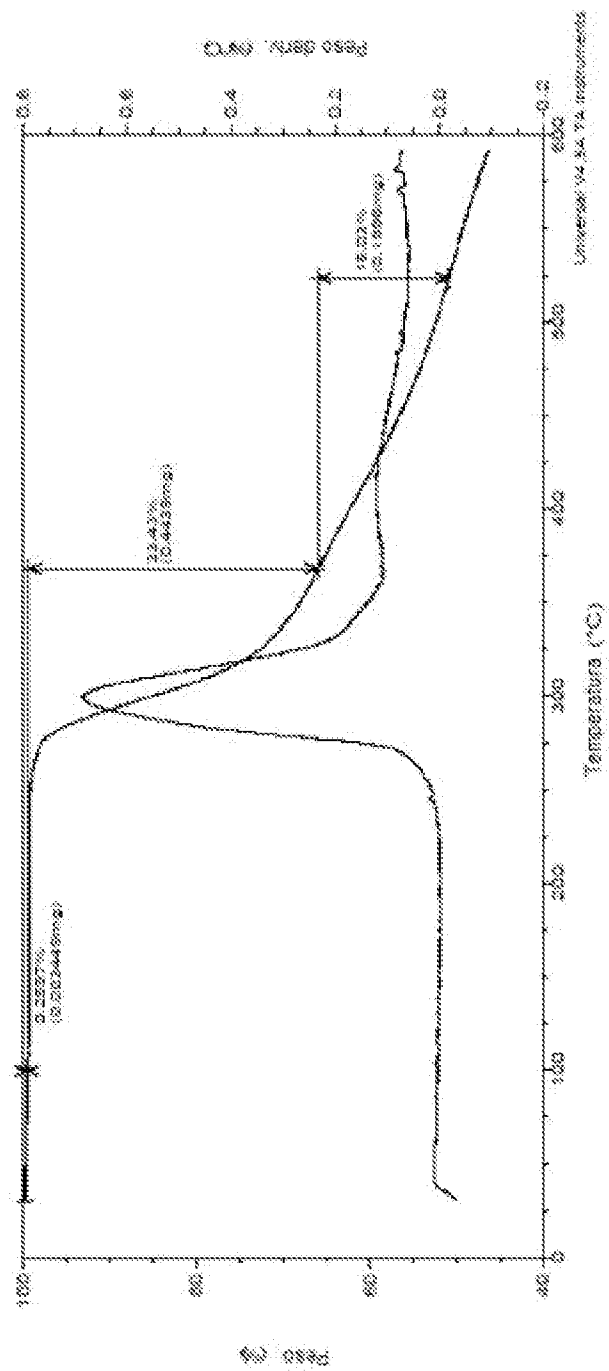
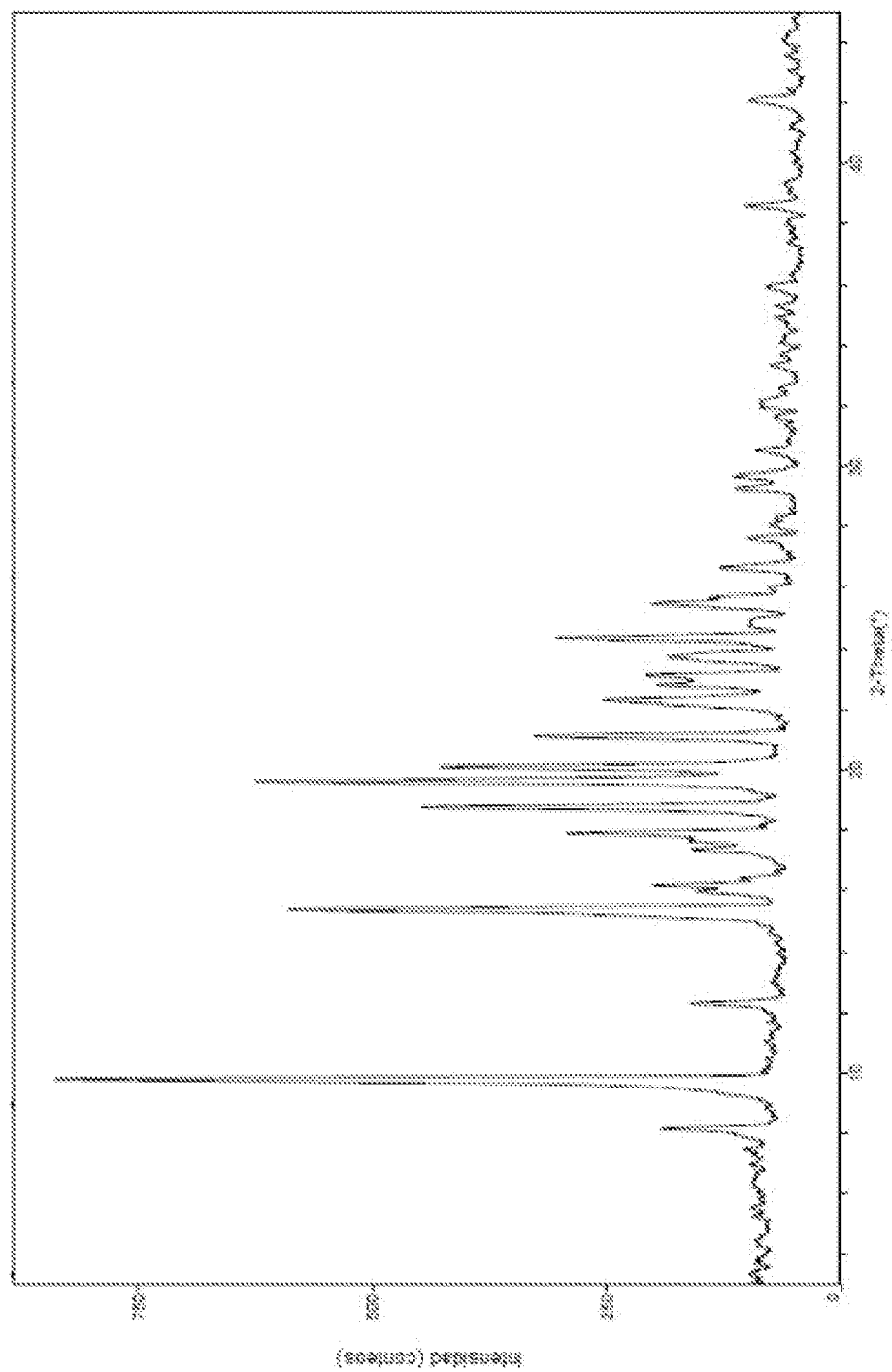


FIG. 21



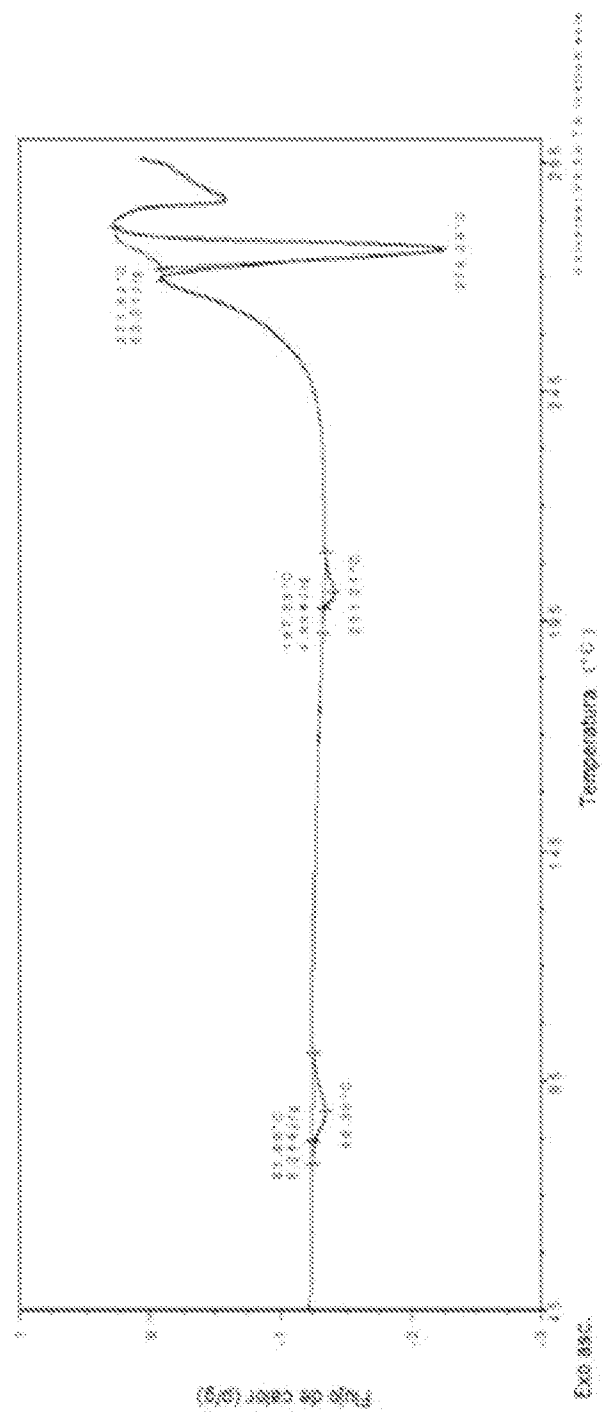


FIG. 23

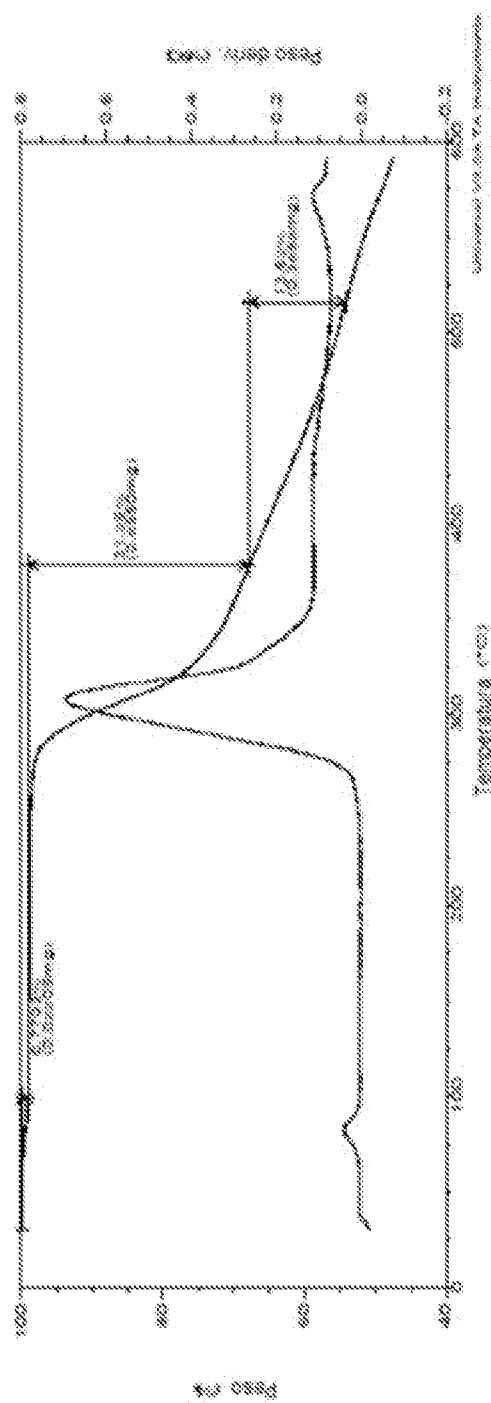


FIG. 24

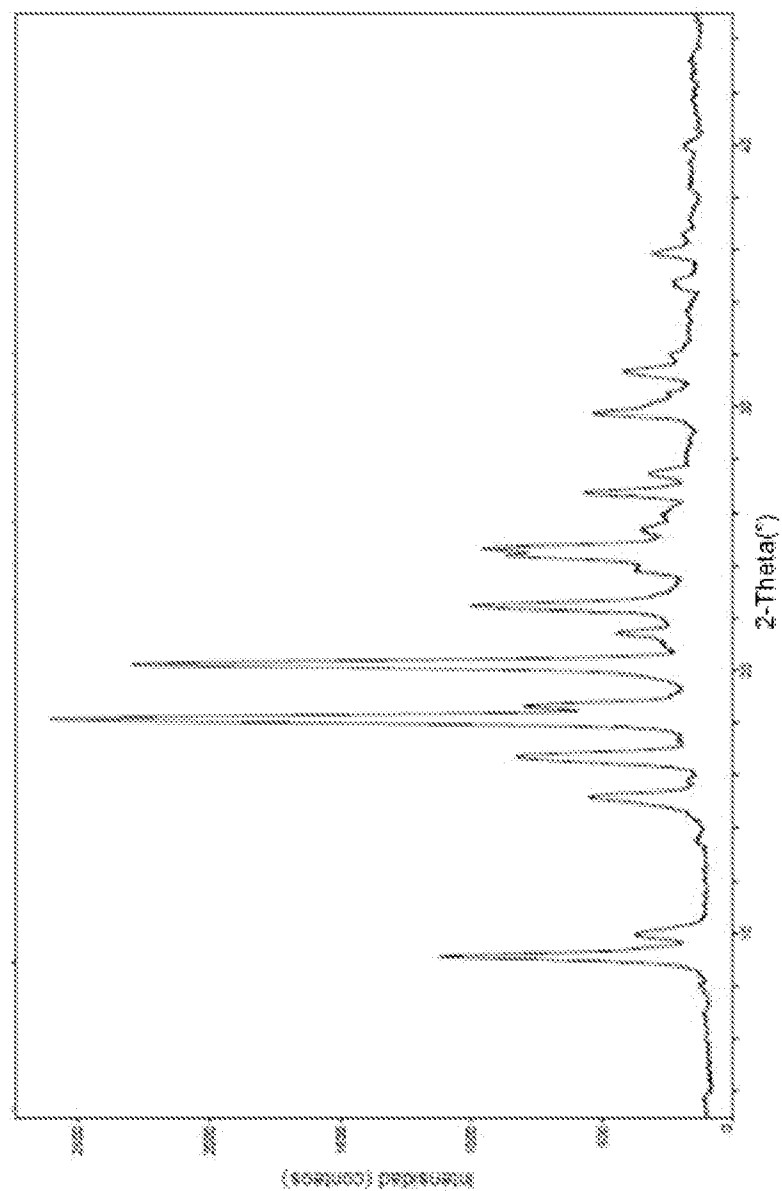


FIG. 25

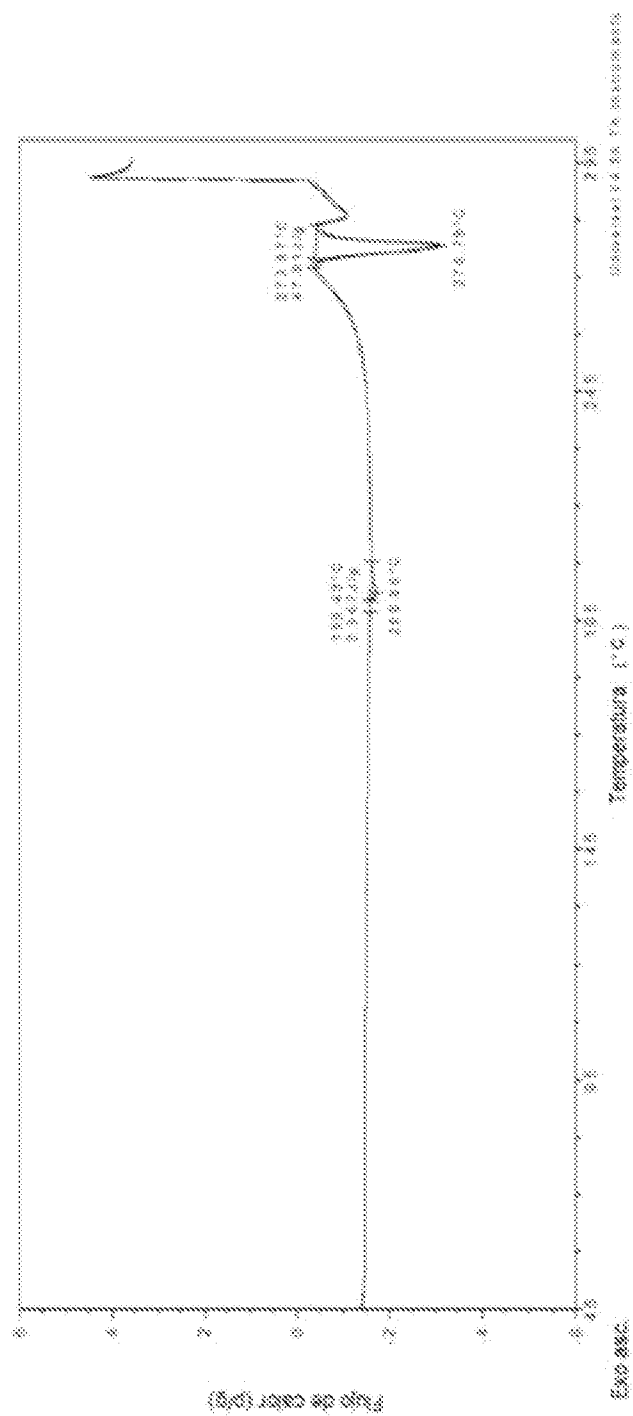


FIG. 26

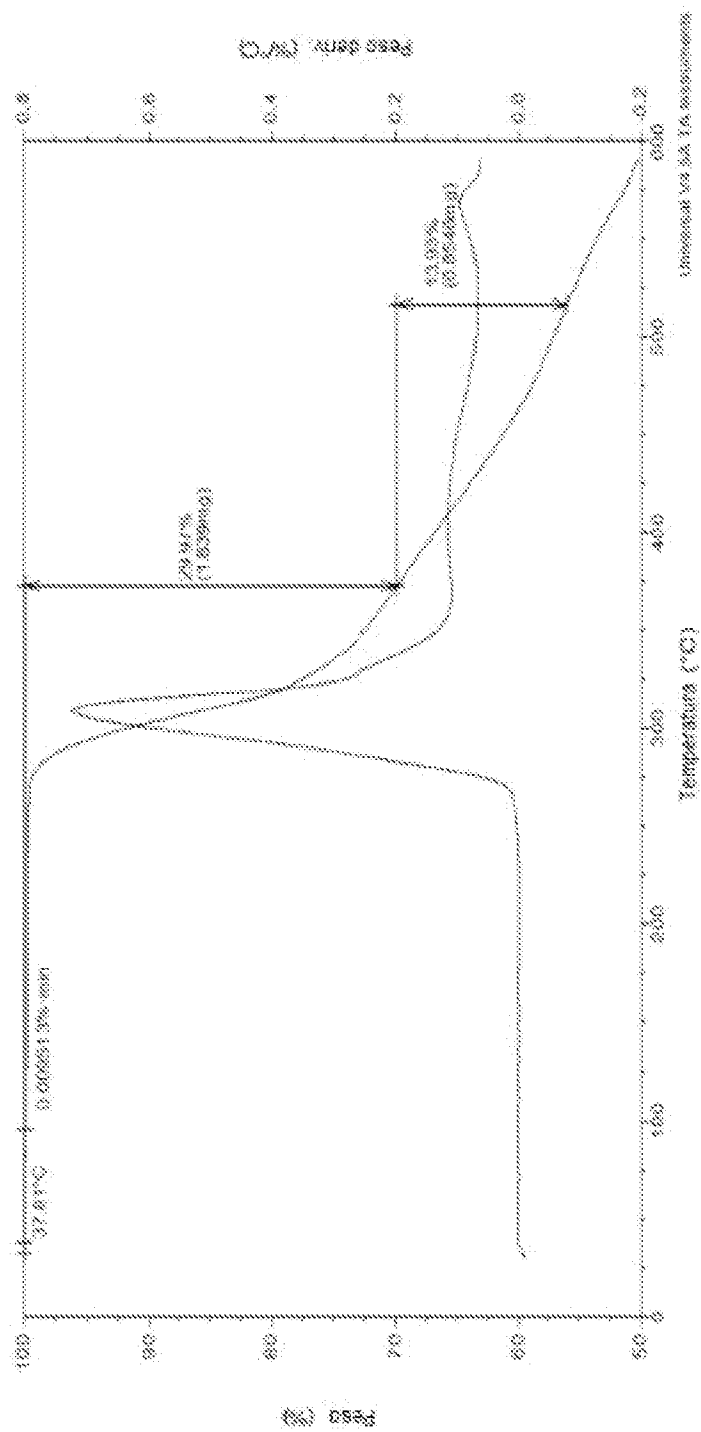


FIG. 17

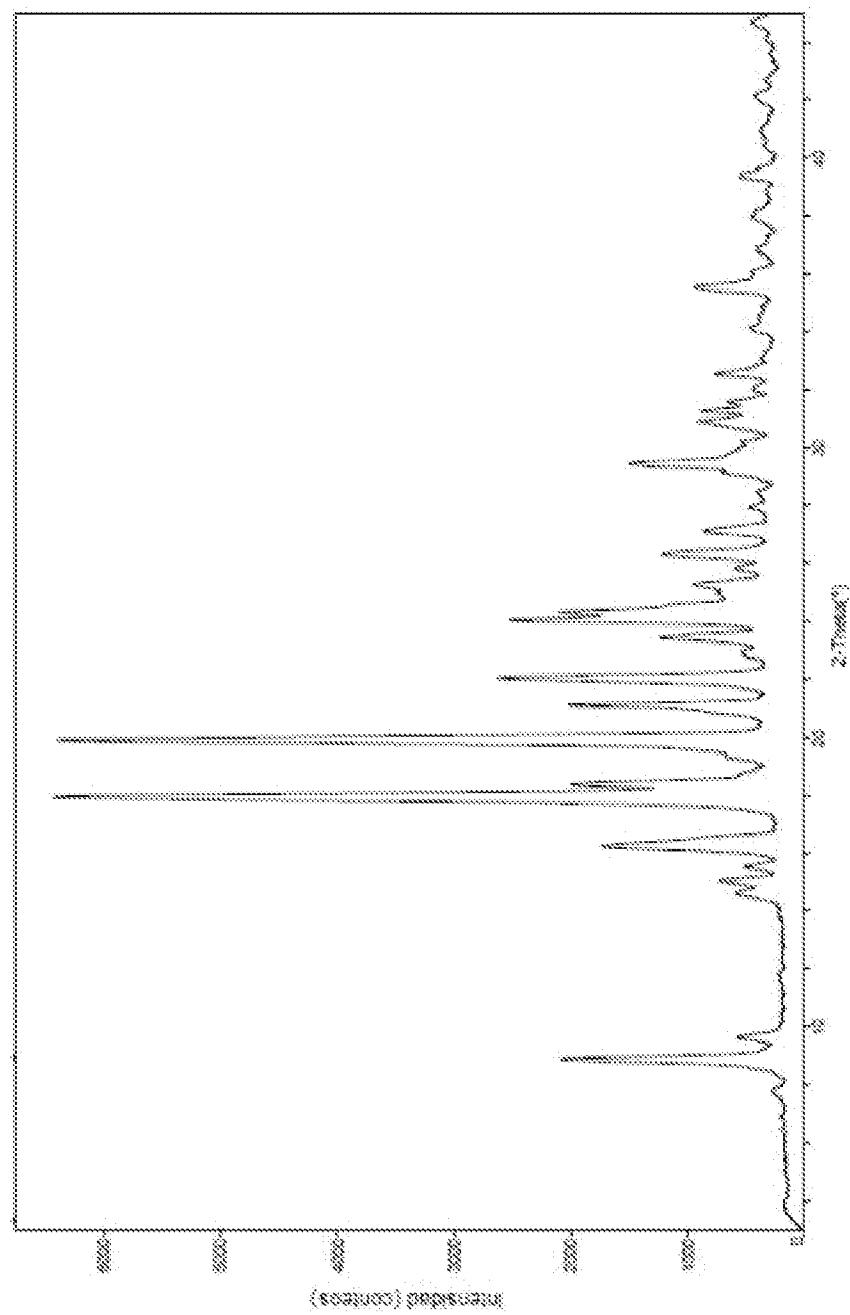


FIG. 28

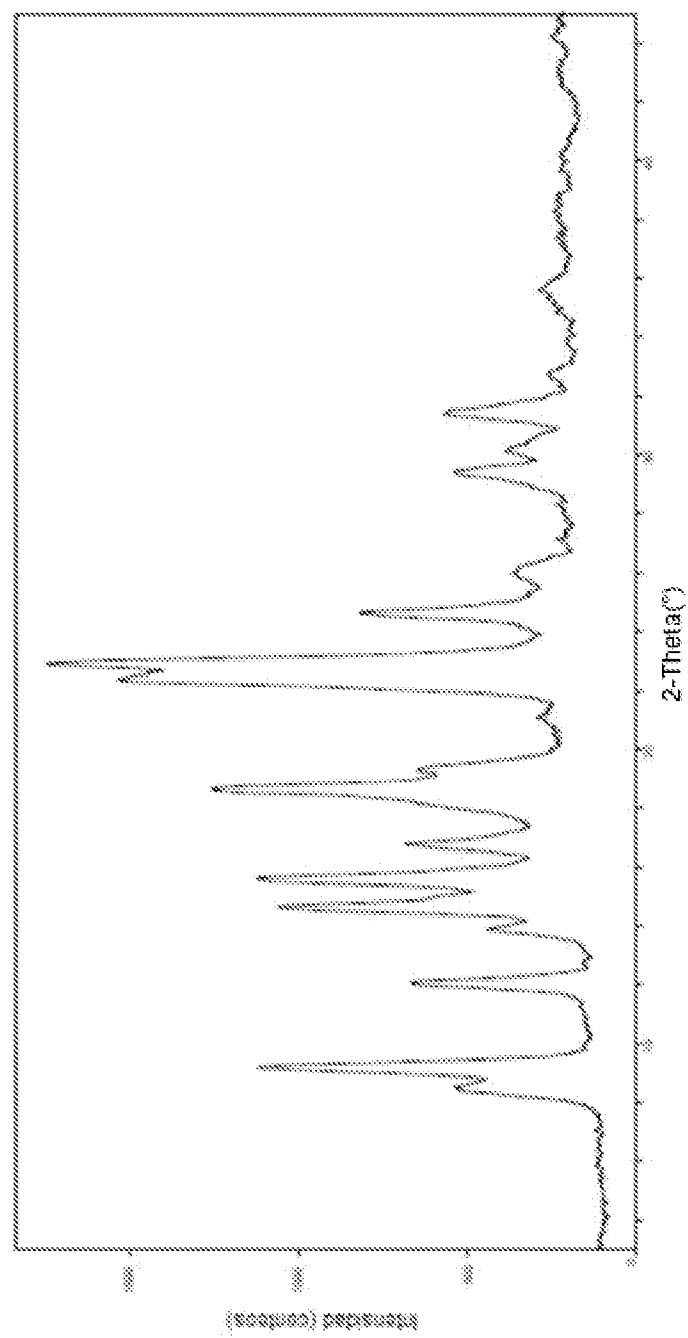


FIG. 29

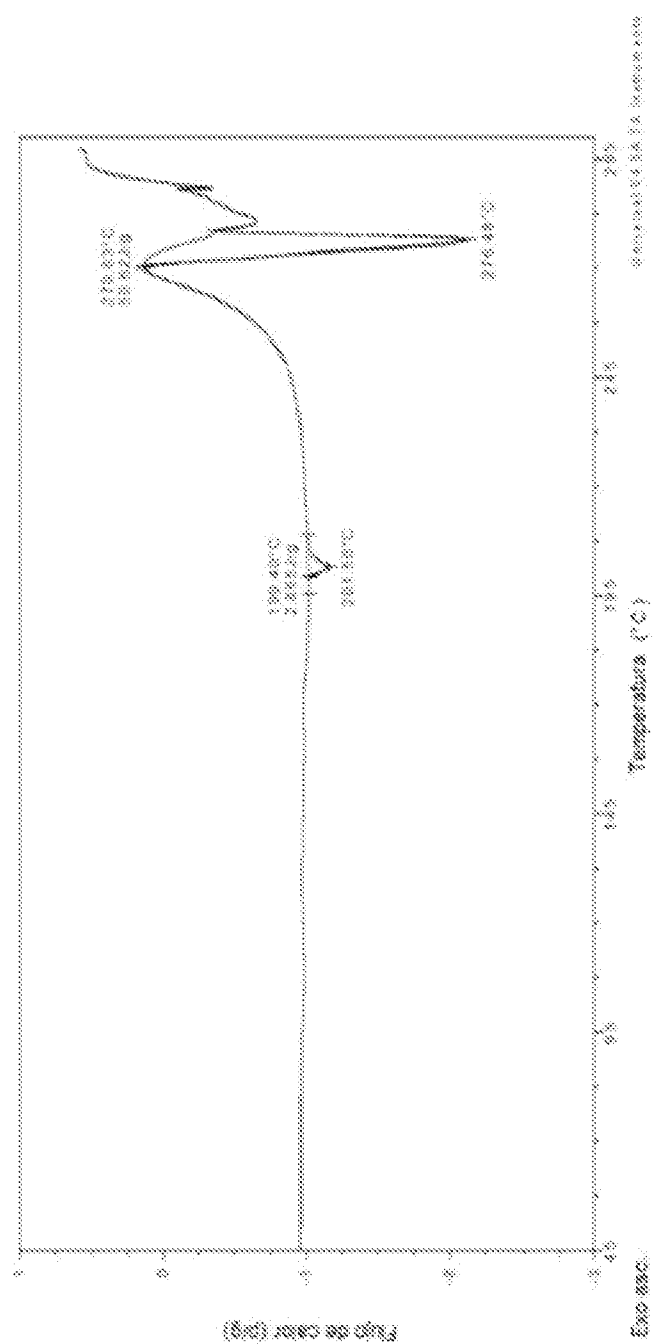


FIG. 30

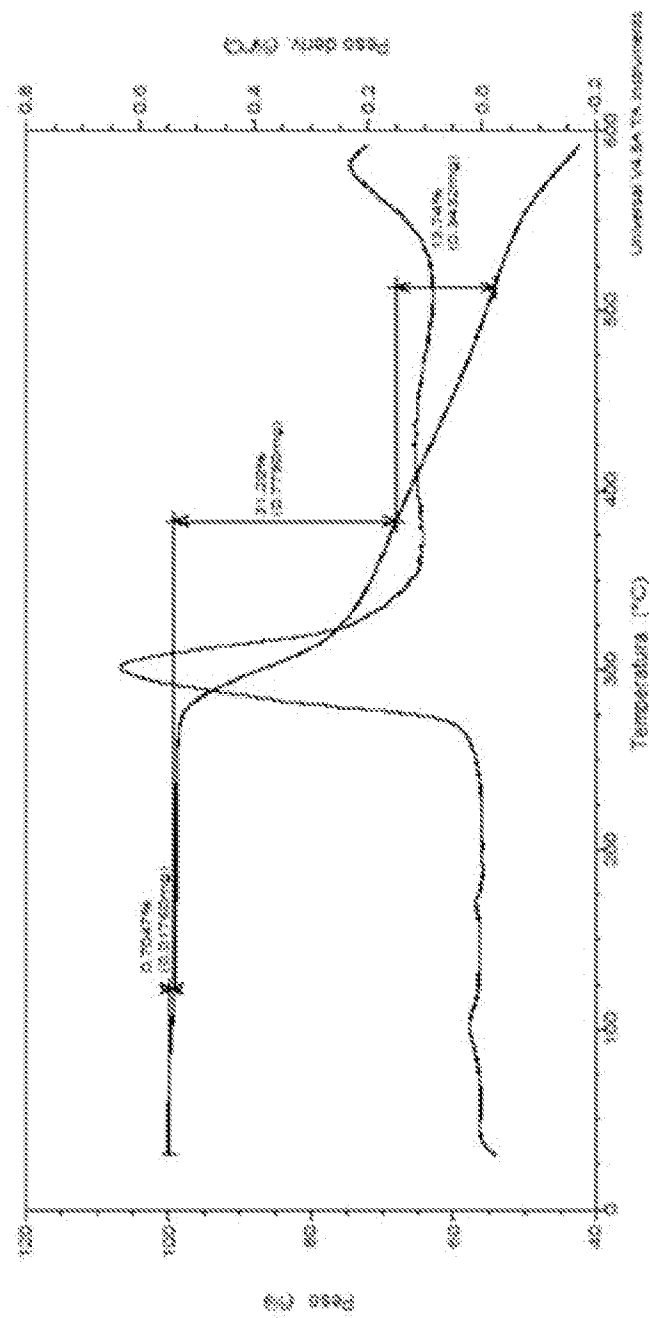


FIG. 31

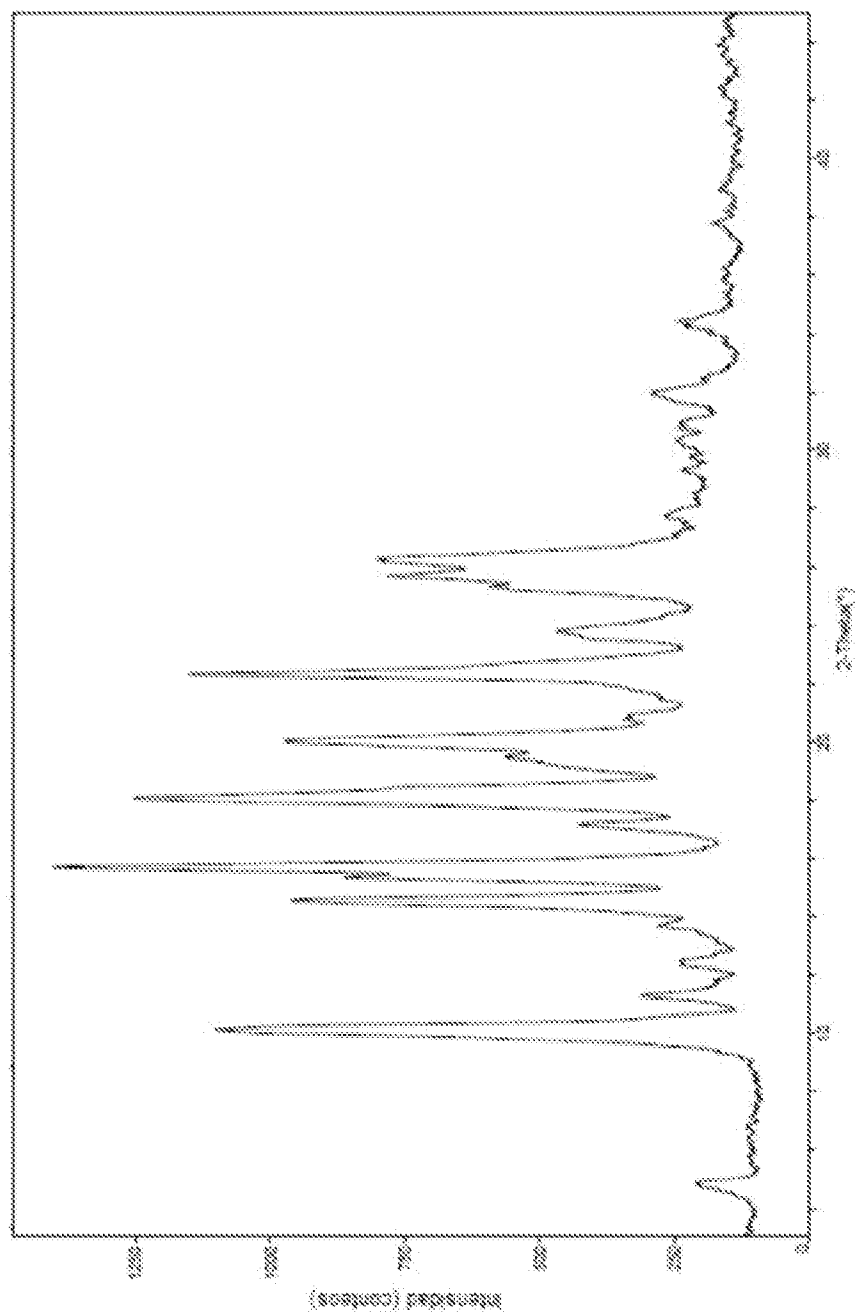


FIG. 32

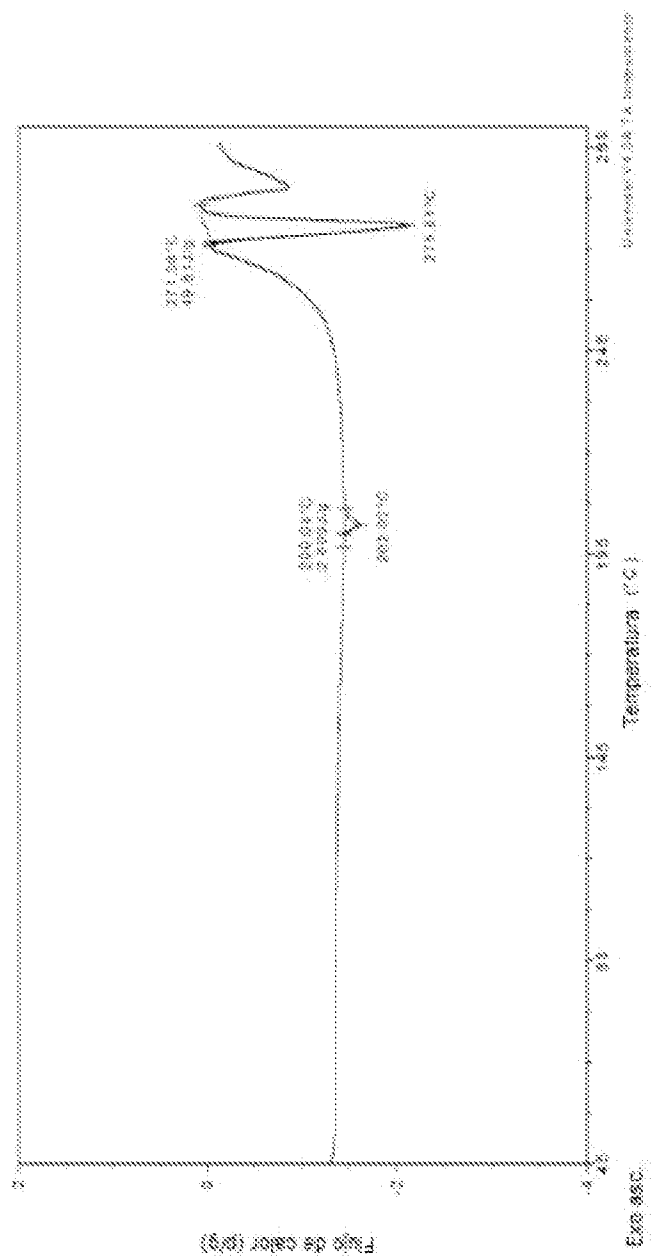


FIG. 3

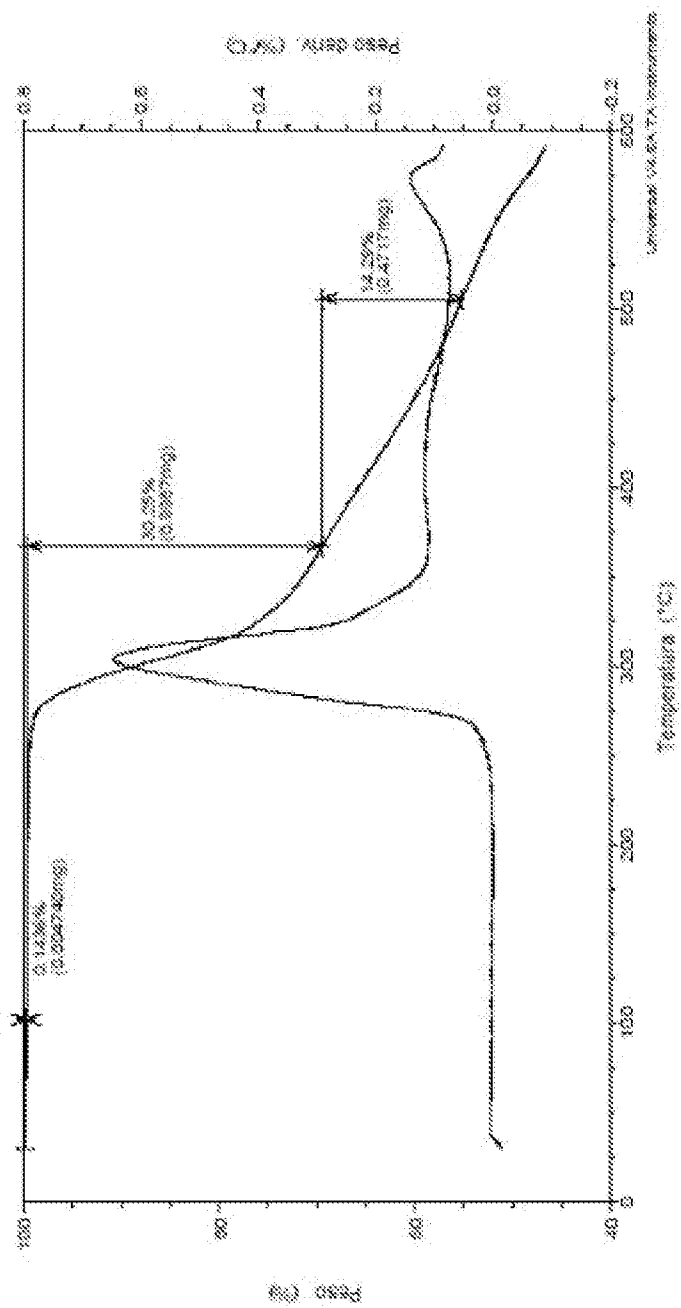


FIG. 34

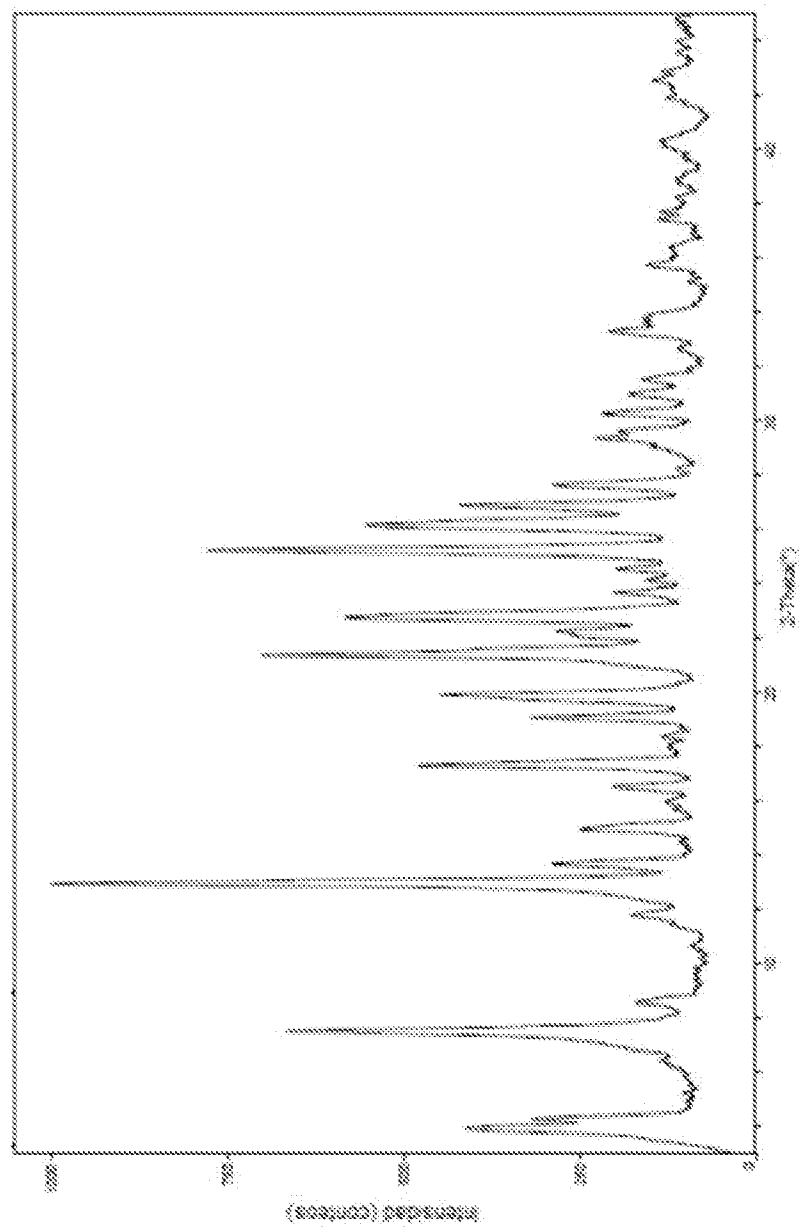


FIG. 35

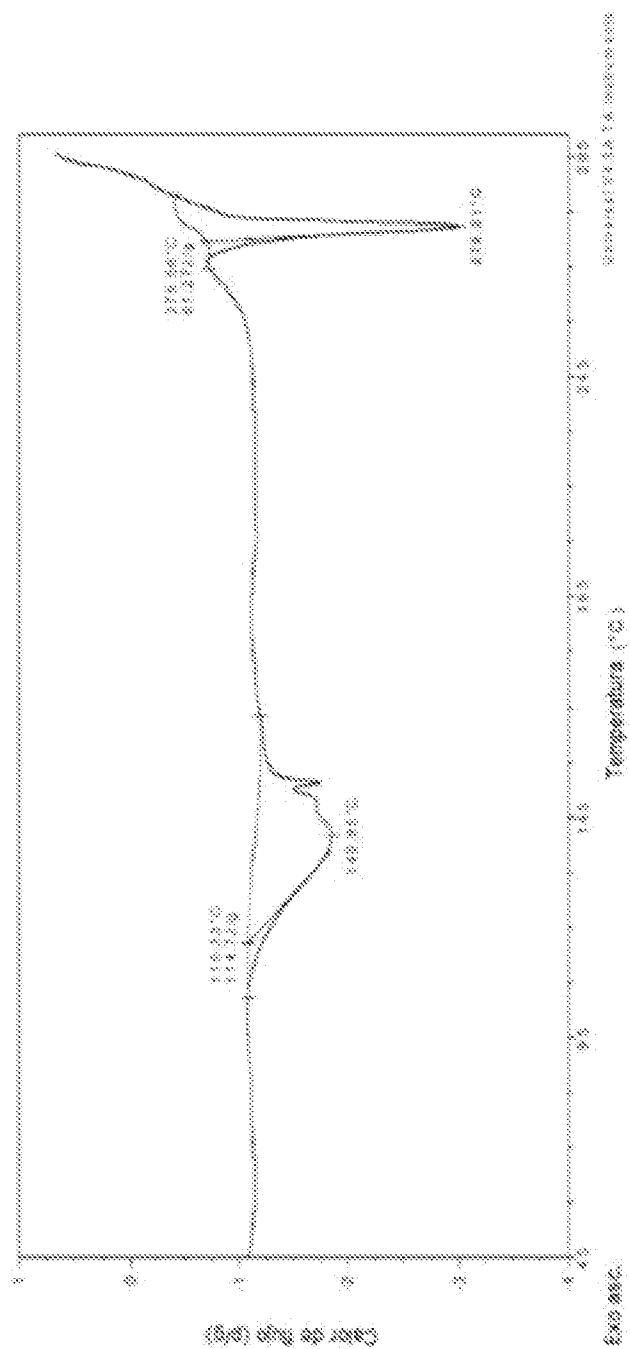
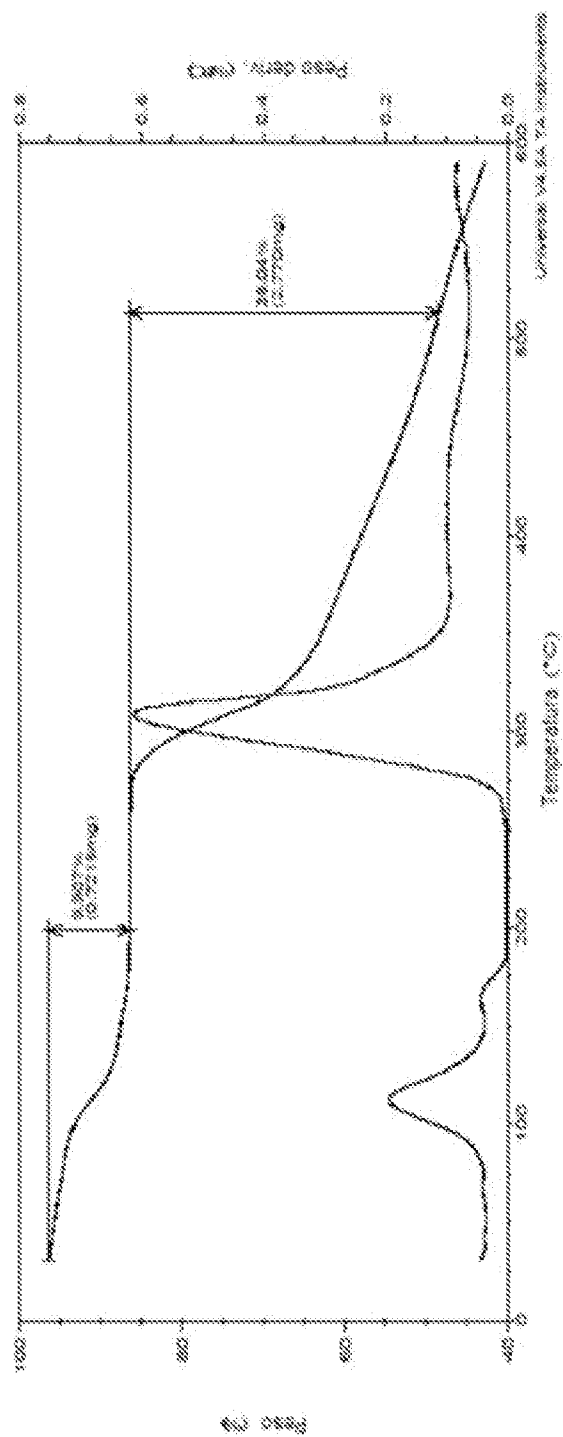


FIG. 36



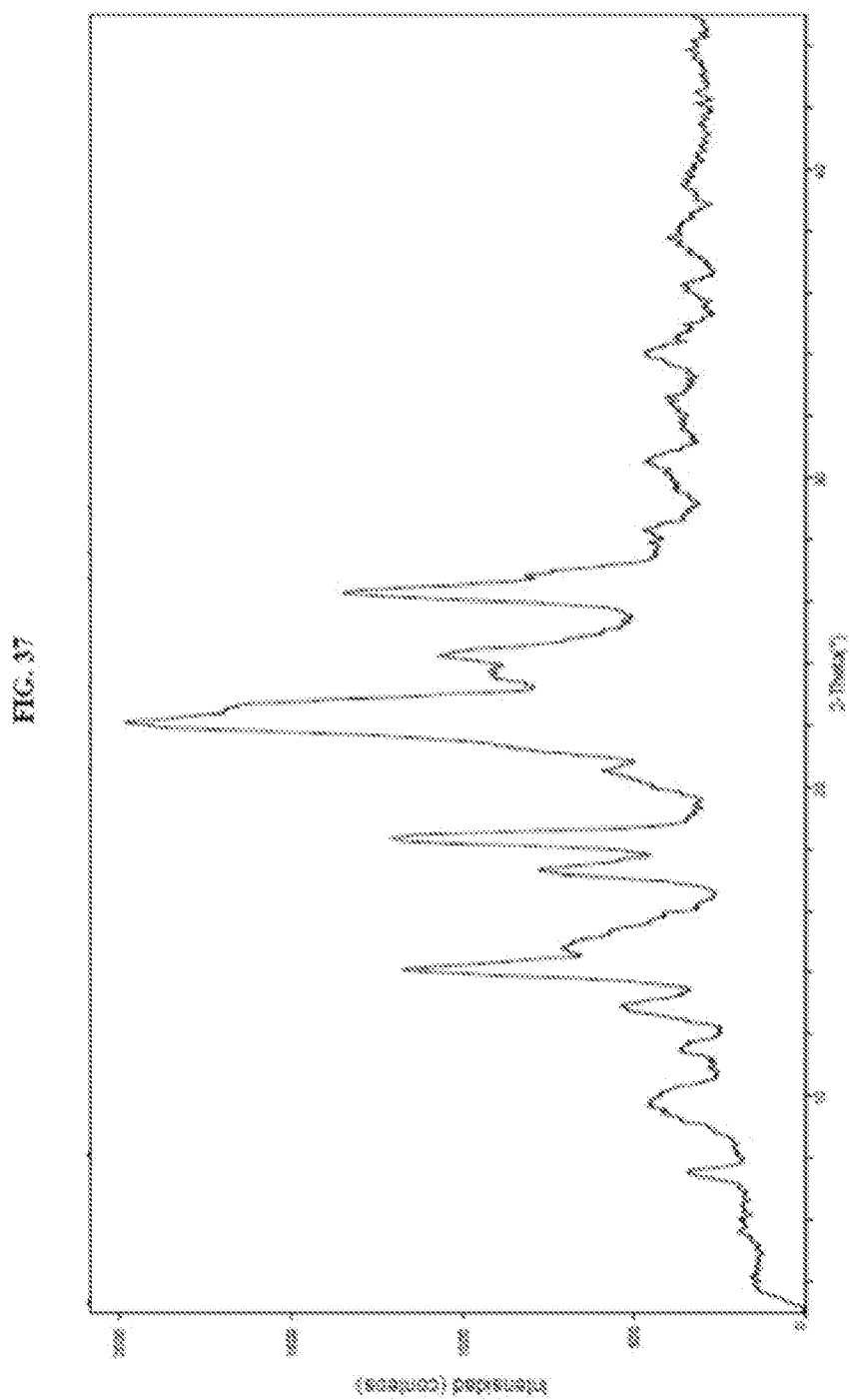


FIG. 38

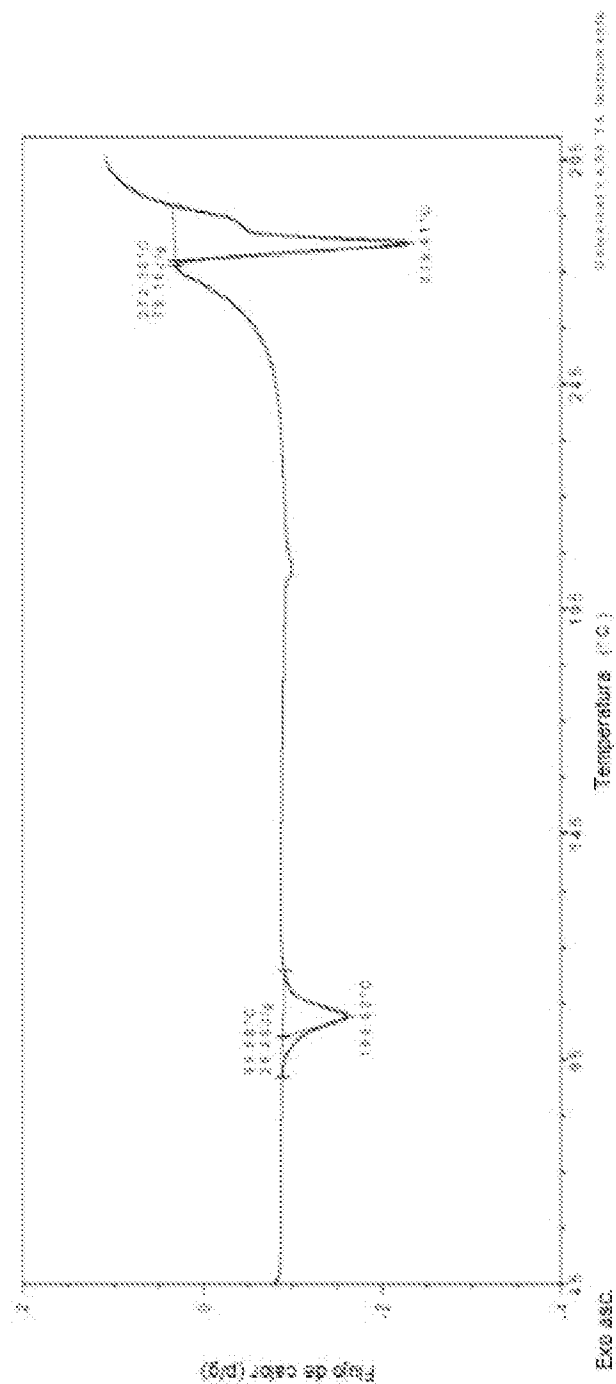


FIG. 39

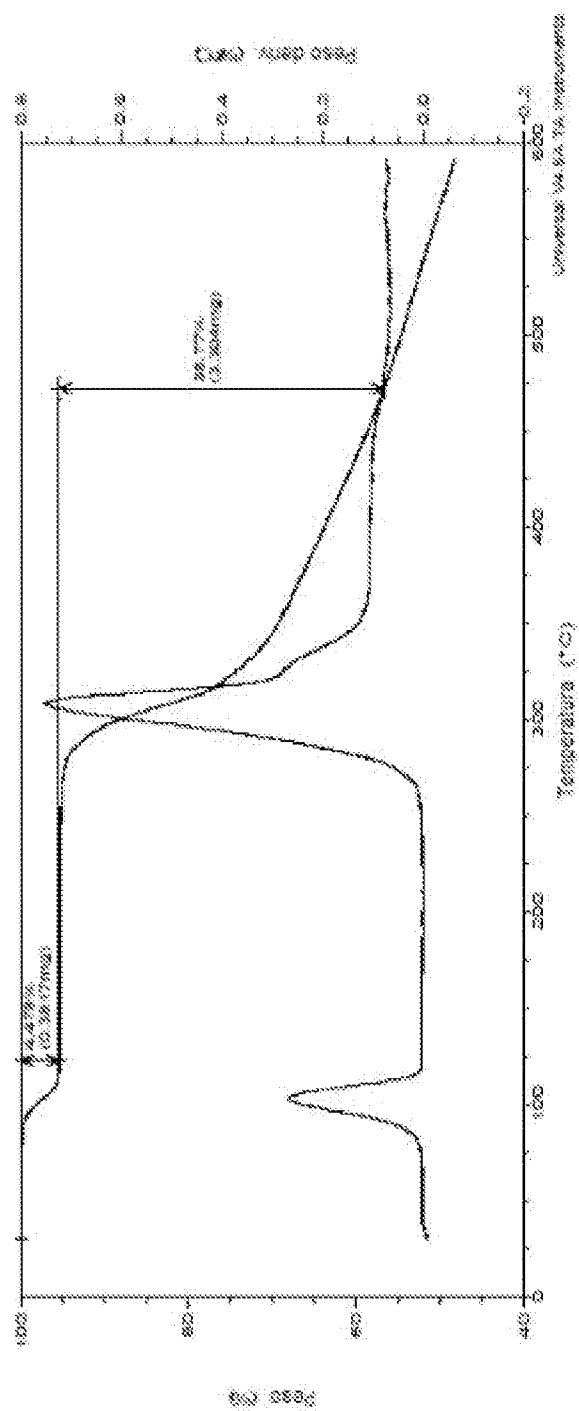


FIG. 40

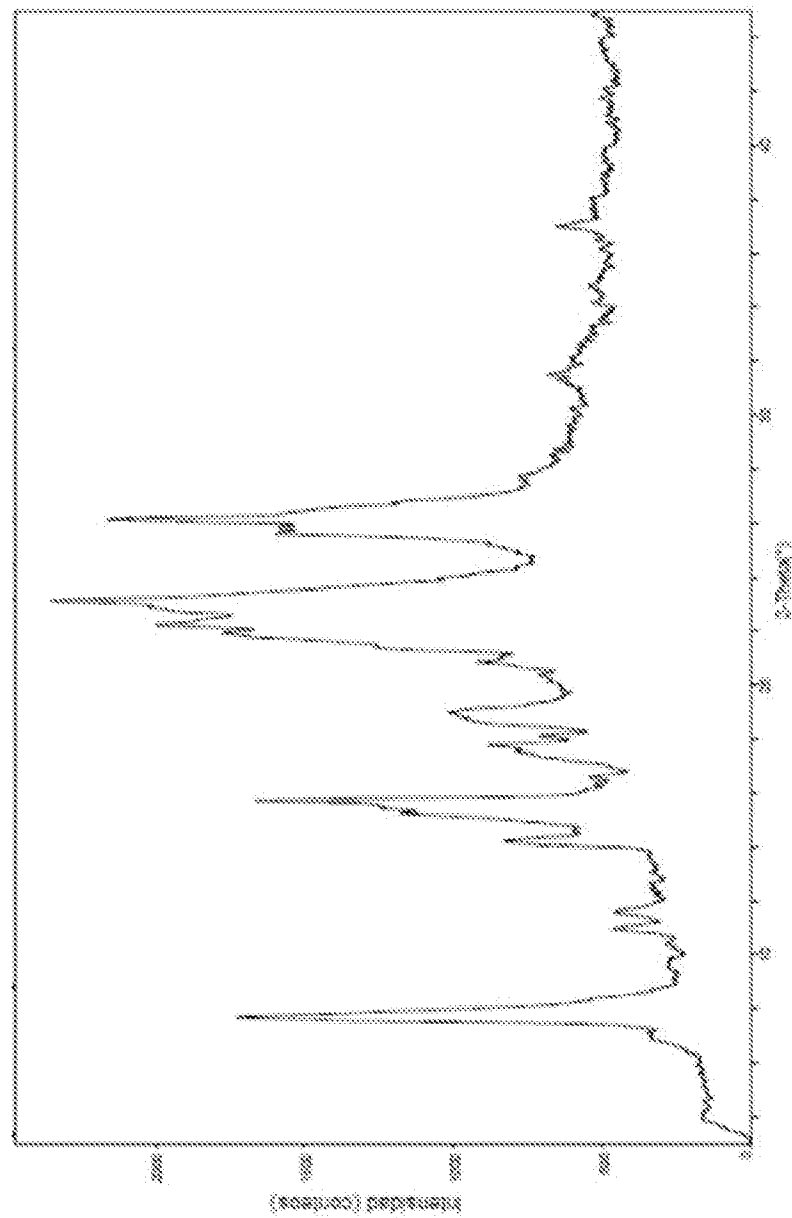


FIG. 41

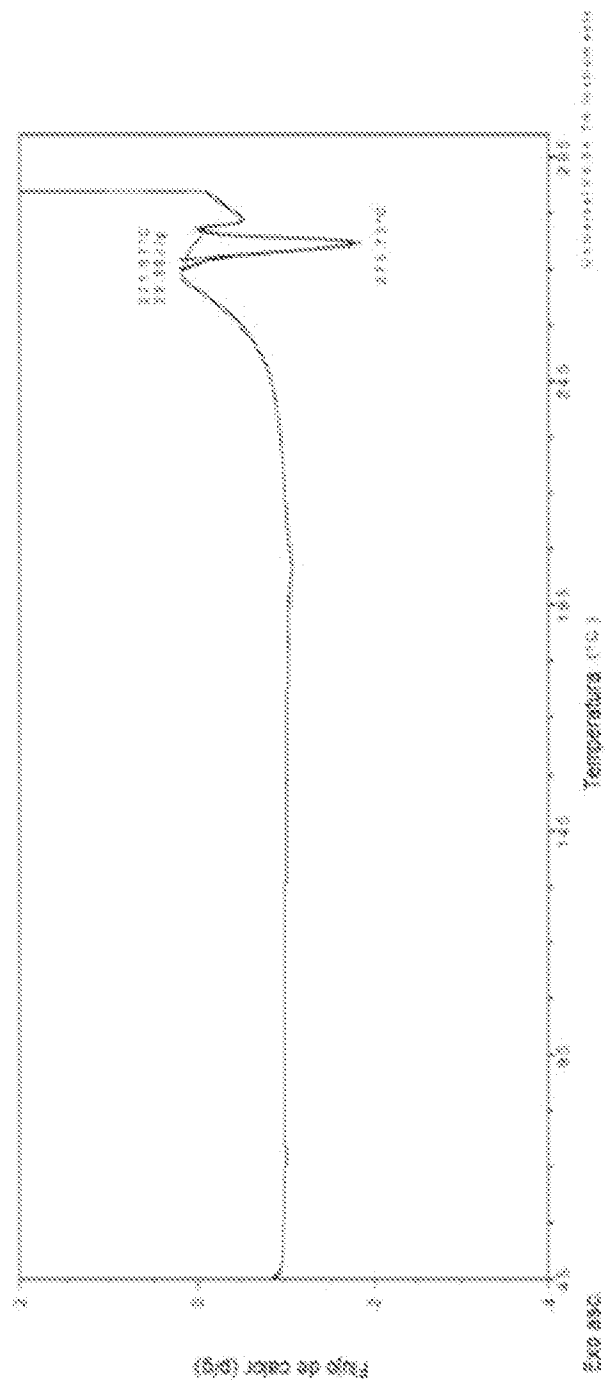


FIG. 42

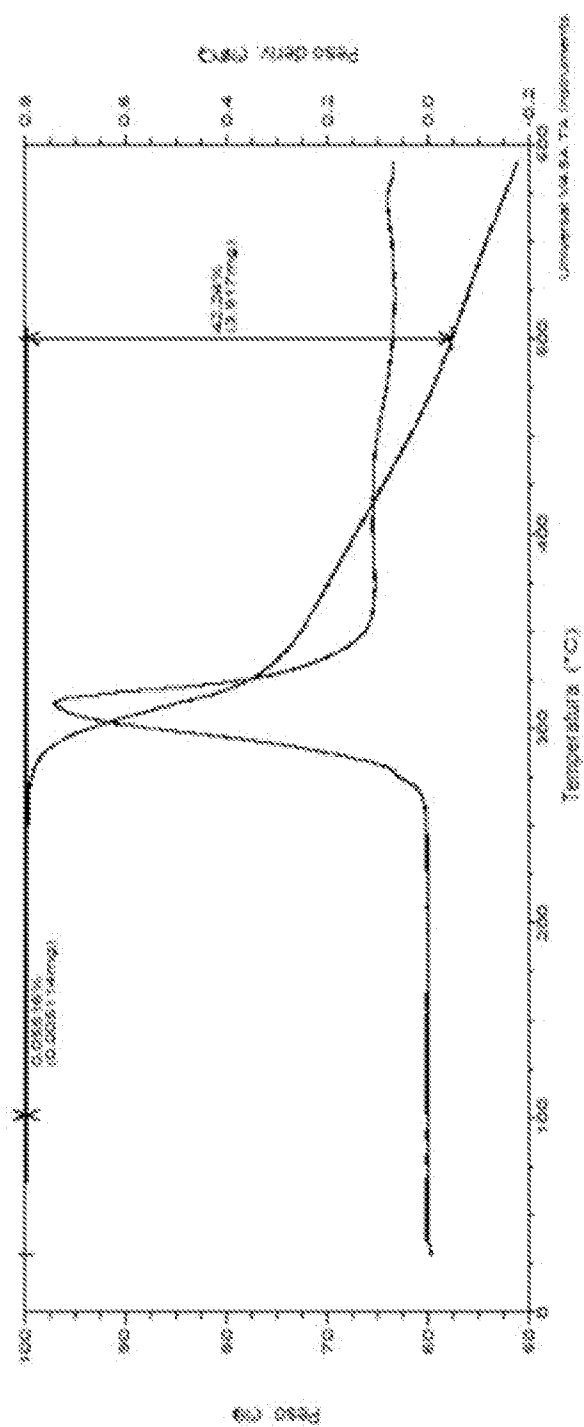


FIG. 43

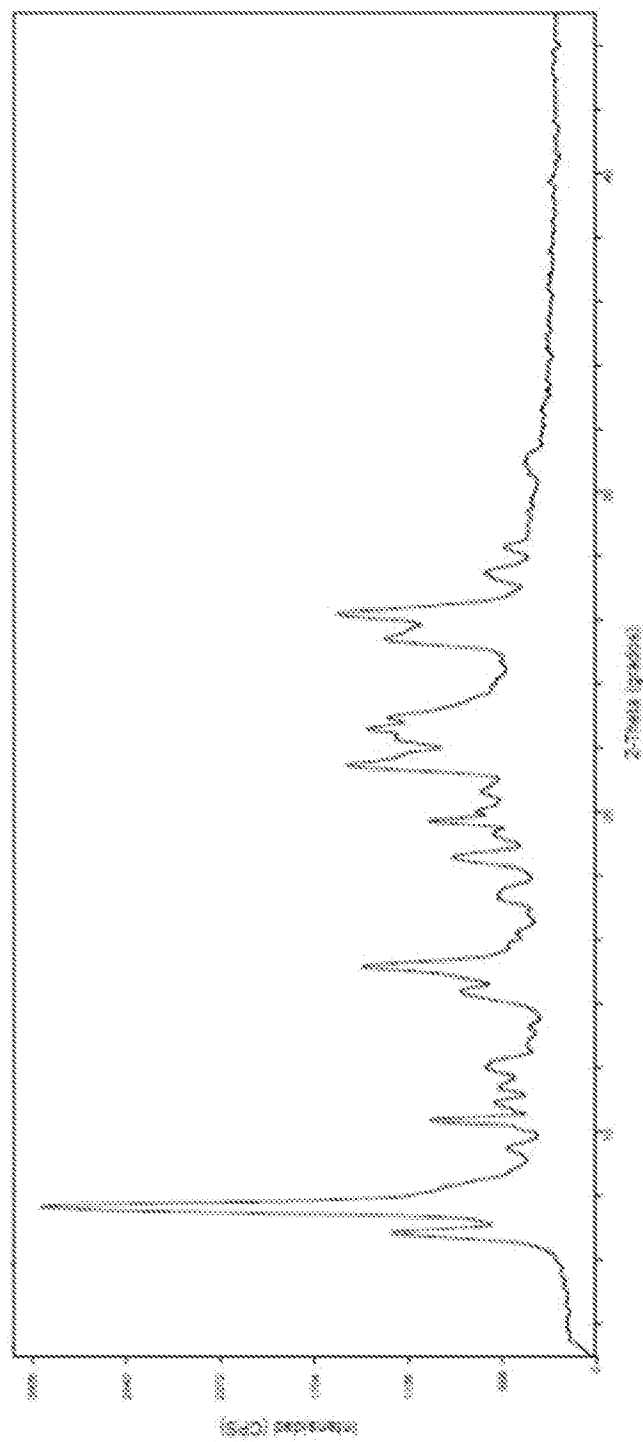


FIG. 44

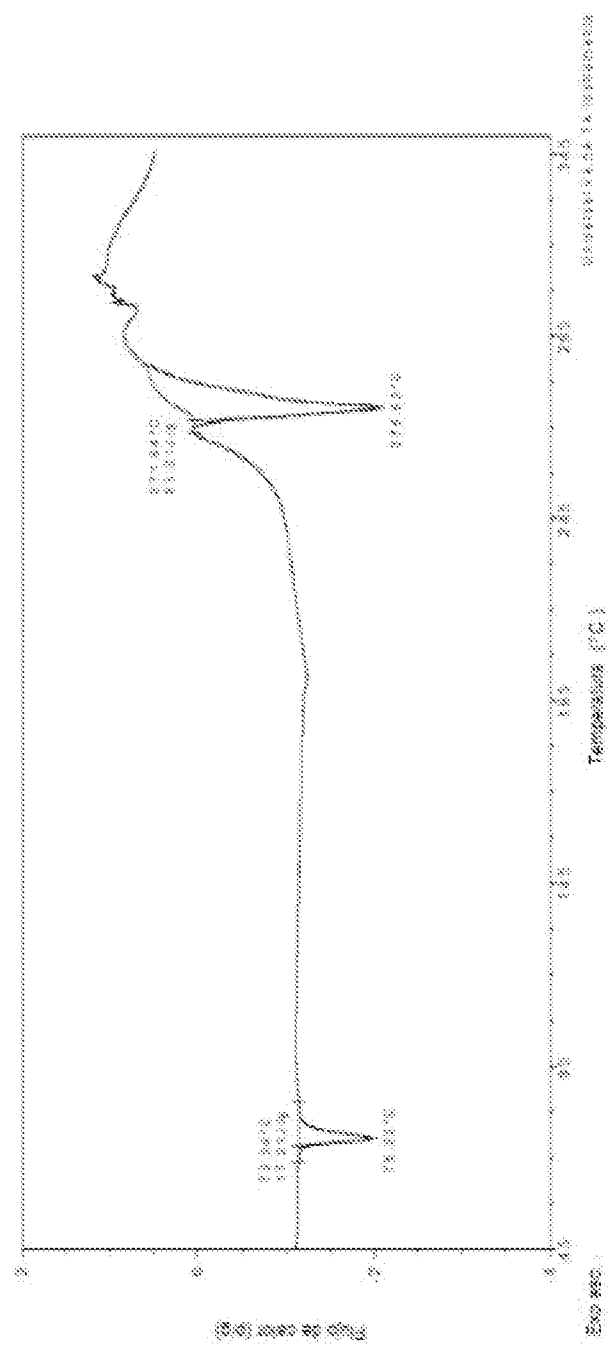


FIG. 45

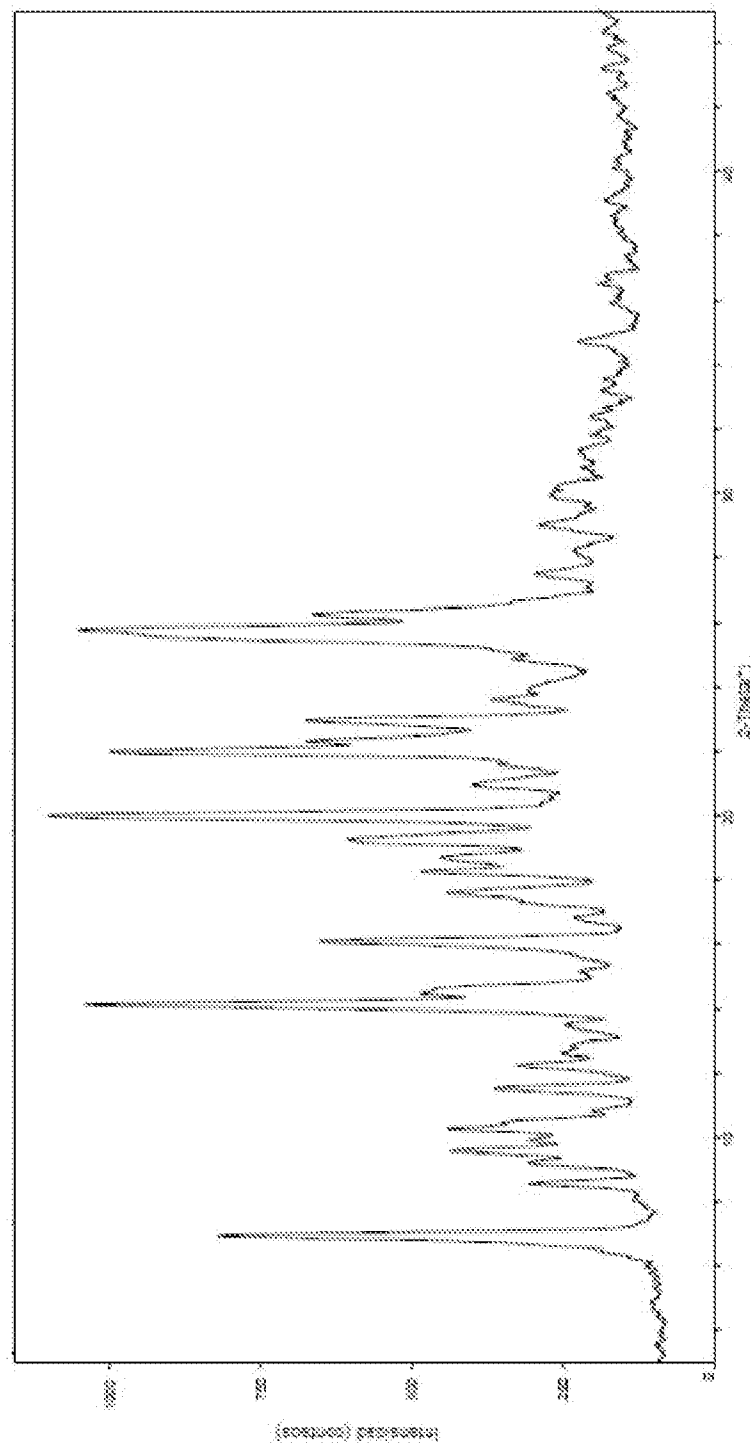


FIG. 46

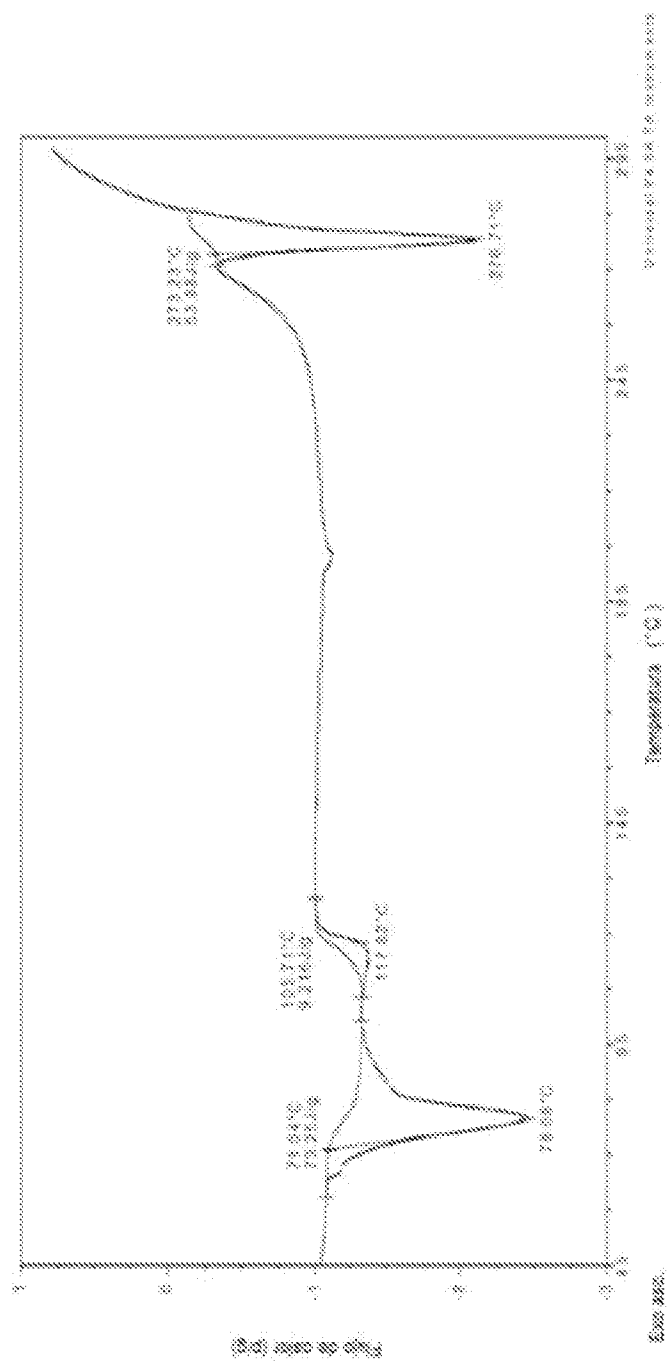


FIG. 47

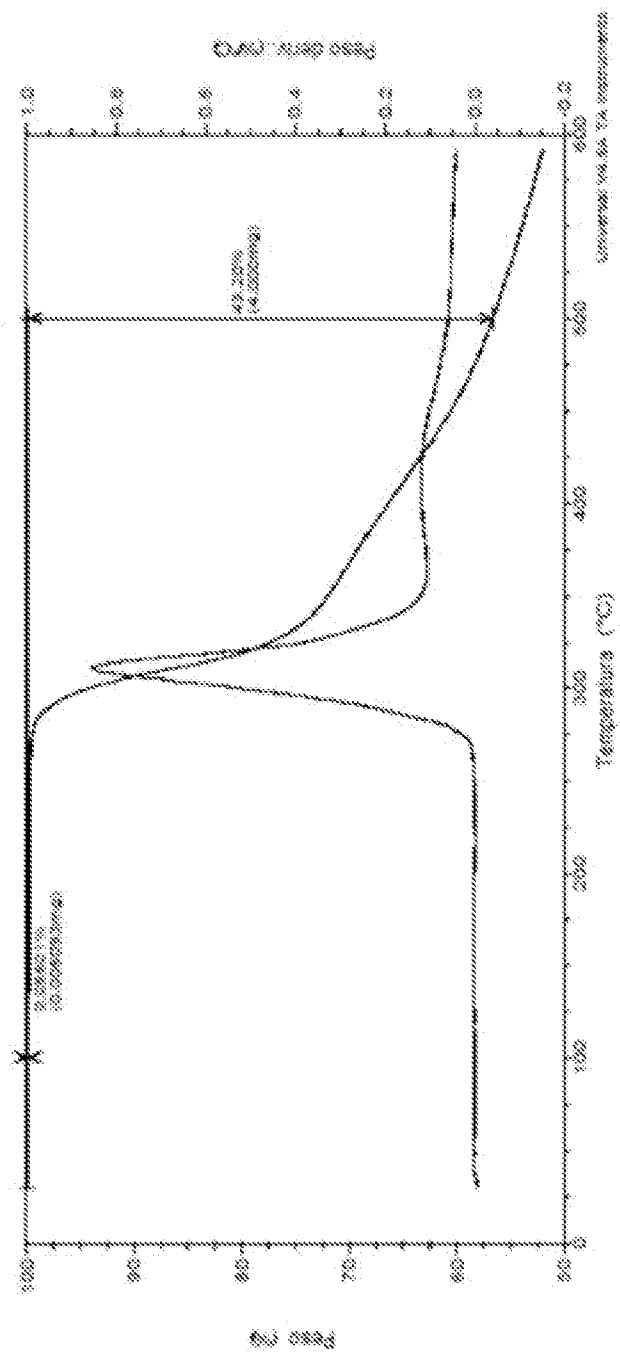


FIG. 48

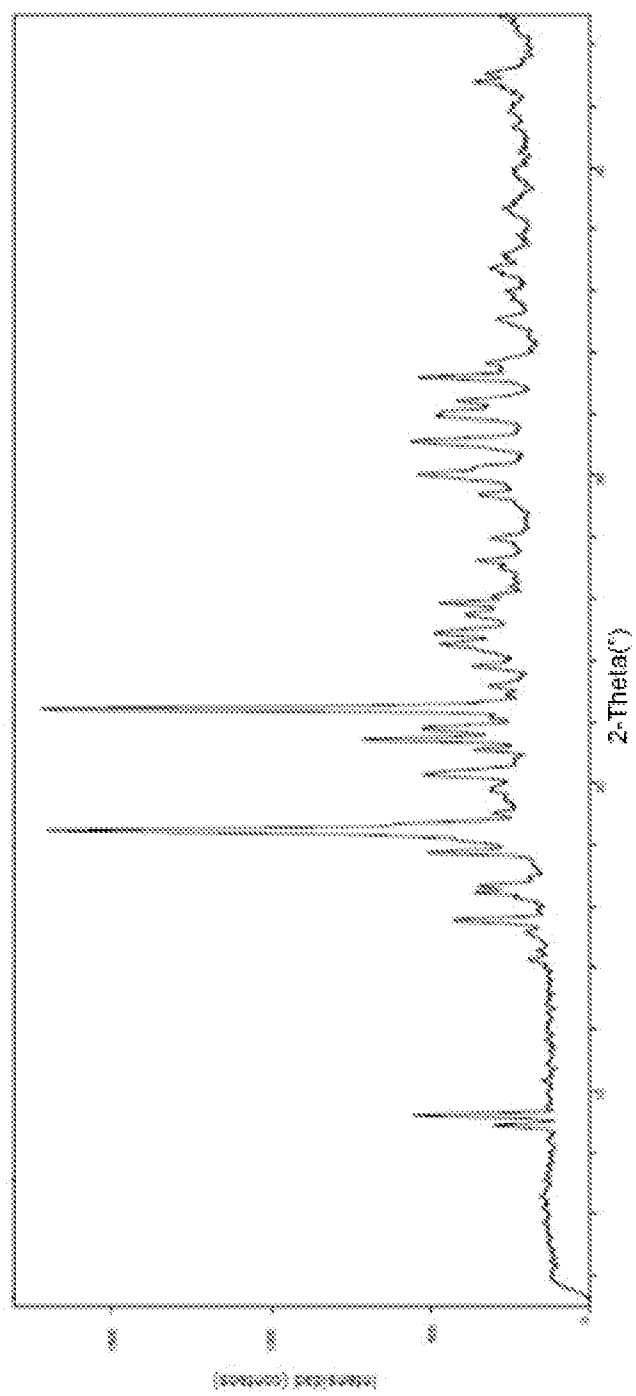


FIG. 49

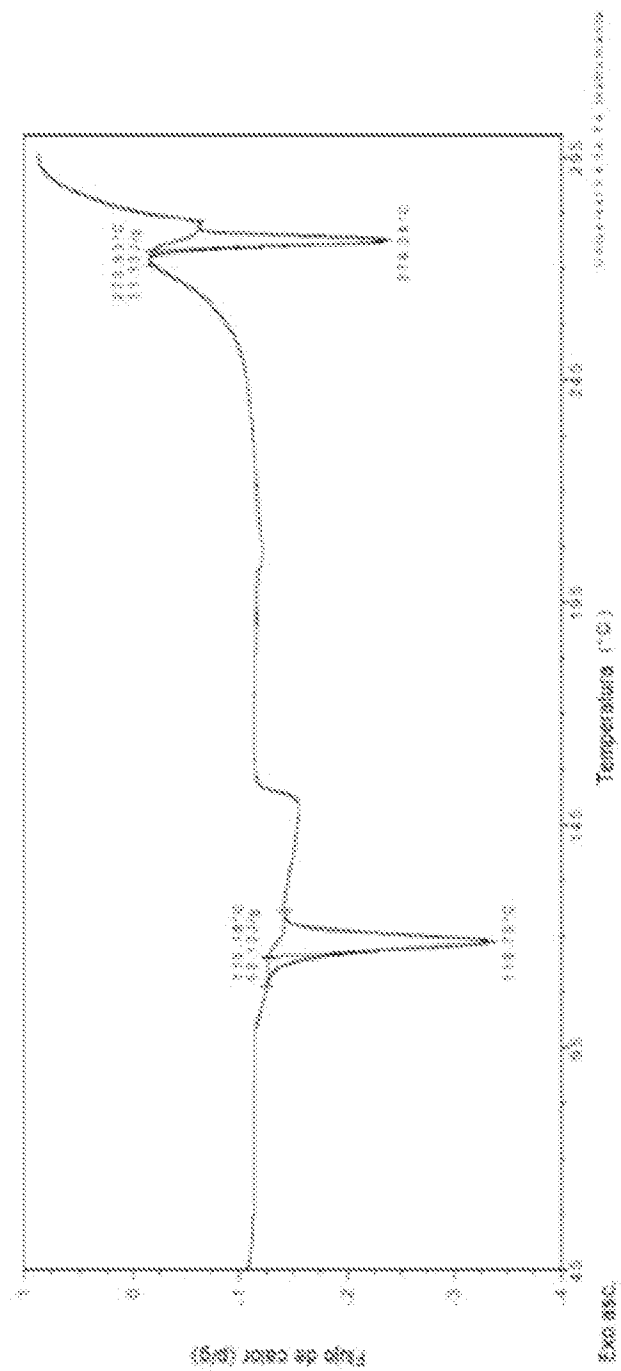


FIG. 50

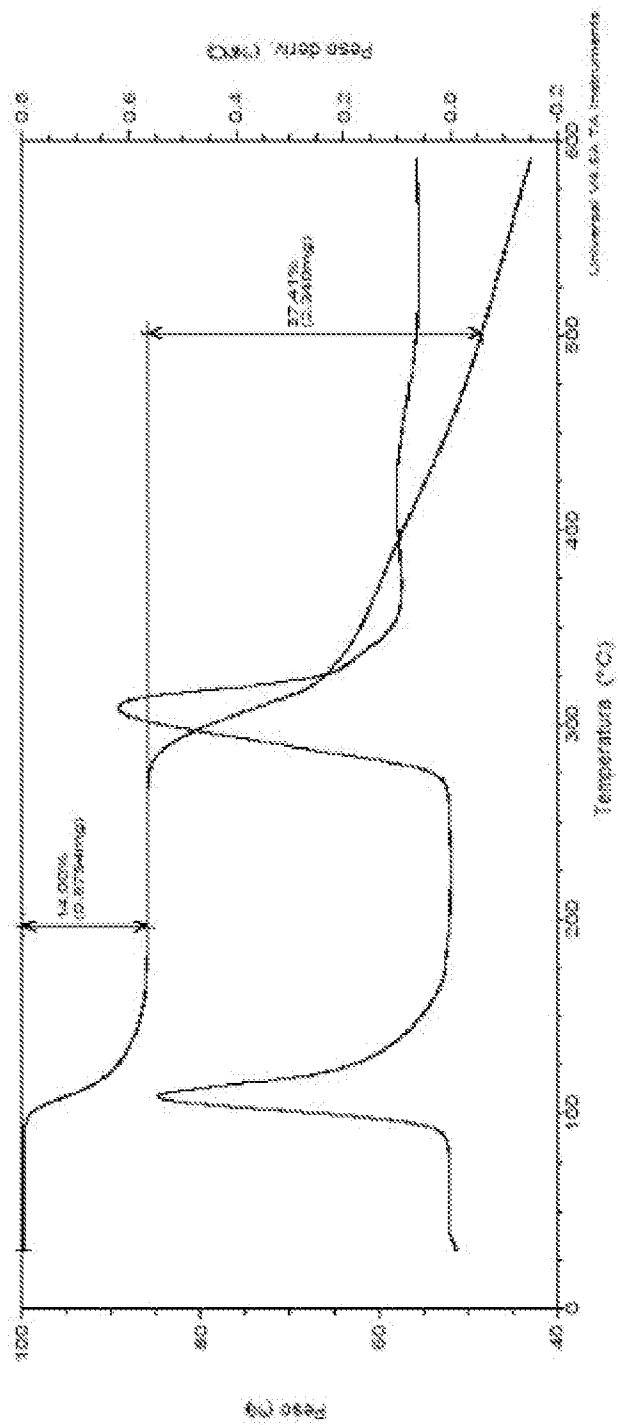


FIG. 51

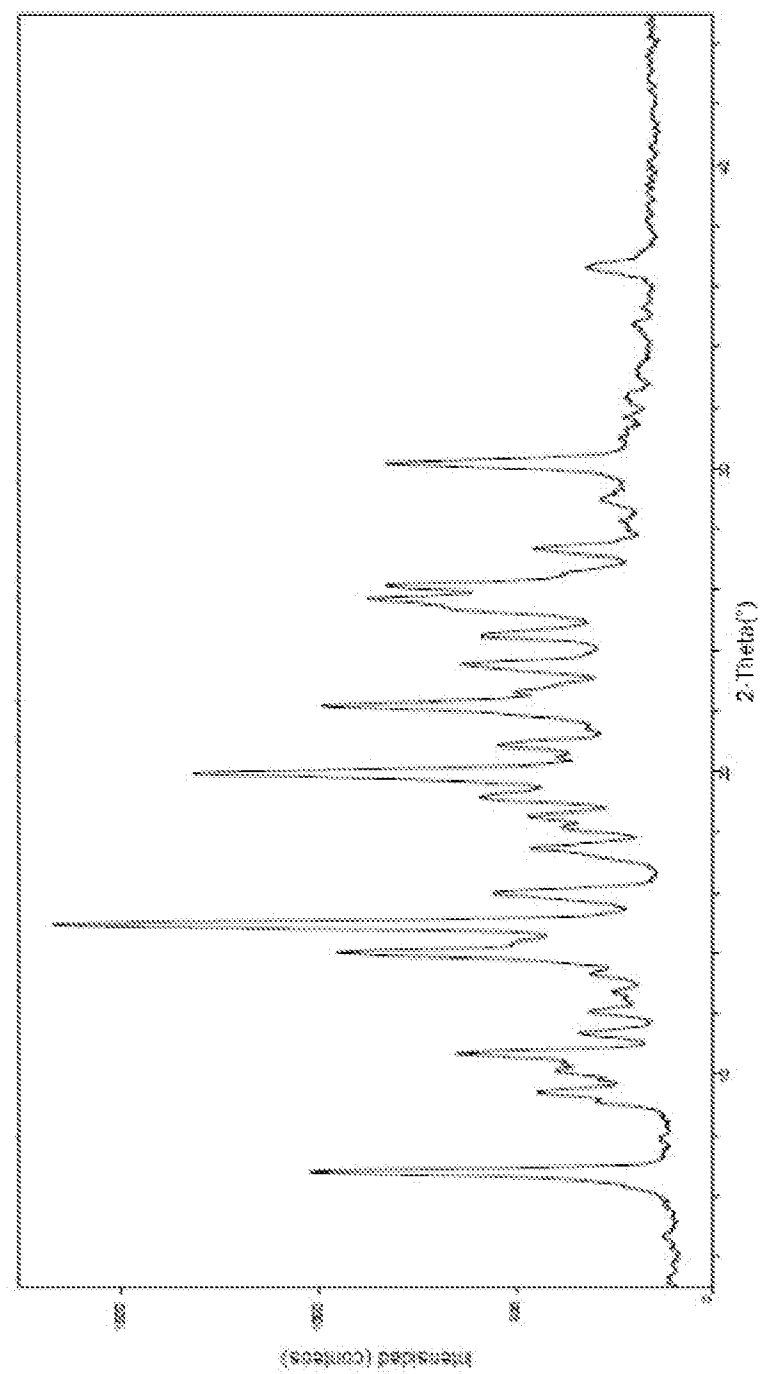


FIG. 52

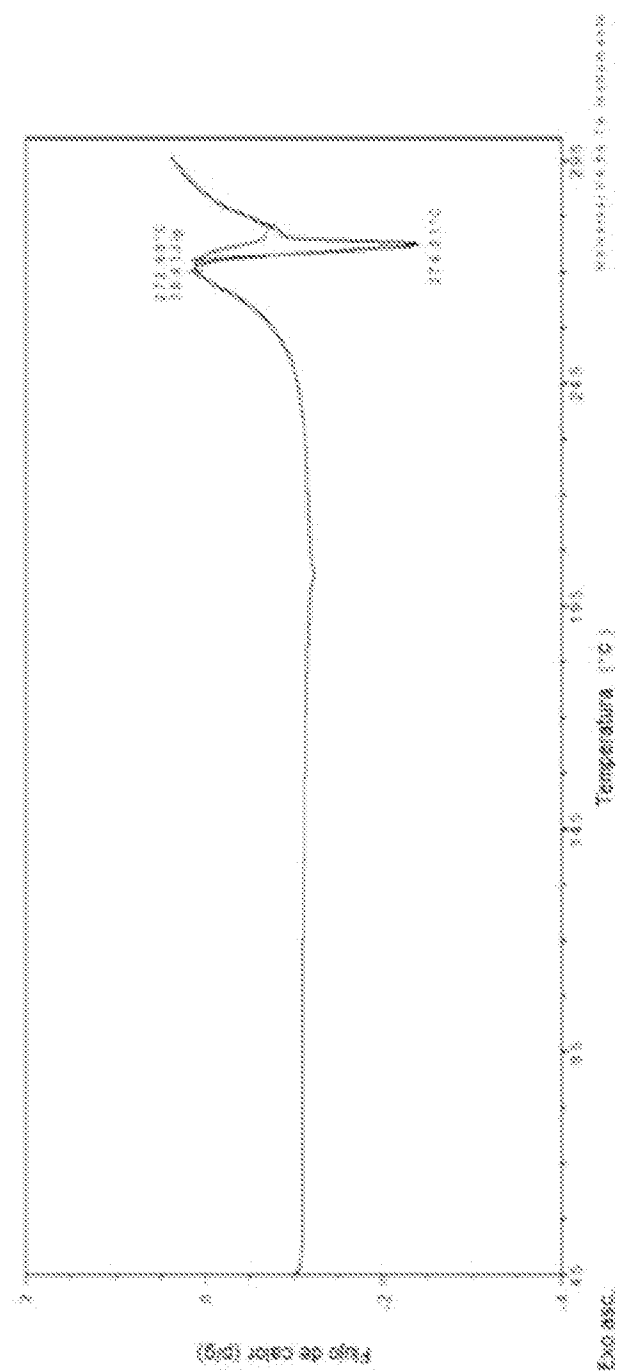


FIG. S3

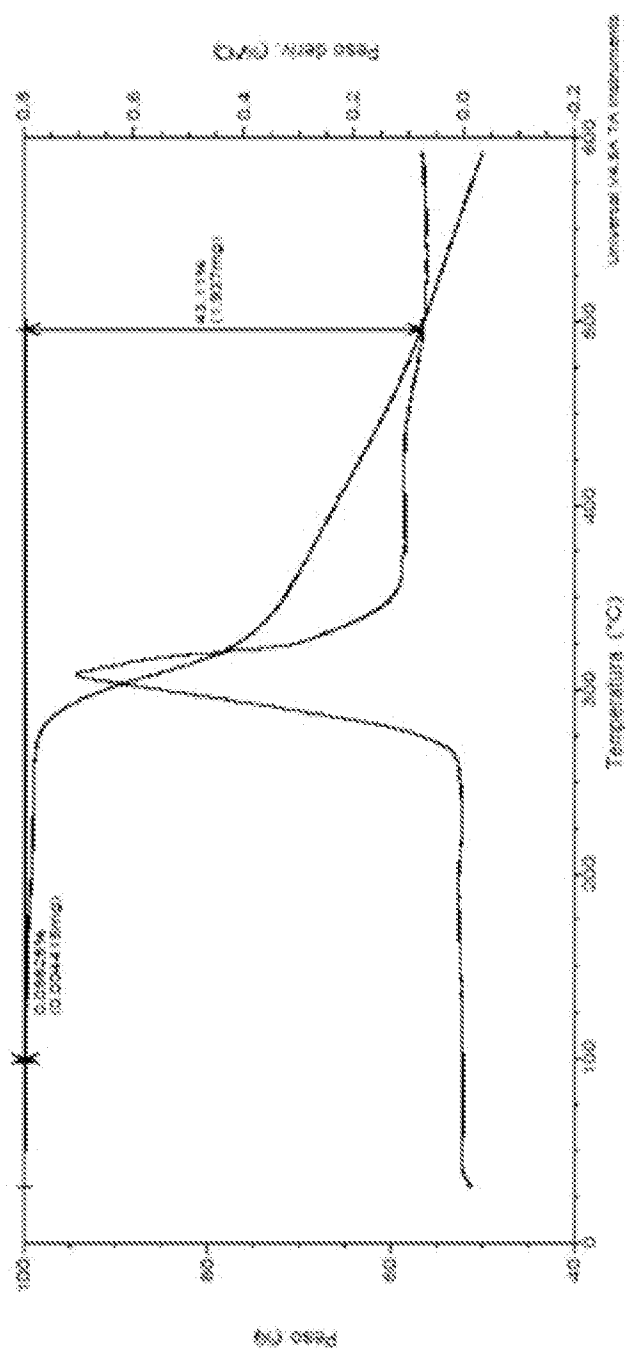


FIG. 54

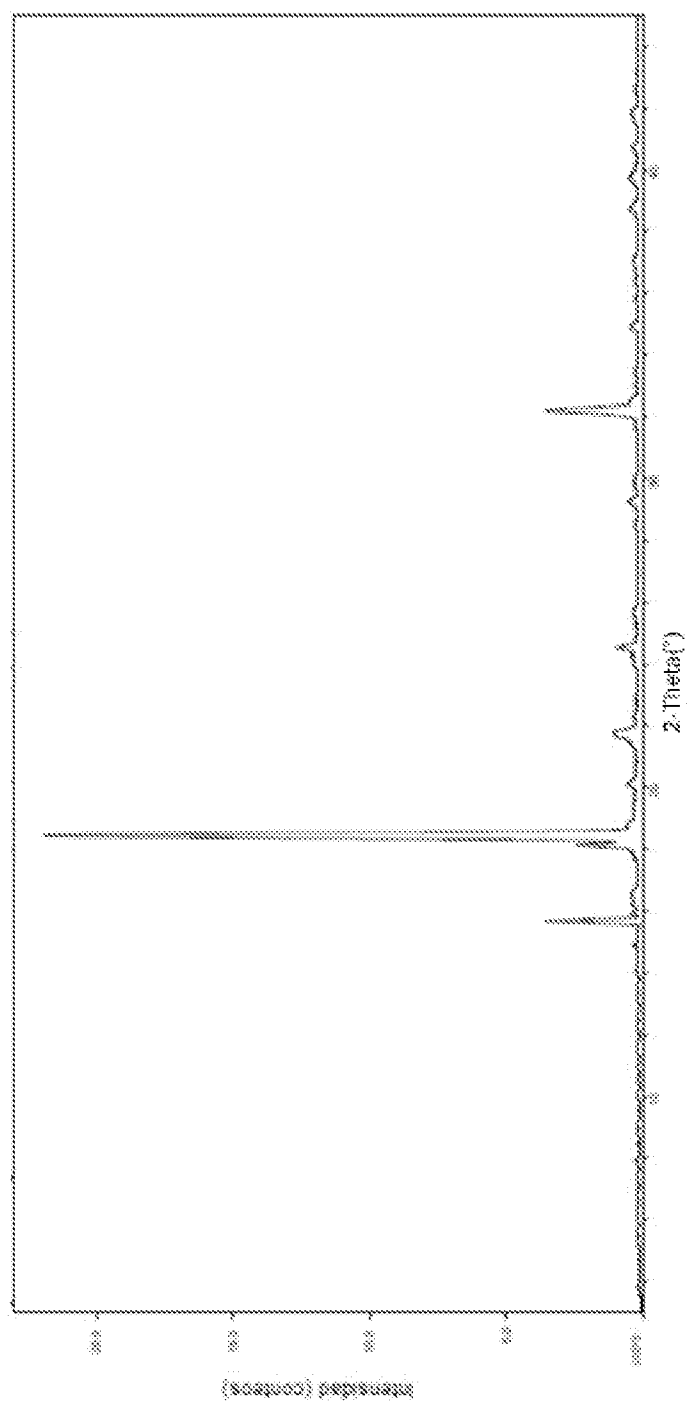


FIG. 55

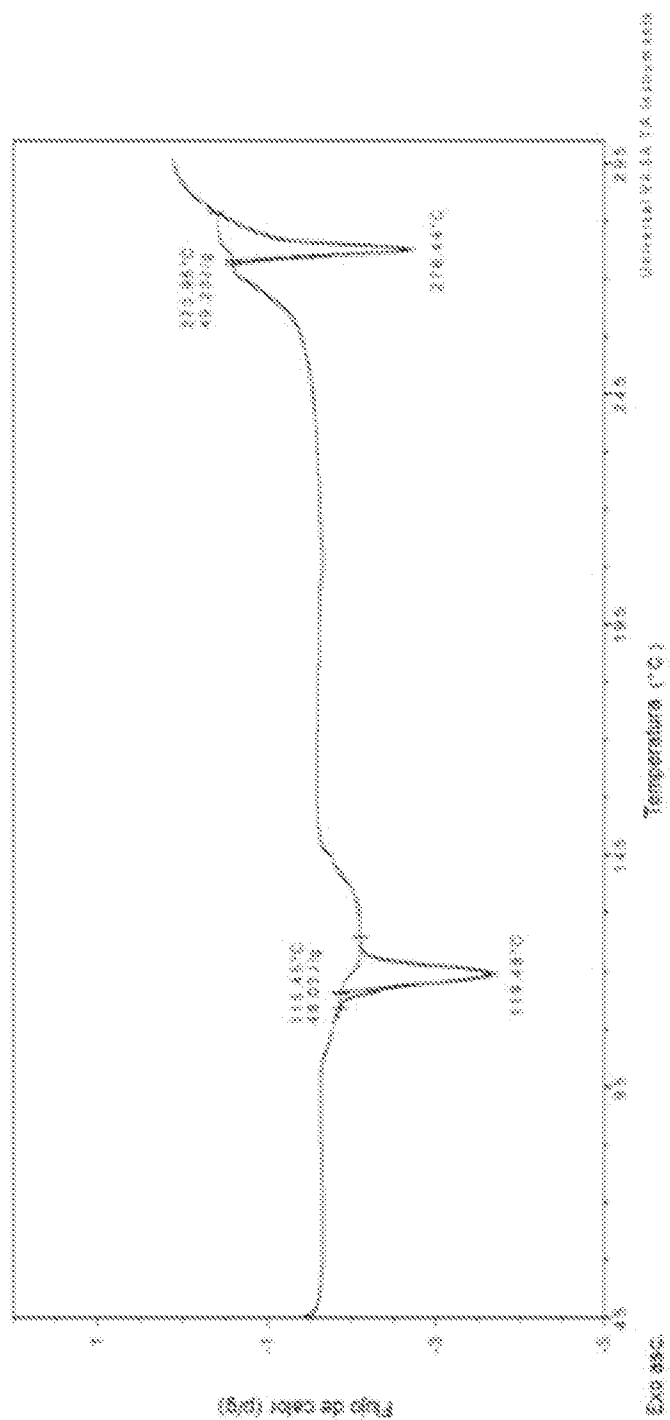


FIG. 56

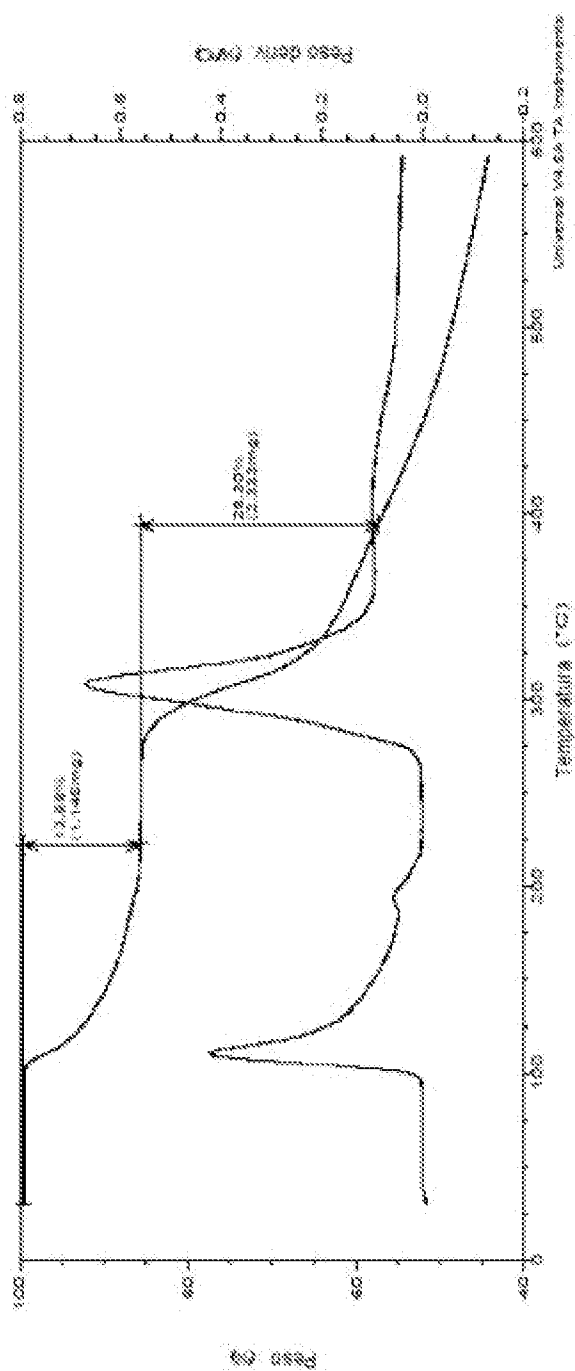


FIG. S7

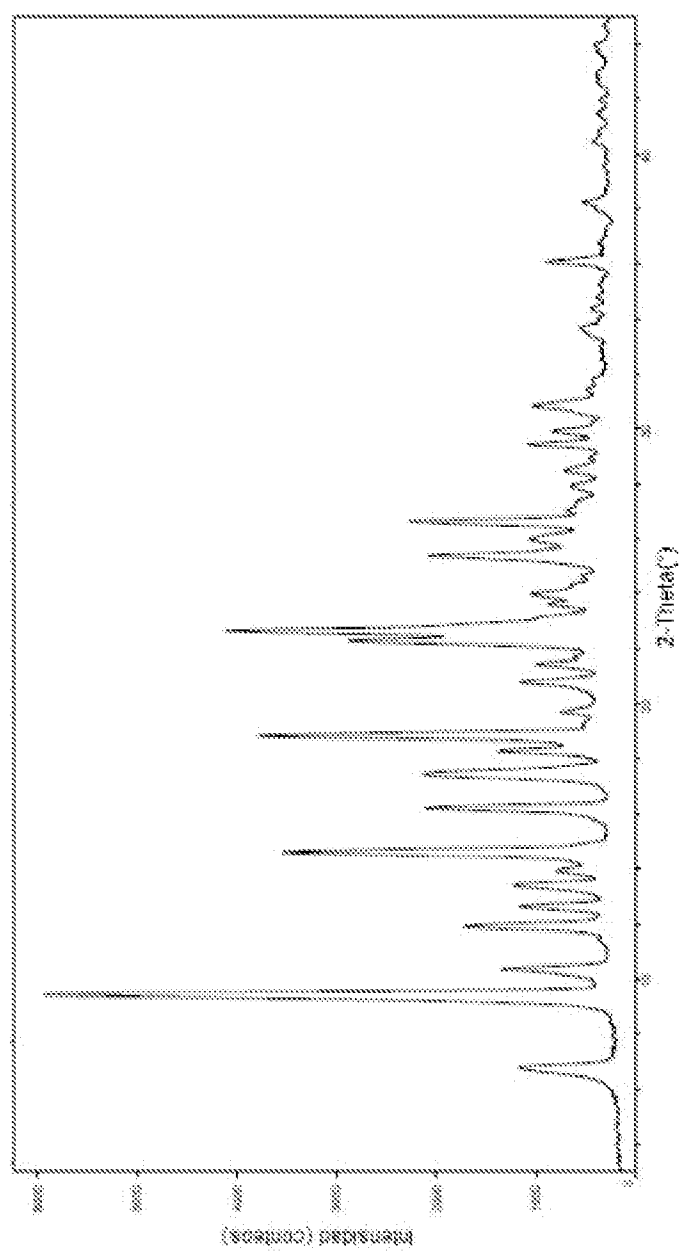


FIG. 58

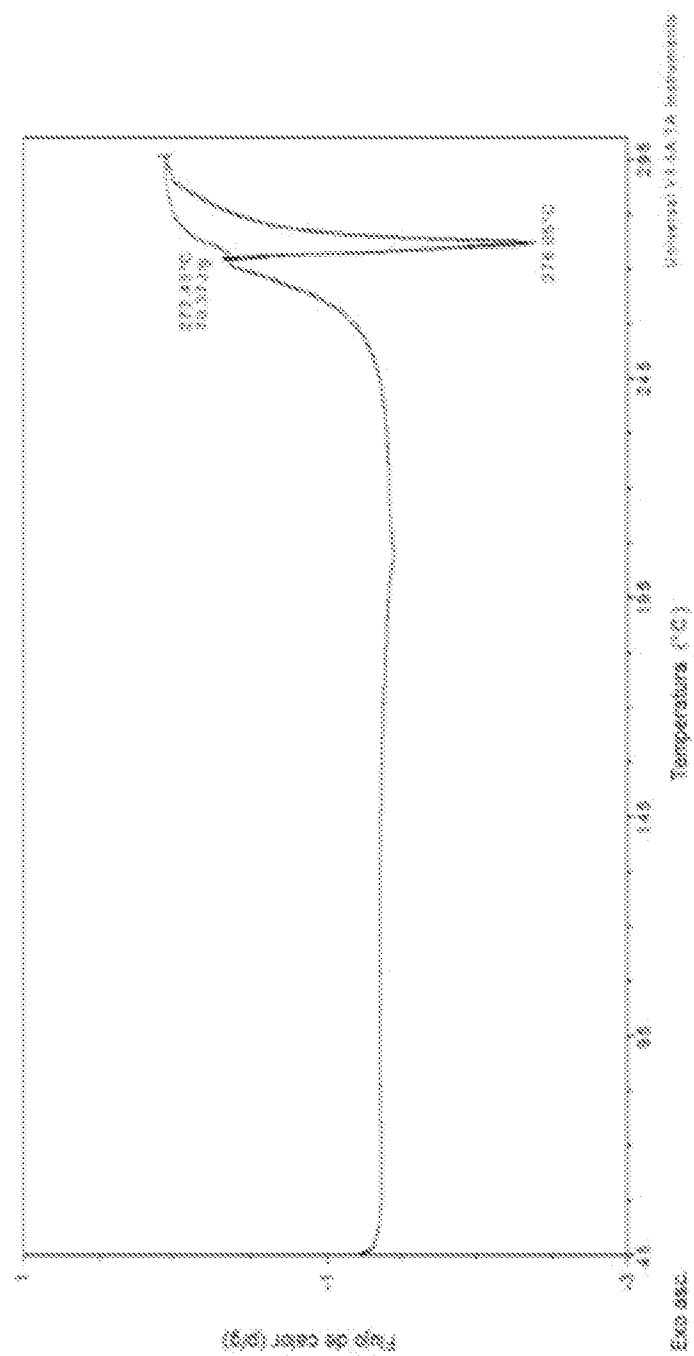


FIG. 99

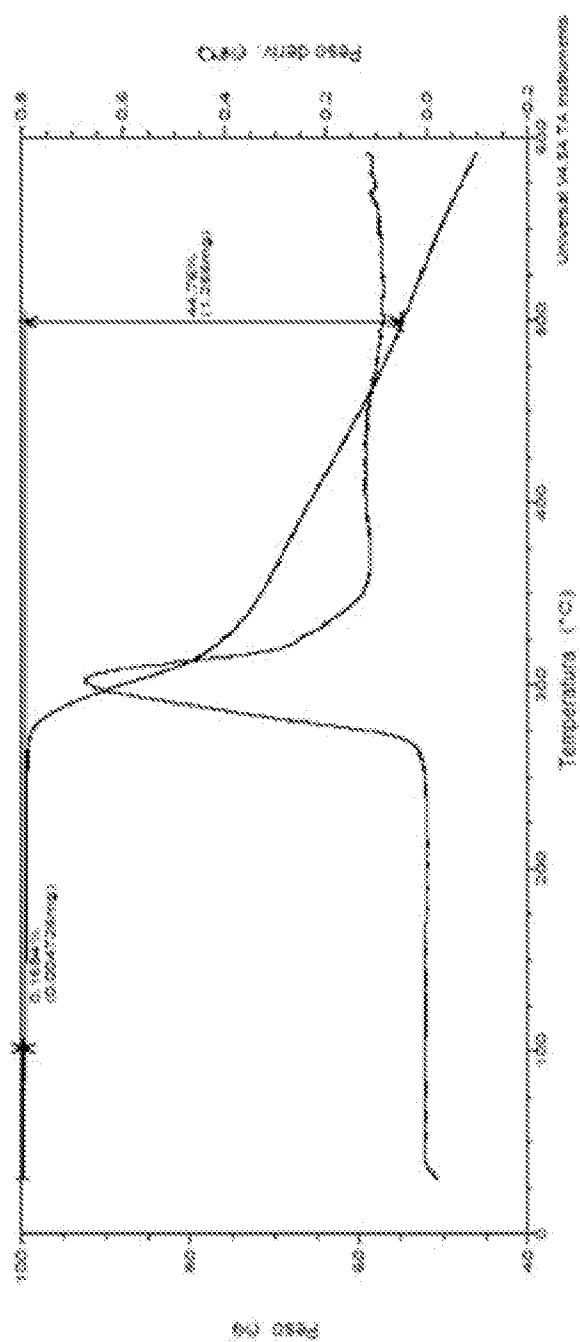


FIG. 60

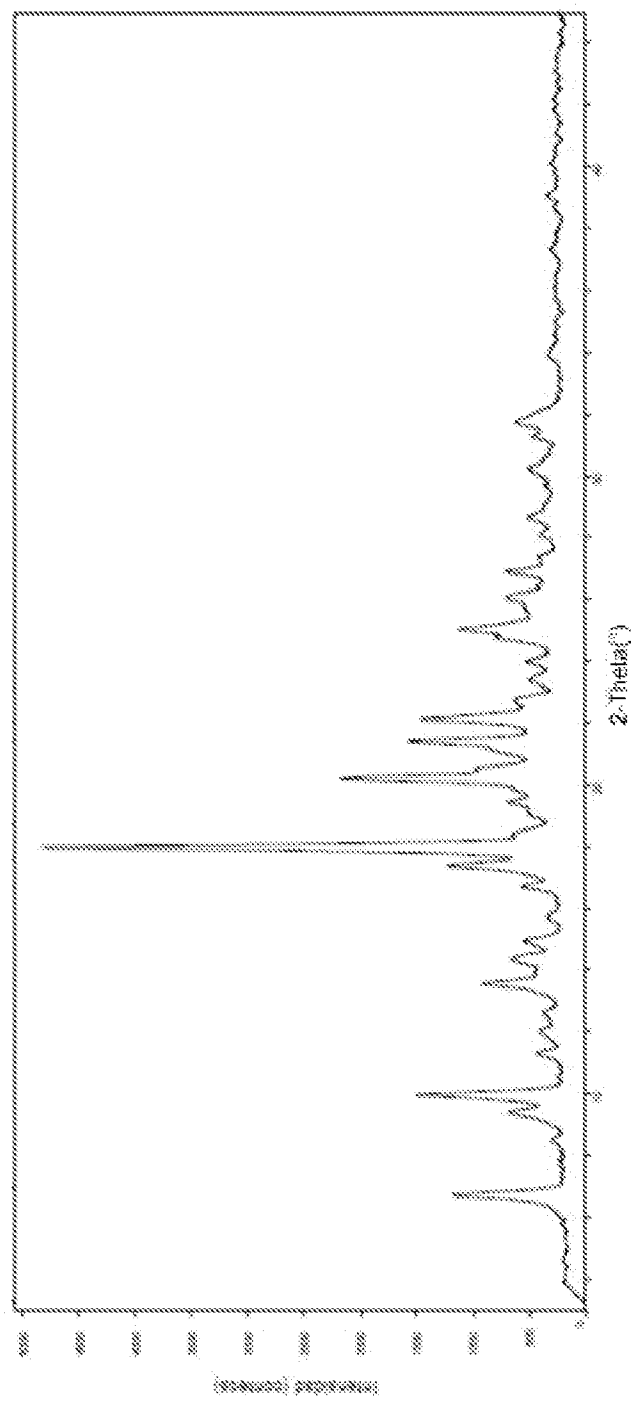


FIG. 61

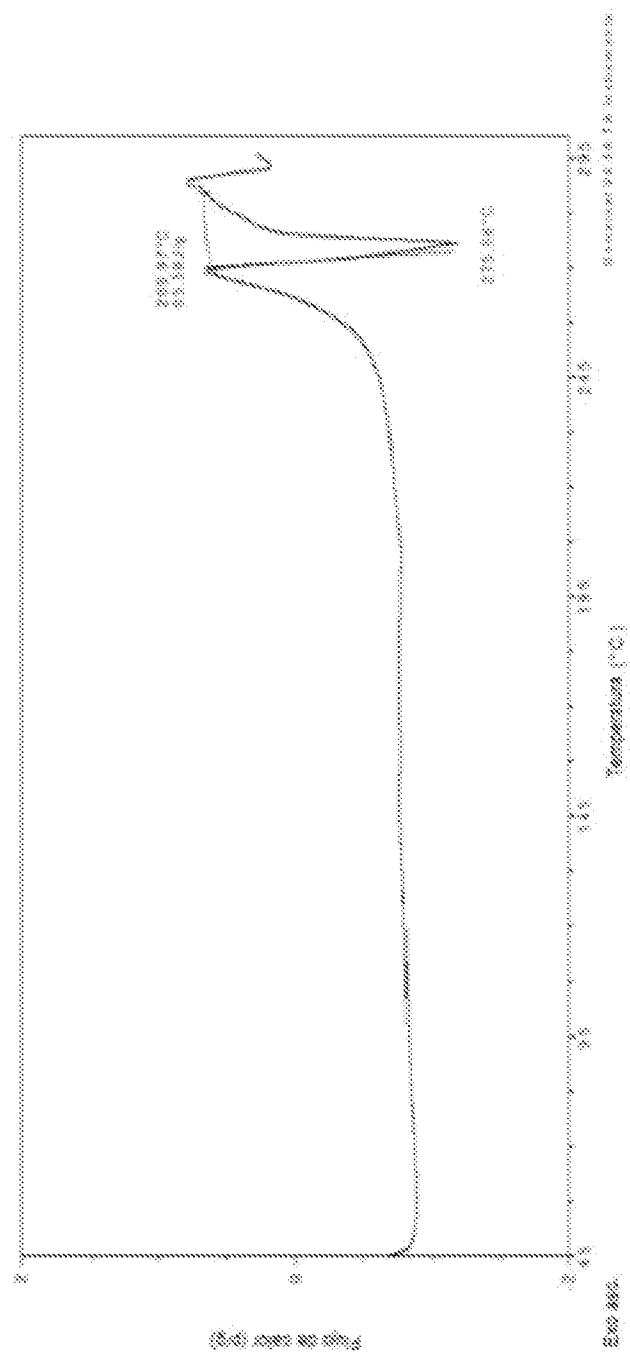


FIG. 62

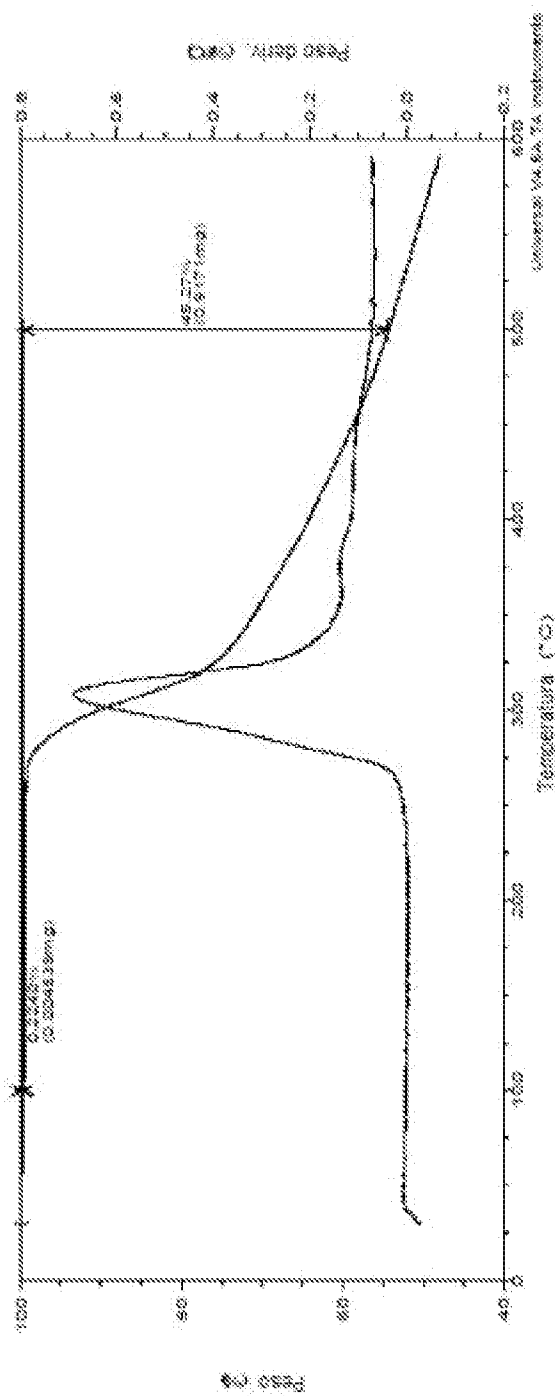


FIG. 63

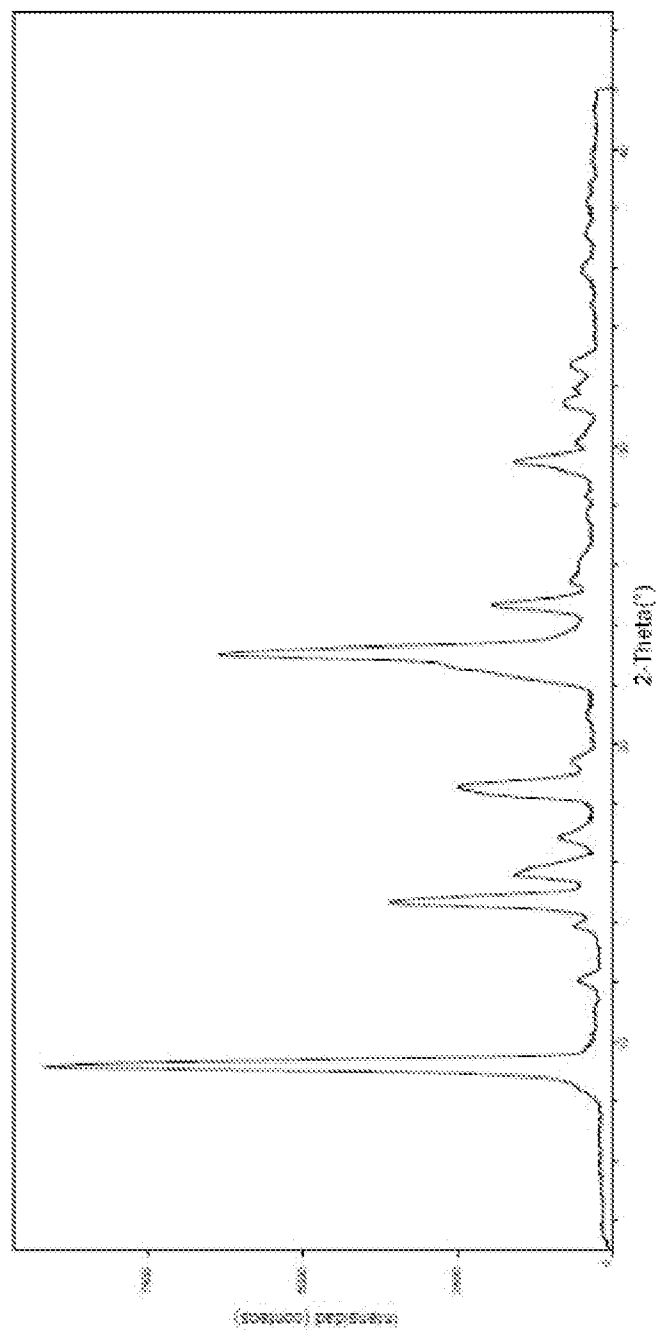


FIG. 65

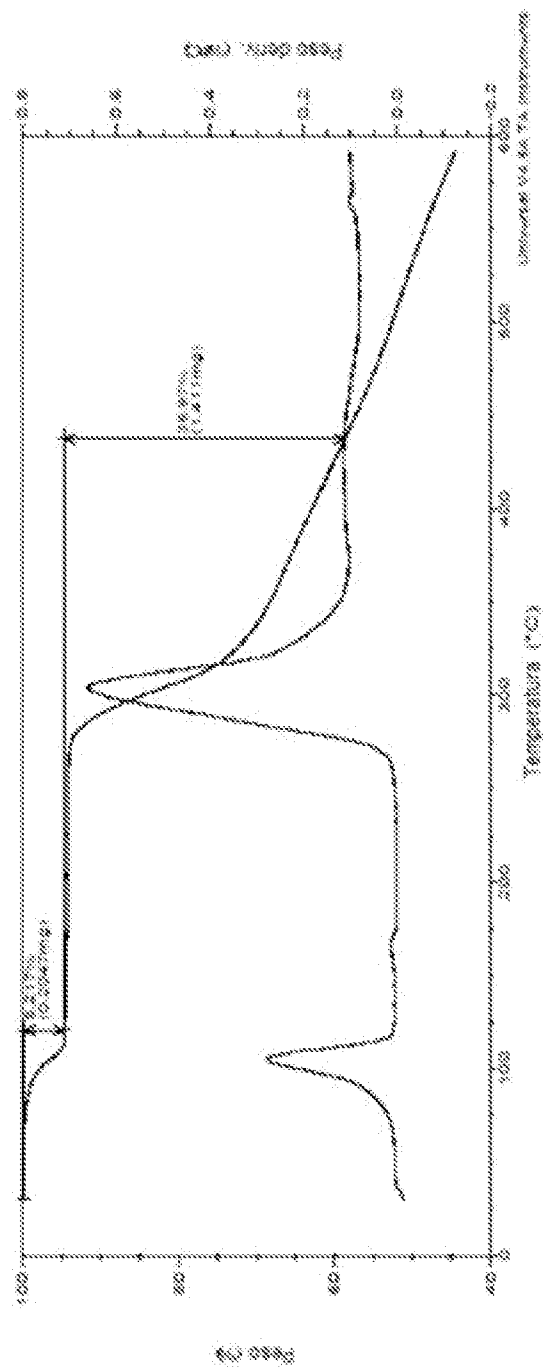


FIG. 66

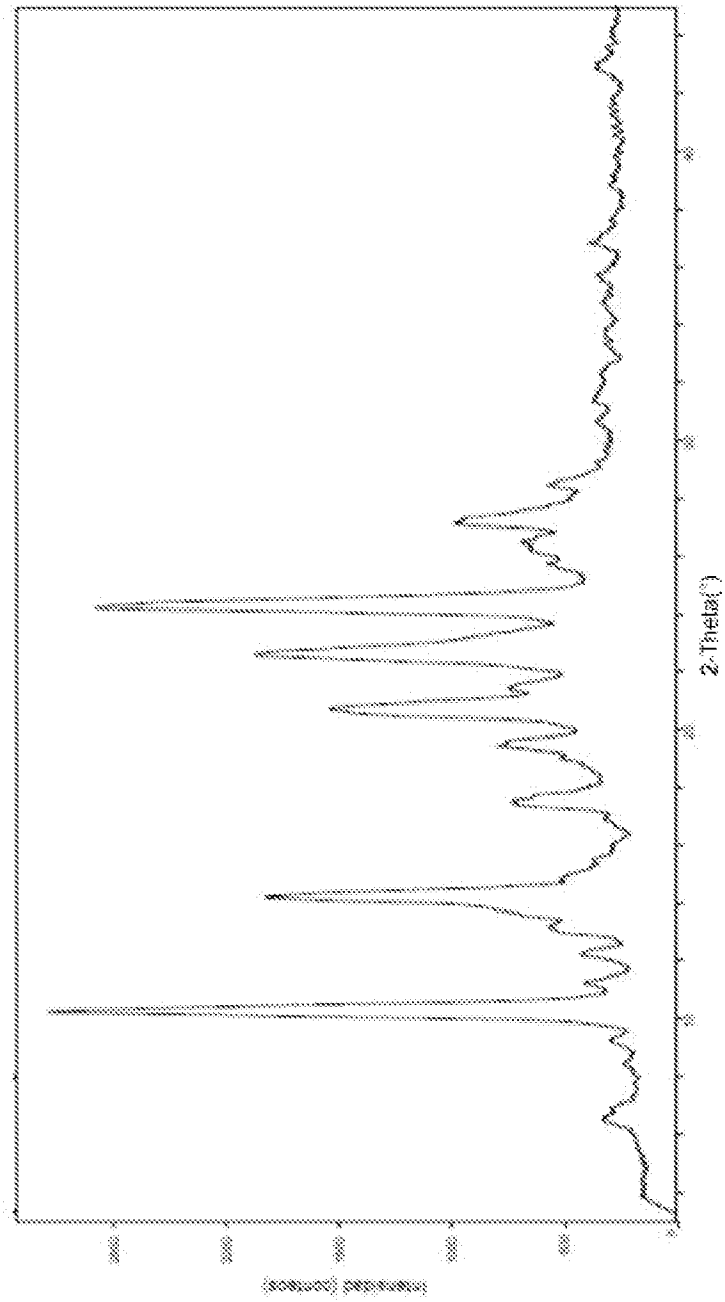


FIG. 67

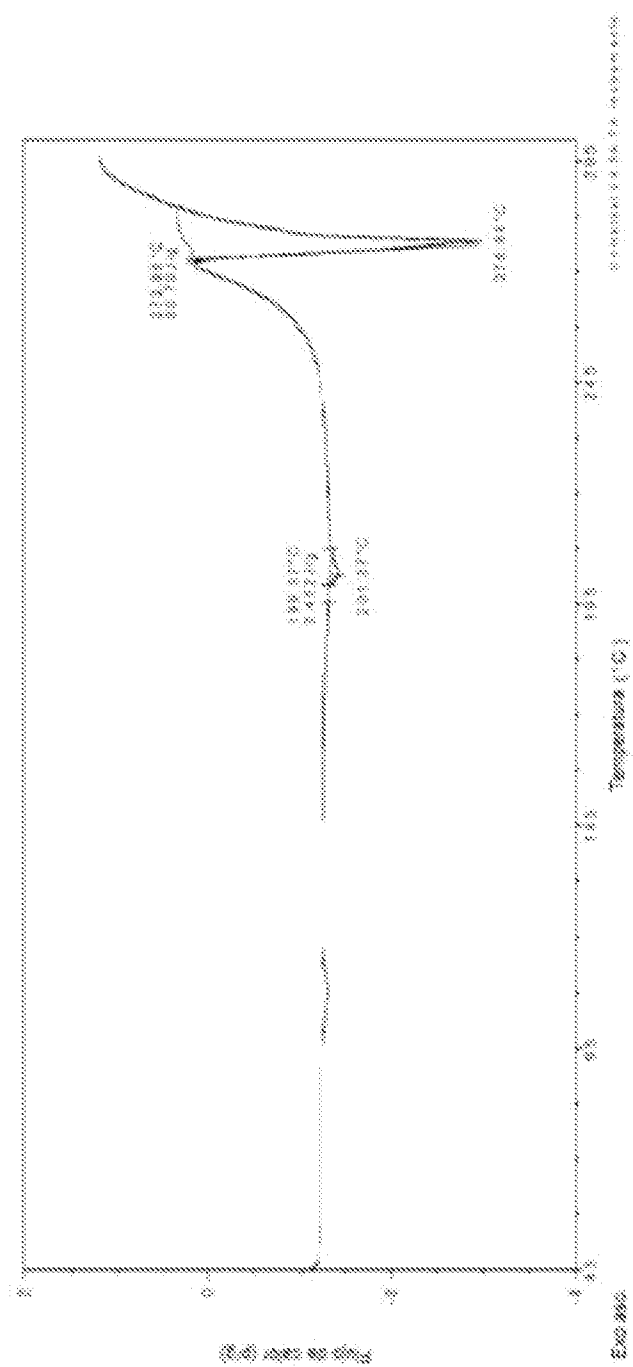


FIG. 68

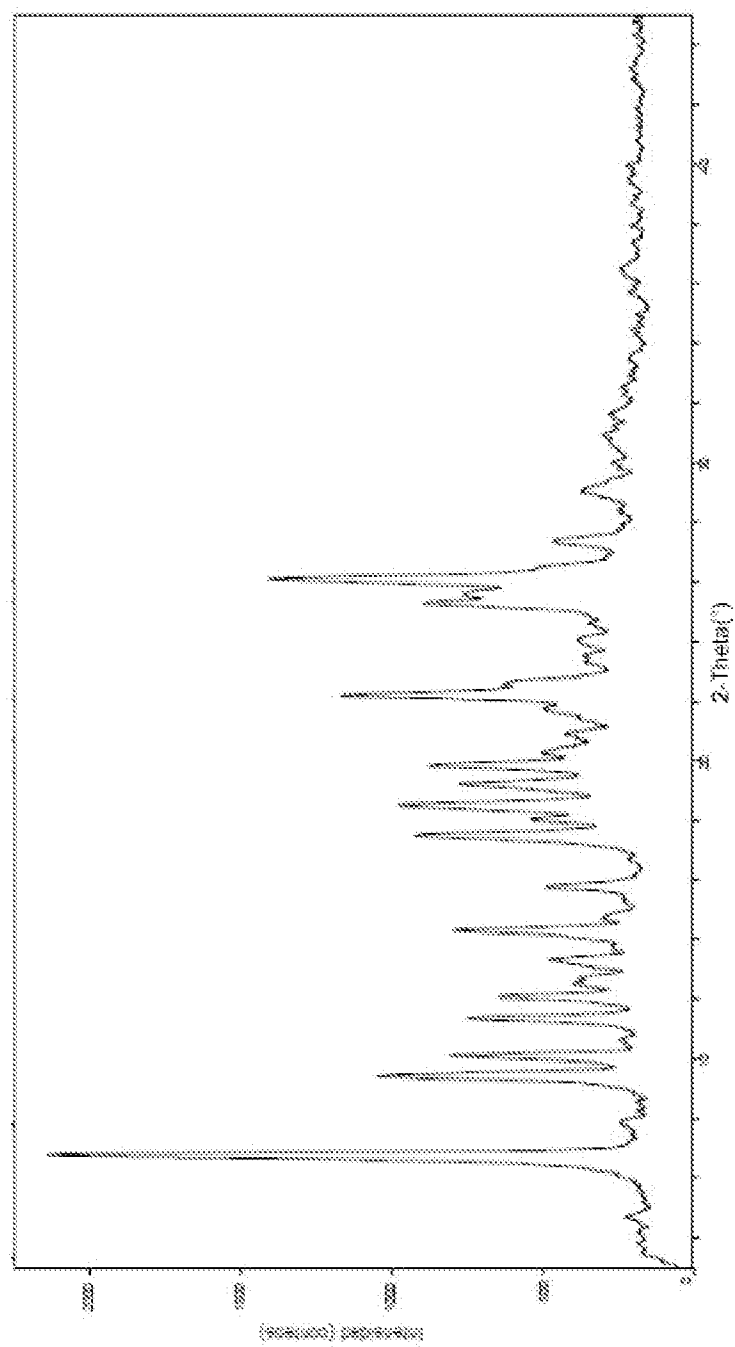
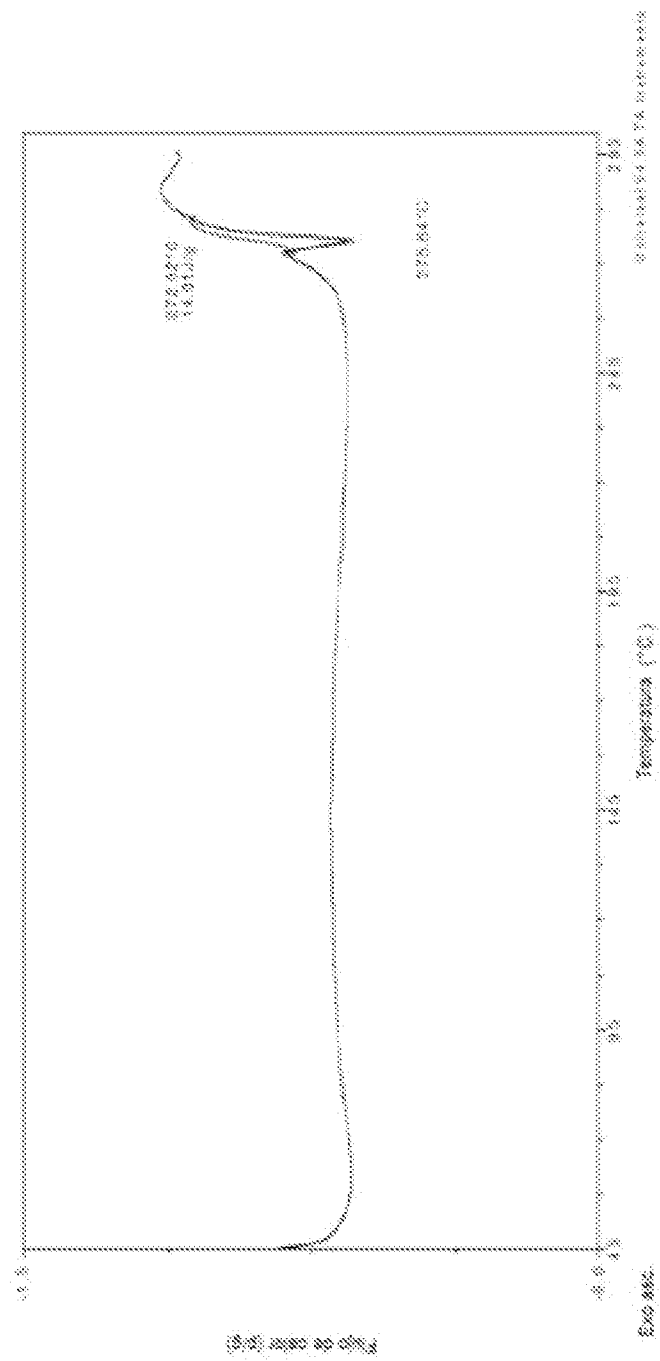


FIG. 69



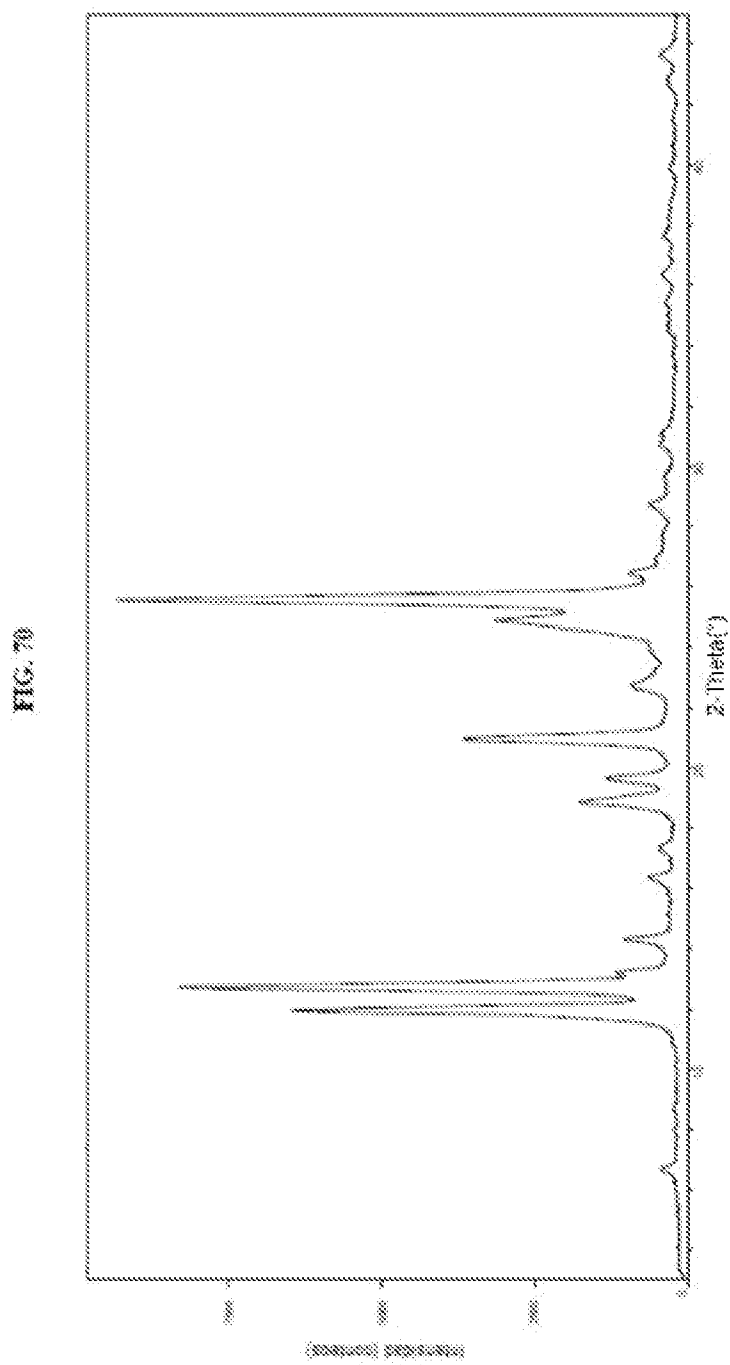


FIG. 71

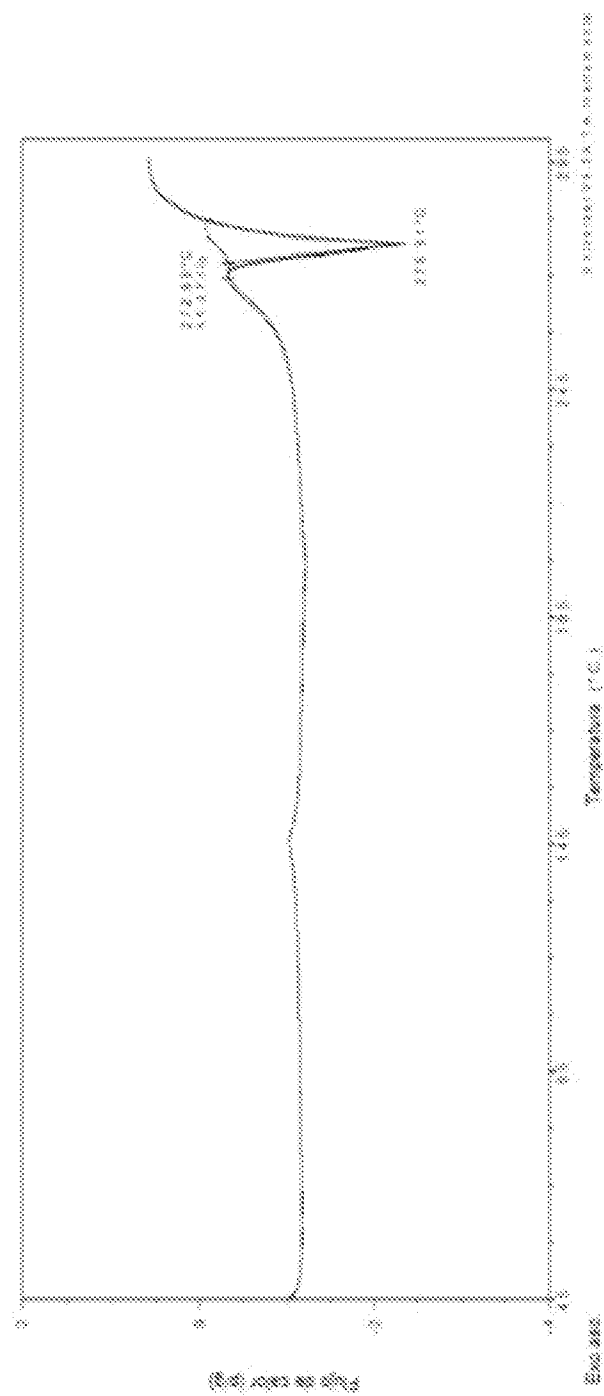


FIG. 72

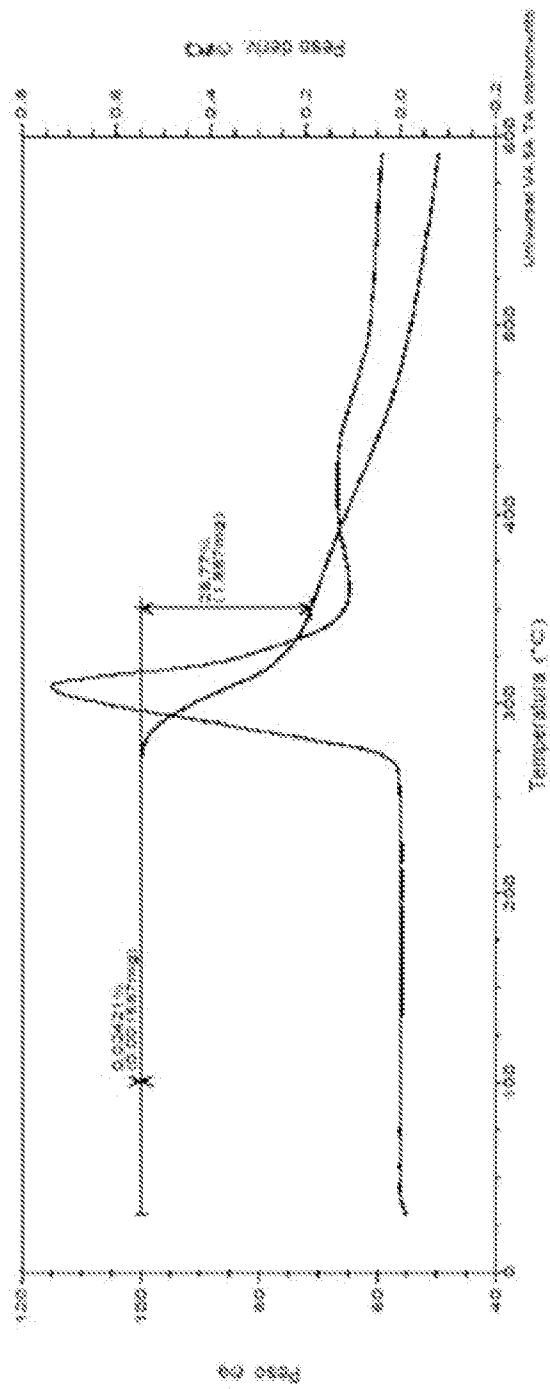


FIG. 73

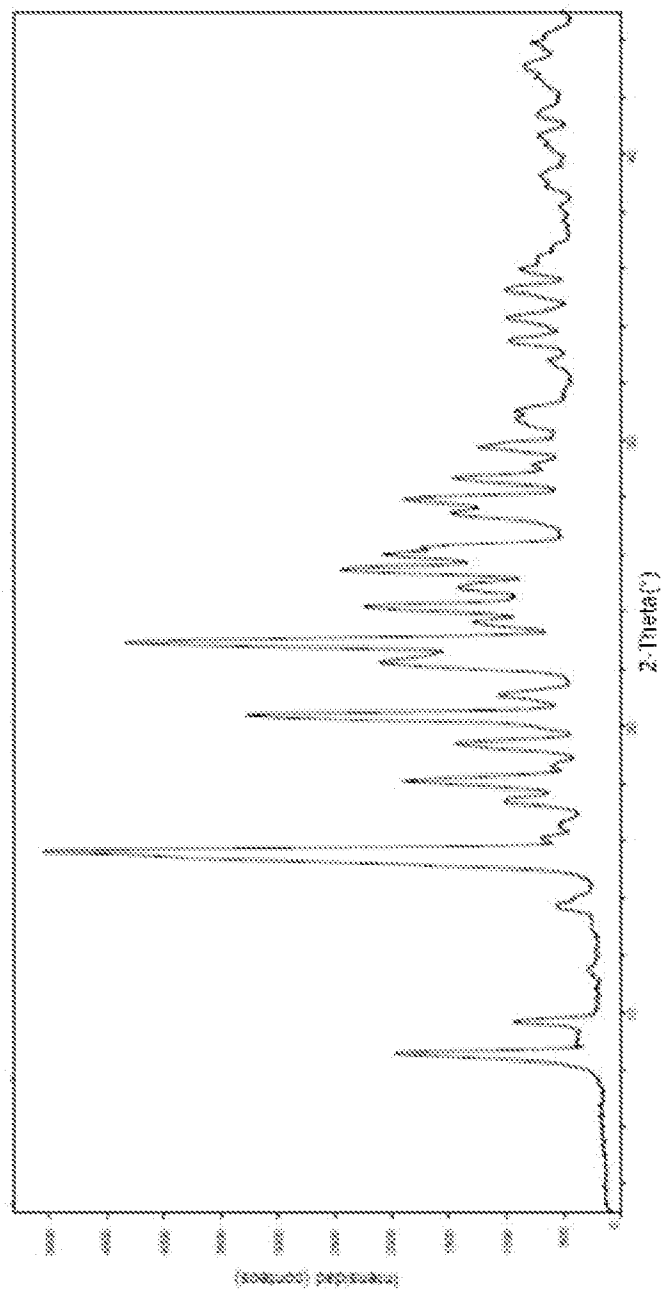


FIG. 74

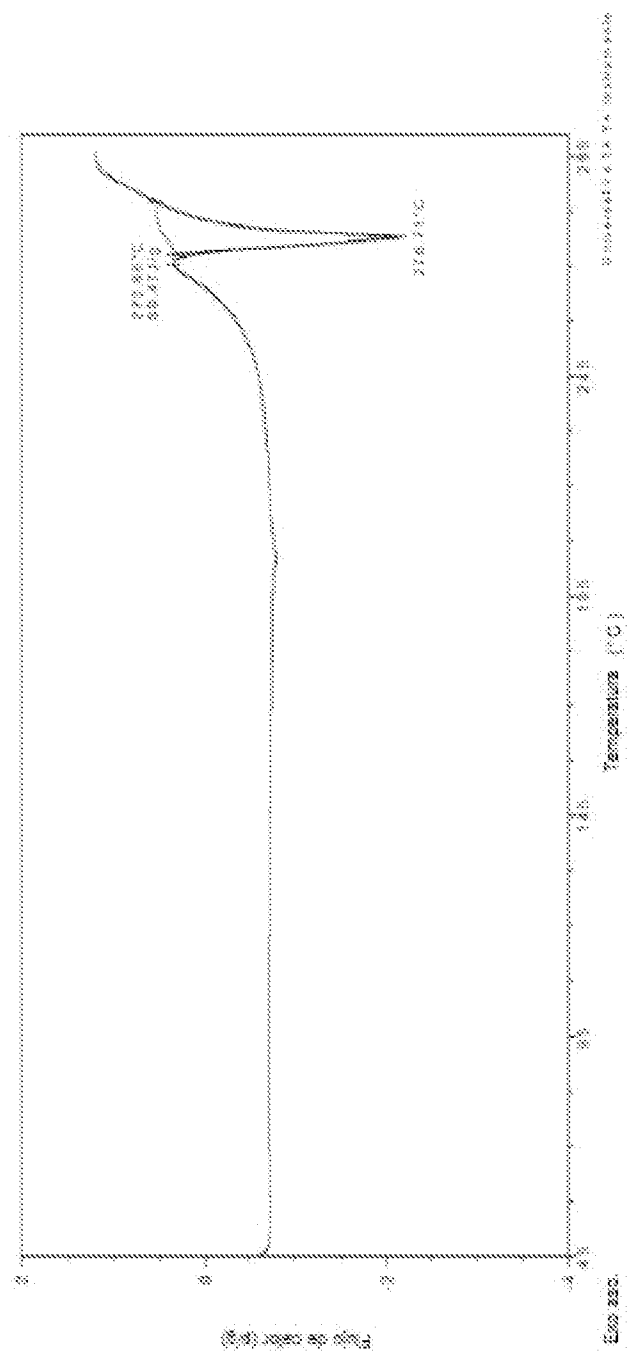


FIG. 75

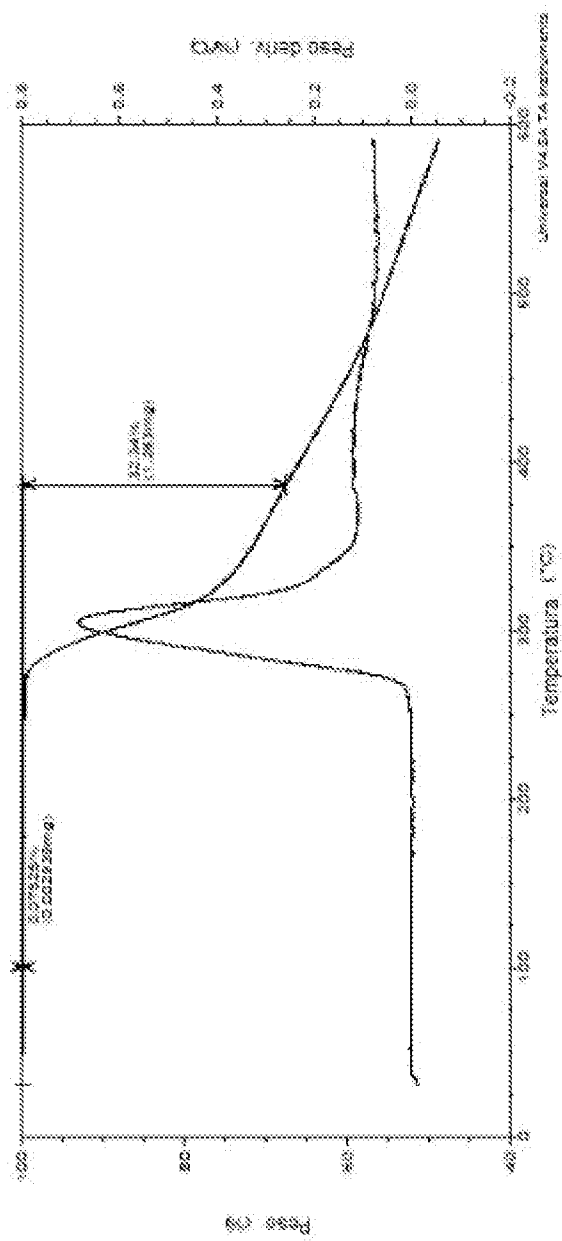


FIG. 76

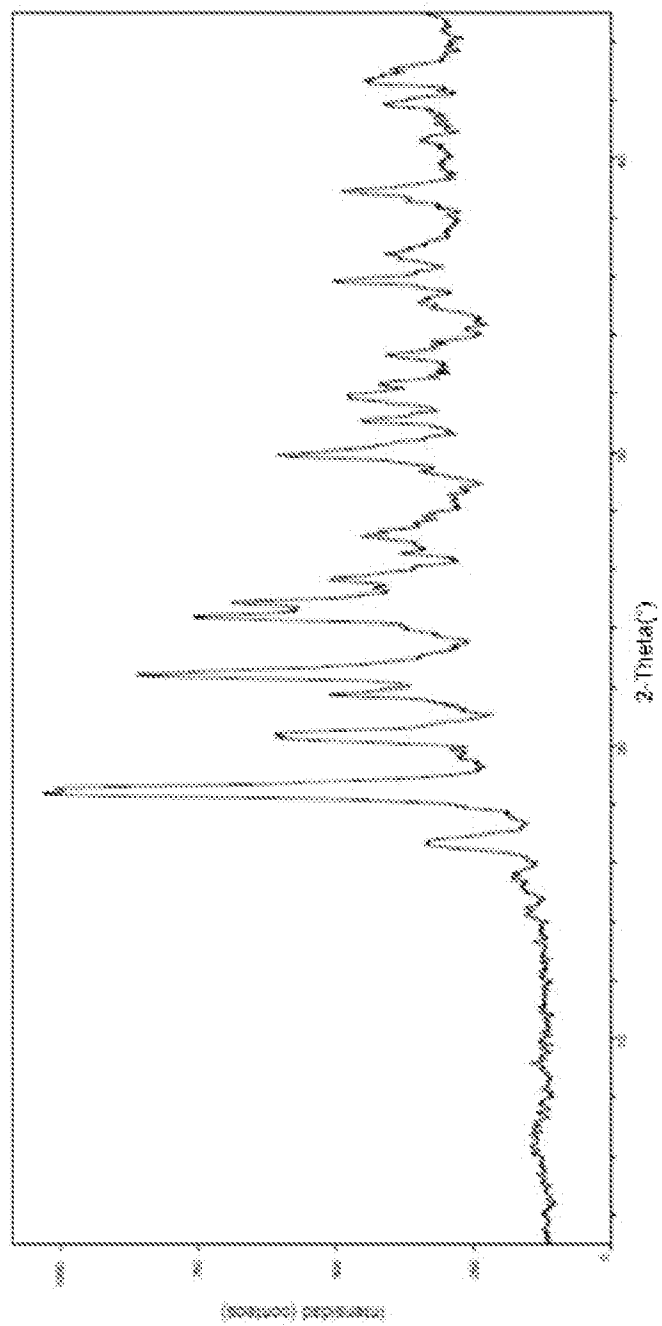


FIG. 77

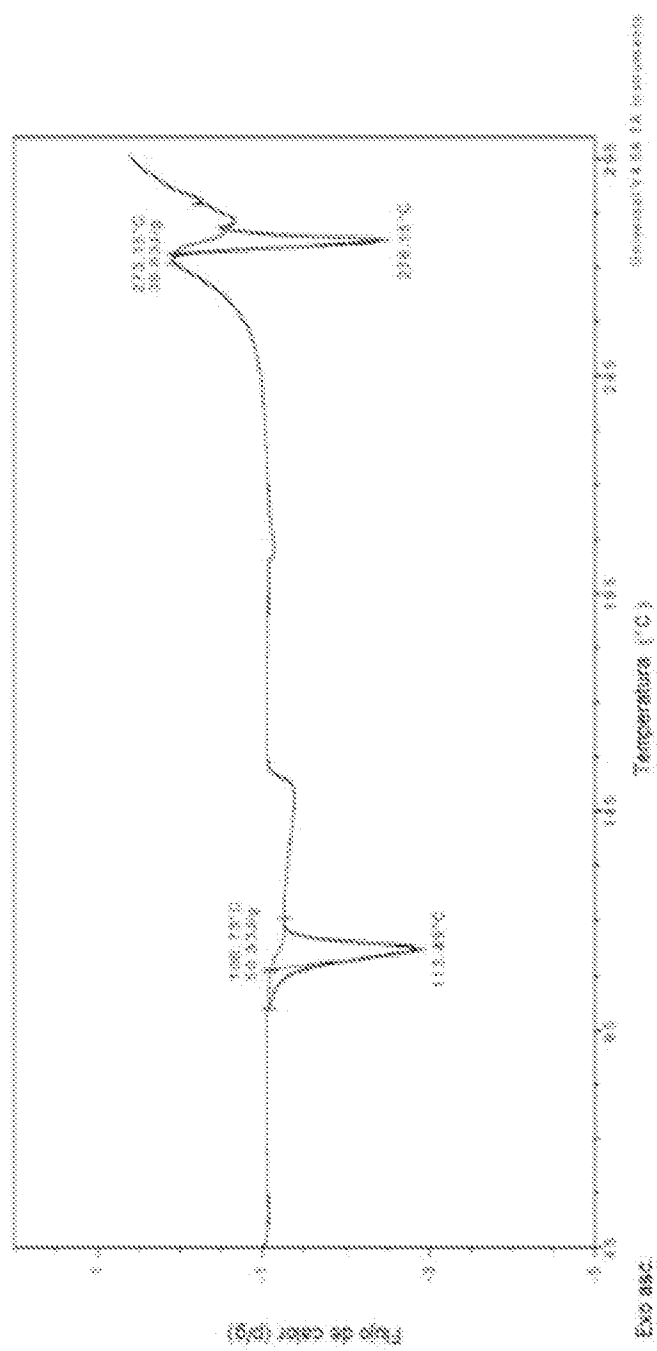


FIG. 78

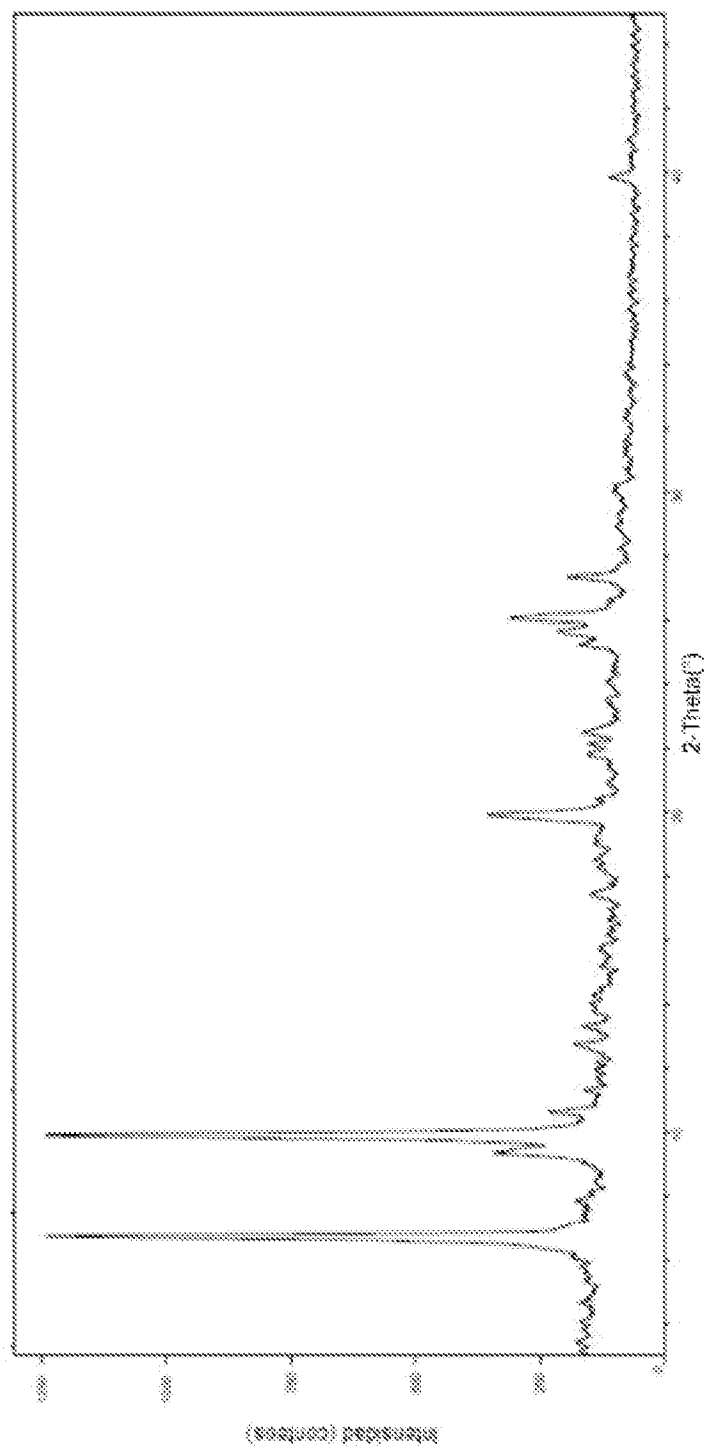


FIG. 79

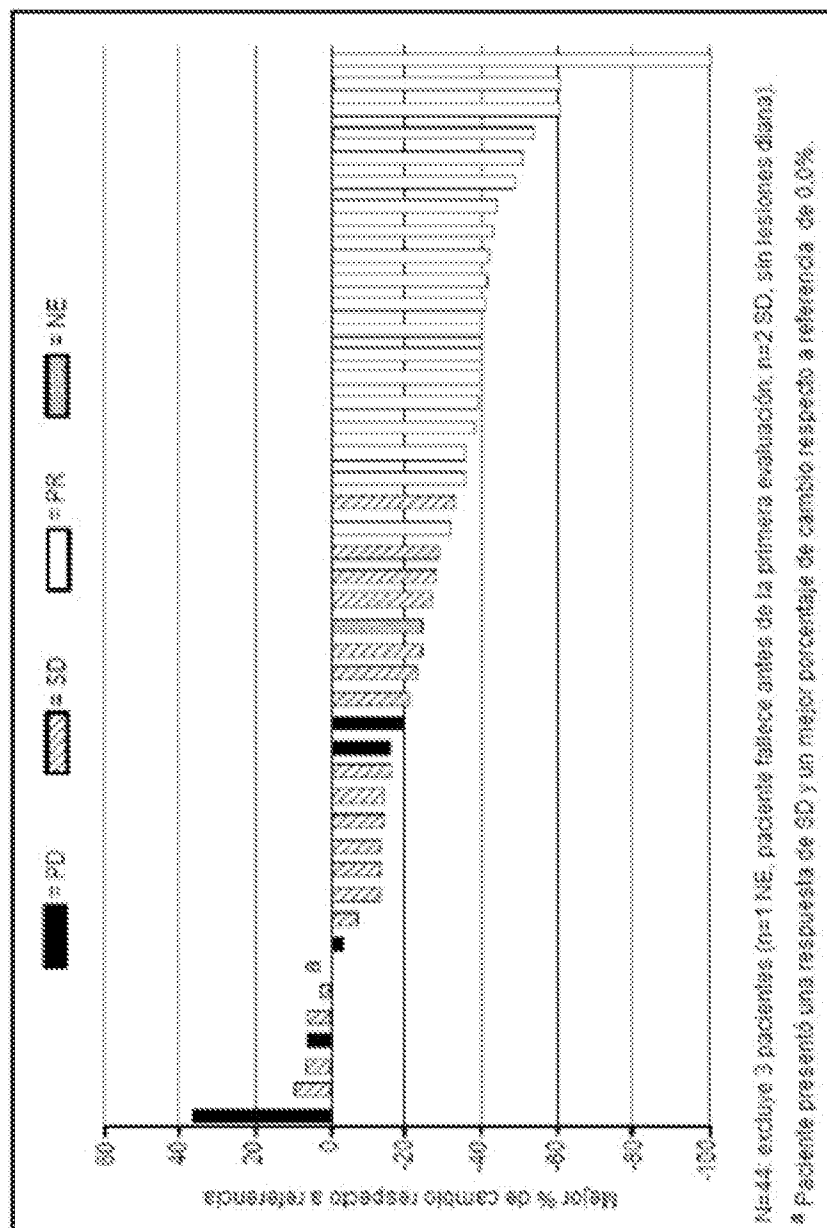


FIG. 80

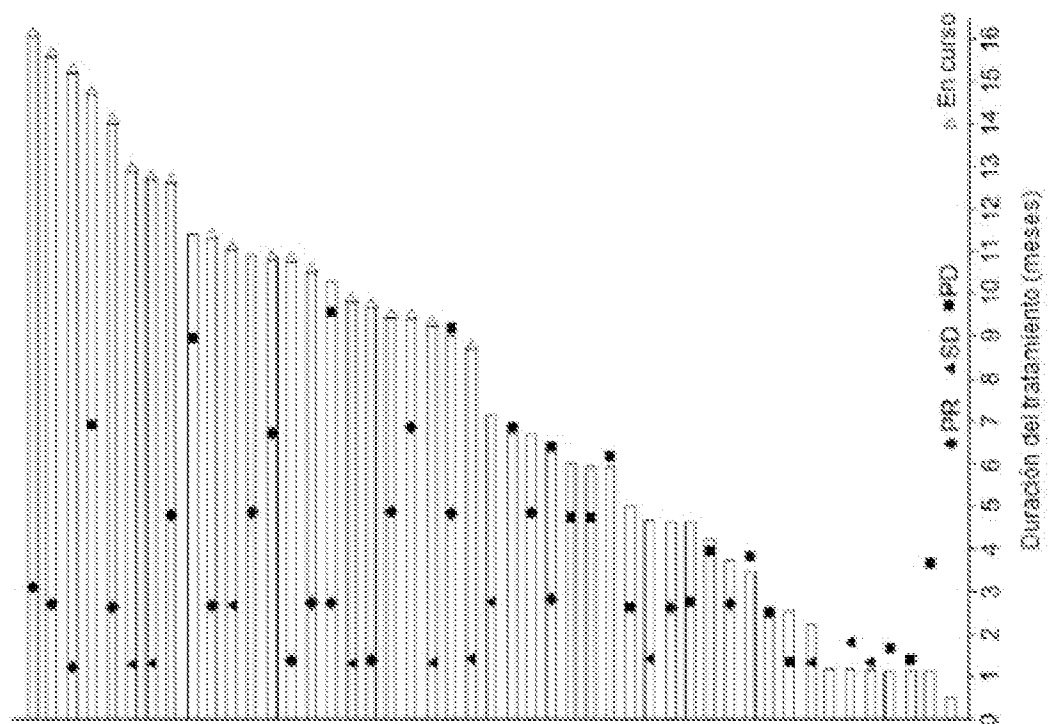
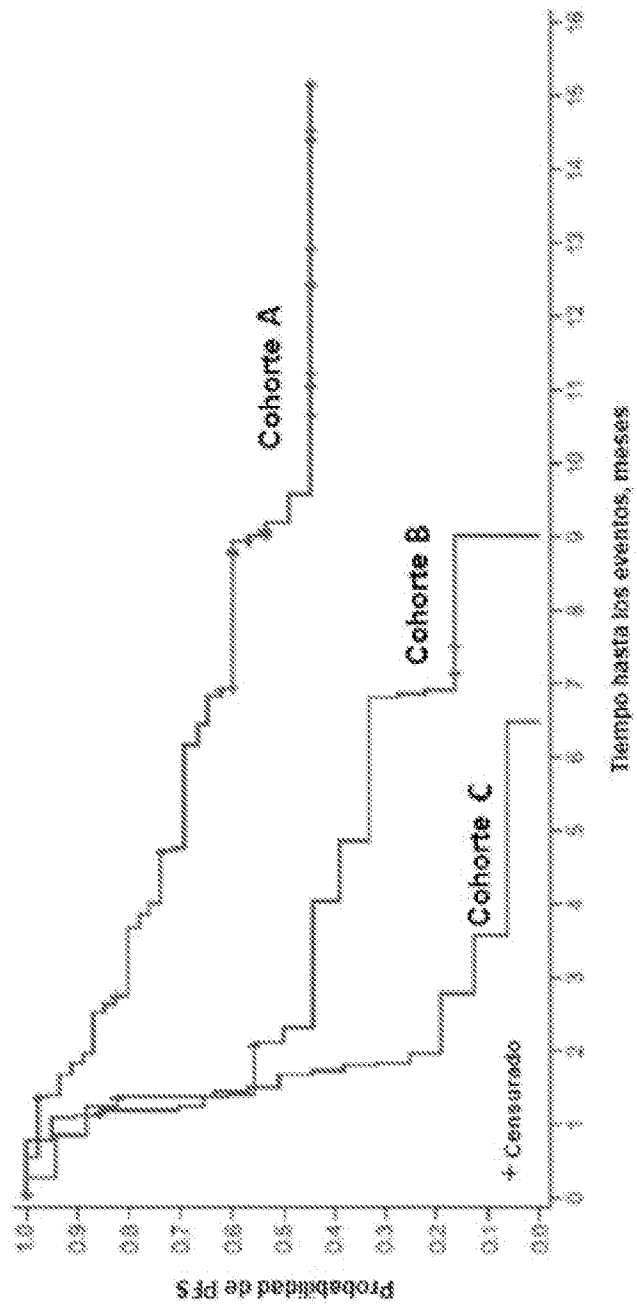


FIG. 81



REC- 43

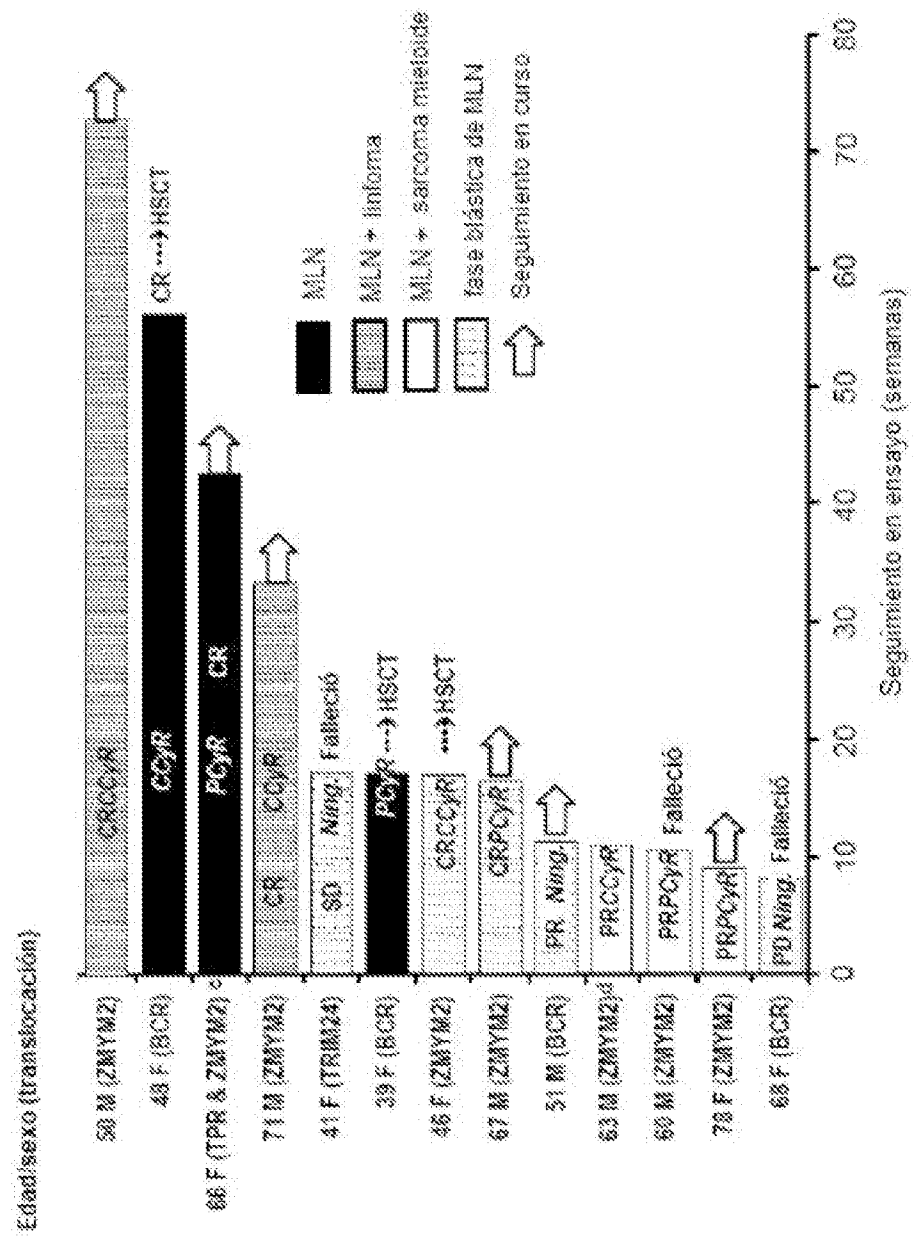


FIG. 83

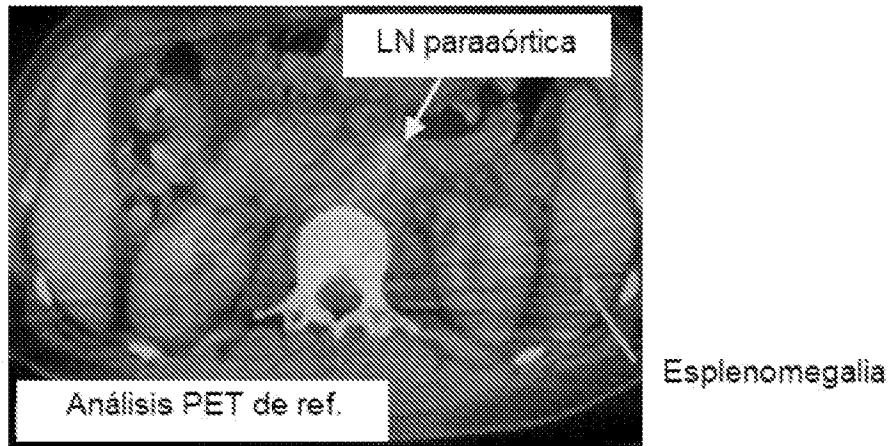


FIG. 84

