

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 904 458**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2018 PCT/US2018/052925**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019 WO19067594**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2018 E 18783341 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3687996**

(54) Título: **Sales de derivados de pirrolotriazina útiles como inhibidores de TAM**

(30) Prioridad:

27.09.2017 US 201762564070 P
03.08.2018 US 201862714196 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

JIA, ZHONGJIANG;
WU, YONGZHONG;
PAN, YONGCHUN;
ZHOU, JIACHENG y
LI, QUN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 904 458 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

Sales de derivados de pirrolotriazina útiles como inhibidores de TAM

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta divulgación proporciona formas de sal de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y N-(4-(Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, que son útiles como inhibidores de TAM quinasas, así como procesos y productos intermedios relacionados con las mismas.

ANTECEDENTES

15 Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son proteínas de la superficie celular que transmiten señales desde el entorno extracelular al citoplasma y al núcleo de la célula para regular eventos celulares como la supervivencia, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la adhesión y la migración.

20 La subfamilia TAM consiste de tres RTK que incluyen Tyro3, AXL y Mer (Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Las TAM quinasas se caracterizan por un dominio de unión a ligando extracelular que consiste de dos dominios similares a inmunoglobulina y dos dominios de fibronectina tipo III. Se han identificado dos ligandos, el específico de detención del crecimiento 6 (GAS6) y la proteína S (PROS1), para las quinasas TAM. GAS6 puede unirse y activar las tres TAM quinasas, mientras que PROS1 es un ligando para Mer y Tyro3 (Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785).

25 AXL (también conocido como UFO, ARK, JTK11 y TYRO7) se identificó originalmente como un gen transformador del ADN de pacientes con leucemia mielógena crónica (O'Bryan et al., 1991, *Mol Cell Biol* 11, 5016-5031; Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). GAS6 se une a AXL e induce la autofosforilación y activación subsiguientes de la tirosina quinasa AXL. AXL activa varias vías de señalización descendentes, incluyendo PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, *Molecular Cancer Therapeutics* 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83).

30 MER (también conocido como MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK y TYRO12) se identificó originalmente como una fosfoproteína de una biblioteca de expresión linfoblástica (Graham et al., 1995, *Oncogene* 10, 2349-2359; Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Tanto GAS6 como PROS1 pueden unirse a Mer e inducir la fosforilación y activación de Mer quinasa (Lew et al., 2014). Al igual que AXL, la activación de MER también transmite vías de señalización descendentes que incluyen PI3K-Akt y Raf-MAPK (Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83).

35 40 TYRO3 (también conocido como DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) se identificó originalmente mediante un estudio de clonación basado en PCR (Lai et al., *Neuron* 6, 691-70, 1991; Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Ambos ligandos, GAS6 y PROS1, pueden unirse y activar TYRO3. Aunque las vías de señalización descendentes la activación de TYRO3 son las menos estudiadas entre las TAM RTK, parece que están implicadas tanto las vías PI3K-Akt como Raf-MAPK (Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Se encuentra que AXL, MER y TYRO3 se sobreexpresan en las células cancerosas.

45 50 Por consiguiente, hay una necesidad de compuestos y métodos de uso de los mismos para la modulación de TAM quinasas en el tratamiento del cáncer.

La WO2017/027717 divulga derivados de imidazotriazina útiles como moduladores de TAM quinasa.

SUMARIO

55 La presente solicitud proporciona sales de un compuesto de Fórmula I:

5

10

15

20

que es útil como inhibidor de TAM.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I.

25

La presente solicitud proporciona además procesos para preparar sales del compuesto de Fórmula I.

La presente solicitud proporciona sales de un compuesto de Fórmula II:

30

35

40

45

50

que es útil como inhibidor de TAM.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II.

55

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II.

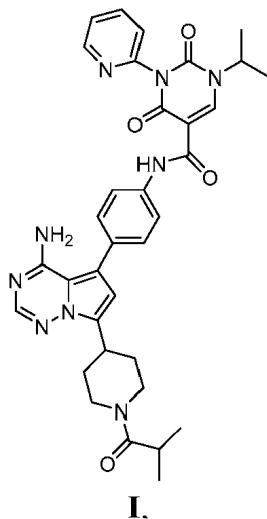
60

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además una sal de ácido metanosulfónico (es decir, sal de mesilato) del compuesto de Fórmula II.

65



La presente solicitud proporciona además una sal de ácido etanosulfónico (es decir, sal de esilato) del compuesto de Fórmula II.

5 La presente solicitud proporciona además procesos para preparar sales del compuesto de Fórmula II.

La presente solicitud proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de las sales de los compuestos de Fórmulas I y II.

10 La presente solicitud también proporciona métodos para inhibir TAM quinasas, en donde los métodos comprenden poner en contacto la TAM quinasa con cualquiera de las sales de los compuestos de Fórmulas I y II.

15 La presente solicitud también proporciona métodos para inhibir la AXL y MER quinasa, en donde los métodos comprenden poner en contacto la AXL o MER quinasa con cualquiera de las sales de los compuestos de Fórmulas I y II.

15 La presente solicitud también proporciona métodos para tratar el cáncer en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las sales de los compuestos de Fórmulas I y II.

20 DESCRIPCION DE DIBUJOS

La FIG. 1 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I.

La FIG. 2 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma I.

La FIG. 3 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I.

25 La FIG. 4 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido fosfórico del Compuesto II.

La FIG. 5 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido fosfórico del Compuesto II.

La FIG. 6 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido fosfórico del Compuesto II.

La FIG. 7 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto II.

La FIG. 8 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto II.

30 La FIG. 9 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto II.

La FIG. 10 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido hemisulfúrico del Compuesto II.

La FIG. 11 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido hemisulfúrico del Compuesto II.

La FIG. 12 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido hemisulfúrico del Compuesto II.

La FIG. 13 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto II.

35 La FIG. 14 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto II.

La FIG. 15 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto II.

La FIG. 16 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido salícílico del Compuesto II.

La FIG. 17 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido salícílico del Compuesto II.

40 La FIG. 18 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido salícílico del Compuesto II.

La FIG. 19 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido metanosulfónico del Compuesto II.

La FIG. 20 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido metanosulfónico del Compuesto II.

La FIG. 21 muestra datos de TGA representativos de la sal del ácido metanosulfónico del Compuesto II.

La FIG. 22 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido etanosulfónico del Compuesto II.

45 La FIG. 23 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido etanosulfónico del Compuesto II.

La FIG. 24 muestra datos de TGA representativos de la sal del ácido etanosulfónico del Compuesto II.

La FIG. 25 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma II.

La FIG. 26 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma III.

La FIG. 27 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma III.

50 La FIG. 28 muestra datos de TGA representativos de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma III.

La FIG. 29 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV.

La FIG. 30 muestra un termograma de DSC representativo de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV.

La FIG. 31 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV.

La FIG. 32 muestra un patrón de XRPD representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma V.

La FIG. 33 muestra un termograma de DSC representativo de la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma V.

55 La FIG. 34 muestra datos de TGA representativos de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos y sales

60 La presente solicitud proporciona sales de un compuesto de **Fórmula I**:

5

10

15

20

o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de TAM.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también referida en la presente como sal de maleato del compuesto de Fórmula I, sal de maleato del Compuesto I, sal de maleato del Compuesto I o cualquier variación de los mismos).

En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido maleico.

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

Las formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) descritas en la presente pueden tener ciertas ventajas, por ejemplo, pueden tener propiedades deseables como facilidad de manipulación, facilidad de procesamiento, estabilidad en almacenamiento y facilidad de purificación. Además, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad.

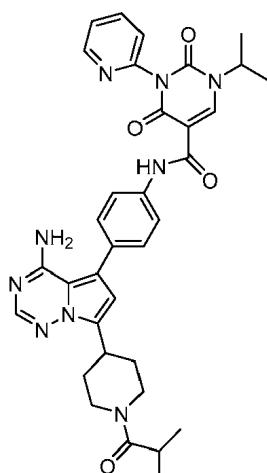
45

En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I proporcionado en la presente es cristalina. Como se usa en la presente, "cristalino" o "forma cristalina" se refiere a una cierta configuración de red de una sustancia cristalina. Las diferentes formas cristalinas de la misma sustancia suelen tener diferentes redes cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a diferentes propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, diferentes configuraciones de red tienen diferente contenido de agua o solvente.

- [0032]

Las diferentes formas de sal se pueden identificar mediante métodos de caracterización en estado sólido, como por difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otros métodos de caracterización, como calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), sorción dinámica de vapor (DVS) y similares, ayudan a identificar la forma además de ayudar a determinar la estabilidad y el contenido de agua/solvente.

Un patrón de XRPD de reflexiones (picos) se considera típicamente una huella de una forma cristalina particular. Es bien sabido que las intensidades relativas de los picos de XRPD pueden variar ampliamente dependiendo de, entre otras cosas, la técnica de preparación de la muestra, la distribución del tamaño de los cristales, los varios filtros usados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, pueden observarse nuevos picos o los picos existentes pueden desaparecer, dependiendo del tipo de instrumento o la configuración. Como se usa en la presente, el término "pico" se refiere a una reflexión que tiene una altura/intensidad relativa de por lo menos aproximadamente el 4% de la altura/intensidad máxima del pico. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar a los valores 2-theta. Por tanto, las

**I**

asignaciones de picos, como las que se informan en la presente, pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2° (2-theta), y el término "sustancialmente" y "aproximadamente" como se usa en el contexto de XRPD en la presente se entiende que abarca las variaciones mencionadas anteriormente.

5 De la misma manera, las lecturas de temperatura en conexión con DSC, TGA u otros experimentos térmicos pueden variar en aproximadamente ±3° C dependiendo del instrumento, las configuraciones particulares, la preparación de la muestra, etc. Por consiguiente, una forma cristalina informada en la presente tiene un termograma de DSC "sustancialmente" como se muestra en cualquiera de las figuras o se entiende que el término "aproximadamente" acomoda tal variación.

10 En algunas realizaciones, las sales y los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I o la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I) están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que la sal o el compuesto está por lo menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una 15 composición enriquecida en las sales descritas en la presente. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 70%, por lo menos aproximadamente el 80%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 97% o por lo menos aproximadamente el 99% en peso de las sales descritas en la presente, o una sal de las mismas. Los métodos para aislar compuestos y sus 20 sales son rutinarios en la técnica.

La sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I puede prepararse en varias formas cristalinas que incluyen, por ejemplo, Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV o Forma V.

25 *Compuesto de sal de ácido maleico de Fórmula I, Forma I:*

En la presente se proporcionan las realizaciones (i)-(x) de una forma cristalina del Compuesto de Fórmula I, denominada Forma I, que se describe a continuación en los Ejemplos 1 y 7.

30 (i) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°.

(ii) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°.

(iii) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°.

(iv) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°.

(v) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°.

(vi) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4° y aproximadamente 13,2°.

(vii) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

(viii) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 211°C.

(ix) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

(x) En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Compuesto de sal de ácido maleico de Fórmula I, Forma II:

60 En la presente se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominada Forma II, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 17.

En algunas realizaciones, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 23,5° y aproximadamente 26,0°.

En algunas realizaciones, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 23,5° y aproximadamente 26,0°.

5 En algunas realizaciones, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 23,5° y aproximadamente 26,0°.

10 En algunas realizaciones, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 23,5° y aproximadamente 26,0°.

15 En algunas realizaciones, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,8° y aproximadamente 23,5°.

En algunas realizaciones, la Forma II de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

20 *Compuesto de sal de ácido maleico de Fórmula I, Forma III:*

En la presente se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominada Forma III, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 18.

25 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,7°, aproximadamente 12,1°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 20,6°.

30 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,7°, aproximadamente 12,1°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 20,6°.

35 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,7°, aproximadamente 12,1°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 20,6°.

40 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,8°, aproximadamente 7,7°, aproximadamente 12,1°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 20,6°.

45 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: 3,8°, aproximadamente 7,7°, aproximadamente 12,1°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 20,6°.

50 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 26.

55 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a aproximadamente 165,4°C y aproximadamente 195,4°C. En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 165,4°C. En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 195,4°C.

60 En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 27.

En algunas realizaciones, la Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 28.

65 *Compuesto de sal de ácido maleico de Fórmula I, Forma IV:*

En la presente se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominada Forma IV, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 19.

5 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 3,9°, aproximadamente 4,6°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 9,1° y aproximadamente 22,8°.

10 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,9°, aproximadamente 4,6°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 9,1° y aproximadamente 22,8°.

15 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,9°, aproximadamente 4,6°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 9,1° y aproximadamente 22,8°.

15 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 3,9°, aproximadamente 4,6°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 9,1° y aproximadamente 22,8°.

20 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 3,9°, aproximadamente 4,6°, aproximadamente 7,8°, aproximadamente 9,1° y aproximadamente 22,8°.

25 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 3,9°, aproximadamente 4,6°, aproximadamente 7,8° y aproximadamente 9,1°.

30 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

30 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene picos endotérmicos a aproximadamente 152,1°C y 202,6°C. En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 152,1°C. En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 202,6°C.

40 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 30.

40 En algunas realizaciones, la Forma IV de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 31.

Compuesto de sal de ácido maleico de Fórmula I, Forma V:

45 En la presente se proporciona una forma cristalina del Compuesto I, denominada Forma V, que se describe a continuación en los Ejemplos 16 y 20.

50 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 4,1°, aproximadamente 8,3°, aproximadamente 8,8°, aproximadamente 18,0° y aproximadamente 27,3°.

55 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,1°, aproximadamente 8,3°, aproximadamente 8,8°, aproximadamente 18,0° y aproximadamente 27,3°.

60 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,1°, aproximadamente 8,3°, aproximadamente 8,8°, aproximadamente 18,0° y aproximadamente 27,3°.

60 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,1°, aproximadamente 8,3°, aproximadamente 8,8°, aproximadamente 18,0° y aproximadamente 27,3°.

65 En algunas realizaciones, la Forma V, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I, comprende los

siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,1°, aproximadamente 8,3°, aproximadamente 8,8°, aproximadamente 18,0° y aproximadamente 27,3°.

5 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,1°, aproximadamente 8,3°, aproximadamente 8,8° y aproximadamente 27,3°.

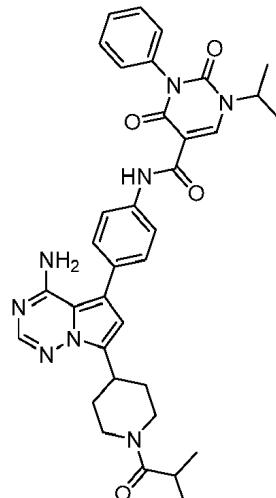
10 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 32.

15 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 200,1°C.

20 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 33.

25 En algunas realizaciones, la Forma V de la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 34.

30 La presente solicitud también proporciona sales de un compuesto de Fórmula II:



II,

35 o hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables del mismo, que son útiles como inhibidores de TAM.

40 Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona una sal seleccionada de:

45 Sal del ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

50 Sal del ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

55 Sal de ácido hemisulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

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

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

Sal del ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida; y

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

o solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal del ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-

isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal de fosfato del compuesto de Fórmula II, sal de fosfato del Compuesto II, sal de fosfato del Compuesto II o cualquier variación de los mismos).

5 En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido fosfórico.

10 En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

15 En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

20 En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 9,1°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 15,8° y aproximadamente 19,3°. En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 9,1°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 15,8° y aproximadamente 19,3°. En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 9,1°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 15,8° y aproximadamente 19,3°. En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 9,1°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 15,8° y aproximadamente 19,3°. En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: 5,3°, aproximadamente 9,1°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 15,8° y aproximadamente 19,3°.

25 En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

30 En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 257,2°C. En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 5. En algunas realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

35 En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal maleica de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal de maleato del compuesto de Fórmula II, sal de maleato del Compuesto II, sal de maleato del Compuesto II o cualquier variación de los mismos).

40 En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido maleico.

45 En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

50 En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

55 En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 4,5°, aproximadamente 6,5°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 24,0° y aproximadamente 28,2°. En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,5°, aproximadamente 6,5°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 24,0° y aproximadamente 28,2°. En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,5°, aproximadamente 6,5°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 24,0° y aproximadamente 28,2°. En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,5°, aproximadamente 6,5°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 24,0° y aproximadamente 28,2°. En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,5°, aproximadamente 6,5°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 24,0° y aproximadamente 28,2°.

60 En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

65 En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 194,8°C y/o aproximadamente 239,7°C. En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 8. En algunas realizaciones, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal de ácido hemisulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal de hemisulfato del compuesto de Fórmula II, sal de hemisulfato del Compuesto II, sal de hemisulfato del Compuesto II, o cualquier variación de los mismos).

En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica de 1:0,5 (es decir, 2:1) de N- (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido sulfúrico.

En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°.

En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 289,4°C. En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 11. En algunas realizaciones, la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal de ácido clorhídrico de N- (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula II, sal de clorhidrato del Compuesto II, la sal de clorhidrato del Compuesto II o cualquier variación de los mismos).

En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N- (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido clorhídrico.

En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 6,5°, aproximadamente 9,7°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 6,5°, aproximadamente 9,7°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene por

5 lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 6,5°, aproximadamente 9,7°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 6,5°, aproximadamente 9,7°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 21,5° y 10 aproximadamente 23,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta, aproximadamente 6,5°, aproximadamente 9,7°, aproximadamente 14,9°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,9°.

10 En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

15 En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 190°C. En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 14. En algunas realizaciones, la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

20 En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal de ácido salicílico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal de salicilato del compuesto de Fórmula II, sal de salicilato del Compuesto II, la sal de salicilato del Compuesto II o cualquier variación de los mismos).

25 En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida ácido salicílico.

En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

30 En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

35 En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 7,3°, aproximadamente 14,4°, aproximadamente 15,7°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 21,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 7,3°, aproximadamente 14,4°, aproximadamente 15,7°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 21,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 7,3°, aproximadamente 14,4°, aproximadamente 15,7°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 21,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 7,3°, aproximadamente 14,4°, 40 aproximadamente 15,7°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 21,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 7,3°, aproximadamente 14,4°, aproximadamente 15,7°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 21,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 7,3°, aproximadamente 14,4°, 45 aproximadamente 15,7°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 21,9°.

45 En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 16.

50 En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 181,7°C, aproximadamente 224,9°C y/o 264,5°C. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 17. En algunas realizaciones, la sal de ácido salicílico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

55 En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal de ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal de mesilato del compuesto de Fórmula II, sal de mesilato del Compuesto II, sal mesilato del Compuesto II o cualquier variación de los mismos).

60 En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida ácido metanosulfónico.

65 En algunas realizaciones, la sal del ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 5,0°, aproximadamente 8,2°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 16,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,0°, aproximadamente 8,2°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 16,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,0°, aproximadamente 8,2°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 16,9°. En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 5,0°, aproximadamente 8,2°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 16,9°.

En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 174,8°C. En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 20. En algunas realizaciones, la sal de ácido metanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

En algunas realizaciones, la presente solicitud proporciona sal de ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (también denominada en la presente sal esilato del compuesto de Fórmula II, sal esilato del Compuesto II, la sal de esilato del Compuesto II o cualquier variación de los mismos).

En algunas realizaciones, la sal es una relación estequiométrica 1: 1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido etanosulfónico.

En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II es cristalina.

En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II está sustancialmente aislada.

En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 4,9°, aproximadamente 7,6°, aproximadamente 15,4°, aproximadamente 16,8° y aproximadamente 17,5°. En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,9°, aproximadamente 7,6°, aproximadamente 15,4°, aproximadamente 16,8° y aproximadamente 17,5°. En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,9°, aproximadamente 7,6°, aproximadamente 15,4°, aproximadamente 16,8° y aproximadamente 17,5°. En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,9°, aproximadamente 7,6°, aproximadamente 15,4°, aproximadamente 16,8° y aproximadamente 17,5°. En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,9°, aproximadamente 7,6°, aproximadamente 15,4°, aproximadamente 16,8° y aproximadamente 17,5°. En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,9°, aproximadamente 7,6°, aproximadamente 15,4° y aproximadamente 17,5°.

En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

En algunas realizaciones, la sal de ácido etanosulfónico del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 187,7°C. En algunas realizaciones, la sal de esilato del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 23. En algunas realizaciones, la sal de esilato del compuesto de Fórmula II tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 24.

Procesos

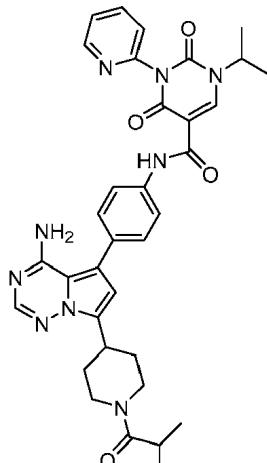
La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una sal de Fórmula I:

5

10

15

20



I.

Por consiguiente, en la presente se proporciona e un proceso para preparar una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con ácido maleico para formar dicha sal. Un proceso para preparar la sal de ácido maleico de un compuesto de Fórmula I se muestra en el Esquema 1 y se describe en el Ejemplo 1.

En algunas realizaciones, se usa aproximadamente 1 equivalente de ácido maleico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, dicha reacción del compuesto de Fórmula I y ácido maleico se realiza en presencia de un componente solvente.

En algunas realizaciones, dicho componente solvente comprende metanol.

En algunas realizaciones, dicho componente solvente comprende diclorometano.

En algunas realizaciones, dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además eliminar una porción sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además eliminar una porción sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

En algunas realizaciones, dicho proceso comprende además, antes de dicha reacción, formar una solución del compuesto de Fórmula I en un componente solvente.

En una realización adicional, la solución se forma calentando una lechada del compuesto de Fórmula I en el componente solvente a una temperatura de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C.

En una realización adicional, dicho proceso comprende además agitar dicha solución; y filtrar dicha solución para formar un filtrado antes de dicha reacción del compuesto de Fórmula I con ácido maleico.

En una realización adicional, dicho proceso comprende además agregar carbón activado y gel de sílice a la solución después de dicho paso de calentamiento de dicha lechada a una temperatura de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C para formar una solución y antes de dicho paso de agitación de dicha lechada.

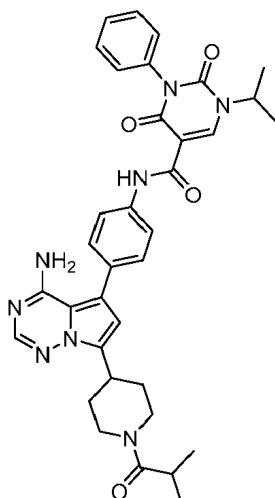
En algunas realizaciones, el proceso de preparación de la sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-carboxamida comprende:

añadir el compuesto de Fórmula I a un componente solvente a temperatura ambiente para formar una lechada; calentar dicha lechada a una temperatura de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C para formar una

65

- solución;
agitarse dicha solución;
filtrar dicha solución para producir un filtrado;
añadir ácido maleico a dicho filtrado; y
5 eliminar el solvente de dicho filtrado para precipitar dicha sal.
- En algunas realizaciones, dicho componente solvente comprende metanol.
- 10 En algunas realizaciones, dicho componente solvente comprende diclorometano.
- 10 En algunas realizaciones, dicho componente solvente comprende metanol y diclorometano.
- 15 En algunas realizaciones, dicho proceso comprende además añadir carbón activado a la solución después de dicho paso de calentamiento de dicha lechada a una temperatura de aproximadamente 45º C a aproximadamente 55º C para formar una solución y antes de dicho paso de agitación de dicha solución.
- 20 En algunas realizaciones, dicho proceso comprende además añadir gel de sílice a la solución después de dicho paso de calentar dicha lechada a una temperatura de aproximadamente 45º C a aproximadamente 55º C para formar una solución y antes de dicho paso de agitar dicha solución.
- 20 En algunas realizaciones, dicho proceso comprende además añadir carbón activado y gel de sílice a la solución después de dicho paso de calentar dicha lechada a una temperatura de aproximadamente 45º C a aproximadamente 55º C para formar una solución y antes de dicho paso de agitar dicha solución..
- 25 En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida de Forma II que comprende evaporar una solución saturada del Compuesto I maleico sal ácida en cloroformo a 25 ± 1º C. Un proceso para preparar la Forma II de la sal de ácido maleico de un compuesto de Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.
- 30 En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida de Forma III que comprende evaporar una solución saturada sal de ácido maleico del Compuesto I en 1,4-dioxano a 25 ± 1º C. Un proceso para preparar la Forma III de la sal de ácido maleico de un compuesto de Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.
- 35 En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida de Forma IV que comprende evaporar una solución saturada de sal de ácido maleico del Compuesto I en n-BuOH a 50 ± 1º C. Un proceso para preparar la Forma IV de la sal de ácido maleico de un compuesto de Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.
- 40 En la presente se proporciona un proceso para preparar sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida de Forma V que comprende la adición de una solución saturada de sal de ácido maleico del Compuesto I en diclorometano a heptano y agitando. Un proceso para preparar la Forma V de la sal de ácido maleico de un compuesto de Fórmula I se encuentra en el Ejemplo 16, Tabla 10.
- 45 La presente solicitud proporciona además un proceso para preparar una sal de Fórmula II:
- 50

5



10

15

20

II.

Por consiguiente, en la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido hemisulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido sulfúrico para formar dicha sal. Los procesos para preparar la sal de ácido hemisulfúrico de un compuesto de Fórmula II se encuentran en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 8, Tabla 2.

En algunas realizaciones, se usan aproximadamente 0,6 equivalentes de ácido sulfúrico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

30

En algunas realizaciones, el proceso comprende:

añadir el compuesto de Fórmula II a un componente solvente para formar una solución; añadir ácido sulfúrico a dicha solución a temperatura ambiente; concentrar la solución para formar una lechada; agitar la lechada a una temperatura de aproximadamente 60° C a aproximadamente 70° C; y enfriar la lechada a una temperatura de aproximadamente 15° C a aproximadamente 25° C para precipitar dicha sal.

40

En algunas realizaciones, el componente solvente comprende metanol.

En algunas realizaciones, el componente solvente comprende diclorometano.

45

En algunas realizaciones, el componente solvente comprende metanol y diclorometano.

50

En algunas realizaciones, el ácido sulfúrico está aproximadamente 1M en agua.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además preparar sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. En el Esquema 2 se muestra un proceso para preparar la sal de ácido sulfúrico de un compuesto de Fórmula II y se describe en el Ejemplo 2.

En algunas realizaciones, el proceso de preparación de una sal que es sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con aproximadamente 1 equivalente de ácido sulfúrico ácido se basa en 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

En algunas realizaciones, el proceso para preparar la sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida comprende:

añadir el compuesto de Fórmula II a un primer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución; calentar la solución a una temperatura de aproximadamente 50° C a aproximadamente 60° C; añadir ácido sulfúrico a dicha solución; y

65

eliminar el solvente para precipitar la sal de ácido sulfúrico.

En algunas realizaciones, el primer solvente comprende metanol.

5 En algunas realizaciones, el ácido sulfúrico se agrega como una solución en agua.

En algunas realizaciones, los procesos anteriores para preparar la sal del ácido hemisulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida comprende los pasos de:

- 10 añadir la sal de ácido sulfúrico de N- (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a un segundo componente solvente para formar una lechada;
- 15 calentar la lechada a una temperatura de aproximadamente 30° C a aproximadamente 40° C;
- agitar la lechada; y
- recoger la sal de ácido hemisulfúrico resultante.

En algunas realizaciones, el segundo componente solvente comprende agua.

20 En la presente se proporciona un proceso para preparar una forma amorfa de la sal de ácido hemisulfúrico de N- (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. En el Esquema 1 se muestra un proceso para preparar la forma amorfa de una sal de ácido hemisulfúrico de un compuesto de Fórmula II y se describe en el Ejemplo 2.

25 En algunas realizaciones, preparar una forma amorfa de la sal del ácido hemisulfúrico de N- (4- (4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida comprende los pasos de:

- 30 añadir la sal de ácido hemisulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a un tercer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución;
- filtrar la solución;
- concentrar el filtrado; y
- secar el sólido resultante dando como resultado la sal amorfa de ácido hemisulfúrico.

35 En algunas realizaciones, el tercer componente solvente comprende acetona y metanol.

40 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido fosfórico N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido fosfórico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido fosfórico de un compuesto de Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas realizaciones, se usan aproximadamente 1,2 equivalentes de ácido fosfórico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

45 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido maleico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido maleico de un compuesto de Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas realizaciones, se usan aproximadamente 1,5 equivalentes de ácido maleico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

50 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido clorhídrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido clorhídrico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido clorhídrico de un compuesto de Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas realizaciones, se usan aproximadamente 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

55 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal de ácido salicílico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido salicílico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido salicílico de un compuesto de Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas realizaciones, se usan aproximadamente 1,2 equivalentes de ácido salicílico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

60 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal del ácido metanosulfónico de N-

65 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal del ácido metanosulfónico de N-

5 (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido metanosulfónico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido metanosulfónico de un compuesto de Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas realizaciones, se usa aproximadamente 1 equivalente de ácido metanosulfónico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

10 En la presente se proporciona un proceso para preparar una sal que es sal del ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con ácido etanosulfónico para formar dicha sal. Un proceso para preparar una sal de ácido etanosulfónico de un compuesto de Fórmula II se encuentra en el Ejemplo 8, Tabla 2. En algunas realizaciones, se usa aproximadamente 1 equivalente de ácido etanosulfónico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

15 Se aprecia que ciertas características de la divulgación, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización (mientras que se pretende que las realizaciones se combinen como si estuvieran escritas en forma dependiente múltiple). A la inversa, varias características de la divulgación que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

20 Las sales y compuestos de la divulgación también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los productos intermedios o las sales o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

25 En algunas realizaciones, los compuestos o sales pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

30 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente, o sales de los mismos (por ejemplo, la sal de ácido maleico del compuesto de Fórmula I o la sal de ácido hemisulfúrico del compuesto de Fórmula II), están sustancialmente aisladas.

35 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 Como se apreciará, los compuestos proporcionados en la presente, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles. Los procesos descritos en la presente pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía de infrarrojos o espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible); o mediante cromatografía como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC) u otras técnicas relacionadas.

45 Como se usa en la presente, el término "reaccionar" se usa como se conoce en la técnica y generalmente se refiere a la unión de reactivos químicos de tal manera que permitan su interacción a nivel molecular para lograr una transformación química o física. En algunas realizaciones, la reacción implica dos reactivos, en donde se usan uno o más equivalentes del segundo reactivo con respecto al primer reactivo. Los pasos de reacción de los procesos descritos en la presente pueden realizarse durante un tiempo y en condiciones adecuadas para preparar el producto identificado.

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

55 60 Los solventes adecuados pueden incluir solventes halogenados como tetracloruro de carbono, bromodíclorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, triclorometano, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,2-dicloroetano, 2-cloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,2-dibromoetano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, mezclas de los mismos y similares.

Los solventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dietílico de dietilenglicol, éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, anisol, t-butil metil éter, mezclas de los mismos y similares.

5 Los solventes prócticos 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 i-butílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3-pentanol, alcohol neo-pentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoethyl éter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

10 10 Los solventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, tetrahidrofurano (THF), 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, formato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etilmelilcetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenceno o hexametilfosforamida.

15 20 Los solventes hidrocarbonados adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, m-, o- o p-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

25 25 Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo a temperaturas apropiadas que pueden ser determinadas fácilmente por el experto en la técnica. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el solvente, si los hay; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, puede ser necesario llevar a cabo reacciones exotérmicas vigorosas a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de alta energía de activación puede necesitar temperaturas elevadas).

30 30 Las expresiones, "temperatura ambiente" o "ta" como se usan en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se produce la reacción, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

35 35 Las reacciones de los procesos descritos en la presente pueden llevarse a cabo al aire o bajo atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden llevarse a cabo usando técnicas sintéticas sensibles al aire que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Métodos de uso

40 40 Las sales de la presente divulgación (por ejemplo, las sales de los compuestos de Fórmulas I y II) pueden modular o inhibir la actividad de las TAM quinasas. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden usarse para inhibir la actividad de una quinasa TAM en una célula o en un individuo o paciente con necesidad de inhibir las quinasas administrando una cantidad inhibidora de un compuesto de la divulgación a la célula, individuo, o paciente.

45 45 En algunas realizaciones, las sales de la divulgación son selectivas para las TAM quinasas sobre una o más de otras quinasas. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para las TAM quinasas sobre otras quinasas. En algunas realizaciones, la selectividad es 2 veces o más, 3 veces o más, 5 veces o más, 10 veces o más, 25 veces o más, 50 veces o más, o 100 veces o más.

50 50 Las sales de la divulgación pueden inhibir una o más de AXL, MER y TYRO3. En algunas realizaciones, las sales son selectivas para una TAM quinasa sobre otra. "Selectivo" significa que el compuesto se une o inhibe una TAM quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una enzima de referencia, como otra TAM quinasa. Por ejemplo, las sales pueden ser selectivas para AXL sobre MER y TYRO3, selectivas para MER sobre AXL y TYRO3, o selectivas para AXL y MER sobre TYRO3. En algunas realizaciones, las sales inhiben a todos los miembros de la familia TAM (por ejemplo, AXL, MER y TYRO3). En algunas realizaciones, las sales pueden ser selectivas para AXL y MER sobre TYRO3 y otras quinasas. En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un método para inhibir la AXL y MER quinasa, que comprende poner en contacto la AXL y MER quinasa con una sal proporcionada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 60 Como inhibidores de las TAM quinasas, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de las TAM quinasas. Las sales de compuestos (de Fórmulas I y II) que inhiben las TAM quinasas serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por tanto, se prevé que las sales resultarán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos como cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de tirosina quinasas receptoras o la regulación por incremento de tirosina quinasas

receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por TAM quinasas en un paciente con necesidad de ello, que comprende el paso de administrar a dicho paciente una sal proporcionada en la presente (por ejemplo, sales de los compuestos de Fórmula I y II), o una composición farmacéuticamente aceptable de la misma.

Por ejemplo, las sales de la divulgación son útiles en el tratamiento del cáncer. Los cánceres de ejemplo incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y boca), cáncer de riñón, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, carcinoma parvicular y no parvicular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel) y cáncer de cerebro (por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales).

Otros cánceres tratables con los compuestos de la divulgación incluyen cáncer de hueso, cánceres intraoculares, cánceres ginecológicos, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de pituitaria, cáncer de mama triple-negativo (TNBC) y cánceres inducidos por el medio ambiente, incluyendo los inducidos por amianto.

Ejemplos adicionales de cánceres incluyen enfermedades malignas hematopoyéticas como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia adulto de células T, linfoma de células B, linfoma cutáneo de células T, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas (por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con el SIDA y linfoma de Burkitt.

Otros cánceres tratables con los compuestos de la divulgación incluyen tumores del ojo, glioblastoma, melanoma, rhabdosarcoma, linfosarcoma y osteosarcoma.

Las sales de la divulgación también pueden ser útiles en la inhibición de la metástasis tumoral.

En algunas realizaciones, las enfermedades e indicaciones que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Los cánceres hematológicos ejemplares incluyen linfomas y leucemias como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma de zona marginal (MZL), linfoma no Hodgkin (incluyendo el NHL recidivante o refractario), linfoma folicular (FL), linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL), mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielógeno crónico y linfoma de Burkitt.

Los sarcomas ejemplares incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rhabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomioma, rhabdosarcoma, fibroma, lipoma, harmatoma y teratoma.

Los cánceres de pulmón ejemplares incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los cánceres gastrointestinales ejemplares incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma,

fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma), cáncer colorrectal y cáncer de vías biliares.

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

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

15 Los cánceres de hueso ejemplares incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronfroma (exostosis osteocartilaginosa), chondroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes

20 Los cánceres del sistema nervioso ejemplares incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendrogioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma, enfermedad de Lhermitte-Duclos, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC y tumor del eje espinal.

25 Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen cánceres de útero (carcinoma de endometrio), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumor), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa tecal, tumores de células Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomiosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma).

30 35 Los cánceres de piel ejemplares incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel, nevos displásicos lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.

40 45 Los cánceres de cabeza y cuello ejemplares incluyen glioblastoma, melanoma, rhabdosarcoma, linfosarcoma, osteosarcoma, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de nasofaringe, cánceres nasales y paranasales, cánceres de tiroides y paratiroides.

50 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el carcinoma hepatocelular en un paciente con necesidad de ello, que comprende el paso de administrar a dicho paciente una sal del compuesto de Fórmula I o una sal de un compuesto de Fórmula II, o una composición que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I o una sal de un compuesto de Fórmula II.

55 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar rhabdomiosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de mama o cáncer de cabeza o cuello, en un paciente con necesidad de ello, que comprende el paso de administrar a dicho paciente una sal del compuesto de Fórmula I o una sal de un compuesto de Fórmula II, o una composición que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I o una sal de un compuesto de Fórmula II.

60 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer, en donde el cáncer se selecciona de cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, melanoma, mesotelioma, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, carcinoma de células escamosas, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de útero y rhabdosarcoma.

65 Dirigirse a las tirosina quinasas receptoras de TAM puede proporcionar un enfoque terapéutico para tratar enfermedades virales (T Shibata, et al. The Journal of Immunology, 2014, 192, 3569-3581). La presente divulgación proporciona un método para tratar infecciones como infecciones virales. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal del compuesto de Fórmula I o una sal de un compuesto de Fórmula II, o una composición que comprende una sal de un compuesto de Fórmula I o una sal de un compuesto de Fórmula I compuesto de Fórmula II.

70 Los ejemplos de virus que causan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, gripe,

virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, virus de viruela, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus de Marburg y virus del sarampión. En algunas realizaciones, los virus que causan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus (por ejemplo: Nilo Occidental, dengue, encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre amarilla, Zika), echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronovirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar la formación de trombos (J.M.E.M. Cosemans et al. J. of Thrombosis and Haemostasis 2010, 8, 1797-1808 y A. Angelillo-Scherrer et al. J. Clin. Invest. 2008, 118, 583-596).

15 Terapias de combinación

Pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia con citoquinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.) y/o inhibidores de tirosina quinasa en combinación con los compuestos de Fórmula (I) o un compuesto como se describe en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con TAM. Los agentes pueden combinarse con las presentes sales (por ejemplo, sales de los compuestos de Fórmulas I y II) en una forma de dosificación unitaria, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con las sales de la presente divulgación pueden comprender inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de proteasas y otros fármacos antivirales.

Ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587); delavirdina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetyl)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Nº de proyecto 11607.

Los agentes adecuados para su uso en combinación con las sales de la presente solicitud para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias contra el cáncer dirigidas, inmunoterapias o radioterapia. Las sales de esta divulgación pueden ser eficaces en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Ejemplos adecuados son agentes antiestrógenos que incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno y toremifeno, inhibidores de la aromatasa que incluyen, pero no se limitan a, letrozol, anastrozol y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, acetato de megastrol) y antagonistas del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant.). Los agentes antihormonales adecuados usados para el tratamiento de cánceres de próstata y otros cánceres también pueden combinarse con compuestos de la presente divulgación. Estos incluyen antiandrógenos que incluyen, pero no se limitan a, flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que incluyen leuprolida, oserelina, triptorelina e histrelina, antagonistas de LHRH (por ejemplo, degarelix), bloqueadores de los receptores de andrógenos (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógenos (por ejemplo, abiraterona).

Las sales de la presente divulgación pueden combinarse con o en secuencia con otros agentes contra 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, IGFR1, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit, o Flt-3 y contra proteína quinasas de fusión asociadas al cáncer como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, pero no se limitan a, dacomitinib, afatinib, lapitinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, pero no se limitan a, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Pueden usarse inhibidores de c-Met en combinación con inhibidores de TAM. Estos incluyen onartuzumab, tivantib, e INC-280. Los agentes contra los FGFR incluyen, pero no se limitan a, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493 y Debio1347. Los

agentes contra Trks incluyen, pero no se limitan a, LOXO-101 y RXDX-101. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

5 Los inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores de TAM. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de quinasas de VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y afilibercept. Los inhibidores de las quinasas VEGFR y otros inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

10 La activación de las 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 compuestos de la presente divulgación incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT, inhibidores de Pim quinasas e inhibidores de proteínas chaperonas y de la progresión del ciclo celular.

15 15 Los agentes contra la quinasa PI3 incluyen, pero no se limitan a, pilaralisib, idelalisib, buparlisib e IPI-549. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es selectivo para PI3K alfa, PI3K beta, PI3K gamma o PI3K delta. Los inhibidores de mTOR como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus pueden combinarse con inhibidores de TAM quinasas. Otros ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, vemurafenib y dabrafenib (inhibidores de Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores de MEK). También pueden combinarse inhibidores de una o más JAK (por ejemplo, Ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), quinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), PARP (por ejemplo, Olaparib) y proteasomas (por ejemplo, Bortezomib, carfilzomib) con los compuestos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3. Los agentes contra las quinasas Pim incluyen, pero no se limitan a, LGH447, INCB053914 y SGI-1776.

20 30 Otros agentes adecuados para su uso en combinación con las sales de la presente divulgación incluyen combinaciones de quimioterapia como dobletes basados en platino usados 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 gemcitabina más partículas unidas a paclitaxel (Abraxane®).

25 35 Los agentes quimioterápicos u otros anticancerígenos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenas) como mostaza uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobroman, trieten-melamina, trietilenofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazine y temozolomida.

40 45 Otros agentes adecuados para su uso en combinación con las sales de la presente divulgación incluyen: dacarbazine (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth", que consiste de DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC; o temozolomida. Los compuestos proporcionados en la presente también pueden combinarse con fármacos de inmunoterapia, incluyendo citoquinas como interferón alfa, interleucina 2 e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

50 55 Los agentes quimioterápicos 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 desaminasa) como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

60 Los agentes quimioterápicos u otros anticancerígenos adecuados incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas) como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicina, desoxicofomicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbeno, CPT-11, anastrazol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

65 También son adecuados los agentes citotóxicos como la epidifilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino como cis-platino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

65 Otros agentes anticancerígenos incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos como trastuzumab

(Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF-β, etc.).

5 Otros agentes anticancerígenos incluyen inhibidores de CSF1R (PLX3397, LY3022855, etc.) y anticuerpos de CSF1R (IMC-CS4, RG7155, etc.).

10 Otros agentes anticancerígenos incluyen inhibidores de BET (INCB054329, OTX015, CPI-0610, etc.), inhibidores de LSD1 (GSK2979552, INCB059872, etc.), inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat, etc.), inhibidores de la metiltransferasa de ADN (azacitidina y decitabina), y otros moduladores epigenéticos.

15 Otros agentes anticancerígenos incluyen el inhibidor de Bcl2 ABT-199 y otros inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2.

20 Otros agentes anticancerígenos incluyen el inhibidor de la quinasa del receptor beta de TGF como el LY2157299.

Otros agentes anticancerígenos incluyen inhibidores de BTK como ibrutinib.

25 Otros agentes anticancerígenos incluyen inhibidores de la vía de la beta catenina, inhibidores de la vía notch e inhibidores de la vía hedgehog.

30 Otros agentes anticancerígenos incluyen inhibidores del trastorno proliferativo celular asociado a quinasas. Estas quinasas incluyen, pero no se limitan a, Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, quinasas receptoras de efrina, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk y SGK.

35 Otros agentes anticancerígenos también incluyen los que bloquean la migración de células inmunitarias, como los antagonistas de los receptores de quimiocinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

40 Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunitario, como los adyuvantes o la transferencia de células T adoptivas.

45 Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

50 Pueden usarse uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios adicionales en combinación con una sal como se describe en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con TAM. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD20, 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, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimulante seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibidora seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT y VISTA. En algunas realizaciones, las sales proporcionadas en la presente pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

55 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.

60 En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224.

65 En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab o PDR001. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

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

70 En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

5 En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN01876 o MK-1248.

10 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 proteína de fusión de OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 o LAG525. En algunas realizaciones, la proteína de fusión de OX40L es MEDI6383.

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

20 Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas realizaciones, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGFβ.

25 Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En algunas realizaciones, el agente es un agente alquilante, un inhibidor de proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas realizaciones, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

30 Las sales de la presente divulgación pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimuladoras. Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

35 Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas realizaciones, las vacunas tumorales incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas realizaciones, las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con antígenos específicos de tumores como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas realizaciones, las sales de la presente divulgación pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

45 Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fc alfa o Fc gamma a células tumorales. Las sales de la presente divulgación también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmune del huésped.

50 Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con inhibidores de arginasa, por ejemplo CB-1158.

55 Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas realizaciones, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor o IDO1, TDO o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat y NGL919.

Las sales de la presente divulgación pueden usarse en combinación con el trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

60 Las sales de la presente divulgación pueden usarse como anticoagulante como agente individual o en combinación con otros anticoagulantes que incluyen, pero no se limitan a, apixabán, dabigatrán, edoxabán, fondaparinex, heparina, rivaroxabán y warfarina.

65 Los expertos en la técnica conocen métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la

administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en la "Physicians 'Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia como si estuviera expuesta en su totalidad.

5 *Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación*

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, las sales proporcionadas en la presente pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas que se refiere a una combinación de un compuesto proporcionado en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo la oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítreo o introducción mediante catéter de globo o inserciones oftálmicas colocadas quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una única dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, espráis, líquidos y polvos. También pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

25 Esta solicitud también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, una o más de las sales proporcionadas en la presente (por ejemplo, sales de los compuestos de Fórmulas I y II) en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la presente divulgación, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se incluye dentro de tal portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

35 Al preparar una formulación, el compuesto activo (o las formas de sal de la divulgación) puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

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

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

50 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificaciones y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

55 Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea

de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, el último estando en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las sales y composiciones de la presente divulgación para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u 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.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes 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 ha descrito antes. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una mascarilla facial o un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de sales (por ejemplo, sales de los compuestos de Fórmula I y II) o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera 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 por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado de enfermedad que se esté tratando así como del juicio del practicante clínico que lo atiende, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

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

La dosificación terapéutica de un compuesto o sal de la presente divulgación puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto o sal proporcionado en la presente en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos o sales proporcionados en la presente pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto o sal para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por 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 grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

Los compuestos o sales proporcionados en la presente también pueden formularse en combinación con

uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y similares.

5 *Kits*

La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con TAM, obesidad, diabetes y otras enfermedades a las que se hace referencia en la presente que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal (por ejemplo, sales de los compuestos de las Fórmulas I y II) proporcionada en la presente. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración, y/o pautas para mezclar los componentes.

EJEMPLOS

20 La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los Ejemplos eran inhibidores de TAM quinasas como se describe a continuación.

25 *Métodos generales*

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

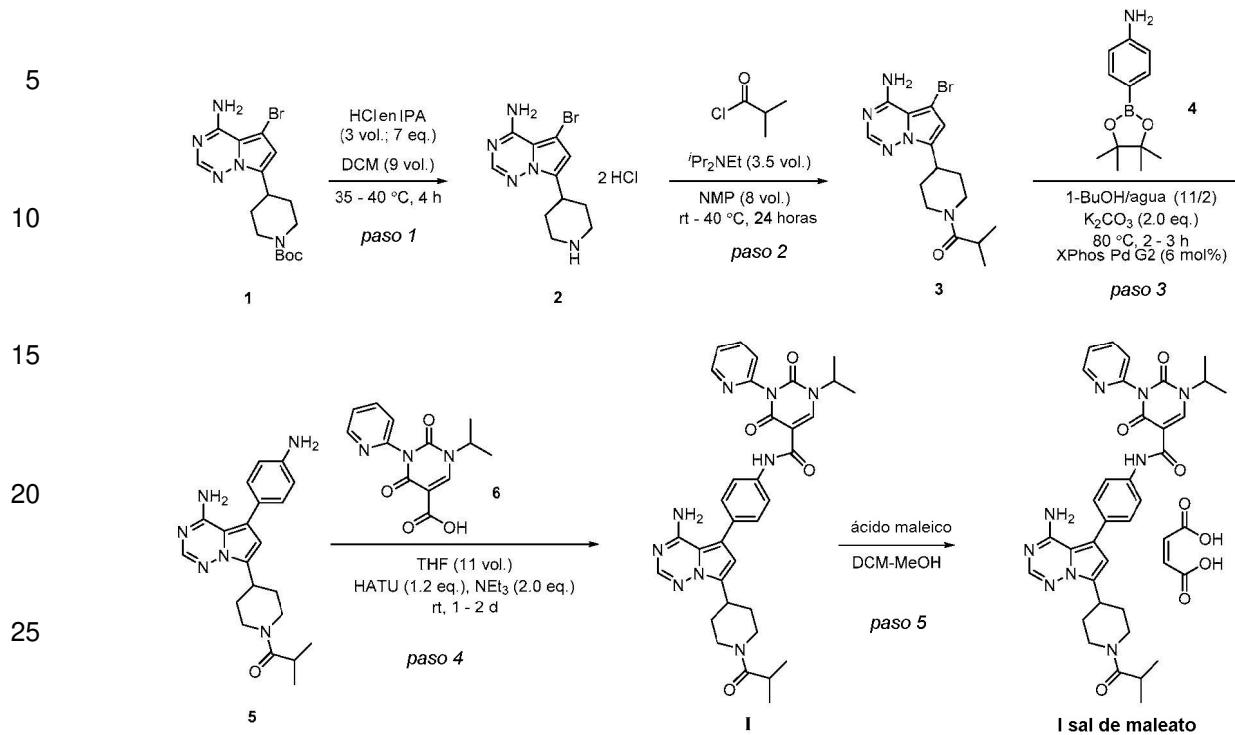
40 Algunos de los compuestos preparados también se separaron a escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con detector de MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía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

45 pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 μm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1% en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía [ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, el caudal usado con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

50 pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ tamaño de partícula 5 m, 19 x 100 mm de columna, eluyendo con una fase móvil A: NH₄OH al 0,15% en agua y la fase móvil B: acetonitrilo; el caudal fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, el caudal usado con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

60 **Ejemplo 1. Síntesis de Maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, Forma I)**

Esquema 1.



Paso 1. Diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2)

En un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora, un par térmico, un condensador de refluxo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se colocó 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 880 g, 2,221 mol) en diclorometano (DCM, 8,0 l) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió ácido clorhídrico en 2-propanol (5,8 N, 2,7 l, 15,66 mol, 7,05 eq.). La mezcla se calentó a 35° C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con *terc*-butil metil éter (TBME, 4,5 l). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con TBME (2,0 l). La torta se secó en el filtro bajo vacío doméstico durante 24 horas para proporcionar diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 848 g, 103%) como un sólido marrón claro. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 - 9.29 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.38 (tt, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (ddt, J = 12.8, 10.1, 2.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 14.1, 3.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 150.34, 139.32, 138.92, 113.24, 109.67, 95.70, 43.06, 30.57, 26.89 ppm; C₁₁H₁₄BrN₅O (MW 295.0), LCMS (EI) *m/e* 296.0 ($M^+ + H$).

Paso 2. 1-(4-(4-Amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3).

En un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, un condensador de refluxo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se colocó diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 1300 g, 3,522 mol) en *N*-metil piperidinona (NMP, 10 l) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1593 g, 12,3 mol). La mezcla se enfrió a 10° C antes de cargar cloruro de isobutirilo (388 g, 3,645 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó mediante HPLC. Se añadió más cloruro de isobutirilo (22,5 g, 0,211 mol) para consumir todo el material de partida. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado resultante se enfrió a 10° C, se añadió agua (26 l) gradualmente para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (12 l). La torta se secó en el filtro bajo vacío doméstico durante 48 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 1095 g, 85%) como un sólido marrón claro. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.12 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.64 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174.50, 155.68, 148.37, 135.22, 111.36, 110.65, 87.27, 45.34, 41.67, 32.91, 31.30, 30.33, 29.49, 20.03, 19.87 ppm; C₁₅H₂₀BrN₅O (MW 365.09), LCMS (EI) *m/e* 366.1 ($M^+ + H$).

Paso 3. 1-(4-(4-Amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5).

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora, un par térmico, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 700 g, 1,911 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Compuesto 4, 502 g, 2,293 mol) y carbonato de potasio (528 g, 3,822 mol) en 1-butanol (7,7 l) y agua (1,4 l) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (XPhos Pd G2, 90 g, 115 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno antes de calentar hasta 80° C. Despues de dos horas a 80° C se añadió *n*-heptano (8 l) a la mezcla de la reacción. La lechada resultante se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (6 l). La torta se secó en el filtro bajo vacío doméstico durante 72 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 648 g, 90%) como un sólido marrón. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 11.8, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.87 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.51, 156.31, 148.51, 147.65, 133.98, 130.35, 122.57, 119.37, 114.57, 109.67, 108.85, 45.48, 41.81, 32.97, 31.50, 30.56, 29.50, 20.06, 19.89 ppm; C₂₁H₂₆N₆O (MW 378.48), LCMS (EI) *m/e* 379.2 (M⁺ + H).

Paso 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto I).

En un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se colocaron 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 944 g, 2.494 mol) y Clorhidrato del ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (Compuesto 6, 801 g, 2.569 mol) en tetrahidrofurano (THF, 10 l) a temperatura ambiente. A la mezcla de la reacción se le añadió trietilamina (NEt₃, 0,695 l, 4,988 mol). Una vez completada la reacción, la mezcla de la reacción se dividió uniformemente en dos matraces de fondo redondo de 22 l. En cada matraz se cargó agua (8 l) a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta húmeda resultante se volvió a poner en un matraz de fondo redondo de 22 l. En el matraz se cargó THF (3,2 l) y agua (10,5 l). La lechada se calentó a 55° C y se agitó a 55° C durante dos horas. Los sólidos se recogieron por filtración a 30° C y se lavaron con agua (8 L). La torta se secó en el filtro bajo vacío doméstico durante 72 horas para proporcionar N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto I, 1425 g, 90%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.78 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.40 (tt, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.91 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 27.7, 12.3 Hz, 2H), 1.61 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.51, 163.02, 160.31, 156.20, 150.18, 149.98, 149.18, 148.08, 147.79, 139.55, 137.51, 134.45, 131.24, 130.23, 125.09, 124.57, 120.46, 117.98, 109.90, 109.35, 105.27, 51.17, 45.46, 41.79, 32.97, 31.48, 30.54, 29.49, 21.09 (2 -CH₃), 20.07, 19.89 ppm; C₃₄H₃₇N₉O₄ (MW 635.73), LCMS (EI) *m/e* 636.3 (M⁺ + H).

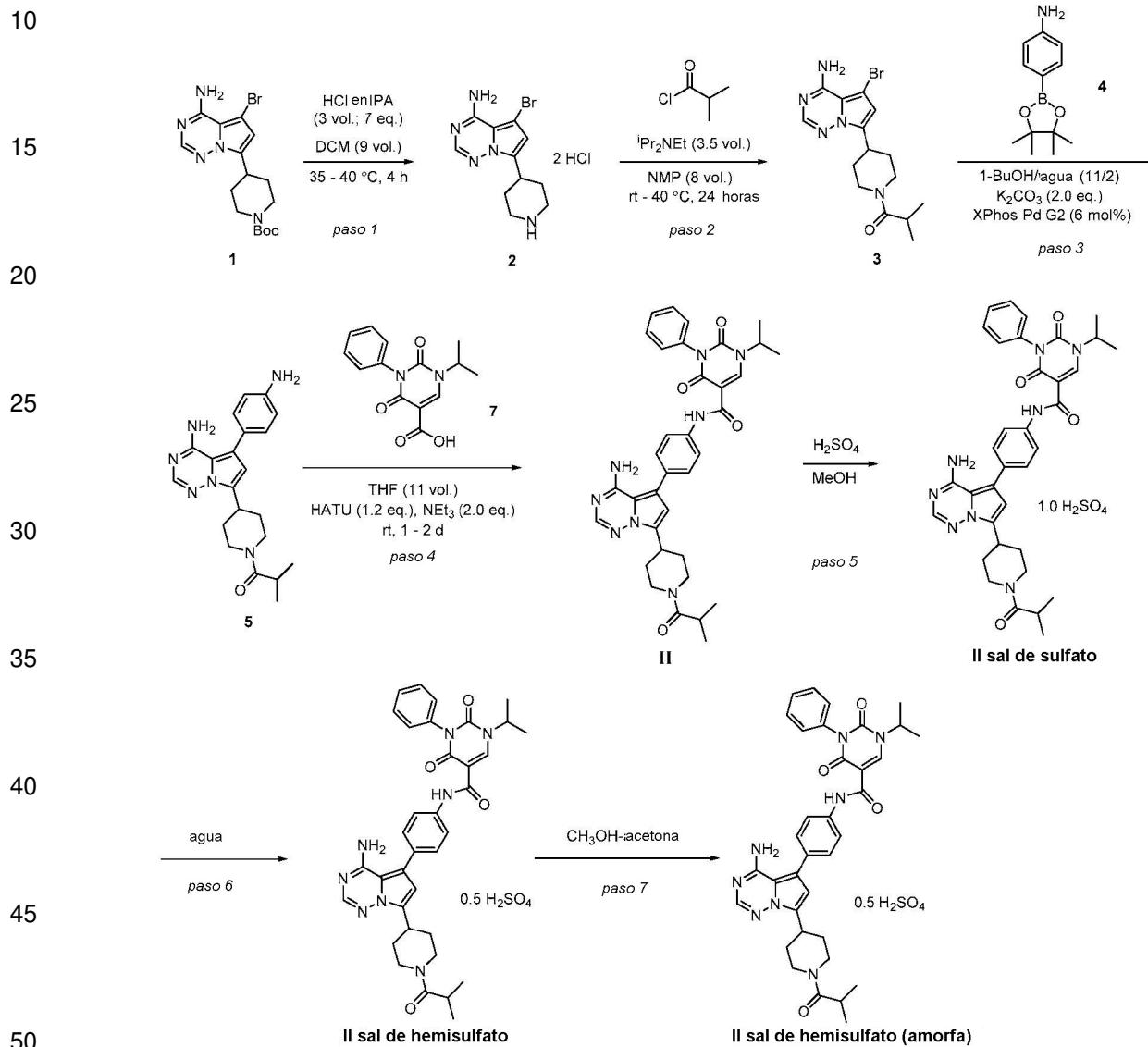
Paso 5. Maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, forma I).

En un reactor de 50 l equipado con agitador mecánico, camisa calefactora, par térmico, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y salida de nitrógeno se colocó N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto I, 1401 g, 2,204 mol) en metanol (MeOH, 10 l) y diclorometano (DCM, 20 l) a temperatura ambiente. La lechada se calentó a 50° C para proporcionar una solución. A la solución se le añadió carbón activado (70 g) y gel de sílice (70 g). Despues de agitar durante 2 horas a 50° C, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. Al filtrado se le añadió ácido maleico (269 g, 2,314 mol). La mayor parte del DCM se destiló a presión atmosférica. Los sólidos precipitaron gradualmente. Los sólidos se recogieron mediante filtración a 18° C y se lavaron con MeOH (3 l). La torta se secó en el filtro bajo vacío doméstico durante 72 horas para proporcionar maleato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, 1425 g, 86%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.06 (td, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.78 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.40 (tt, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.90 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.52, 167.21, 163.03, 160.33, 155.20, 150.18, 149.99, 149.18, 148.07, 146.26, 139.55, 137.67, 135.32, 131.34,

130.87, 130.22, 125.09, 124.57, 120.49, 119.30, 109.80, 109.47, 105.26, 51.17, 45.43, 41.76, 32.97, 31.45, 30.53, 29.50, 21.09 (2-CH_3), 20.06, 19.89 ppm; $C_{34}H_{37}N_9O_4$ (free base, MW 635.73), LCMS (EI) m/e 636.3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 2. Síntesis de Hemisulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (amorfo) (sal de hemisulfato del Compuesto II)

Esquema 2



Paso 1. Diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2)

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora, un par térmico, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 880 g, 2,221 mol) en diclorometano (DCM, 8,0 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió ácido clorhídrico en 2-propanol (5,8 N, 2,7 l, 15,66 mol, 7,05 eq.). La mezcla se calentó a 35° C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con *terc*-butil metil éter (TBME, 4,5 l) y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con TBME (2,0 l). La torta se secó en el filtro al vacío durante 24 horas para proporcionar diclorhidrato 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 848 g, 103%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 - 9.29 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.38 (tt, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (dtd, *J* = 12.8, 10.1, 2.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.34, 139.32, 138.92, 113.24, 109.67, 95.70, 43.06, 30.57, 26.89 ppm; C₁₁H₁₄BrN₅ (MW 295.0), LCMS (EI) m/e 296.0 ($M^+ + H$).

Paso 2. 1-(4-(4-Amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3).

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con diclorhidrato de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 2, 1300 g, 3,522 mol) en *N*-metilpiperidinona (NMP, 10 L) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1593 g, 12,3 mol). La mezcla se enfrió a 10° C y se trató con cloruro de isobutirilo (388 g, 3,645 mol). La mezcla de la reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente y se monitorizó mediante HPLC. Se añadió más cloruro de isobutirilo (22,5 g, 0,211 mol) para consumir todo el material de partida. Una vez que se hubo completado la reacción, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado resultante se enfrió a 10° C y se añadió agua (26 l) gradualmente para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (12 l). La torta se secó en el filtro al vacío durante 48 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 1095 g, 85%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.50, 155.68, 148.37, 135.22, 111.36, 110.65, 87.27, 45.34, 41.67, 32.91, 31.30, 30.33, 29.49, 20.03, 19.87 ppm; C₁₅H₂₀BrN₅O (MW 365.09), LCMS (EI) *m/e* 366.1 (M⁺ + H).

Paso 3. 1-(4-(4-Amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5).

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora, un par térmico, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 3, 700 g, 1.911 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Compuesto 4, 502 g, 2.293 mol) y carbonato de potasio (528 g, 3.822 mol) en 1-butanol (7,7 l) y agua (1,4 l) a temperatura ambiente. La mezcla se trató con cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (XPhos Pd G2, 90 g, 115 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno antes de calentar hasta 80° C. Después de dos horas a 80° C, la mezcla de la reacción se diluyó con *n*-heptano (8 l). La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (6 l). La torta se secó en el filtro al vacío durante 72 horas para proporcionar 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 648 g, 90%) como un sólido marrón. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 11.8, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.87 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.51, 156.31, 148.51, 147.65, 133.98, 130.35, 122.57, 119.37, 114.57, 109.67, 108.85, 45.48, 41.81, 32.97, 31.50, 30.56, 29.50, 20.06, 19.89 ppm; C₂₁H₂₆N₆O (MW 378.48), LCMS (EI) *m/e* 379.2 (M⁺ + H).

Paso 4. N-(4-(4Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto II).

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 5, 450 g, 1,189 mol) y ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (Compuesto 7, 342 g, 1,248 mol) en tetrahidrofurano (THF, 5 l) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se trató con trietilamina (NEt₃, 241 g, 2,378 mol) y luego 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouroniohexafluorofosfato (V) (HATU, 565 g, 1,486 mol) en secuencia. Una vez completada la reacción, se añadió agua (8 l) a la mezcla de la reacción a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta húmeda resultante se devolvió al matraz de fondo redondo de 22 l y se suspendió con THF (2,7 l) y agua (5,4 l). La suspensión se calentó a 55° C y se agitó a 55° C durante dos horas. Los sólidos se recogieron por filtración después de enfriar a 30° C y se lavaron con agua (8 l). La torta se secó en el filtro al vacío durante 2 días para proporcionar *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto II, 717 g, 95%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 5H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (tt, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.90 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 23.0, 13.5 Hz, 2H), 1.66 (q, *J* = 11.8, 11.3 Hz, 1H), 1.53 (q, *J* = 12.2, 11.7 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.55, 163.26, 160.65, 152.60, 150.48, 147.46, 142.27, 138.14, 137.56, 135.87, 130.21, 129.89, 129.50, 129.12, 129.05, 122.72, 120.55, 111.00, 108.35, 105.10, 50.94, 45.35, 41.67, 32.98, 31.40, 30.50, 29.49, 21.19 (2 -CH₃), 20.06, 19.89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634.74), LCMS (EI) *m/e* 635.3 (M⁺ + H).

Paso 5. Sulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sal de sulfato del Compuesto II).

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II, 713 g, 1,123 mol) en metanol (MeOH, 5,6 L) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55° C y se trató con una solución de ácido sulfúrico (H₂SO₄, 116 g, 1,179 mol) en agua (1 l). Después de agitar a 55° C durante 30 minutos, se destilaron 2,8 l de los solventes a presión reducida. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con MeOH (0,7 l). La torta se secó en el filtro al vacío durante 2 días para proporcionar sulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de sulfato del Compuesto II, 744 g, 90%) como un sólido amarillo.

Paso 6. Hemisulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (hemisulfato del Compuesto II).

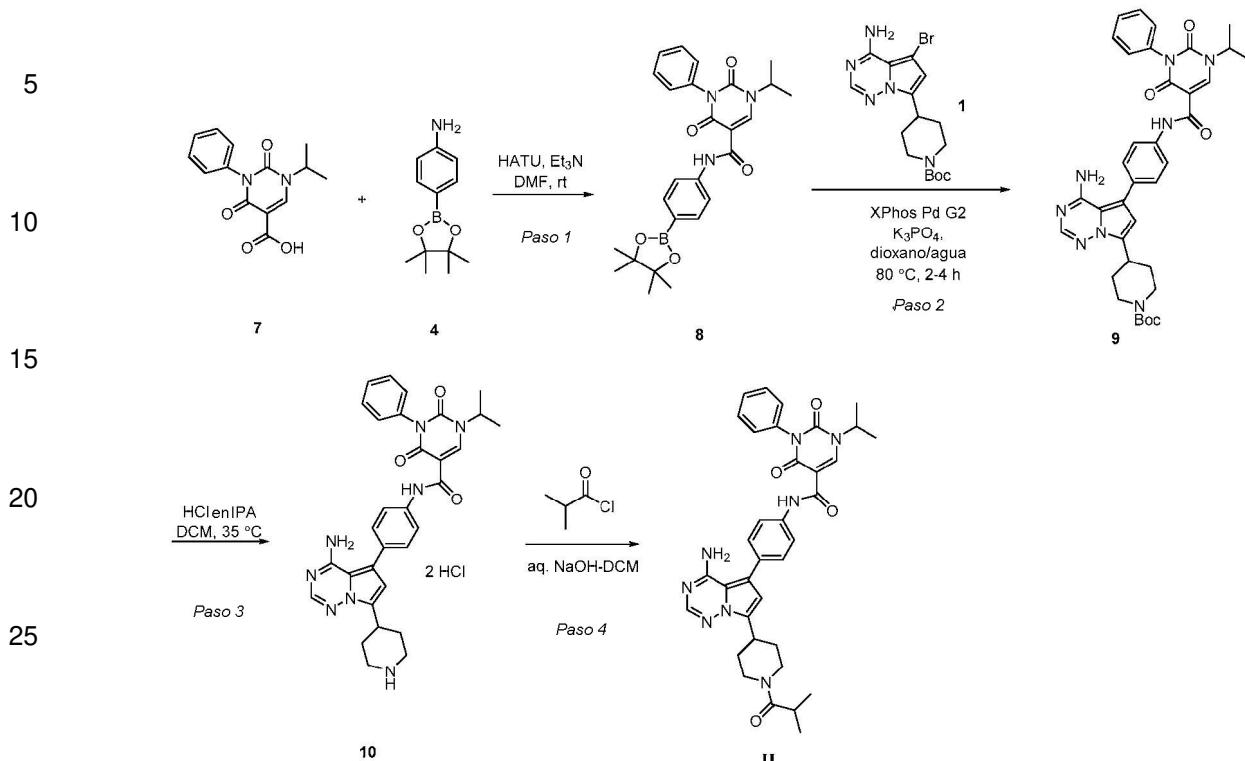
Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con sulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de sulfato del Compuesto II, 729 g, 0,995 mol) en agua (16 l) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 35° C y se agitó durante 3 días. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (10 l). La torta húmeda se secó en el filtro al vacío para proporcionar hemisulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de hemisulfato del Compuesto II, 644 g, 95%) como un sólido blanquecino.

Paso 7. Hemisulfato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida, amorfo.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con hemisulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de hemisulfato del Compuesto II, 40 g, 58,5 mmol) en acetona (500 ml) y metanol (500 ml) a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de un papel de filtro a un matraz de fondo redondo de una sola boca de 3 litros. El filtrado se concentró para eliminar la mayoría de los solventes a presión reducida. El sólido espumoso resultante se secó en un horno de vacío a 50° C bajo vacío doméstico con barrido de nitrógeno para proporcionar hemisulfato de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal de hemisulfato amorfa del Compuesto II, 38 g, 95%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 5H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.42 (tt, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.91 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.55, 163.26, 160.65, 152.60, 150.48, 147.46, 142.28, 138.14, 137.56, 135.87, 130.21, 129.89, 129.50, 129.12, 129.05, 122.72, 120.55, 111.00, 108.35, 105.10, 50.94, 45.35, 41.67, 32.98, 31.40, 30.50, 29.49, 21.19 (2 -CH₃), 20.06, 19.89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634.74), LCMS (EI) *m/e* 635.3 (M⁺ + H); Titulación de ácido, sulfato: base libre = 0,50; El análisis elemental de azufre, calculado 2.34%, observado 2.29%.

Ejemplo 3. Síntesis alternativa de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto II)

Esquema 3



Paso 1. 1-Isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (*Compuesto 8*).

Un matraz de fondo redondo de 5 l y 4 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (compuesto 7, 202 g, 0,736 mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (169 g, 0,773 mol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 1,2 l) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio (V) (HATU, 336 g, 0,884 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (NEt₃, 97 g, 0,957 mol) a la mezcla después de enfriar a una temperatura interna por debajo de 15° C. Luego, la mezcla de la reacción se agitó a 15-25° C durante 4 horas. Se añadió lentamente agua (1,2 l) para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 0,6 l). La torta se secó en un horno de vacío a 50° C con un suave barrido de nitrógeno para proporcionar 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto 8, 363 g, 104%) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 4H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 4.78 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (s, 12H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.24, 160.69, 150.46, 147.50, 141.32, 135.96, 135.83, 129.47, 129.09, 129.03, 124.09, 119.19, 105.10, 83.98, 50.89, 25.14, 21.18 ppm; C₂₆H₃₀BN₃O₅ (MW 475.35), LCMS (EI) *m/e* 476.3 (M⁺ + H).

50 *Paso 2. 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 9)*

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas y 22 l equipado con un agitador mecánico, un condensador de refluxo, un par térmico, una manta calefactora, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (Compuesto 1, 557 g, 1,406 mol), 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenilo-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto 8, 735 g, 1,546 mol) y fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4 , 597 g, 2,811 mol) en 1,4-dioxano (6,0 l) y agua (1,1 l) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (XPhos Pd G2, 77 g, 98 mmol) a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se desgasificó, se volvió a llenar con una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80° C. Despues de 3 horas de agitación a 80° C, se añadió agua (6,0 l) a la reacción durante una hora. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración a 20° C y se lavaron con agua (2 x 3,0 l) y *n*-heptano (2 x 2,0 l). La torta se transfirió de nuevo al matraz de fondo redondo de 22 l y se suspendió en acetato de etilo (EtOAc, 6,0 l) y metil *terc*-butiléter (MTBE, 2,2 l) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 55° C y se agitó durante 2 horas. Despues de que la mezcla se enfriase a 20°

C, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con MTBE (2×1.0 l). La torta se secó en el embudo de filtración al vacío durante 2 días para proporcionar 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3)de^{terc}-butilo,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato (Compuesto 9, 827 g, 85%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 1.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.56 (qd, *J* = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.25, 160.57, 156.20, 154.33, 150.49, 147.78, 147.40, 135.56, 135.89, 134.56, 131.20, 130.24, 129.49, 129.12, 129.03, 120.42, 117.99, 109.88, 109.35, 105.16, 79.08, 50.91, 43.90, 32.71, 30.54, 28.59, 21.11 ppm; C₃₆H₄₀N₈O₅ (MW 664.76), LCMS (EI) *m/e* 665.3 (M⁺ + H).

*Paso 3. Diclorhidrato de N-(4-(4-Amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto 10)*

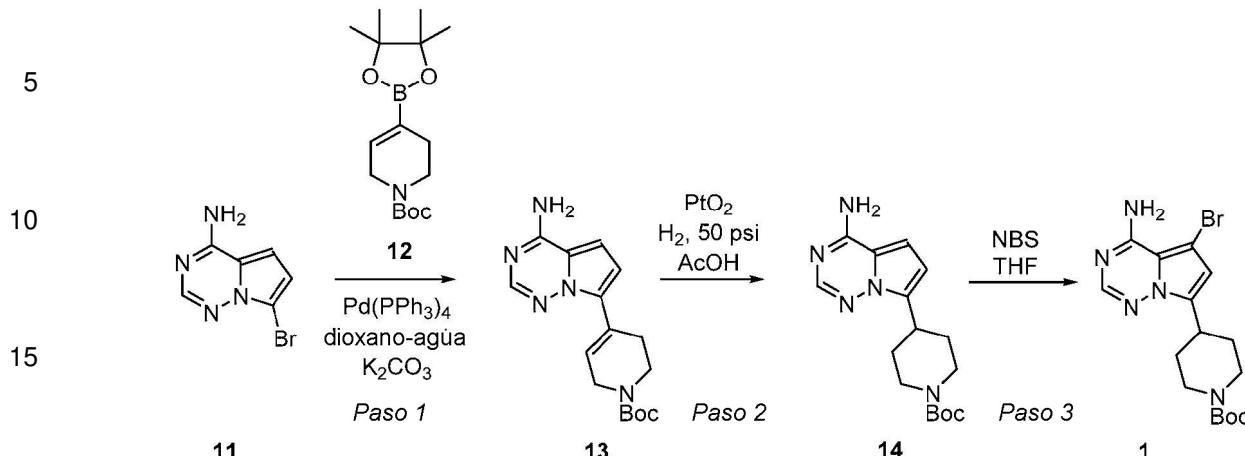
Un matraz de fondo redondo de 5 bocas y 22 l equipado con un agitador mecánico, un condensador de refluxo, un par térmico, una manta calefactora, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (Compuesto 9, 737 g, 1,053 mol) en diclorometano (DCM, 4,5 l) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió ácido clorhídrico en 2-propanol (5,8 N en IPA, 1,474 l, 8,549 mol, 8,12 eq.). La mezcla se calentó a 35-40° C. Después de 3 horas a 35-40° C, la mezcla de la reacción se enfrió a 15° C. Se añadió agua (0,4 l) y la mezcla se agitó a 15° C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (9,0 l). Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con DCM (2 x 0,2 l). La torta se secó en el embudo de filtración al vacío durante 2 días para proporcionar diclorhidrato de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (630 g, 94 %) como un sólido con forma de aguja. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.31 - 9.21 (m, 3H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 5H), 7.38 - 7.37 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.83 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.50 (tt, *J* = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.08 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.18 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.26, 160.70, 150.47, 150.38, 147.52, 138.68, 138.59, 138.06, 135.86, 130.21, 129.50, 129.12, 129.05, 128.76, 126.12, 120.66, 111.81, 107.49, 105.09, 50.96, 43.19, 30.65, 27.07, 21.19 ppm; C₃₁H₃₂N₈O₃ (MW 564.64), LCMS (EI) *m/e* 565.3 (M⁺ + H).

*Paso 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto II).*

Un matraz de fondo redondo de 5 bocas de 22 l equipado con un agitador mecánico, un par térmico, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con diclorhidrato de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (608 g, 0,954 mol) en diclorometano (DCM, 17,6 l) a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 1 N, 3,815 l, 3,815 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se enfrió a 0-5° C y se trató con cloruro de isobutililo (107 g, 1,001 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 2,5 l) y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió DCM (2,4 l) y metil *terc*-butiléter (MTBE, 9,7 l). La mezcla se calentó a 50° C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos resultantes se recogieron por filtración. La torta se secó en el filtro al vacío durante 24 horas para proporcionar *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (Compuesto II, 548 g, 91%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 5H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.43 (tt, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.90 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 23.0, 13.5 Hz, 2H), 1.66 (q, *J* = 11.8, 11.3 Hz, 1H), 1.53 (q, *J* = 12.2, 11.7 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.55, 163.26, 160.65, 152.60, 150.48, 147.46, 142.27, 138.14, 137.56, 135.87, 130.21, 129.89, 129.50, 129.12, 129.05, 122.72, 120.55, 111.00, 108.35, 105.10, 50.94, 45.35, 41.67, 32.98, 31.40, 30.50, 29.49, 21.19 (2 - CH₃), 20.06, 19.89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634.74), LCMS (EI) *m/e* 635.3 (M⁺ + H).

Ejemplo 4. Síntesis de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1 de los Esquemas 1 y 2)

Esquema 4



Paso 1. 4-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 13)

Un matraz de fondo redondo de 3 l equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora, un par térmico, un condensador de reflujo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 7-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (Compuesto 11, 100 g, 469 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 12, 174 g, 563 mmol) en 1,4-dioxano (876 ml) a temperatura ambiente. Al matraz de reacción se le añadió carbonato de potasio (130 g, 939 mmol) y agua (218 g) en secuencia. La mezcla se desgasificó mediante exposición al vacío y se volvió a llenar con atmósfera de nitrógeno tres veces. Despues de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 13,56 g, 11,7 mmol), la mezcla de la reacción se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de la reacción se calentó a 85-90° C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua (900 ml) en 30 minutos mientras la temperatura interna estaba por encima de 50° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos precipitaron gradualmente. Los sólidos se recogieron por filtración a 18° C y se lavaron con agua (2 x 250 mL) y metil *terc*-butiléter (MTBE, 3 x 200 ml). La torta húmeda se volvió a colocar en el matraz de reacción y se agitó en MTBE (750 ml) a 50° C durante 1 hora. Los sólidos se recogieron a temperatura ambiente mediante filtración. La torta se secó en un horno de vacío a 50° C bajo vacío con barrido de nitrógeno durante 72 horas para proporcionar 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-ilo)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 13, 123,7 g, 84%) como un sólido marrón. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (MW 315.37), LCMS (EI) m/e 316.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Paso 2. 4-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 14)

Se cargó un matraz de 2 l con 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 13, 50,0 g, 159 mmol) y óxido de platino (IV) (10,0 g, 44 mmol) en ácido acético (1000 ml) a temperatura ambiente. El matraz se colocó en un agitador Parr con gas hidrógeno a 50 psi. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (50 g) y se lavó con metanol (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió metil *terc*-butiléter (MTBE, 600 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución de carbonato de potasio (aproximadamente 50 g) en agua (1200 ml) a la solución de MTBE para ajustar el valor de pH a 6-7. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 300 ml) y *n*-heptano (2 x 300 ml). La torta se secó en un horno de vacío a 50° C bajo vacío con barrido de nitrógeno durante 16 horas para proporcionar 4-(4-aminopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-ilo)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 14, 49,3 g, 98%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.25 (tt, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.95 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.51 (qd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm; C₁₆H₂₃N₅O₂ (MW 317.39), LCMS (EI) *m/e* 318.1 (M⁺ + H).

Paso 3. 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 1)

Un matraz de fondo redondo de 22 l de 5 bocas equipado con un agitador mecánico, un par térmico, un condensador de refluxo, una entrada de nitrógeno y una salida de nitrógeno se cargó con 4-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 14, 730 g, 2,30 mol) en tetrahidrofurano (THF, 14,0 l) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0-5° C. A la mezcla de la reacción se le añadió *N*-bromosuccinimida (NBS, 409 g, 2,30 mol) en 5 minutos mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 15° C. Después de 1 hora de agitación por debajo de 10° C, se eliminaron algunos solventes (9,0 l) a presión

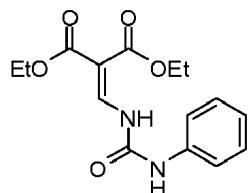
reducida. A la solución residual se le añadió una solución de bicarbonato de sodio (140 g, 1,67 mol) en agua (14,0 l) durante 5 minutos. Los sólidos precipitaron. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (7,0 l) y *n*-heptano (4 l). La torta húmeda se secó en el filtro bajo vacío doméstico durante 48 horas para proporcionar 4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 1, 886 g, 97%) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.86 (br.s, 2H), 1.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.50 (qd, *J* = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.68, 154.29, 148.35, 135.37, 111.31, 110.68, 87.29, 79.10, 43.97, 32.63, 30.37, 28.58 ppm; C₁₆H₂₂BrN₅O₂ (MW 395.10), LCMS (El) *m/e* 396.1 (M⁺ + H).

5

10 **Ejemplo 5. Síntesis de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (Compuesto 7 de los Esquemas 2 y 3)**

15 *Paso 1: 2-((3-fenilureido)metileno)malonato de dietilo*

20

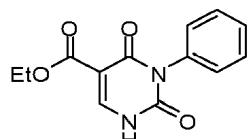


25 A una mezcla de (aminometilen)malonato de dietilo (6,0 g, 32 mmol) e isocianato de fenilo (3,8 ml, 35 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a t a se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,2 ml, 42 mmol). Luego, la mezcla de la reacción se agitó a 70° C durante la noche, se enfrió a t a, se añadió Et₂O (50 ml) y se agitó durante otros 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para dar el producto como un sólido blanco (4,88 g, 50%). LCMS calculado para C₁₅H₁₉N₂O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 307.1. Found: 307.2.

30

35 *Paso 2: 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo*

35

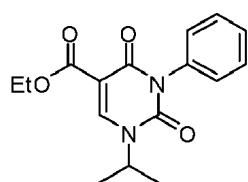


40 Una mezcla de 2-((3-fenilureido)metileno)malonato de dietilo del paso anterior (4,88 g, 15,9 mmol) y NaOEt 2,5 M en EtOH (13 ml, 32 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a t a durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó/acidificó con ácido cítrico 1 N, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto bruto como un sólido blanco, que se usó directamente en el siguiente paso. (4,1 g, 99%). LCMS calculado para C₁₃H₁₃N₂O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 261.1. Found: 261.1.

45

45 *Paso 3: 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo*

50



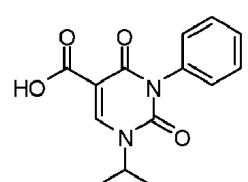
55

55 Se agitó una mezcla de 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del paso anterior (1,50 g, 5,76 mmol), yoduro de isopropilo (1,2 ml, 12 mmol) y Cs₂CO₃ (5,6 g, 17 mmol) en DMF (20 ml) a 50° C durante 5 h. Luego, la mezcla de la reacción se enfrió a t a, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS calculado para C₁₆H₁₉N₂O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 303.1. Found: 303.1.

60

60 *Paso 4: ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico*

65



Se agitó una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo del paso anterior (1,70 g, 5,62 mmol) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (9,8 ml, 39 mmol) y agua (2,1 ml) a 60° C durante 4 h, se enfrió a ta y se añadió agua. Luego, el sólido resultante se recogió por filtración (se lavó con agua) para dar el producto como un sólido blanco (1,1 g, 71%). LCMS calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 275.1. Found: 275.1.

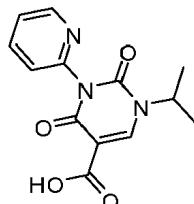
Ejemplo 6. Síntesis de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (Compuesto 6 del Esquema 1)

Paso 1: 2-((3-piridin-2-ilureido)metileno)malonato de dietilo



A una mezcla de 2-(aminometilen)malonato de dietilo (3,0 g, 16,0 mmol) y 2-isocianatopiridina (2,02 g, 16,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (9,0 ml) a ta se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3,6 ml, 20,8 mmol). La mezcla de la reacción se agitó luego a 70° C durante la noche, se enfrió a ta, y se purificó directamente por cromatografía en columna (del 0% al 15% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto (3,18 g, 65%). LCMS calculado para $C_{14}H_{18}N_3O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 308.1. Found: 308.1.

Paso 2: ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se agitó una mezcla de 2-((3-(piridin-2-il)ureido)metileno)malonato de dietilo (3,18 g, 10,4 mmol) y NaOEt 2,5 M en EtOH (6,2 ml, 15,5 mmol) en EtOH (25 ml) a ta durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó/acidificó con una solución de ácido cítrico 1 N (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CHCl₃/alcohol isopropílico 3: 1 (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto bruto, 2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo, que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS calculado para $C_{12}H_{12}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 262.1. Found: 262.2.

Se agitó una mezcla de 2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo bruto del paso anterior, 2-yodopropano (2,06 ml, 20,7 mmol) y Cs₂CO₃ (10,1 g, 31,0 mmol) en DMF (35 ml) a 70° C durante 3 h. Luego, la mezcla de la reacción se enfrió a ta, se diluyó con CHCl₃/alcohol isopropílico 3:1 (75 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el producto bruto, 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo, que se usó directamente en el paso siguiente. LCMS calculado para $C_{15}H_{18}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 304.1. Found: 304.1.

Se agitó una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo bruto del paso anterior en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 82 mmol) y agua (5,0 ml) a 80° C durante 5 h, se enfrió a ta y se concentró. El material resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (del 0% al 15% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto como un sólido ligeramente amarillo (1,50 g, 47% tres pasos). LCMS calculado para $C_{13}H_{14}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 276.1. Found: 276.1.

Ejemplo 7. Caracterización en estado sólido de maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenilo)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sal de maleato del Compuesto I, Forma I)

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal de maleato del Compuesto I

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para la XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro K_p; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de muestra se dispersó en un portamuestras de fondo cero. Las condiciones generales de medición para la XRPD fueron: ángulo de inicio 3

grados; ángulo de parada 45 grados; Muestreo de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de XRPD: sal de maleato del Compuesto de Fórmula I (Forma I)

2-Theta (°)	Altura	H%
4.3	5452	89.8
5.8	63	1.0
8.4	6068	100
12.6	177	2.9
13.2	331	5.5
15.8	120	2.0
17.1	132	2.2
18.5	230	3.8
20.3	136	2.2
20.9	89	1.5
23.1	114	1.9
24.0	118	1.9
25.2	137	2.3
28.4	45	0.7
29.7	44	0.7
31.5	59	1.0
35.7	102	1.7
42.6	40	0.7

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal de maleato del Compuesto I (Forma I)

La DSC se obtuvo de Calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30-300º C a 10º C/min; Plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min. El termograma de DSC se muestra en la Figura 2. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 202,9º C con una temperatura máxima de 211,0º C que se cree que es la temperatura de fusión y descomposición del compuesto.

Análisis termogravimétrico (TGA) de la sal de maleato del Compuesto I (Forma I)

El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: rampa de 20º C a 600º C a 20º C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino. El termograma TGA se muestra en la Figura 3. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 0,7% hasta 150º C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad y solventes residuales. El compuesto comienza a descomponerse significativamente por encima de los 200º C.

Solubilidad de la sal de maleato del Compuesto I (Forma I)

La solubilidad de la sal de maleato del Compuesto I se midió a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 1^\circ\text{C}$. El procedimiento general para probar la solubilidad a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ es el siguiente: 1) se añadió 3 ml de cada uno de los solventes enumerados en la Tabla 1A a viales individuales; 2) Se añadió sal de maleato del Compuesto I para formar una solución turbia a 25°C ; 3) se añadieron otros 15-20 mg de sal de maleato del Compuesto I; 4) la mezcla se agitó a $25 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 48 horas; 5) el sobrenadante se filtró usando un filtro de jeringuilla; y 6) la solución saturada se diluyó con MeOH y se analizó por HPLC. El procedimiento general para probar la solubilidad a $50 \pm 1^\circ\text{C}$ es el siguiente: 1) se añadieron 3 ml de cada uno de los solventes enumerados en la Tabla 1A a viales individuales; 2) se añadió sal de maleato del compuesto I para formar una solución turbia a 50°C ; 3) se añadieron otros 20-25 mg de sal de maleato del Compuesto I; 4) la mezcla se agitó a $50 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 24 horas; 5) el sobrenadante se filtró usando un filtro de jeringuilla calentado a $50 \pm 1^\circ\text{C}$; y 6) la solución saturada se diluyó con MeOH y se analizó por HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla 1A.

Tabla 1A.

Entrada	Solvente	Solubilidad a 25º C (mg/ml)	Solubilidad a 50º C (mg/ml)
1	MeCN	0.28	0.68
2	Cloroformo	6.12	13.74
3	Diclorometano	24.35	33.70
4	DMF	> 50	> 50
5	1,4-dioxano	2.31	4.62
10	Metanol	1.64	3.09
7	2-metoxietanol	5.96	14.75
8	MIBK	0.43	0.74
9	Tolueno	0.18	0.20
10	Hexano	0.00	0.00
11	THF	0.92	1.63
12	Acetona	1.68	3.05
13	n-BuOH	0.21	1.10
14	MTBE	0.08	0.1
20	DMSO	> 50	> 50
15	EtOH	0.65	1.93
17	EtOAc	0.18	0.40
25	Formiato de etilo	0.68	0.99
19	Heptano	0.00	0.00
20	IPAc	0.27	0.33
21	1-propanol	0.44	1.31
30	IPA	0.16	0.68
23	Agua	0.02	0.04
24	MEK	0.28	2.19
25	2% DCM/98% MeOH (V/V)	1.46	N/A
30	10% DCM/90% MeOH (V/V)	1.88	N/A
35	27 DCM/MeOH (2/1)	> 50	N/A

Otras sales cristalinas

Se han descubierto y preparado otras sales cristalinas del compuesto de Fórmula I como sal de HCl, sal de monosulfato, sal de hemisulfato, sal de mesilato y sal de besilato.

Ejemplo 8: Preparación de sales de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenilo)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sales del compuesto II)

Las sales del Compuesto II se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la Tabla 2 a continuación. Estas sales se analizaron mediante XRPD, DSC y TGA (ver los Ejemplos 9-15).

Tabla 2.

Sal	Procedimientos
Fosfato	Se combinaron 60,94 mg de base libre del Compuesto II con 2,4 ml de la mezcla de metanol/DCM (1:2) y se agitó para dar una solución transparente. Se añadió ácido fosfórico en IPA (0,115 ml, 0,115 mmol, 1,20 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se concentró hasta un volumen total de aproximadamente 1,0 ml para dar una lechada espesa que se agitó a 65°C durante 120 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente (20-21°C) y se agitó durante 2 h. La lechada se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45°C al vacío durante la noche. Peso: 58,2 mg (82,7%). La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido fosfórico se determinó mediante análisis elemental y el % en peso mediante HPLC como 1:1. XRPD (ver el Ejemplo 9, Figura 4), DSC (Ejemplo 9, Figura 5) y TGA (Ejemplo 9, Figura 6)

(continuación)

Sal	Procedimientos
5	Maleato Se combinaron 51,74 mg de base libre del Compuesto II con 1,5 ml de DCM y 0,5 ml de MeOH y se agitó para dar una solución transparente. Se añadió ácido maleico (14,19 mg, 0,12 mmol, 1,50 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró a 43-44º C hasta un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron 1,5 ml de IPA y la lechada se agitó durante 2-3 min. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45º C al vacío durante la noche. Peso: 56 mg (91,5%).
10	La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido maleico se determinó mediante ¹ H NMR como 1:1. XRPD (ver el Ejemplo 10, Figura 7), DSC (ver el Ejemplo 10, Figura 8) y TGA (ver el Ejemplo 10, Figura 9)
15	Hemisulfato Se combinaron 87,70 mg de base libre del Compuesto II con 2,4 ml de MeOH y 1,2 ml de DCM y se agitó durante 20 min para dar una solución casi transparente. Se añadió ácido sulfúrico en agua (0,083 ml, 0,083 mmol, 1 M en agua, 0,6 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 min para dar una solución transparente. La solución se agitó adicionalmente durante 30 min y luego el solvente se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1,1 ml para dar una lechada. La mezcla se agitó adicionalmente a 70º C durante 1,0 h y 65º C durante 1,0 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente (19-20º C) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45º C al vacío durante la noche. Peso: 75,74 mg (80,2%).
20	La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido sulfúrico se determinó mediante análisis elemental como 2:1.
25	XRPD (ver el Ejemplo 11, Figura 10), DSC (ver el Ejemplo 11, Figura 11) y TGA (ver el Ejemplo 11, Figura 12)
30	Clorhidrato Se combinaron 76,25 mg de base libre del Compuesto II con 2,0 ml de una mezcla de metanol/DCM (1:2) y se agitó para dar una solución transparente. Se añadió ácido clorhídrico en IPA (0,14 ml, 0,14 mmol, 1,17 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 1,5 ml de IPA y luego el solvente se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1,4 ml a 67-68ºC para dar una lechada. Se añadieron 0,8 ml de alcohol etílico y la lechada se agitó a 76-78ºC durante 2 h. La lechada se enfrió a temperatura ambiente (19-20º C) y se agitó durante 1 h. La lechada se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45º C al vacío durante la noche. Peso: 72 mg (89,30%).
35	La relación estequiométrica de la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido clorhídrico se determinó como 1:1 en % en peso mediante HPLC y análisis elemental. XRPD (ver el Ejemplo 12, Figura 13), DSC (ver el Ejemplo 12, Figura 14) y TGA (ver el Ejemplo 12, Figura 15)
40	Salicilato Se combinaron 60,94 mg de base libre del Compuesto II con 2,4 ml de una mezcla de metanol/DCM (1:2) y se agitó para dar una solución transparente. Se añadió ácido salicílico (16,3 mg, 0,115 mmol, 1,20 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1,0 ml. Se añadieron 0,8 ml de IPA y la lechada se agitó a 65ºC durante 120 min. La lechada se enfrió a temperatura ambiente (19-20º C) y se agitó durante 2 h. La lechada se filtró y se lavó con MTBE. El sólido se secó a 43-45º C al vacío durante la noche. Peso: 55,7 mg (79,4%). La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido salicílico se determinó mediante ¹ H NMR como 1:1.
45	XRPD (ver el Ejemplo 13, Figura 16), DSC (ver el Ejemplo 13, Figura 17) y TGA (ver el Ejemplo 13, Figura 18)
50	Mesilato El procedimiento para preparar la sal de mesilato del Compuesto II fue similar al usado en la preparación de la sal de fosfato. Se combinaron 1,2 ml de base libre del Compuesto II (0,04 M, 30,47 mg, 0,048 mmol, 1,0 eq.) en DCM/MeOH (2:1) con ácido metanosulfónico (0,05 ml, 1 M en IPA, 1,04 eq.).
55	La relación estequiométrica para la sal entre la base libre del Compuesto II y el ácido metanosulfónico se determinó mediante ¹ H NMR como 1:1.

Ejemplo 9. Caracterización en estado sólido del Fosfato del Compuesto IIEstudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el fosfato del Compuesto II

60 La sal de fosfato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal fosfato del Compuesto II se muestra en la Figura 4 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 3.

5 **Tabla 3.**

2-Theta (°)	Altura	H%
3.8	87	21.8
5.3	194	48.6
6.5	69	17.3
9.1	203	50.9
11.2	79	19.8
12.3	135	33.8
12.9	102	25.6
14.9	399	100
15.8	394	98.7
17.5	194	48.6
19.3	290	72.7
21.1	98	24.6
21.4	111	27.8
22.4	163	40.9
23.9	68	17
24.4	144	36.1
25.6	86	21.6
28.3	39	9.8
32.7	33	8.3
33.9	68	17
40.3	42	10.5
43.4	50	12.5

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el fosfato del Compuesto II

35 La sal de fosfato del Compuesto II se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30-350° C a 10° C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

40 El termograma de DSC del fosfato del compuesto II se muestra en la Figura 5. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 252,6° C con una temperatura máxima de 257,2° C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el fosfato del Compuesto II

45 La sal de fosfato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: rampa de 20° C a 600° C a 20° C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

50 El termograma de TGA del fosfato del Compuesto II se muestra en la Figura 6. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 1,8% hasta 200° C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad o solventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 230° C y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

55 Ejemplo 10. Caracterización en estado sólido del maleato del Compuesto II

Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el maleato del Compuesto II

60 La sal de maleato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de polvo de rayos X (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

65

El patrón de XRPD de la sal de maleato del Compuesto II se muestra en la Figura 7 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 4.

5 **Tabla 4.**

2-Theta (°)	Altura	H%
4.5	366	19.9
6.5	836	45.4
8.9	185	10
10.1	339	18.4
10.5	30	1.6
13.3	214	11.6
14.1	505	27.4
14.9	49	2.7
16.3	73	4
16.7	77	4.2
17.6	40	2.2
18.3	61	3.3
19.9	86	4.7
21.6	109	5.9
22.0	288	15.6
24.0	607	32.9
27.5	87	4.7
28.2	1843	100

10 Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el maleato del Compuesto II

15 La sal de maleato del Compuesto II se caracterizó por DSC. El DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 30-300º C a 10º C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

20 El termograma de DSC del maleato del Compuesto II se muestra en la Figura 8. El termograma de DSC reveló dos eventos endotérmicos importantes, el primero a una temperatura de inicio de 183,4º C y una temperatura máxima de 194,8º C, seguido de un segundo evento a una temperatura de inicio de 233,4º C y una temperatura máxima de 239,7º C.

25 Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el maleato del Compuesto II

30 La sal de maleato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: rampa de 20º C a 600º C a 20º C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

35 El termograma TGA del maleato del Compuesto II se muestra en la Figura 9. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 1,8% hasta 125º C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad o solventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 175º C y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

40 **Ejemplo 11. Caracterización en estado sólido del hemisulfato del Compuesto II**45 Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el hemisulfato del Compuesto II

50 La sal de hemisulfato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

55 El patrón de XRPD de la sal de hemisulfato del Compuesto II se muestra en la Figura 10 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5.

	2-Theta (°)	Altura	H%
5	5.3	348	100
	8.5	335	96.3
	10.4	78	22.4
	13.0	51	14.7
	13.4	73	21
	15.3	128	36.8
10	16.4	50	14.4
	18.6	75	18.7
	19.0	48	13.8
	20.1	90	25.9
	21.2	41	11.8
	21.9	67	19.3
15	22.9	50	14.4
	23.4	51	14.7
	24.9	89	25.6
	26.7	41	11.8

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el hemisulfato del Compuesto II

La sal de hemisulfato del Compuesto II se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 30-350º C a 10º C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

El termograma de DSC del hemisulfato del compuesto II se muestra en la Figura 11. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 283,8º C con una temperatura máxima de 289,4º C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el hemisulfato del Compuesto II

La sal de hemisulfato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: rampa de 20º C a 600º C a 20º C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

El termograma de TGA del hemisulfato del Compuesto II se muestra en la Figura 12. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 1,5% hasta 100º C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad o solventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 200º C en múltiples pasos y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

Ejemplo 12. Caracterización en estado sólido del clorhidrato del Compuesto IIEstudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el clorhidrato del Compuesto II

La sal de clorhidrato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para la XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal clorhidrato del Compuesto II se muestra en la Figura 13 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6.

2-Theta (°)	Altura	H%
4.4	56	11.2
6.5	502	100
9.7	141	28.1
10.3	99	19.7
13.1	37	7.4
13.9	78	15.5
14.9	96	19.1
16.5	84	16.7
17.0	40	8
18.9	83	16.5
19.7	73	14.5
20.9	54	10.8
21.5	169	33.7
21.8	114	22.7
23.9	130	25.9
25.1	37	7.4
25.7	38	7.6
27.4	50	10
29.1	44	8.8

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el clorhidrato del Compuesto II

La sal de clorhidrato del Compuesto II se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30-300° C a 10° C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

El termograma de DSC del clorhidrato del Compuesto II se muestra en la Figura 14. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 183,5° C con una temperatura máxima de 190,0° C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el clorhidrato del Compuesto II

La sal de clorhidrato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: rampa de 20° C a 600° C a 20° C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

El termograma de TGA del clorhidrato del Compuesto II se muestra en la Figura 15. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 5,9% hasta 200° C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad o solventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 200° C y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

Ejemplo 13. Caracterización en estado sólido del salicilato del Compuesto II**Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el salicilato del Compuesto II**

La sal de salicilato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la sal de salicilato del Compuesto II se muestra en la Figura 16 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7.

	2-Theta (°)	Altura	H%
5	7.3	1345	100
10	10.1	111	8.3
15	11.8	80	5.9
20	12.2	91	6.8
25	13.3	300	22.3
30	14.4	514	38.2
35	15.1	370	27.5
40	15.7	382	28.4
45	17.6	135	10
50	18.3	55	4.1
55	18.9	222	16.5
60	19.9	492	36.6
65	21.9	444	33
70	22.7	289	21.5
75	23.6	220	16.4
80	24.2	63	4.7
85	25.3	325	24.2
90	25.9	139	10.3
95	27.3	133	9.9
100	28.5	96	7.1
105	29.9	128	9.5
110	31.9	78	5.8
115	32.5	79	5.9
120	34.4	56	4.2
125	35.6	61	4.5

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el salicilato del Compuesto II

La sal de salicilato del Compuesto II se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30-300º C a 10º C/min; Plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

El termograma de DSC del salicilato del Compuesto II se muestra en la Figura 17. El termograma de DSC reveló 3 eventos endotérmicos principales: el primero a una temperatura de inicio de 176,0º C con una temperatura máxima de 181,7º C, el segundo a una temperatura de inicio de 209,9º C con una temperatura máxima de 224,9º C, y el tercero a una temperatura de inicio de 254,7º C con una temperatura máxima de 264,5º C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el salicilato del Compuesto II

La sal de salicilato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, Modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: rampa de 20º C a 600º C a 20º C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

El termograma de TGA del salicilato del Compuesto II se muestra en la Figura 18. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 8,1% hasta 250º C en el primer paso. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 300º C y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

Ejemplo 14. Caracterización en estado sólido del mesilato del Compuesto II**Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el mesilato del Compuesto II**

La sal de mesilato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

5 El patrón de XRPD de la sal mesilato del Compuesto II se muestra en la Figura 19 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8.

2-Theta (°)	Altura	H%
5.0	106	23.7
8.2	447	100
13.2	76	17
16.9	141	31.5

15 Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el mesilato del Compuesto II

La sal de mesilato del Compuesto II se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30-300° C a 10° C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

20 El termograma de DSC del mesilato del Compuesto II se muestra en la Figura 20. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 166,3° C con una temperatura máxima de 174,8° C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.

25 Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el mesilato del compuesto II

La sal de mesilato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: rampa de 20° C a 600° C a 20° C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

30 El termograma TGA del mesilato del Compuesto II se muestra en la Figura 21. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 2,3% hasta 100° C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad o solventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 200° C y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

35 **Ejemplo 15. Caracterización en estado sólido del esilato del Compuesto II**

40 Estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para el esilato del Compuesto II

45 La sal de esilato del Compuesto II se caracterizó por XRPD. La XRPD se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

50 El patrón de XRPD de la sal de esilato del Compuesto II se muestra en la Figura 22 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9.

2-Theta (°)	Altura	H%
4.9	168	12.1
7.6	1386	100
12.5	49	3.5
15.4	453	32.7
16.8	59	4.3
17.5	94	6.8
23.4	48	3.5

55 Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el esilato del Compuesto II

60 La sal de esilato del Compuesto II se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las

siguientes: 30-300º C a 10º C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

El termograma de DSC del esilato del Compuesto II se muestra en la Figura 23. El termograma de DSC reveló un evento endotérmico importante a una temperatura de inicio de 180,4º C con una temperatura máxima de 187,7º C que se cree que es la fusión/descomposición del compuesto.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para el esilato del Compuesto II

La sal de esilato del Compuesto II se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para el TGA fueron: rampa de 20º C a 600º C a 20º C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

El termograma de TGA del esilato del Compuesto II se muestra en la Figura 24. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 1,6% hasta 100º C y se cree que está asociada con la pérdida de humedad o solventes residuales. Se observó una pérdida de peso significativa por encima de 200º C y se cree que está asociada con la descomposición del compuesto.

Ejemplo 16. Preparación de otras formas cristalinas de maleato de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (sal de ácido maleico del compuesto I, formas II-V)

Los procedimientos experimentales para la formación de las Formas II, III, IV y V de la sal de maleato del Compuesto I se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Procedimientos de cristalización para la formación de formas sólidas de maleato del Compuesto I

	Procedimiento	Forma de estado sólido después de secar a 45-46º C al vacío durante 8 h
30	Aproximadamente 3,5 ml de solución saturada de sal de maleato del Compuesto I en cloroformo se evaporaron al aire sin agitar a 25 ± 1º C y el sólido obtenido se analizó por XRPD como Forma II. XRPD (ver el Ejemplo 17, Figura 25).	Forma II
35	Aproximadamente 4,0 ml de solución saturada de sal de maleato del Compuesto I en 1,4-dioxano se evaporaron al aire sin agitar a 25 ± 1ºC y el sólido obtenido se analizó mediante XRPD como Forma III. XRPD (ver el Ejemplo 18, Figura 26), DSC (ver el Ejemplo 18, Figura 27) y TGA (ver el Ejemplo 18, Figura 28)	Forma III
40	Aproximadamente 10 ml de solución saturada de sal de maleato del Compuesto I en <i>n</i> -BuOH se evaporaron al aire sin agitar a 50 ± 1ºC y el sólido obtenido se analizó mediante XRPD como Forma IV. XRPD (ver el Ejemplo 19, Figura 29), DSC (ver el Ejemplo 19, Figura 30) y TGA (ver el Ejemplo 19, Figura 31)	Formulario IV
45	Adición inversa de DCM/hexano: a 3,0 ml de heptano se le añadió 1 ml de solución saturada de sal de maleato del I Compuesto preparado en diclorometano seguido de agitación para dar un sólido, que se analizó por XRPD como la Forma V. XRPD (ver el Ejemplo 20, Figura 32), DSC (ver el Ejemplo 20, Figura 33) y TGA (ver el Ejemplo 20, Figura 34)	Forma V

Ejemplo 17. Caracterización en estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma II

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal de maleato del compuesto I. Forma II

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la Forma II de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 25 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11.

2-Theta (°)	Altura	H%
3.8	500	100
7.8	268	53.6
12.3	65	13
19.7	70	14
23.5	128	25.6
26.0	90	18
26.7	52	10.4

Ejemplo 18. Caracterización en estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma III

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

El patrón de XRPD de la Forma III de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 26 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 12.

Tabla 12.

2-Theta (°)	Altura	H%
3.8	719	100
7.7	654	91
8.5	61	8.5
10.8	50	7
11.5	44	6.1
12.1	320	44.5
13.8	84	11.7
14.9	57	7.9
15.4	88	12.2
16.2	57	7.9
16.9	93	12.9
18.3	75	10.4
18.9	335	46.6
19.6	60	8.3
20.6	196	27.3
21.6	71	9.9
23.1	192	26.7
25.3	139	19.3
25.8	162	22.5
29.1	58	8.1
30.4	42	5.8
37.0	39	5.4

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma III

La Forma III de la sal de ácido maleico del compuesto I se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments y, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento DSC fueron las siguientes: 30-300º C a 10º C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

El termograma de DSC de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III se muestra en la Figura 27. El termograma de DSC reveló dos eventos endotérmicos: el primero con una temperatura de inicio de 143,9º C con una temperatura máxima de 165,4º C y un segundo con una temperatura de inicio de 186,3 con una temperatura máxima de 195,4º C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma III

La forma III de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del analizador termogravimétrico de TA Instrument, modelo Q500. Las condiciones experimentales generales para TGA fueron: rampa de 20º C a 600º C a 20º C/min; purga de nitrógeno, flujo de gas a 40 ml/min seguido del equilibrio del flujo de purga; flujo de purga de muestra a 60 ml/min; plato de muestra de platino.

5 El termograma TGA de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III se muestra en la Figura 28.

Ejemplo 19. Caracterización en estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma IV

10 La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo del difractómetro de rayos X en polvo (XRPD) Rigaku MiniFlex. Los procedimientos experimentales generales para XRPD fueron: (1) radiación de rayos X de cobre a 1.054056 Å con filtro Kp; (2) potencia de rayos X a 30 KV, 15 mA; y (3) el polvo de 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 de 0,02 grados; y velocidad de escaneo 2 grados/min.

15 El patrón de XRPD de la Forma IV de la sal de ácido maleico del Compuesto I se muestra en la Figura 29 y los datos de XRPD se proporcionan en la Tabla 13.

20 **Tabla 13.**

2-Theta (º)	Altura	H%
3.9	1181	100
4.6	276	23.4
6.2	109	9.2
7.8	699	59.2
8.5	81	6.9
9.1	237	20.1
10.1	31	2.6
11.6	61	5.2
12.2	96	8.1
13.6	106	9
16.1	63	5.3
16.6	34	2.9
18.2	30	2.5
18.7	61	5.2
19.3	65	5.5
20.2	37	3.1
20.5	42	3.6
21.8	87	7.4
22.8	188	15.9
23.3	77	6.5
25.6	43	3.6
26.8	29	2.5
27.4	46	3.9
36.8	29	2.5

50 Estudios de (DSC) para la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma IV

55 La Forma IV de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó por DSC. La DSC se obtuvo de calorimetría diferencial de barrido de TA Instruments, Modelo Q200 con automuestreador. Las condiciones del instrumento de DSC fueron las siguientes: 30-300º C a 10º C/min; plato y tapa de muestra de aluminio Tzero; y flujo de gas nitrógeno a 50 ml/min.

60 El termograma de DSC de la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV se muestra en la Figura 30. El termograma de DSC reveló dos eventos endotérmicos: el primero con una temperatura de inicio de 145,7º C con una temperatura máxima de 152,1º C y un segundo con una temperatura de inicio de 188,3 con una temperatura máxima de 202,6º C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal del ácido maleico del Compuesto I, Forma IV

65 La Forma IV de la sal de ácido maleico del Compuesto I se caracterizó por TGA. El TGA se obtuvo del

anализатор термогравиметрический TA Instrument, модель Q500. Условия экспериментальные для TGA были: подъем от 20° C до 600° C со скоростью 20° C/min; вытеснение азотом, поток газа 40 ml/min, следом за равновесием потока вытеснения; поток вытеснения образца 60 ml/min; платина для образца.

5 El термограмма TGA соли ацето-малоновой кислоты Комплекса I, Форма IV показан на рисунке 31.

Ejemplo 20. Caracterización en estado sólido de la sal de maleato del Compuesto I, Forma V

10 La дифракция X-лучей в порошке (XRPD) была получена на дифрактометре X-лучей в порошке (XRPD) Rigaku MiniFlex. Условия экспериментальные для XRPD были: (1) излучение X-лучей на медной пленке с фильтром K_P; (2) мощность X-лучей 30 KV, 15 mA; и (3) порошок образца был распылен на фоновом носителе. Условия экспериментальные для измерения XRPD были: начальный угол 3 градусов; остановка угла 45 градусов; сканирование 0,02 градуса; и скорость сканирования 2 градуса/мин.

15 El паттерн XRPD соли ацето-малоновой кислоты Комплекса I, Форма V показан на рисунке 32 и данные XRPD приведены в таблице 14.

Tabla 14.

2-Theta (°)	Altura	H%
4.1	423	95.3
8.3	444	100
8.8	140	31.5
10.7	43	9.7
12.5	35	7.9
13.0	34	7.7
15.6	44	9.9
18.0	130	29.3
20.5	41	9.2
23.1	53	11.9
23.5	122	27.5
24.1	38	8.6
27.3	150	33.8
28.4	42	9.5
29.4	36	8.1
31.4	43	9.7
35.5	49	11

Estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V

45 La Forma V соли ацето-малоновой кислоты Комплекса I была исследована методом DSC. DSC было получено с помощью дифференциальной термической анализы TA Instruments, модель Q200 с автоматическим измерителем. Условия DSC были следующими: 30-300° C со скоростью 10° C/min; платина и крышка для образца из алюминия Tzero; и поток газа азотом 50 ml/min.

50 El термограмма DSC соли ацето-малоновой кислоты Комплекса I, Форма V показан на рисунке 33. Термограмма DSC показала эндотермический процесс с началом при 189,1° C и максимальной температурой 200,1° C.

Estudios de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal del ácido maleico del Compuesto I, forma V

55 La Forma V соли ацето-малоновой кислоты Комплекса I была исследована методом TGA. TGA было получено с помощью термогравиметрического анализа TA Instrument, модель Q500. Условия экспериментальные для TGA были: подъем от 20° C до 600° C со скоростью 20° C/min; вытеснение азотом, поток газа 40 ml/min, следом за равновесием потока вытеснения; поток вытеснения образца 60 ml/min; платина для образца.

60 El термограмма TGA соли ацето-малоновой кислоты Комплекса I, Форма V показан на рисунке 34.

Ejemplo A

Ensayo de autofosforilación de Axl

65 La autofosforilación Axl была проведена инкубацией рекомбинантной белковой Axl (Life Technologies),

PV4275) en tampón que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, 0,2 mg/ml de Axl, ATP 5 mM, MgCl₂ 20 mM y DTT 2 mM a temperatura ambiente durante 1 hora.

Ensayo enzimático de TAM

El tampón de ensayo de quinasa contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 0,01% y DTT 2 mM. Se transfirieron 0,1 µl de compuestos de prueba disueltos en DMSO desde placas de compuesto a placas de ensayo blancas de 384 pocillos (placas Greiner LUMITRAC). La concentración final de DMSO fue del 1,25%. Se prepararon soluciones enzimáticas de fósforo-Axl 5,1 nM, o c-Mer 0,0625 nM (Carna Biosciences, 08-108) o Tyro3 0,366 nM (Life Technologies, PR7480A) en tampón de ensayo. Una solución madre 1 mM de sustrato peptídico Biotina-EQEDEPEGDYFEWLE-amida SEQ ID NO: 1 (Quality Controlled Biochemicals, MA) disuelta en DMSO se diluyó a 1 µM en tampón de ensayo que contenía 2000 µM de ATP. Se añadieron 4 ul de solución enzimática (o tampón de ensayo para la muestra en blanco de enzima) a los pocillos apropiados de cada placa, y luego se añadieron 4 ul/pocillo de disolución de sustrato para iniciar la reacción. La placa se protegió de la luz y se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se detuvo añadiendo 4 ul de solución de detección que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 150 mM, BSA al 0,05%, EDTA 45 mM, SA-APC 180 nM (Perkin Elmer, CR130-100) y Eu-W1024 anti-fosftotirosina PY20 3 nM (Perkin Elmer, AD0067). La placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y se midió la señal de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) en un lector de placas PHERAstar FS (BMG labtech). Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración y se generó el valor de IC₅₀ a partir del ajuste de la curva con el software GraphPad Prism.

Se descubrió que los compuestos de Fórmulas I y II eran inhibidores de uno o más de AXL, MER y TYRO3. Los datos de IC₅₀ para las sales de ácido trifluoroacético de los compuestos de Fórmulas I y II se describen en la Solicitud de Estados Unidos Nº 15/469,975 y se proporcionan a continuación en la Tabla 15. El símbolo "†" indica una IC₅₀ de ≤5 nM, "††" indica una IC₅₀ de >5 nM pero ≤10 nM. y "†††" indica una IC₅₀ de >10 nM pero ≤100 nM.

Tabla 15

Comuesto	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	Tyro3 IC ₅₀ (nM)
Sal de ácido trifluoroacético del compuesto I	†	†	†††
Sal de ácido maleico del compuesto I	†	†	†††
Sal de ácido trifluoroacético del compuesto II	†	†	†††
Sal de ácido hemisulfúrico del compuesto II	†	†	†††

Ejemplo B. Generación de células BAF3-AXL, BAF3-MER y BAF3-TYRO3 y ensayo de proliferación celular

El dominio citoplásmico de AXL, MER o TYRO3 fusionado con la secuencia de dimerización y la etiqueta HA se clona en el vector pMSCV con marcador de resistencia a puromicina para generar tres constructos (pMSCV-AXL, pMSCV-MER y pMSCV-TYRO3). Las células BAF3 se transfecan con los tres constructos individualmente mediante electroporación. Se seleccionan y caracterizan clones individuales que son independientes de IL3 y resistentes a puromicina. Las células con expresión estable de AXL, MER o TYRO3 se seleccionan y se denominan células BAF3-AXL, BAF3-MER y BAF3-TYRO3.

Las líneas celulares BAF3, BAF3-AXL, BAF3-MER o BAF3-TYRO3 se mantienen en RPMI1640 con FBS al 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de prueba sobre la viabilidad celular, se siembran 1000 células/pocillo en placas de cultivo de tejido de 384 pocillos en medio de crecimiento con una dilución en serie de compuesto o DMSO solo durante 48 horas a 37° C con 5% de CO₂, la viabilidad celular se mide mediante el ensayo de ATP (ensayo CellTiter-Glo, Promega) de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Los datos se convirtieron en porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO y las curvas de IC₅₀ se ajustaron usando el software GraphPad Prism.

Ejemplo C. ELISA de BaF3-AXL y ELISA de BaF3-MER

Las células BaF3-AXL o BaF3-MER se mantienen en medio de cultivo RPMI con FBS al 10% y puromicina (1 µg/ml, Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de compuestos de prueba en fosfo-AXL o fosfo-MER, las células se siembran en placa (5x10⁴ células/pocillo) en una placa de polipropileno de fondo en V (Greiner bio-one) en presencia o ausencia de compuestos de prueba diluidos en medio de cultivo, y se incubó durante 1 hora a 37° C con 5% de CO₂. Las células se recogieron por centrifugación y se lisaron en 110 µl de tampón de lisis enfriado con hielo (Cell Signalling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher) durante 30 min en hielo. El lisado celular se almacena a -80° C para ELISA. Las placas de ELISA se preparan incubando la placa Costar con anticuerpo anti-HA (1 µg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan y bloquean con PBS con BSA al 3%. El lisado celular se carga en una placa ELISA y se incuba a 4° C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con anticuerpo anti-fosftotirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora, y se leen en el Pherastar (BMG Labtech). Los datos se convierten en porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO y la determinación de IC₅₀ se

realiza ajustando la curva del porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando GraphPad Prism.

Ejemplo D. ELISA de H1299 Fosfo-AXL

5 Las células H1299 (ATCC), línea celular de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas con expresión de Axl, se mantienen en medio de cultivo RPMI con FBS al 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de compuestos de prueba sobre fosfo-AXL, se sembraron las células (30000 células/pocillo) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos (Costar) y se incubaron durante la noche a 37º C con 5% de CO₂. Se añadieron los compuestos a una concentración apropiada y se incubaron durante 1 hora a 37º C con 5% de CO₂. Se añade rhGas6 (R&D Systems, 6 µg/ml) a cada pocillo. Las placas se incuban a 37º C con 5% de CO₂ durante 15 min. Las células se recogen y lisan en 110 µl de tampón de lisis enfriado con hielo (Cell Signalling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher). El lisado se incuba durante 1 hora en hielo y se almacena a -80º C para ELISA. Las placas de ELISA se preparan incubando la placa Costar con anticuerpo anti-HA (1 µg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan y bloquean con PBS con BSA al 3%. El lisado celular se carga en placas ELISA y se incuba a 4º C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora, y se leen en el Pherastar (BMG Labtech). Los datos se convierten en porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO y la determinación de IC₅₀ se realiza ajustando la curva del porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando GraphPad Prism.

Ejemplo E. ELISA de H1299 Fosfo-AXL de sangre completa

25 Las células H1299 (ATCC) se mantienen en medio de cultivo RPMI con FBS al 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de compuestos de ensayo en fosfo-AXL en la sangre completa, se sembraron las células (30000 células/pocillo) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos (Costar) y se incubaron durante la noche a 37º C con 5% de CO₂. La sangre obtenida de donantes normales se mezcla con compuestos de prueba durante 1 hora. Se extrae el medio de cultivo de las células H1299 y se añade sangre con compuesto a cada pocillo. Después de 1 hora de incubación a 37º C con 5% de CO₂, se añade rh-Gas6 (4 g/ml, R&D Systems) a cada pocillo. La placa se incuba a 37º C con 5% de CO₂ durante 15 min. Las células se lavan con PBS y se lisan en 110 ul de tampón de lisis enfriado con hielo (Cell Signalling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher) durante 1 hora en hielo. La placa se almacena a -80º C para ELISA. Las placas de ELISA se preparan incubando la placa Costar con anticuerpo anti-HA (1 ug/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan y bloquean con PBS con BSA al 3%. El lisado celular se cargó en una placa ELISA y se incubó a 4º C durante la noche. Las placas se lavan y se incuban con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora, y se leen en el Pherastar (BMG Labtech). Los datos se convierten en porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO y la determinación de IC₅₀ se realiza ajustando la curva del porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando GraphPad Prism.

Ejemplo F. ELISA Cell Insight de G361 Fosfo-Akt

40 Las células G361 (ATCC), línea celular de melanoma maligno humano que expresa Mer, se mantienen en medio de cultivo RPMI con FBS al 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de prueba sobre la vía de señalización de MER, las células se sembraron a 2 x 10⁴ células/pocillo en volumen de 100 µl en placas de superficie de 96 pocillos Cellbind (Corning), y se incubaron durante la noche a 37º C con 5% de CO₂. Se añaden a las células 20 µl de compuestos de prueba a concentraciones apropiadas y se incuban durante 1 hora. Se añade rhGas6 (4 µg/ml, R&D Systems) a cada pocillo y se incuba durante 20 min. Las células se fijan mediante la adición de 50 ul de paraformaldehído al 4% (Electron Microscopy Sciences) en PBS (Corning) durante 30 min a temperatura ambiente. Las placas se lavan y se incuban con 50 ul de Triton X-100 al 0,2% (Sigma) en PBS durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavan y se incuban con 100 µl de tampón de bloqueo (BSA al 0,1% en PBS) durante 30 min. Las placas se lavan y se incuban con mAb de conejo Fosfo-AKT (Ser473) (D9E) (Cell Signalling) diluido en BSA al 0,1% (dilución 1:300) a 4ºC durante la noche. Las placas se lavan e incuban con 50 ul de fragmento F(ab')² Alexaflour 488 de IgG anti-conejo de cabra (H+L) (Molecular Probes, dilución 1:1000) y Hoechst 33342 (Thermo Fisher, dilución 1:2000) en PBS a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se lavan con PBS y se leen en Cell Insight CX5 (Thermo Fisher).

LISTADO DE SECUENCIAS

- 60 <110> Incyte Corporation
- <120> SALES DE INHIBIDORES DE TAM
- <130> 20443-0522WO1

65

<150> 62/564,070
<151> 2017-09-27

5 <150> 62/714,196
<151> 2018-08-03

10 <160> 1

10 <170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> polipéptido sintético

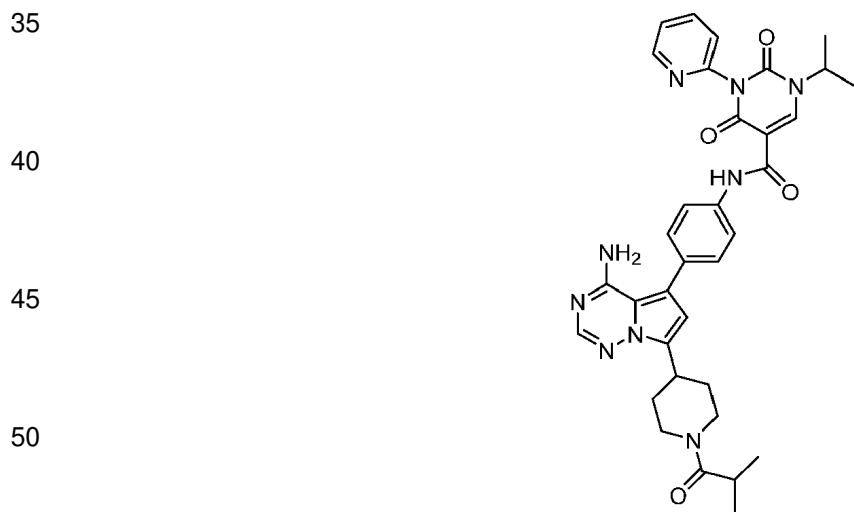
20 <400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Una sal que es sal de ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.
- 5 2. La sal de la reivindicación 1 que es una relación estequiométrica 1:1 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido maleico.
- 10 3. La sal de la reivindicación 1 que es cristalina; o está sustancialmente aislada.
4. La sal de la reivindicación 1, **caracterizada por** un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 211°C; o porque tiene:
- 15 (a) un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2; o
 (b) un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 3.
5. La sal de la reivindicación 1 que tiene:
- 20 (a) por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°; o
 (b) por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°; o
 25 (c) por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°; o
 (d) por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°; o
 (e) un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
- 30 6. La sal de la reivindicación 1 que comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 4,3°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 13,2° y aproximadamente 18,5°.
- 35 7. Una sal que es sal de ácido hemisulfúrico de N- (4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.
8. La sal de la reivindicación 7 que es una relación estequiométrica de 1:0,5 de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a ácido sulfúrico.
- 40 9. La sal de la reivindicación 7 que es cristalina o está sustancialmente aislada.
10. La sal de la reivindicación 7, **caracterizada por** un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 289,4°C; o porque tiene:
- 45 (a) un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 11; o
 (b) un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 12.
11. La sal de la reivindicación 7 que tiene:
- 50 (a) por lo menos un pico de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionado de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°; o
 (b) por lo menos dos picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°; o
 55 (c) por lo menos tres picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°; o
 (d) por lo menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°; o
 (e) un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 10.
- 60 12. La sal de la reivindicación 7 que comprende los siguientes picos de XRPD, en términos de 2-theta: aproximadamente 5,3°, aproximadamente 8,5°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 20,1° y aproximadamente 24,9°.
- 65 13. Una sal seleccionada de:

- Sal del ácido fosfórico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
- 5 Sal del ácido maleico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
- Sal de ácido clorhídrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
- 10 Sal del ácido salicílico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;
- Sal del ácido metanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida; y
- 15 Sal del ácido etanosulfónico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.
14. Una composición farmacéutica que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un método para tratar un cáncer en un paciente.
- 20 16. La sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona de cáncer hepatocelular, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma y rhabdosarcoma.
- 25 17. La sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de células renales, mieloma múltiple, cáncer gástrico o rhabdomiosarcoma.
- 30 18. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I:



- con ácido maleico para formar dicha sal.
- 60 19. El proceso de la reivindicación 18, en donde se usa aproximadamente 1 equivalente de ácido maleico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula I.
20. El proceso de la reivindicación 18, en donde dicha reacción del compuesto de Fórmula I y ácido maleico se realiza en presencia de un componente solvente.
- 65 21. El proceso de la reivindicación 20, en donde dicho componente solvente comprende:

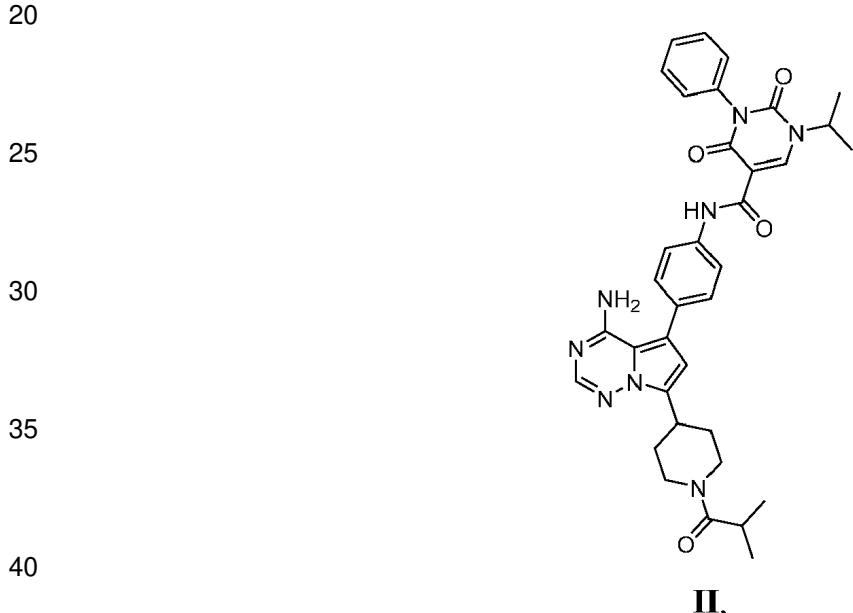
- (a) metanol; o
 (b) diclorometano; o
 (c) metanol y diclorometano; opcionalmente en donde el proceso comprende además eliminar una porción sustancial de diclorometano para precipitar dicha sal.

5 22. El proceso de la reivindicación 20, en donde dicho proceso comprende además, antes de dicha reacción, formar una solución del compuesto de Fórmula I en un componente solvente.

10 23. El proceso de la reivindicación 22, en donde la solución se forma calentando una lechada del compuesto de Fórmula I en el componente solvente a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C.

15 24. El proceso de la reivindicación 23, en donde dicho proceso comprende además agitar dicha solución; y filtrar dicha solución para formar un filtrado antes de dicha reacción del compuesto de Fórmula I con ácido maleico; opcionalmente en donde dicho proceso comprende además añadir carbón activado y gel de sílice a la solución después de dicho paso de calentar dicha lechada a una temperatura de aproximadamente 45° C a aproximadamente 55° C para formar una solución y antes de dicho paso de agitar dicha solución.

20 25. Un proceso para preparar la sal de la reivindicación 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



45 con ácido sulfúrico para formar dicha sal.

45 26. El proceso de la reivindicación 25, en donde se usan aproximadamente 0,6 equivalentes de ácido sulfúrico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.

50 27. El proceso de la reivindicación 25 o 26, en donde el proceso comprende:

50 añadir el compuesto de Fórmula II a un componente solvente para formar una solución;
 añadir ácido sulfúrico a dicha solución a temperatura ambiente;
 concentrar la solución para formar una lechada;
 agitar la lechada a una temperatura de aproximadamente 60° C a aproximadamente 70° C; y
 enfriar la lechada a una temperatura de aproximadamente 15° C a aproximadamente 25° C para precipitar dicha sal.

55 28. El proceso de la reivindicación 27, en donde el componente solvente comprende:

- 60 (a) metanol; o
 (b) diclorometano; o
 (c) metanol y diclorometano.

65 29. El proceso de la reivindicación 27, en donde el ácido sulfúrico está aproximadamente 1 M en agua.

30. El proceso de la reivindicación 25, donde el proceso comprende preparar sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida; opcionalmente en donde el proceso de preparación de una sal que es sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con aproximadamente 1 equivalente de ácido sulfúrico en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula II.
- 5 31. El proceso de la reivindicación 30, en donde el proceso para preparar la sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida comprende:
- 10 añadir el compuesto de Fórmula II a un primer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución;
calentar la solución a una temperatura de aproximadamente 50º C a aproximadamente 60º C;
15 añadir ácido sulfúrico a dicha solución; y
eliminar el solvente para precipitar la sal de ácido sulfúrico.
32. El proceso de la reivindicación 31, en donde el primer solvente comprende metanol; o en donde el ácido sulfúrico se añade como una solución en agua.
- 20 33. El proceso de la reivindicación 30, que comprende además los pasos de:
- 25 añadir la sal de ácido sulfúrico de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropilo-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida a un segundo componente solvente para formar una lechada;
calentar la lechada a una temperatura de aproximadamente 30º C a aproximadamente 40º C;
25 agitar la lechada; y
recoger la sal de ácido hemisulfúrico resultante.
- 30 34. El proceso de la reivindicación 33, en donde el segundo componente solvente comprende agua.
35. El proceso de la reivindicación 33, que comprende además preparar una forma amorfá de la sal de ácido hemisulfúrico, en donde la preparación de una forma amorfá de la sal de ácido hemisulfúrico comprende los pasos de:
- 35 añadir la sal de ácido hemisulfúrico a un tercer componente solvente a temperatura ambiente para formar una solución;
filtrar la solución;
concentrar el filtrado; y
- 40 secar el sólido resultante dando como resultado la sal amorfá de ácido hemisulfúrico; opcionalmente en donde el tercer componente solvente comprende acetona y metanol.

FIG. 1
XRPD: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I

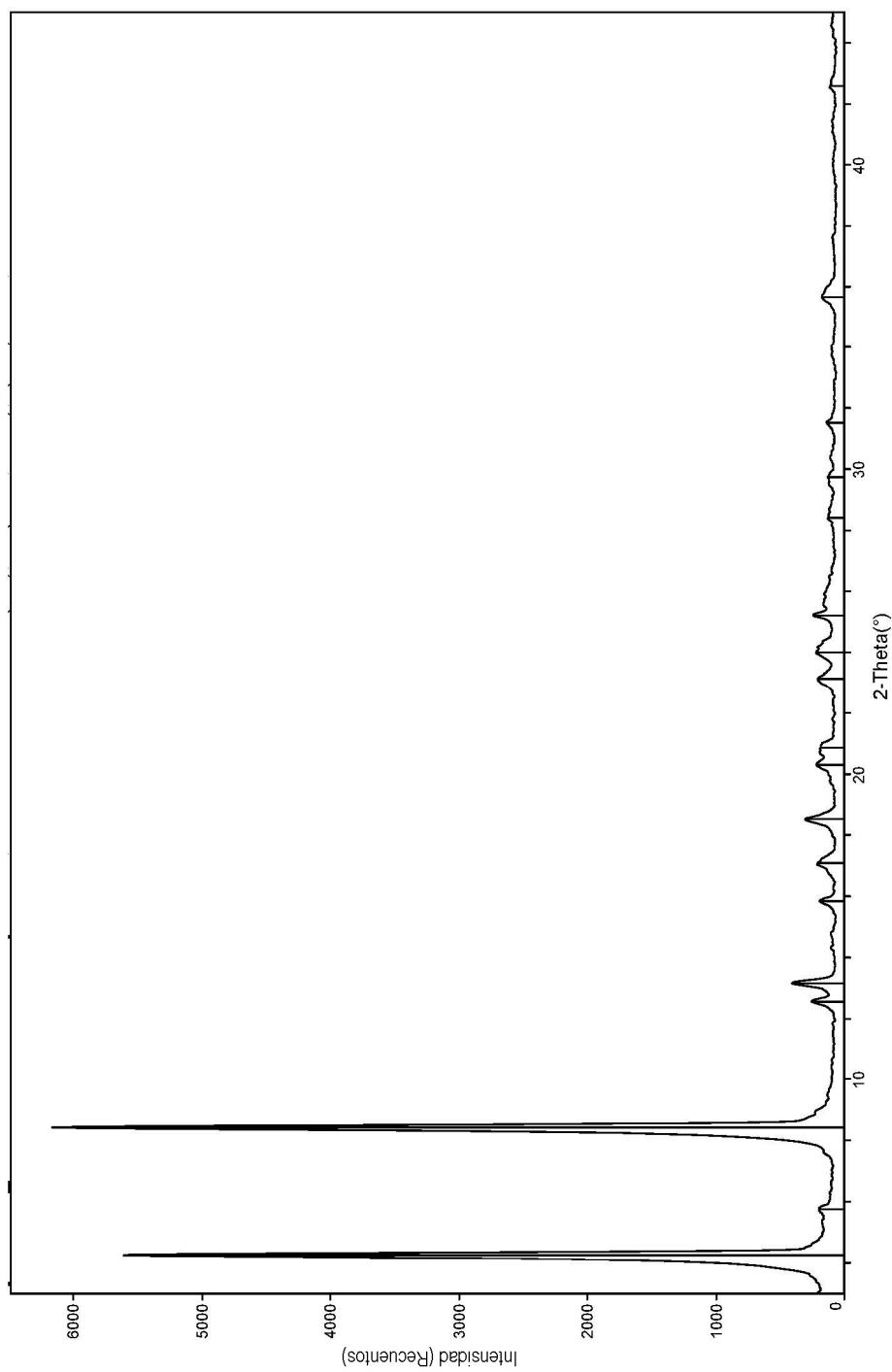


FIG. 2
DSC: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I

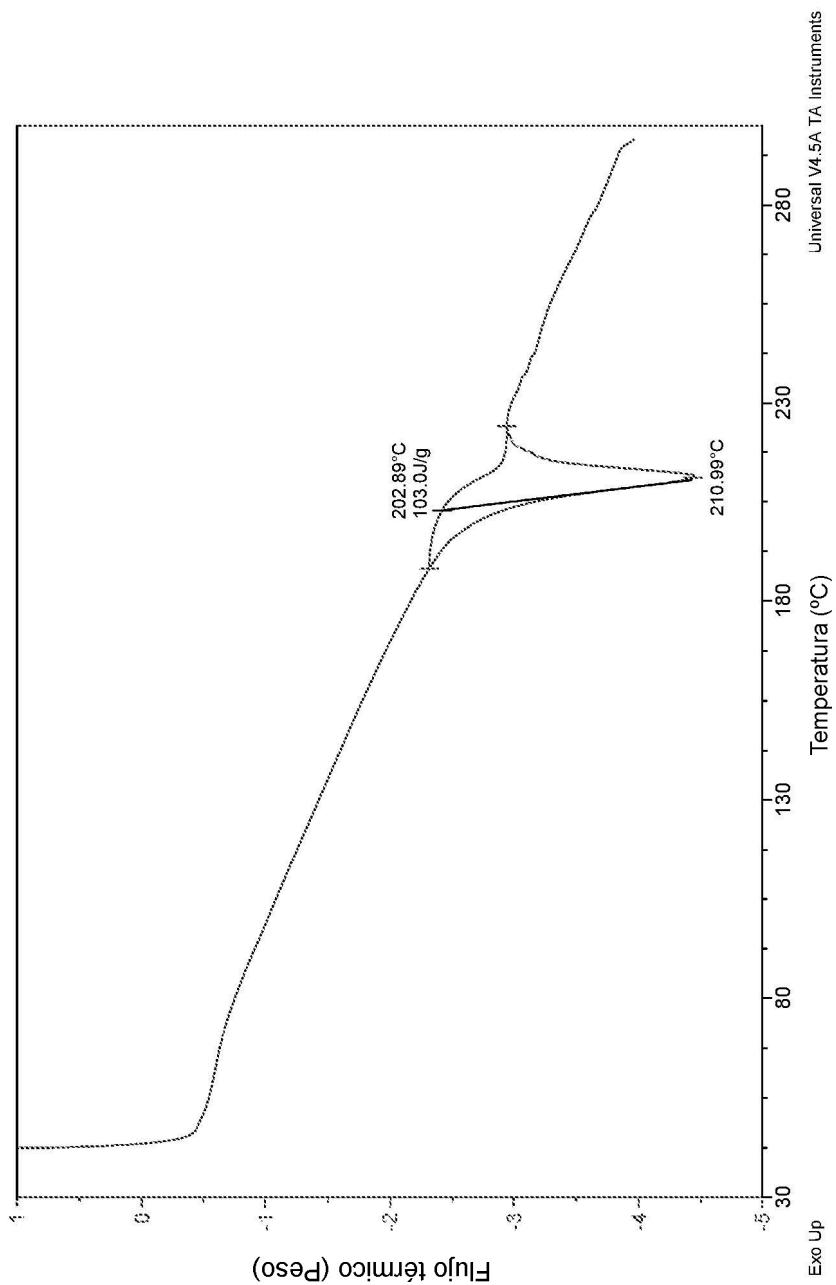


FIG. 3
TGA: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma I

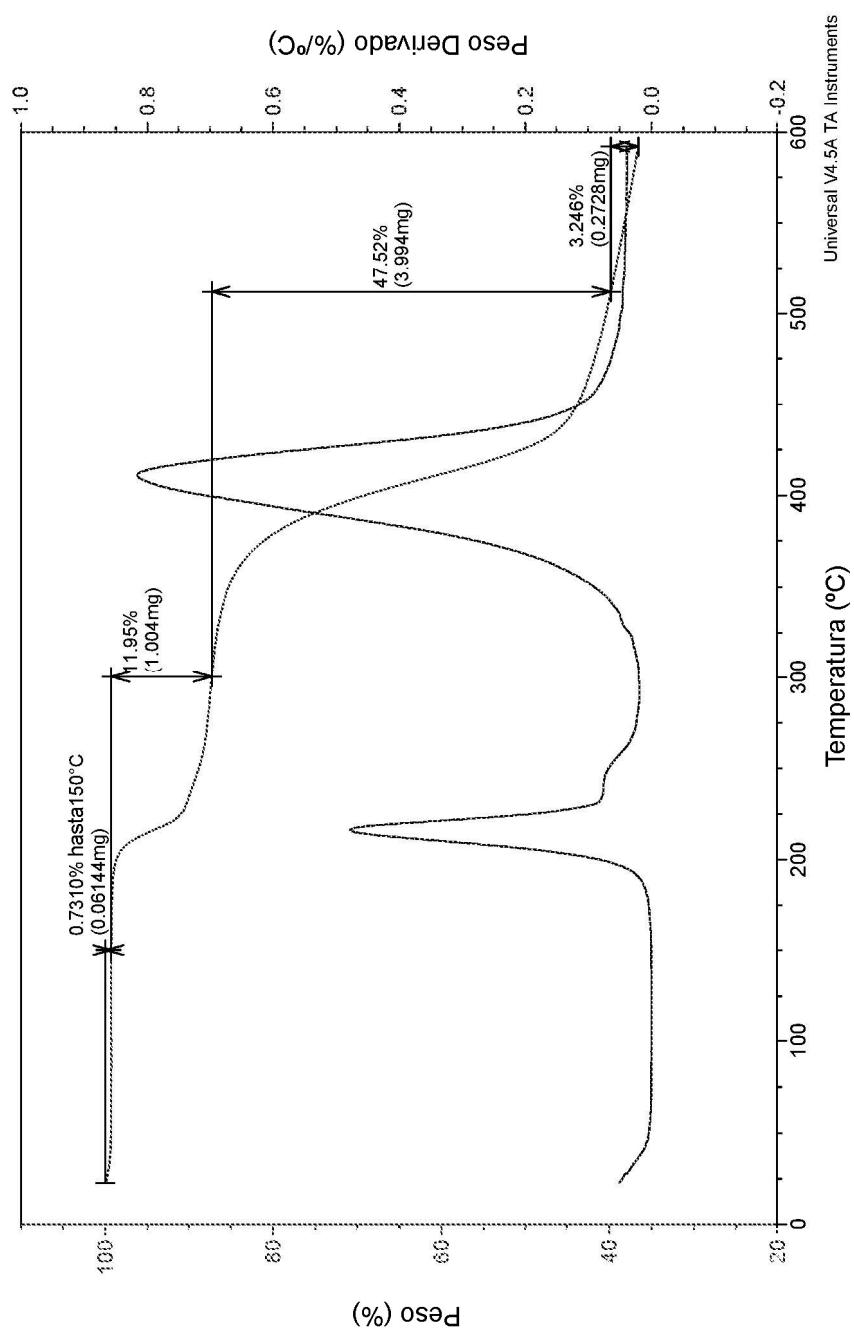


FIG. 4
XRPD: Sal de ácido fosfórico del Compuesto II

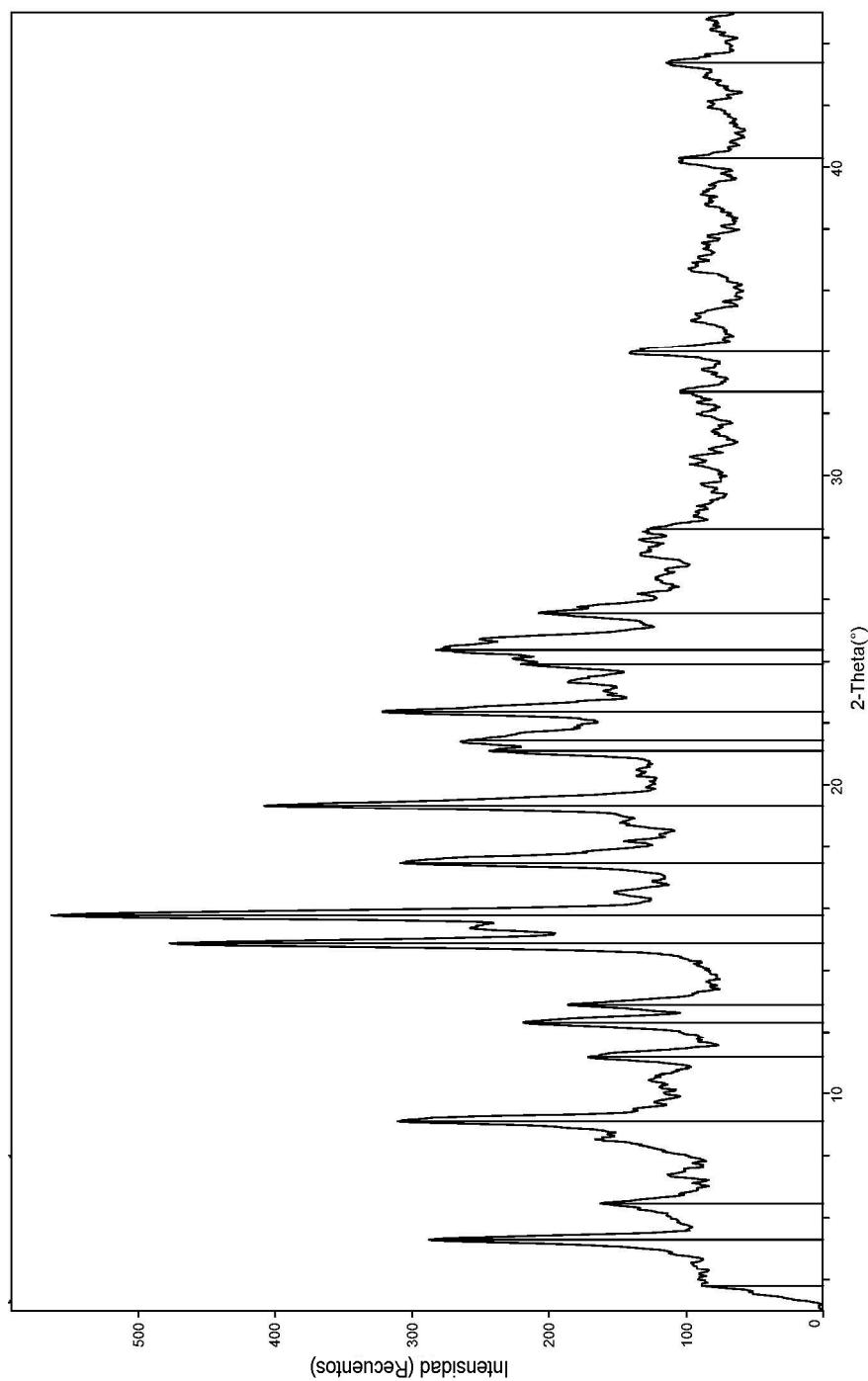


FIG. 5
DSC: Sal de ácido fosfórico del Compuesto II

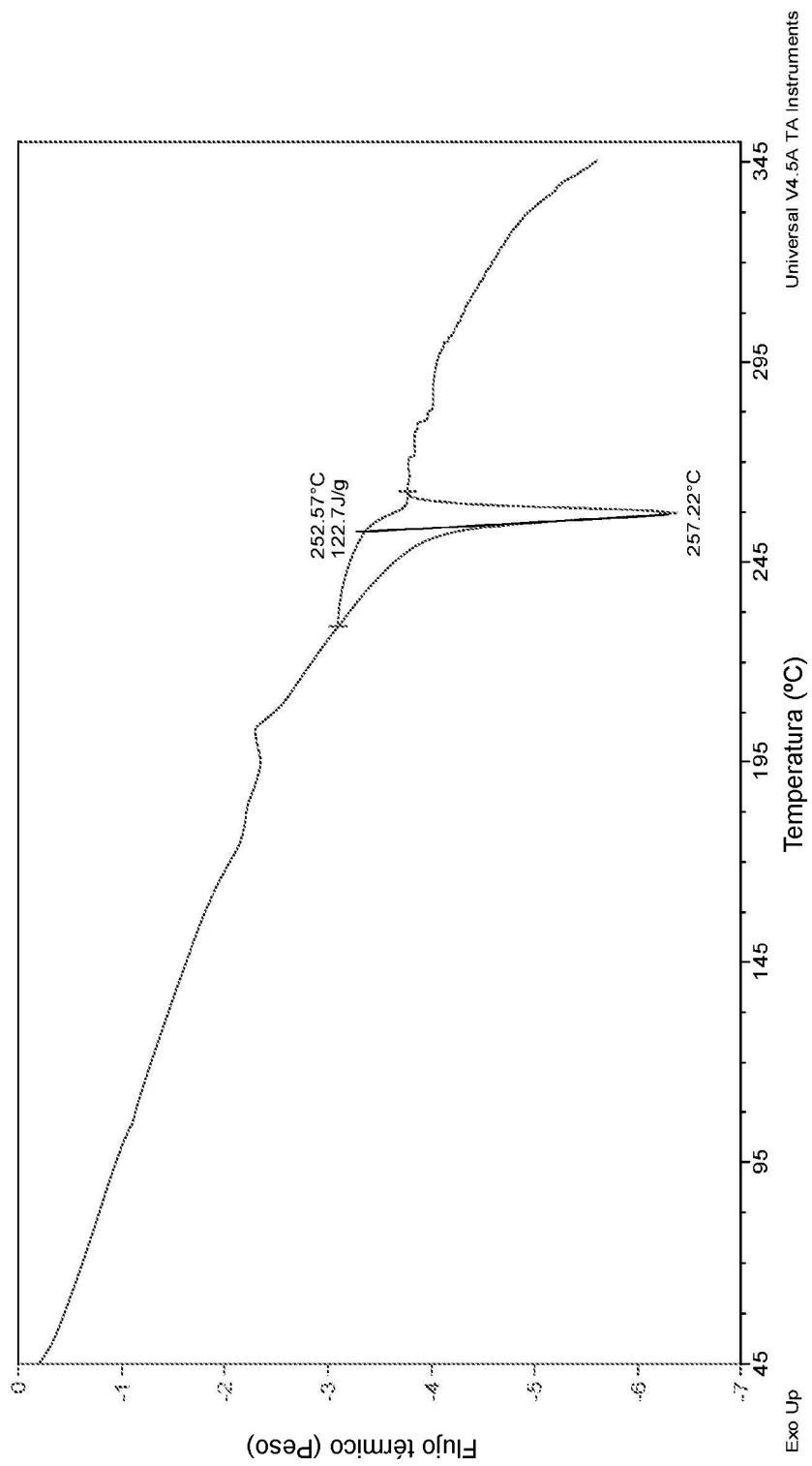


FIG. 6
TGA: Sal de ácido fosfórico del Compuesto II

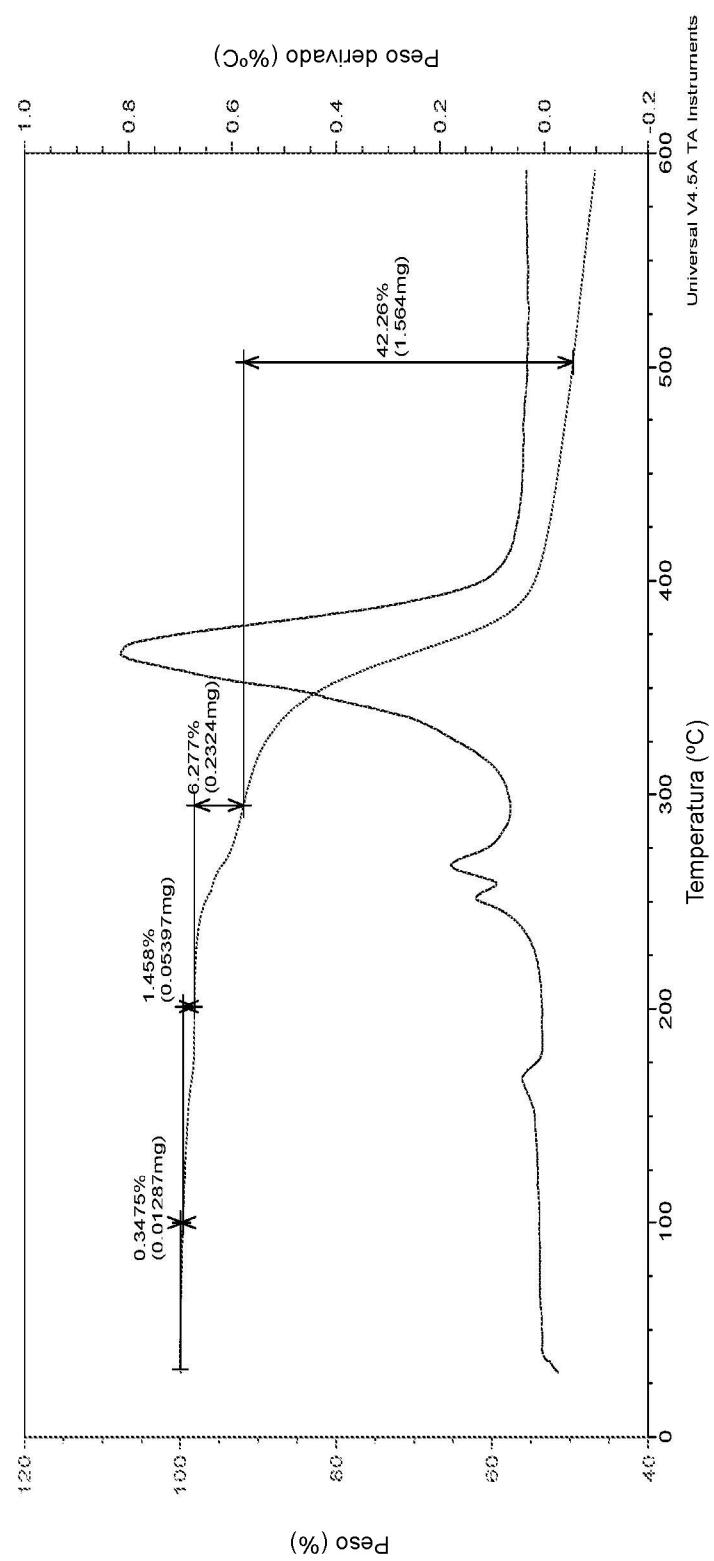


FIG. 7
XRPD: Sal de ácido maleico del Compuesto II

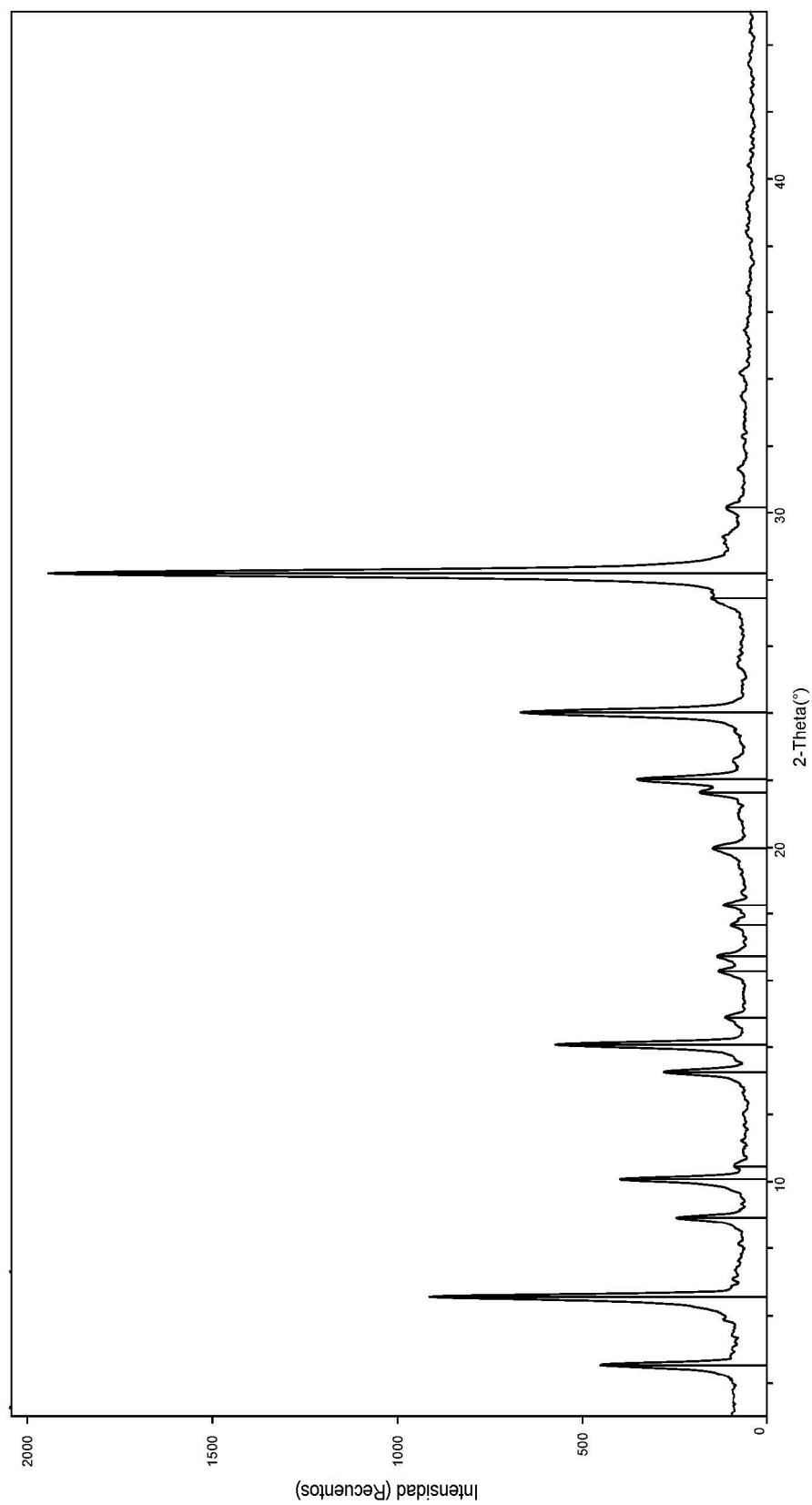


FIG. 8

DSC: Sal de ácido maleico del Compuesto II

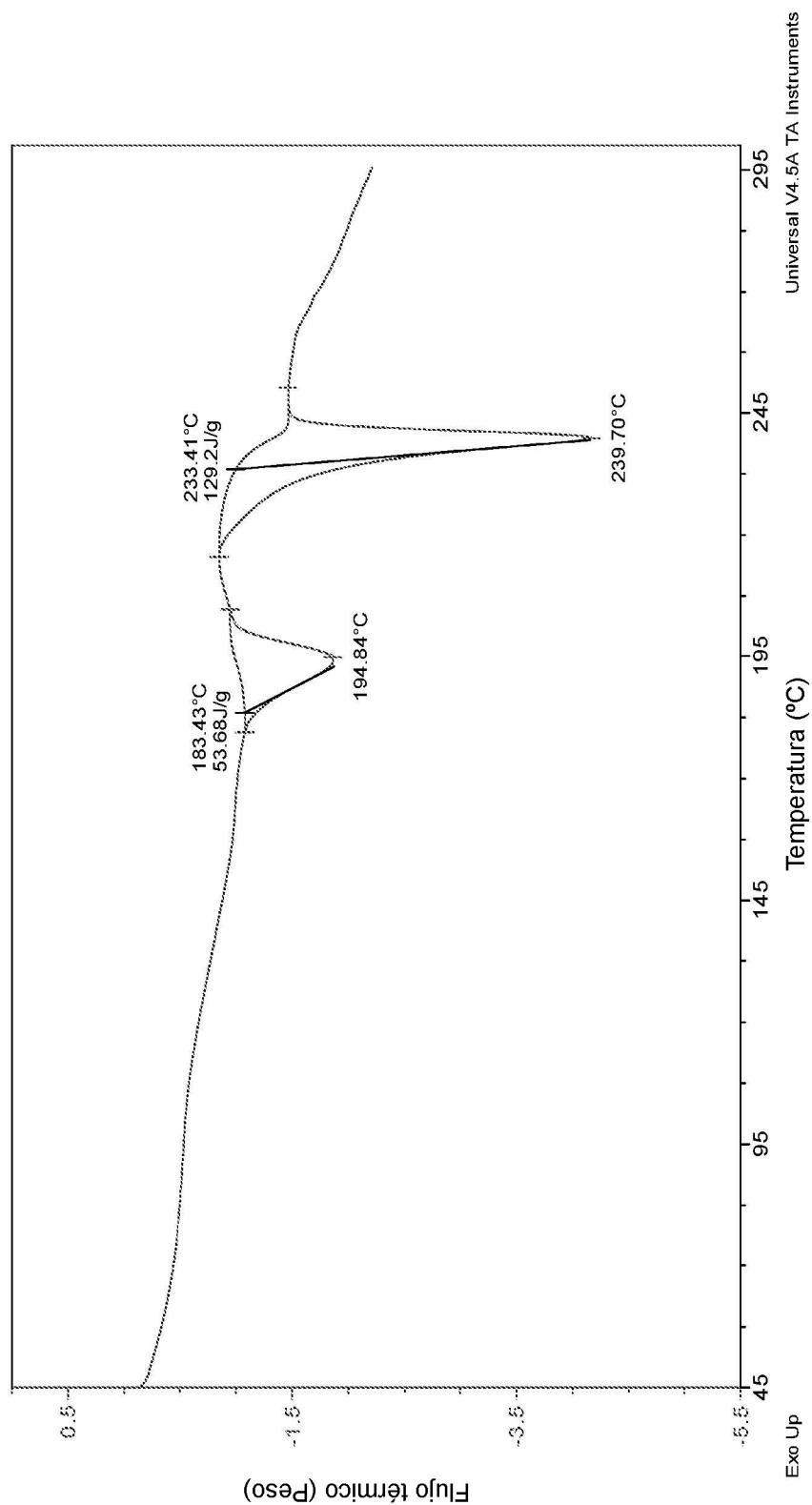


FIG. 9
TGA: Sal de ácido maleico del Compuesto II

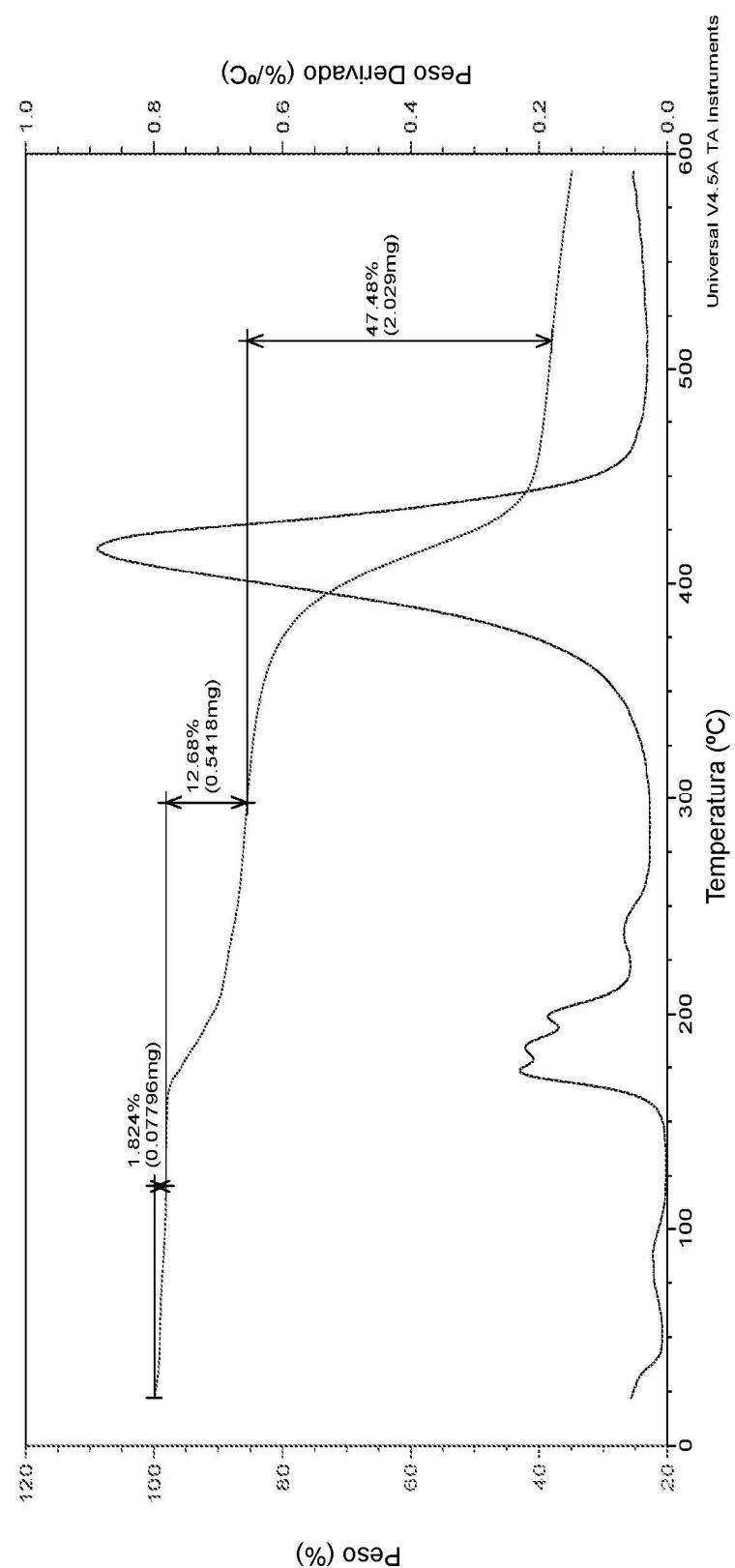


FIG. 10
XRPD: Sal de ácido hemisulfúrico del Compuesto II

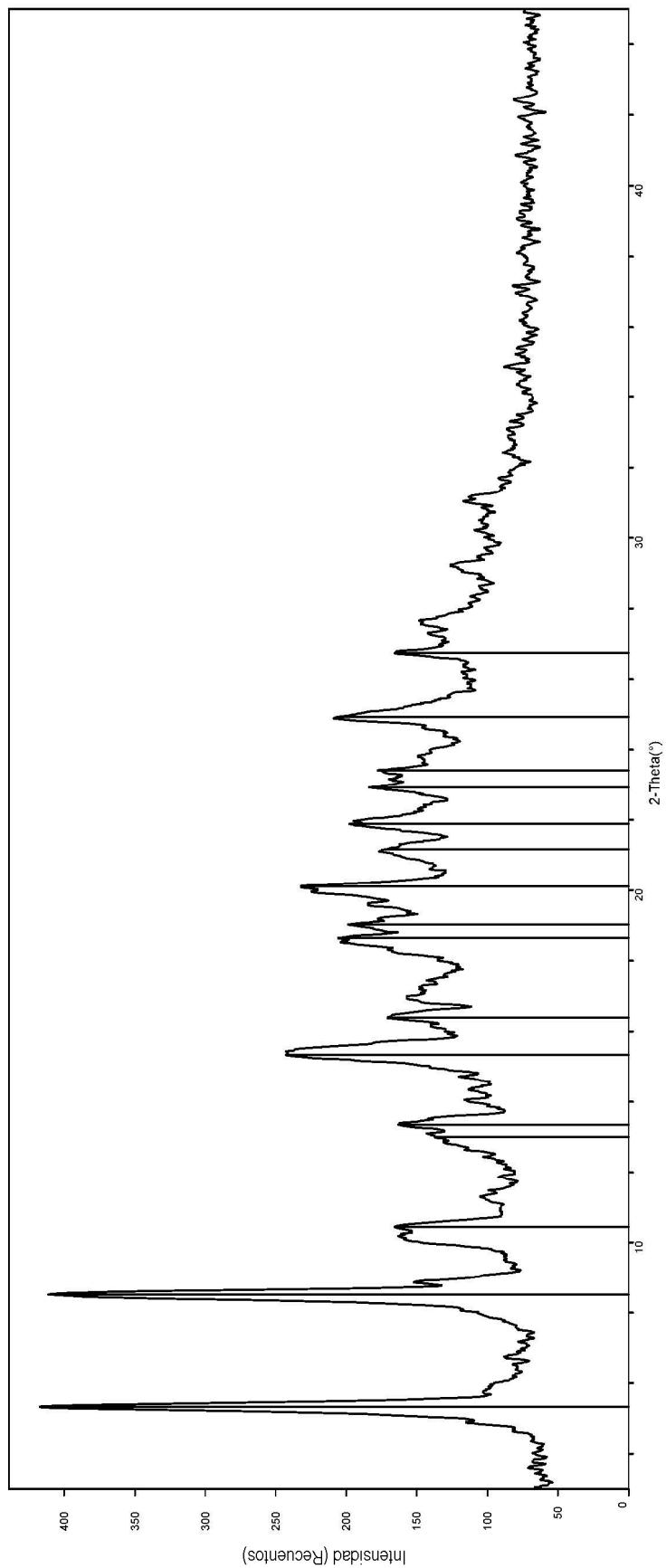


FIG. 11
DSC: Sal de ácido hemisulfúrico del Compuesto II

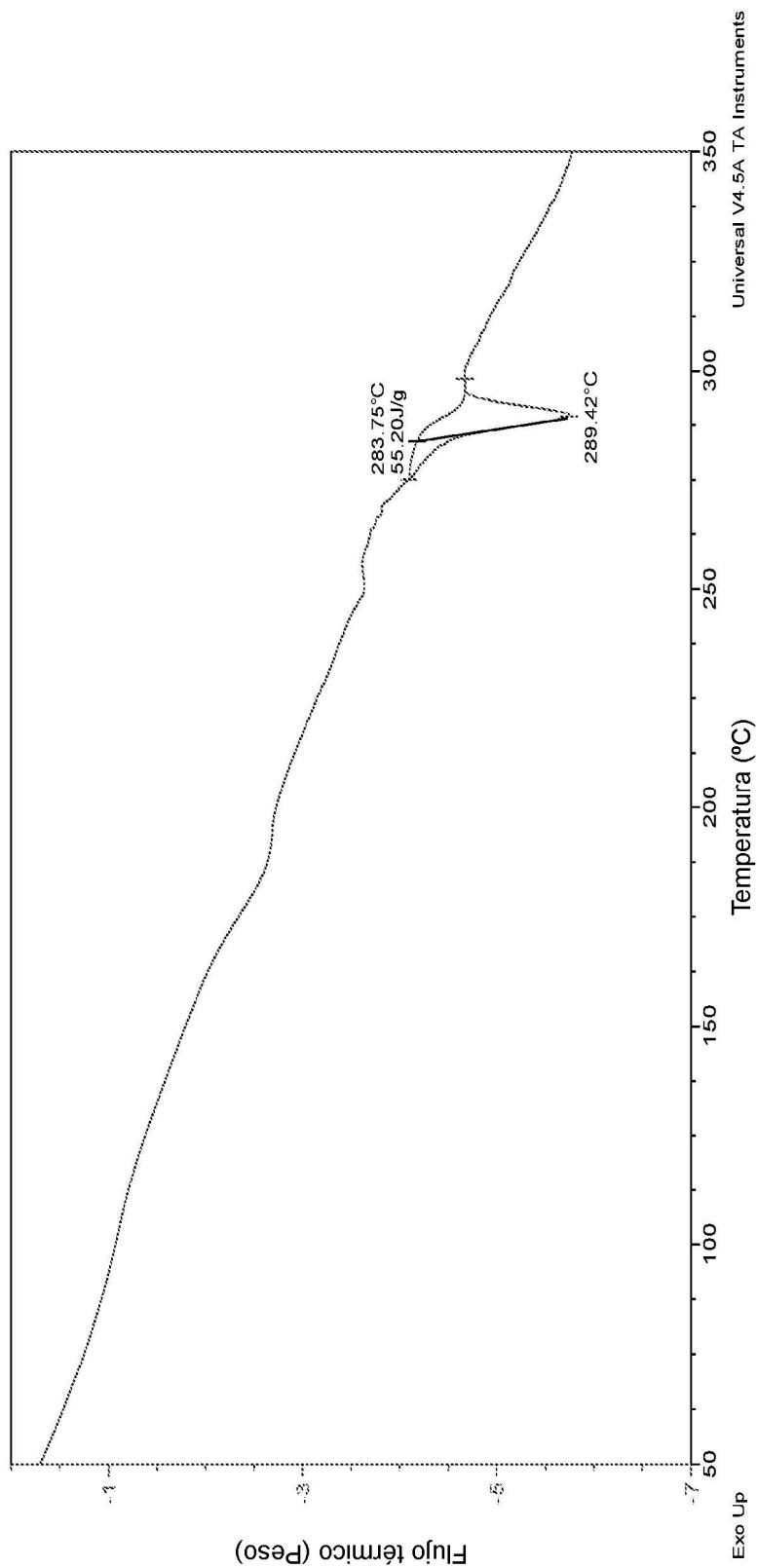


FIG. 12
TGA: Sal de ácido hemisulfúrico del Compuesto II

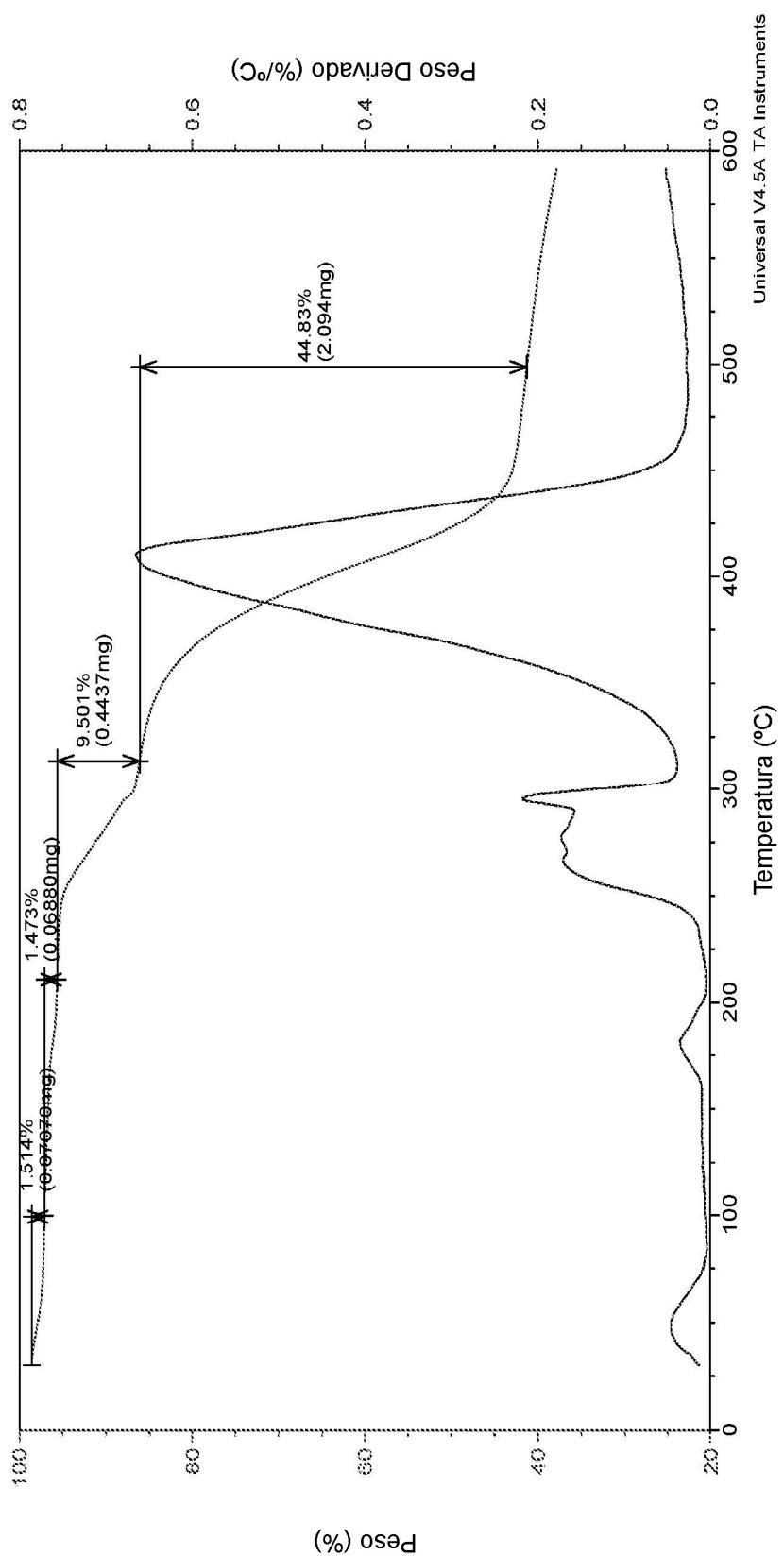


FIG. 13

XRPD: Sal de ácido clorhídrico del Compuesto II

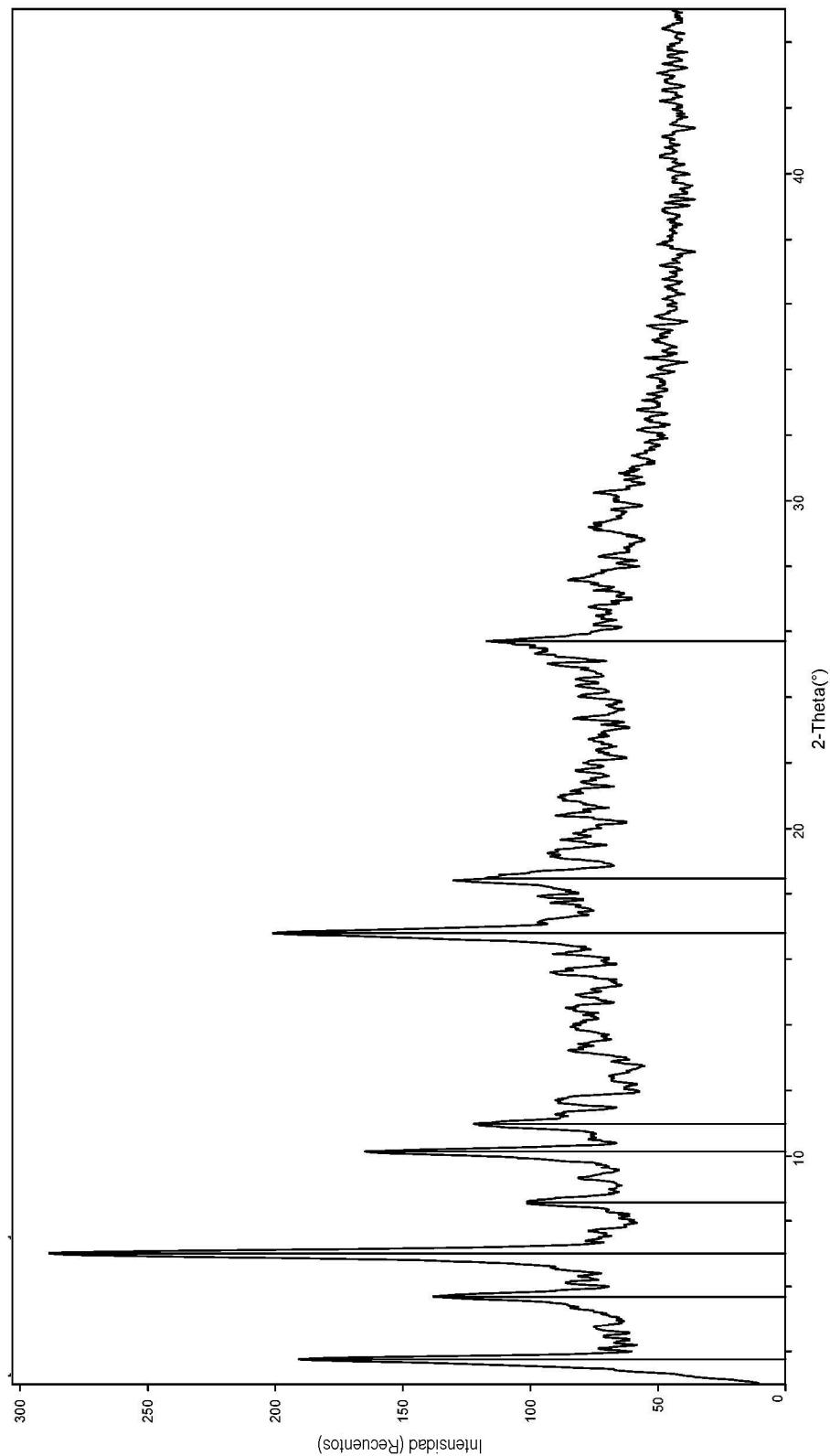


FIG. 14

DSC: Sal de ácido clorhídrico del Compuesto II

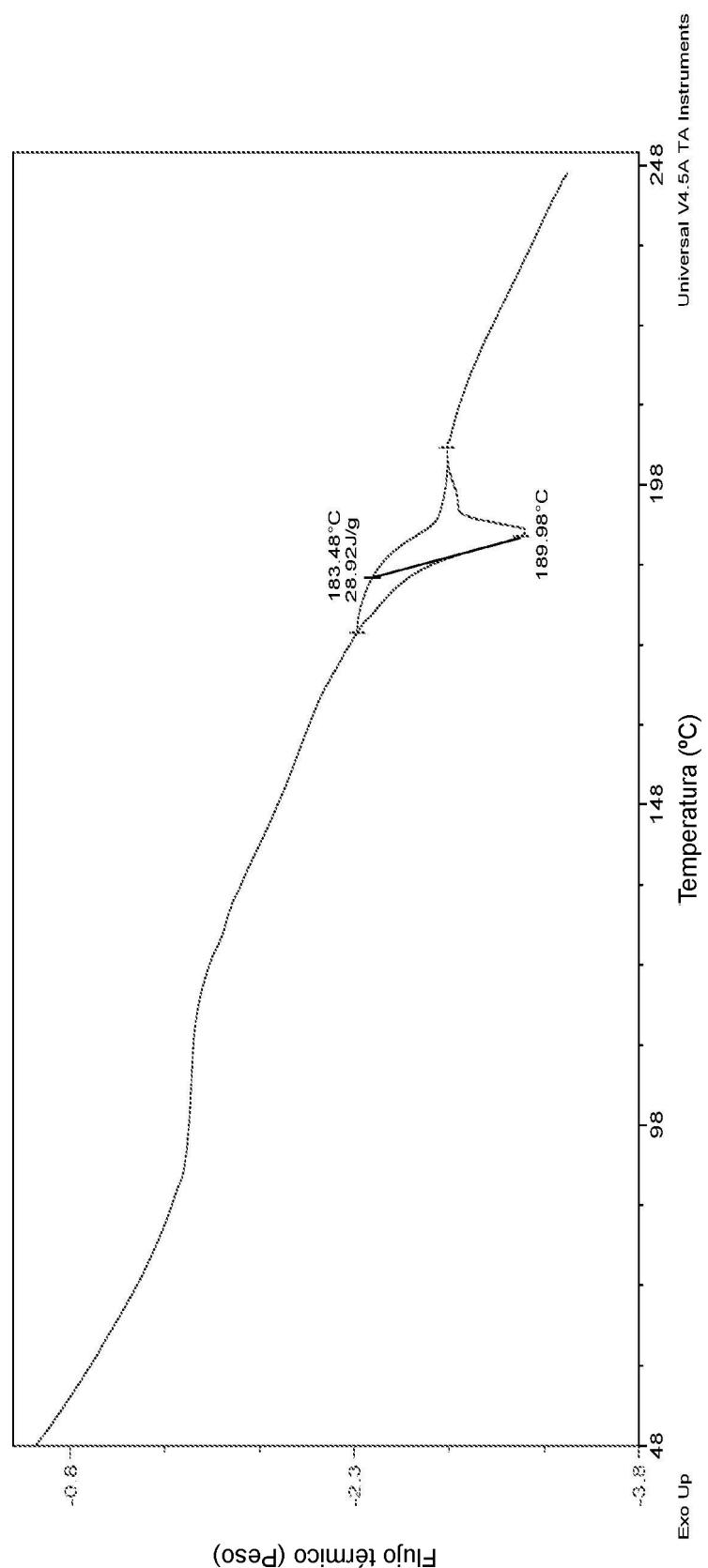


FIG. 15
TGA: Sal de ácido clorídrico del Compuesto II

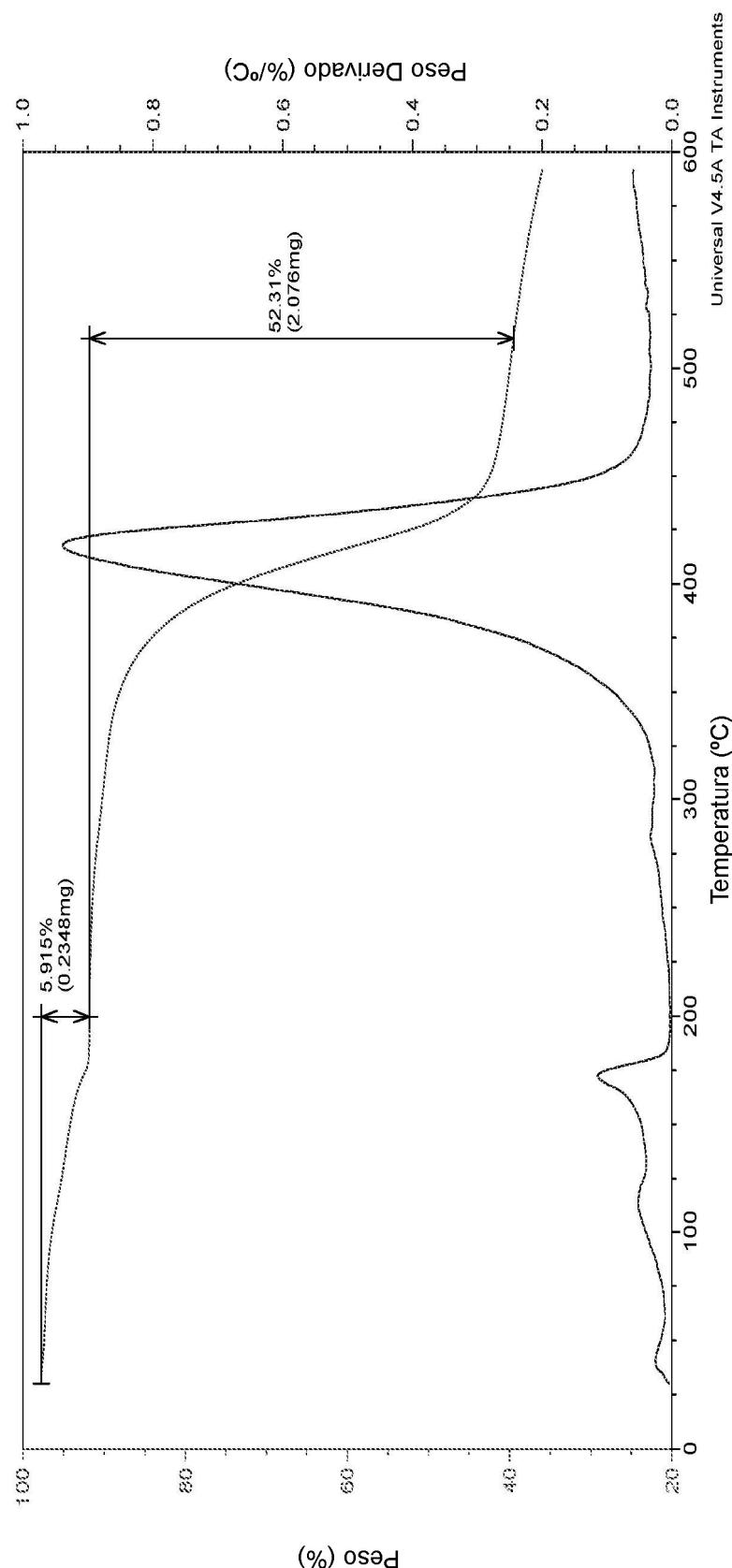


FIG. 16
XRPD: Sal de ácido salicílico del Compuesto II

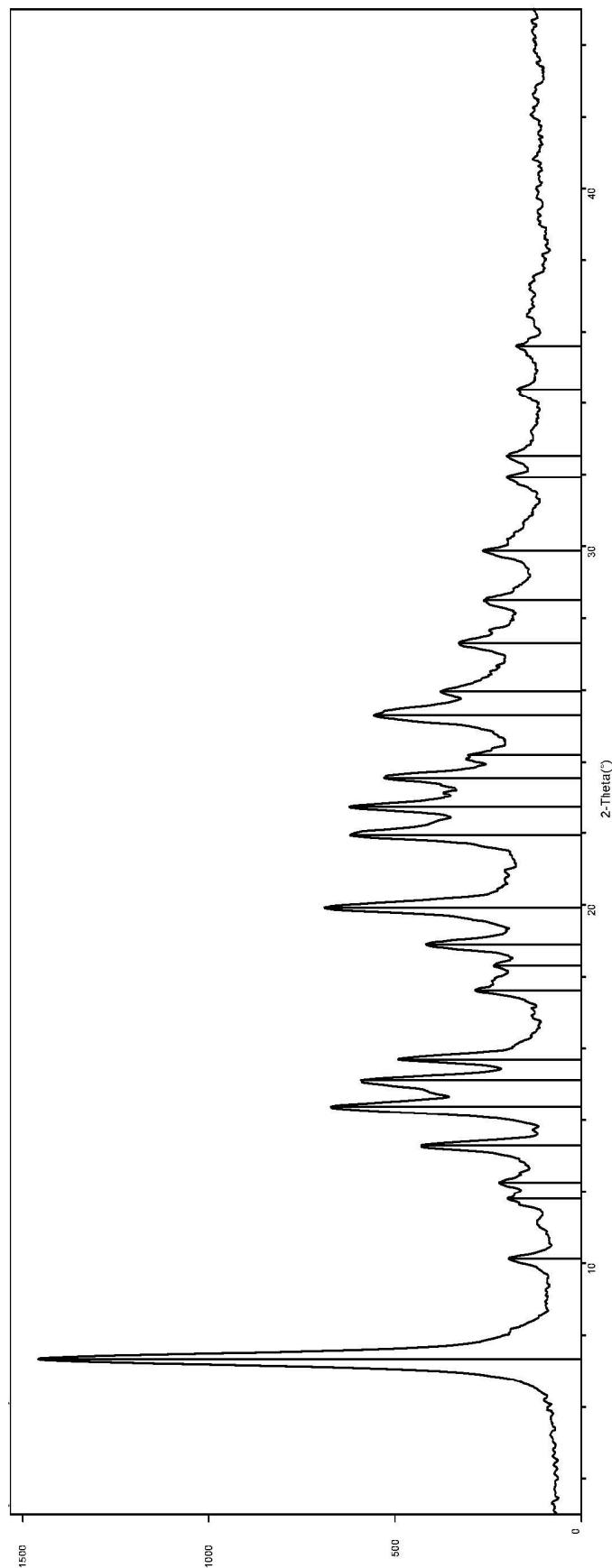


FIG. 17
DSC: Sal de ácido salicílico del Compuesto II

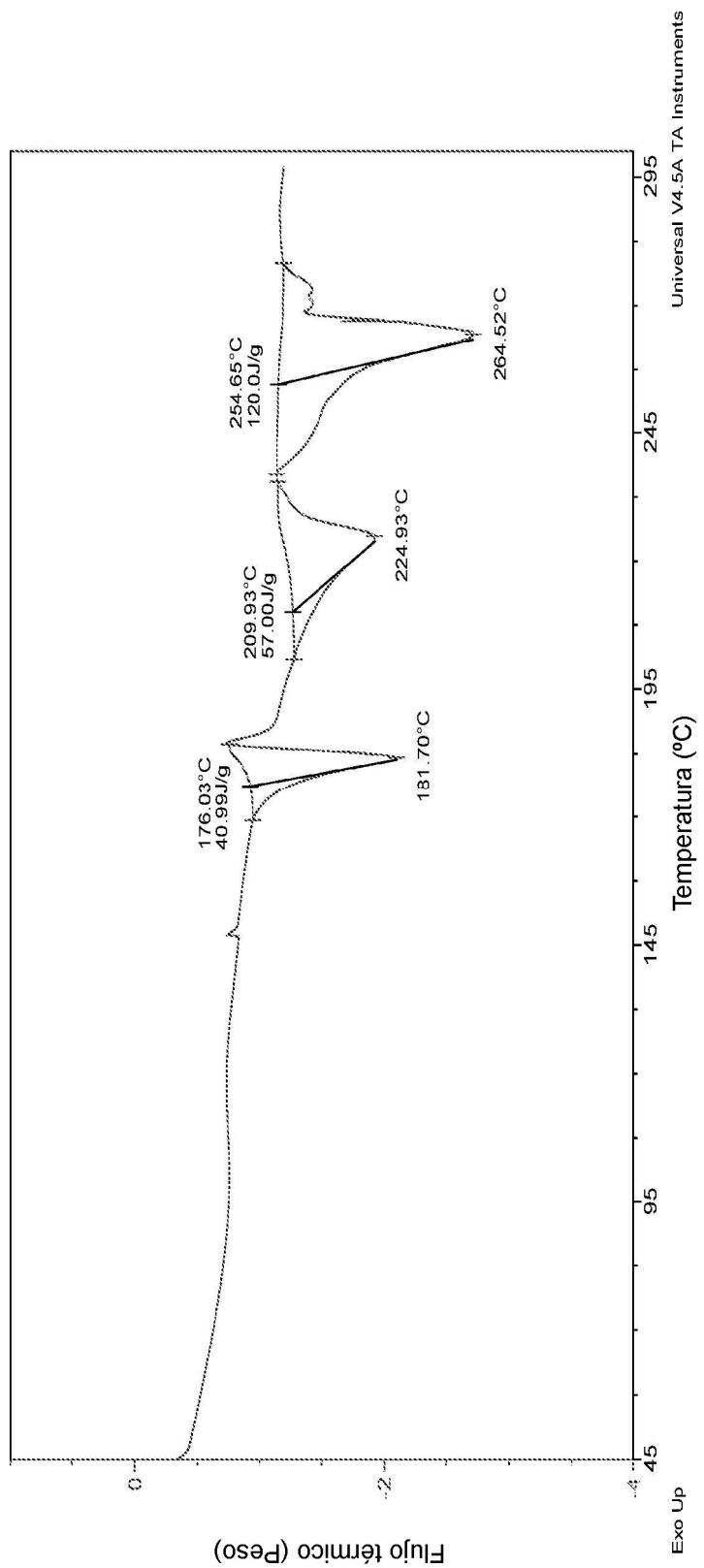


FIG. 18

TGA: Sal de ácido salicílico del Compuesto II

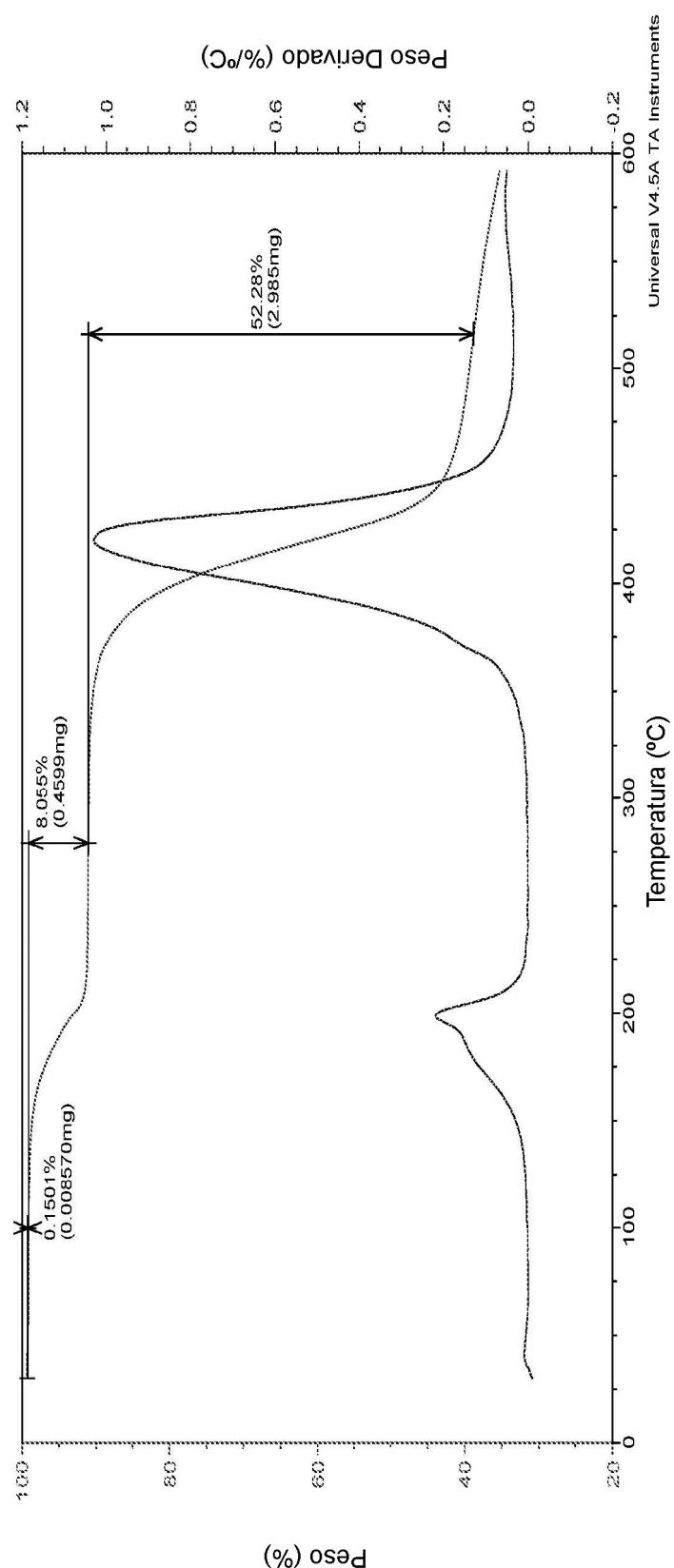


FIG. 19

XRPD: Sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II

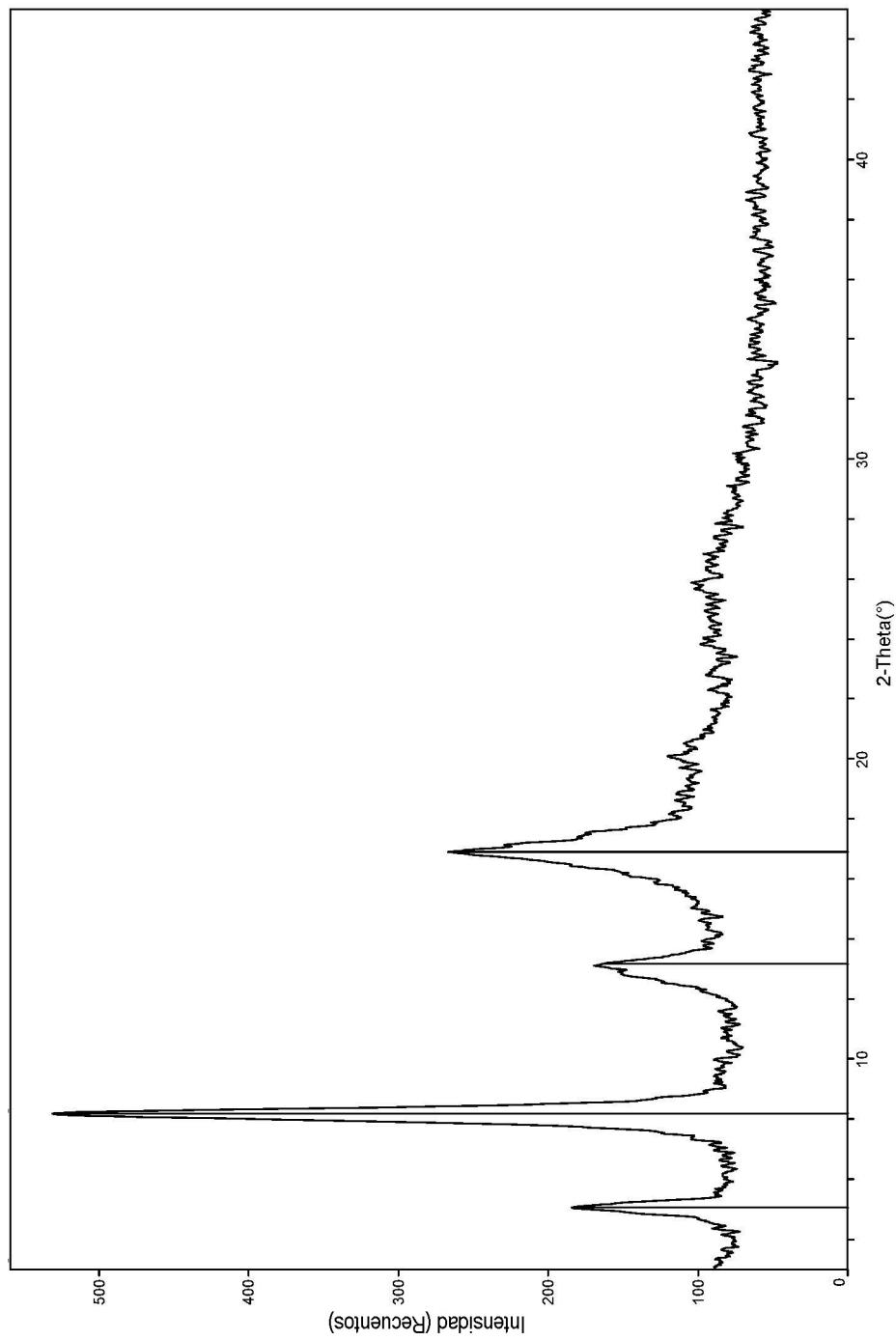


FIG. 20
DSC: Sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II

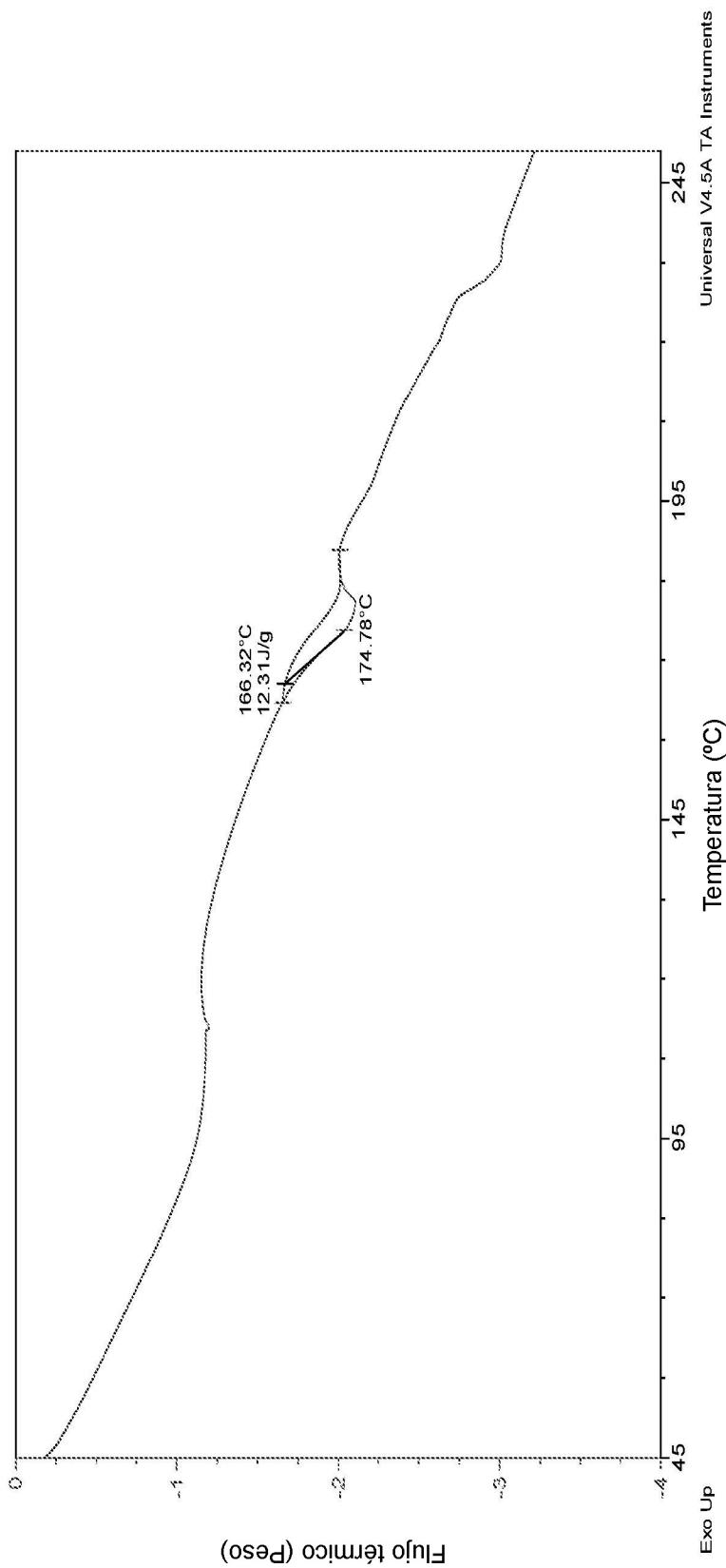


FIG. 21
TGA: Sal de ácido metanosulfónico del Compuesto II

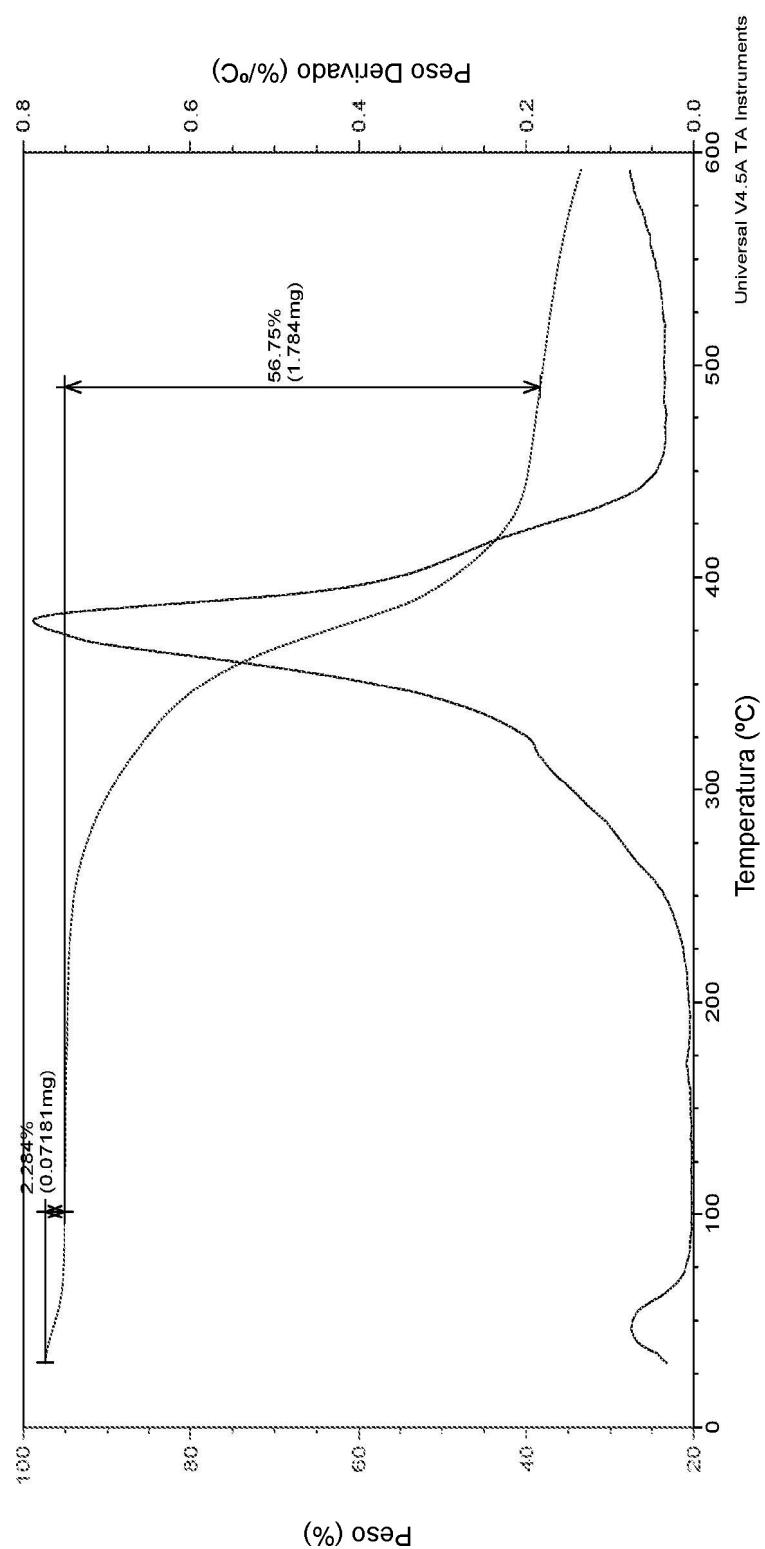


FIG. 22

XRPD: Sal de ácido etanosulfónico del Compuesto II

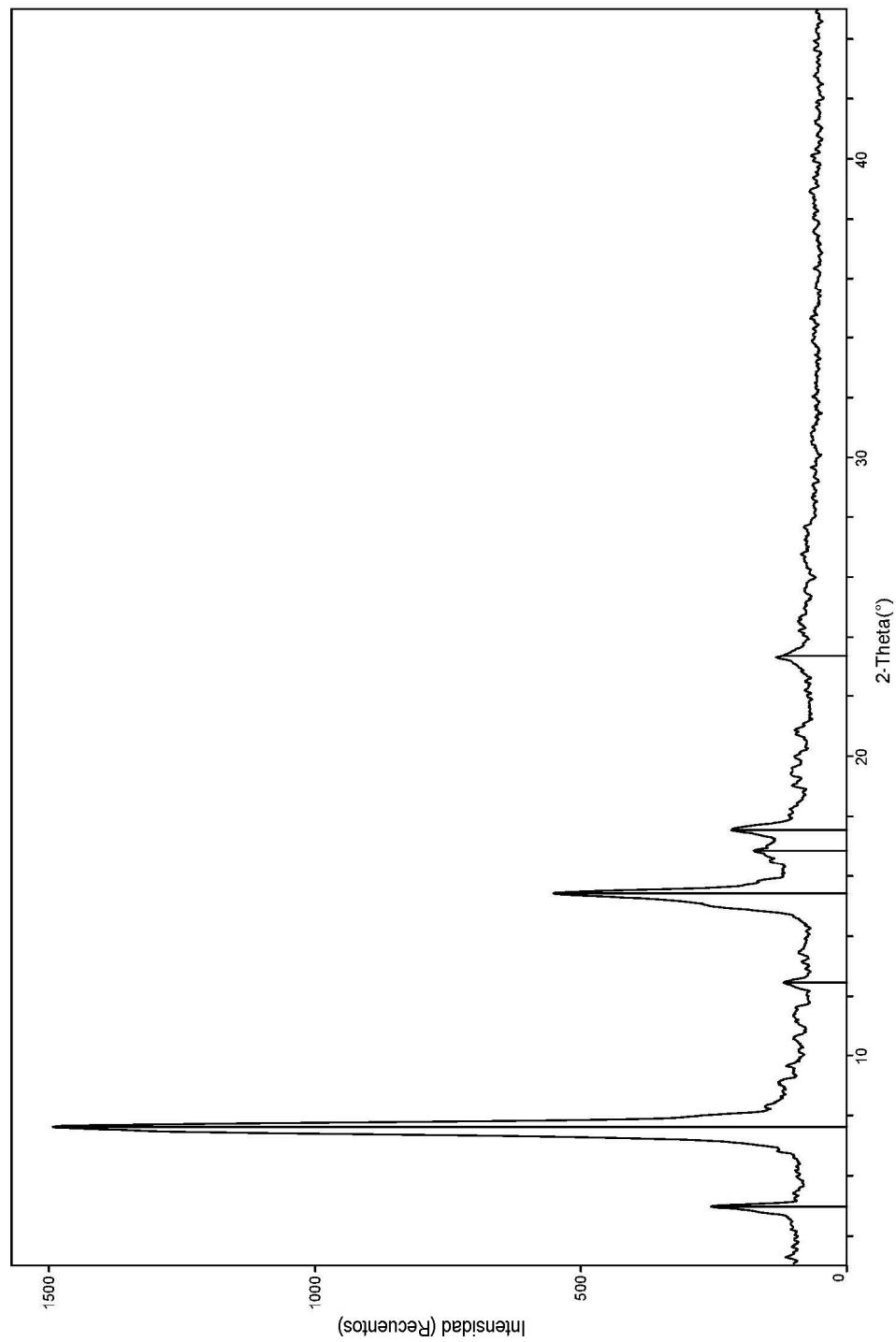


FIG. 23.
DSC: Sal de ácido etanosulfónico del Compuesto II

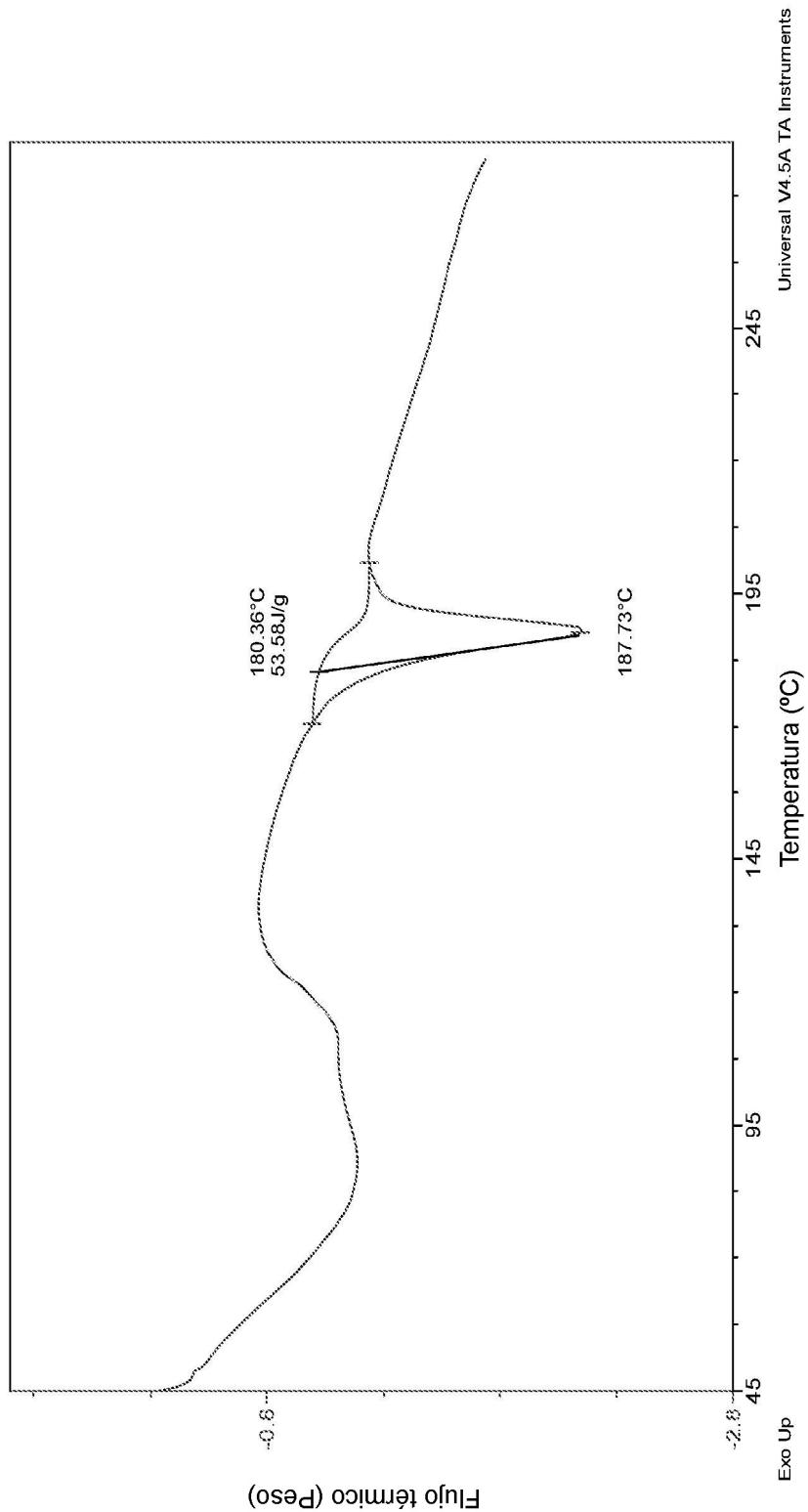


FIG. 24

TGA: Sal de ácido etanosulfónico del Compuesto II

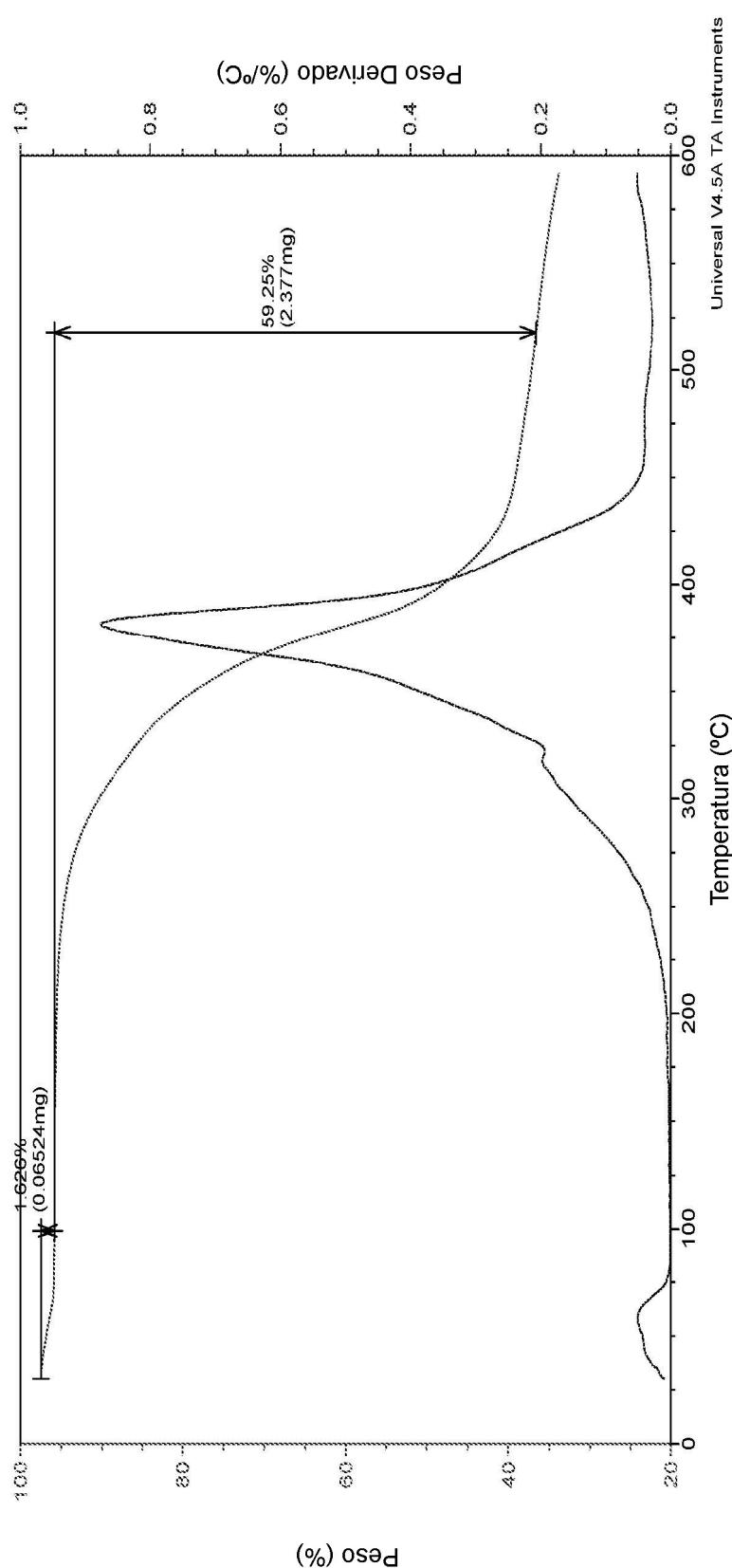


FIG. 25
XRPD: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma II

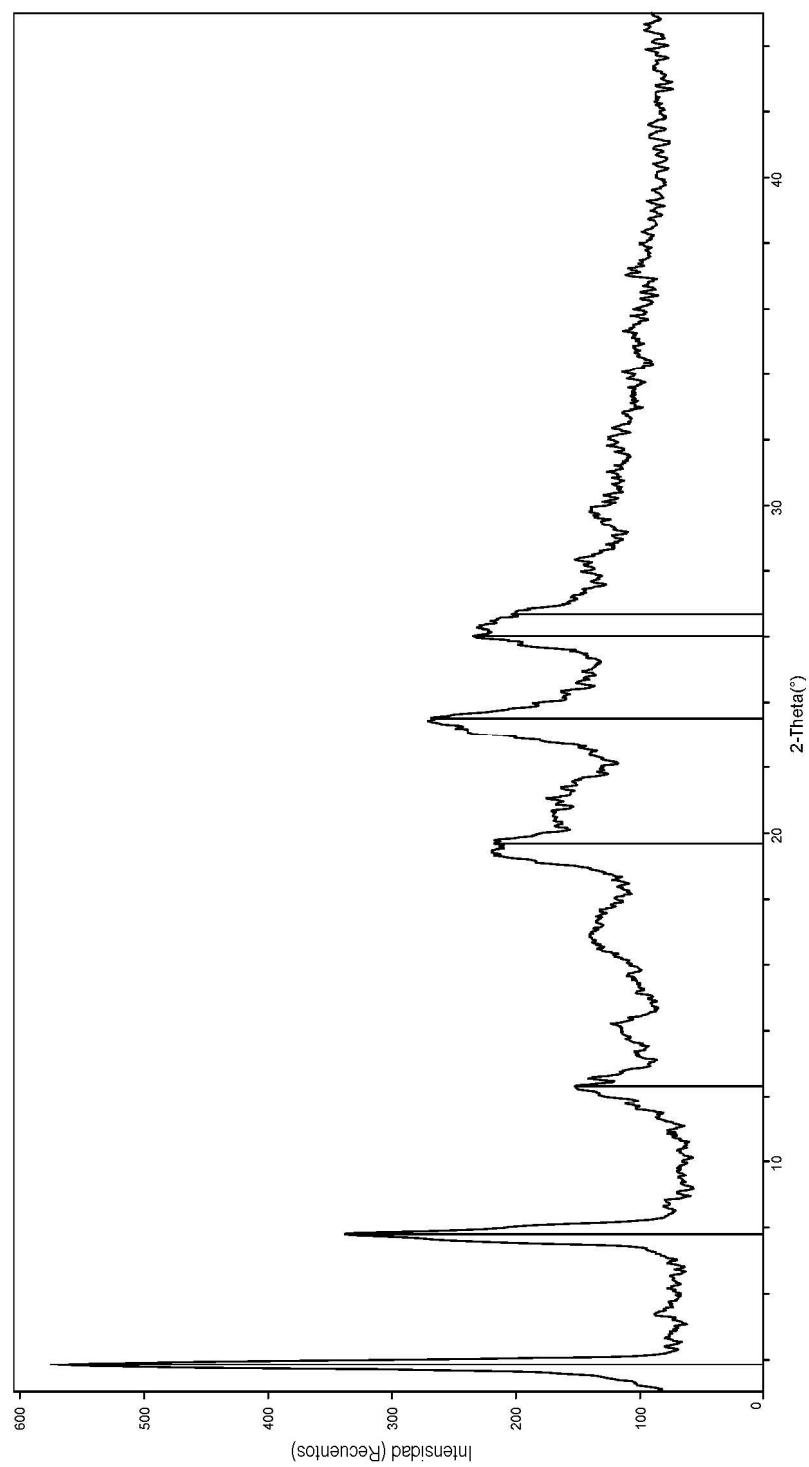


FIG. 26
XRPD: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III

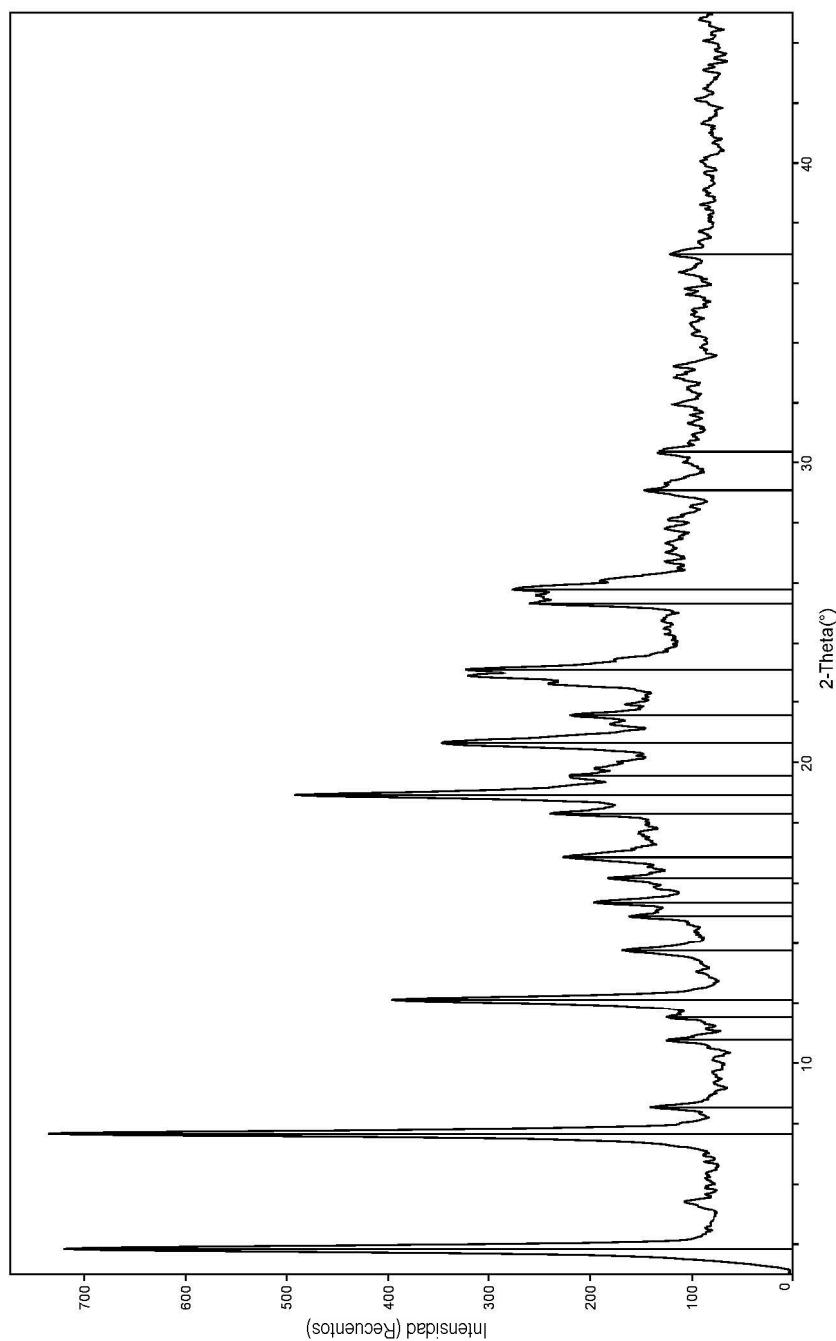


FIG. 27

DSC: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III

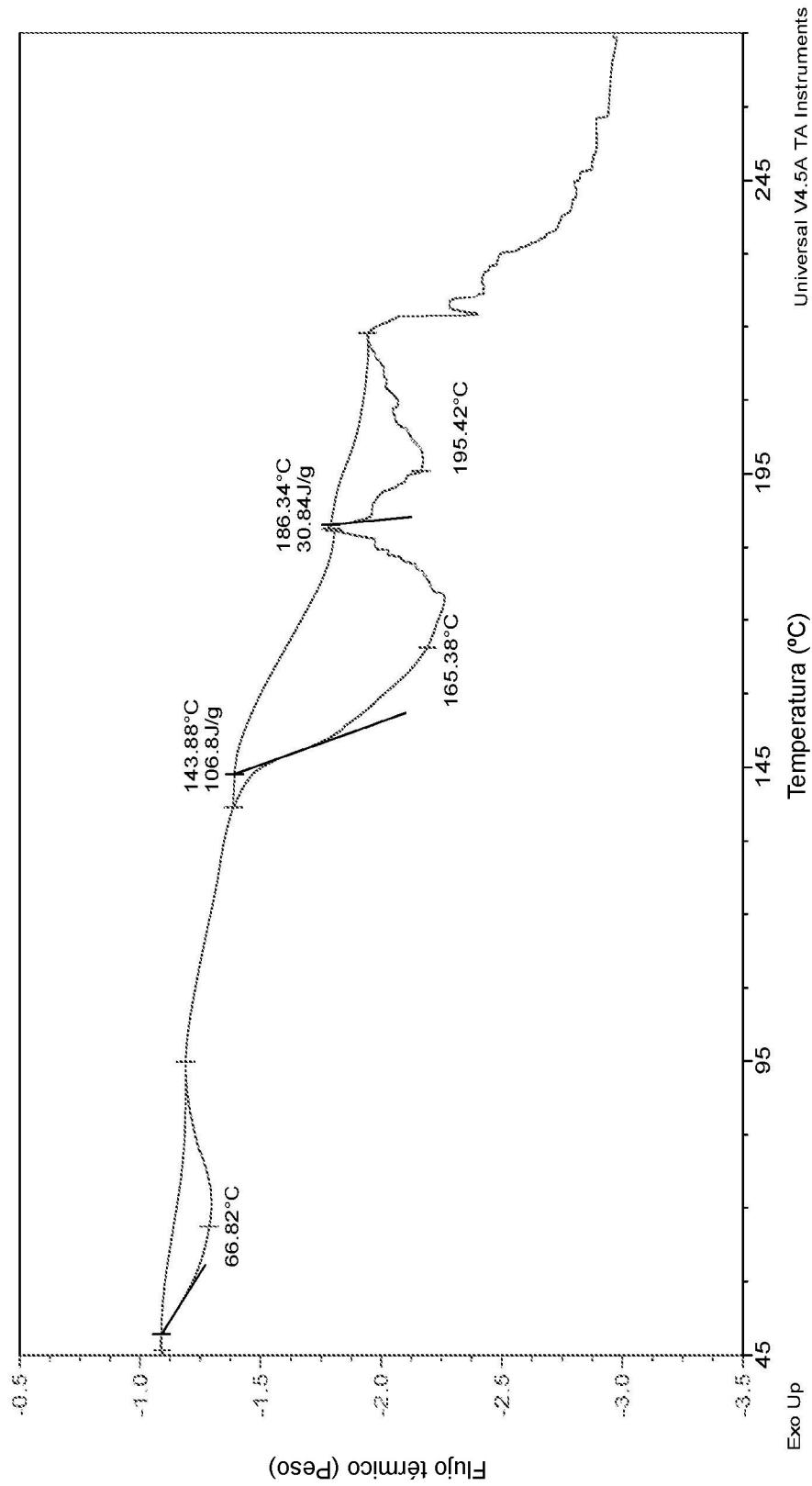


FIG. 28
TGA: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma III

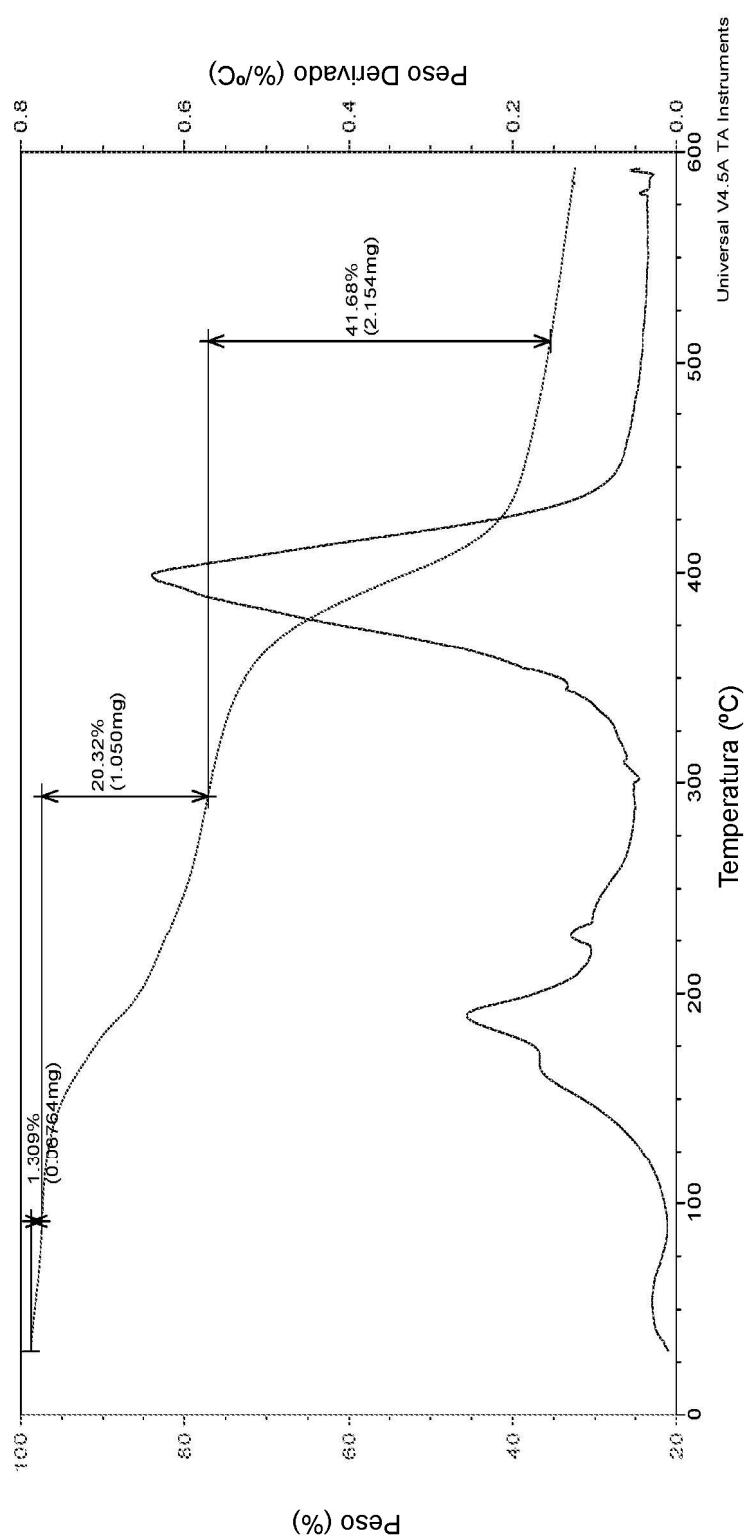


FIG. 29
XRPD: Sal de maleato del Compuesto I, Forma IV

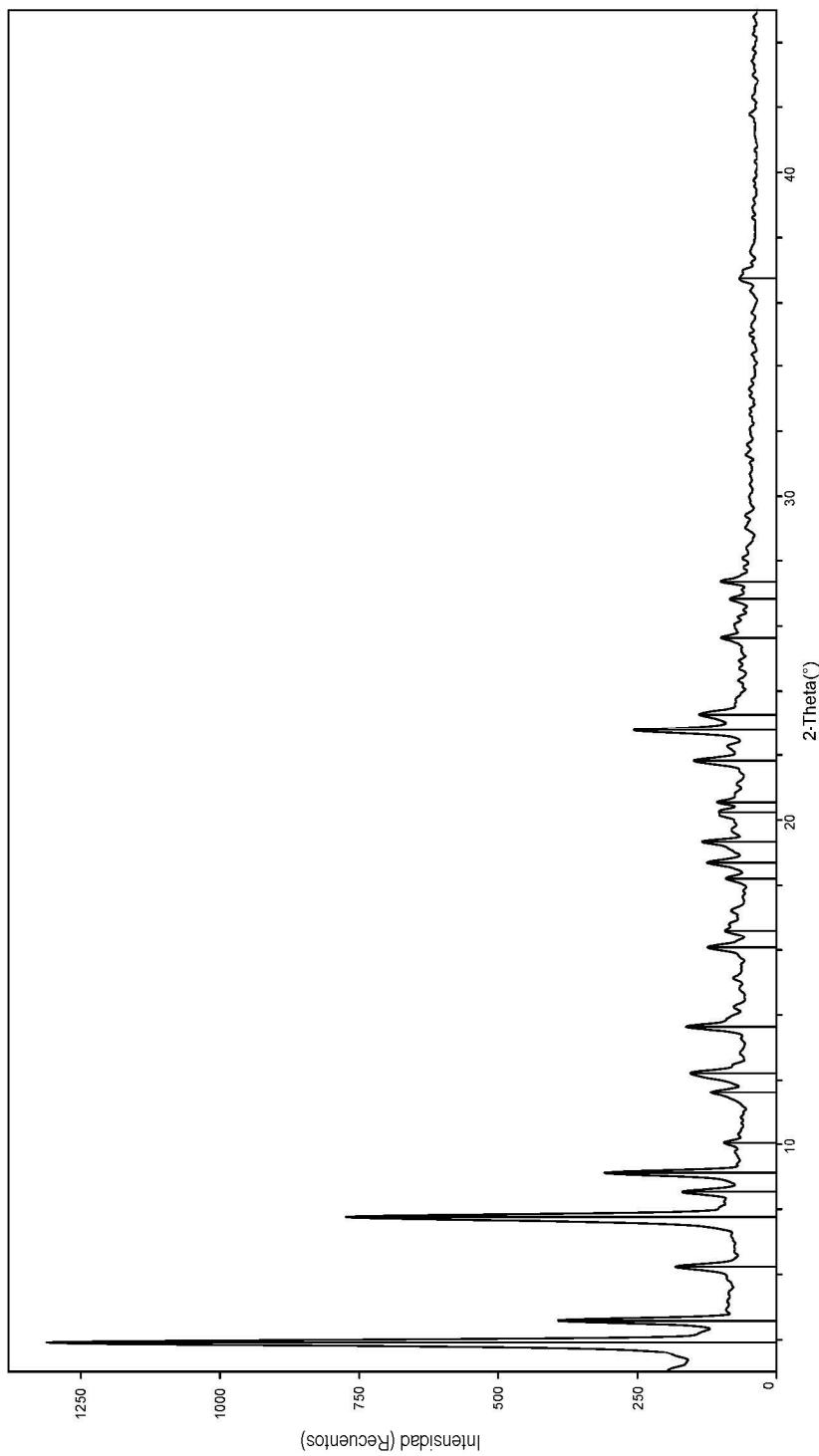


FIG. 30
DSC: Sal de maleato del Compuesto I, Forma IV

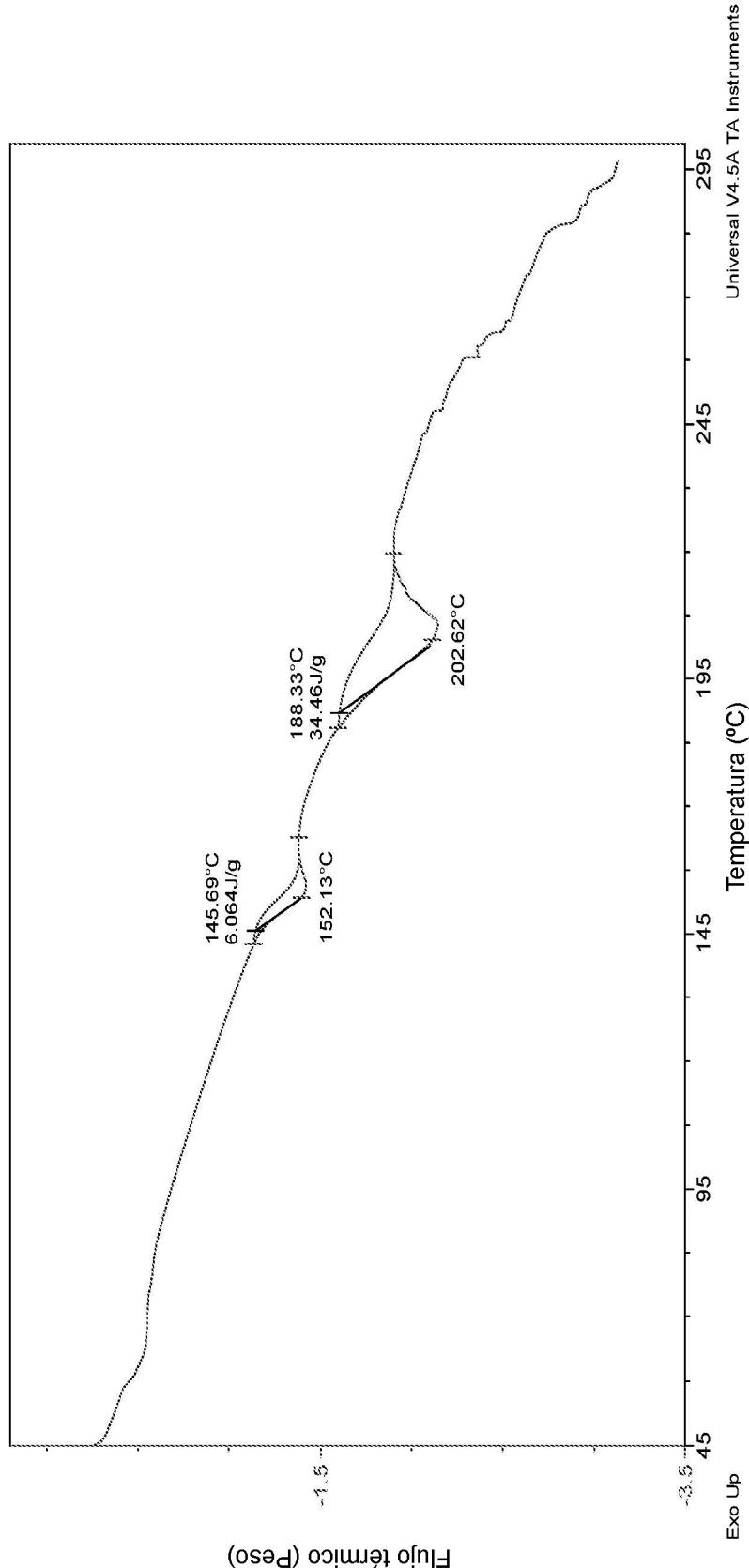


FIG. 31
TGA: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma IV

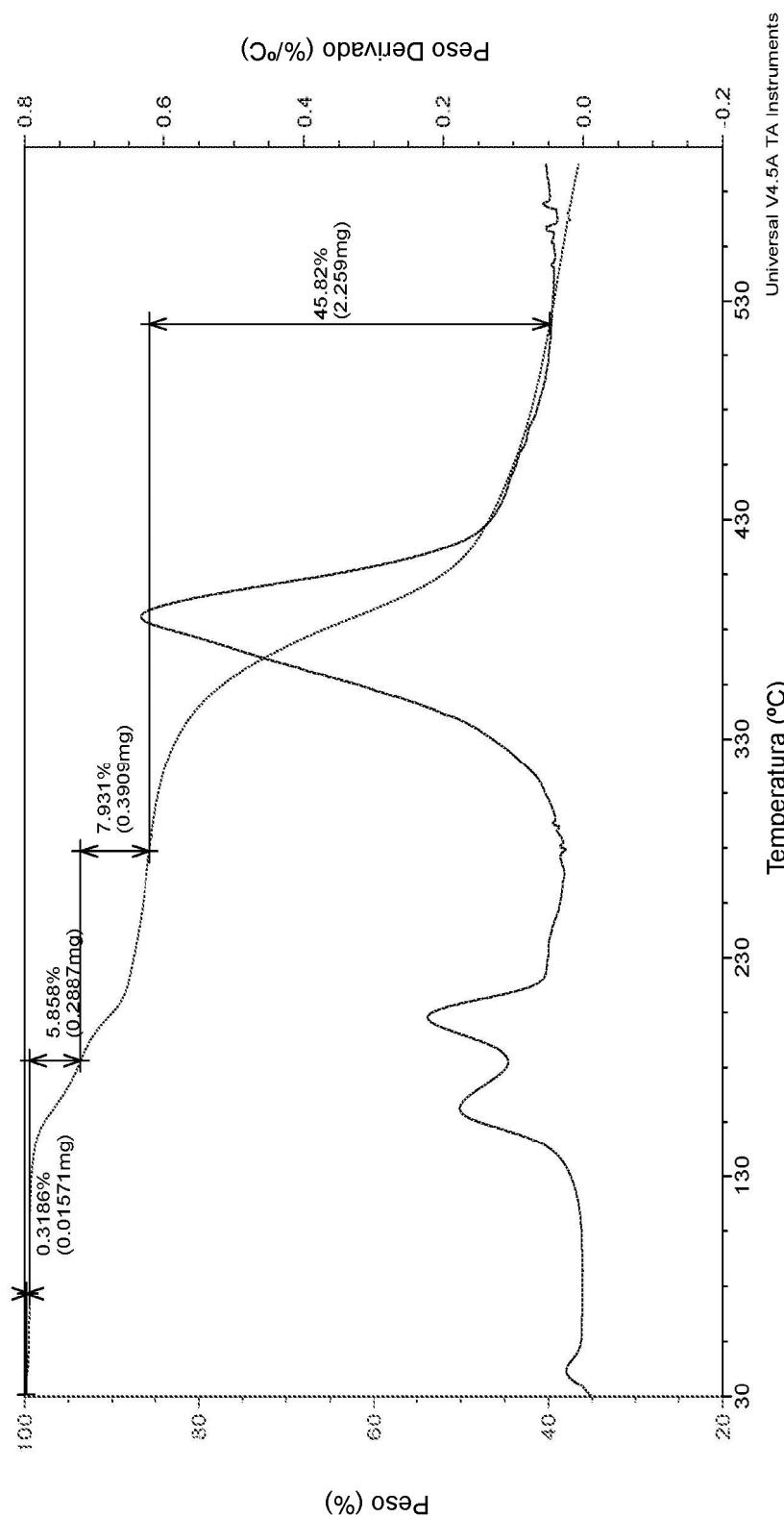


FIG. 32
XRPD: Sal de maleato del Compuesto I, Forma V

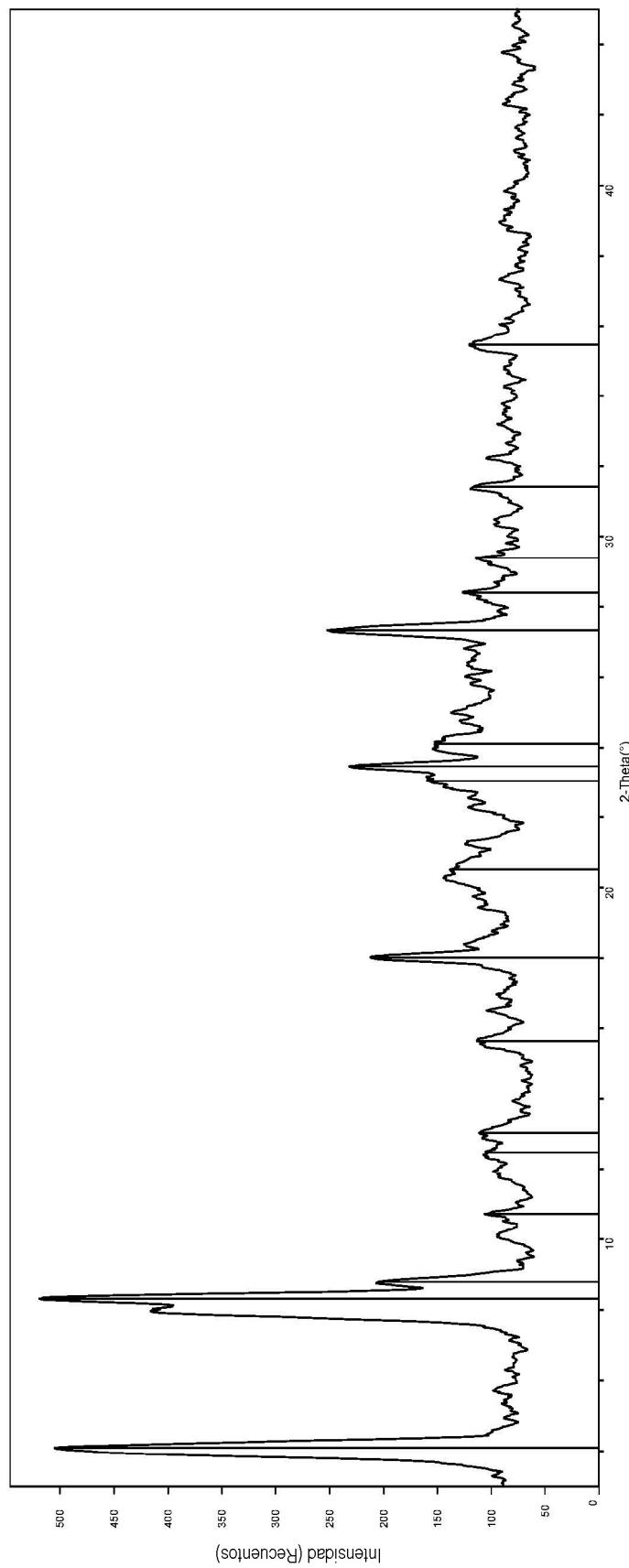


FIG. 33
DSC: Sal de ácido maleico del Compuesto I, Forma V

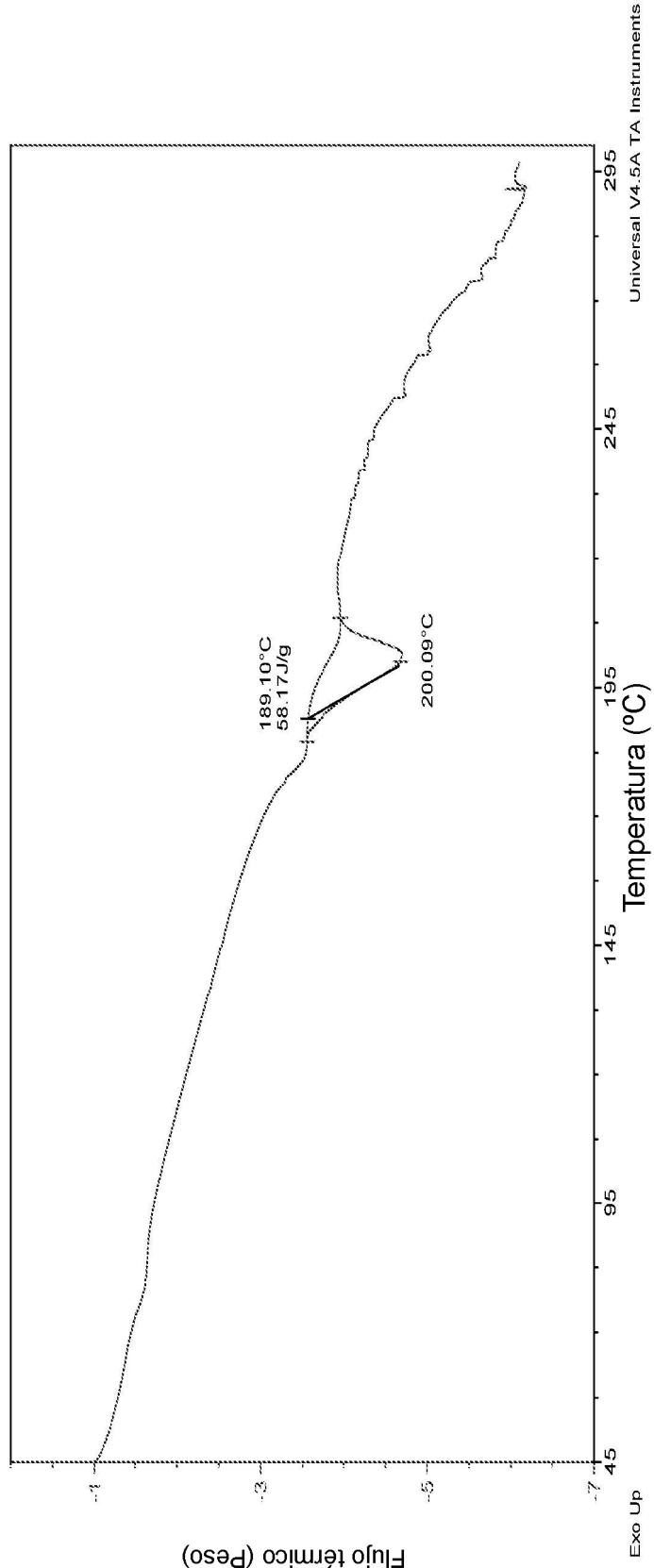


FIG. 34
TGA: Sal de ácido maleíco del Compuesto I, Forma V

