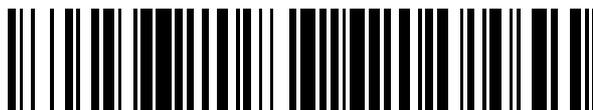


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 912**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/49** (2006.01)  
**C07D 275/06** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 27/14** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2010 E 10721194 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2435412**

54 Título: **Sales de sacarina, ácido fumárico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico y ácido benzoico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo**

30 Prioridad:

**21.05.2009 GB 0908772**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.04.2016**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (50.0%)  
151 85 Södertälje, SE y  
SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BENNETT, NICHOLAS JAMES;  
MCINALLY, THOMAS;  
PIMM, AUSTEN;  
THOM, STEPHEN y  
ISOBE, YOSHIAKI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 566 912 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 sacarina, ácido fumárico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico y ácido benzoico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo.

5 La presente invención se refiere a sales de derivados de pirimidina, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en terapia.

10 El sistema inmunitario consta de inmunidad innata y adquirida, que actúan cooperativamente para proteger al huésped de infecciones microbianas. Se ha demostrado que la inmunidad innata puede reconocer pautas moleculares conservadas asociadas al patógeno a través de los receptores tipo toll (TLR) expresados en la superficie celular de las células inmunitarias. A continuación, el reconocimiento de los patógenos invasores desencadena la producción de citocinas (incluido el interferón alfa (IFN $\alpha$ )) y el incremento de la producción de moléculas coestimuladoras en los fagocitos, provocando la modulación del funcionamiento de las células T. Por consiguiente, la inmunidad innata está estrechamente vinculada a la inmunidad adquirida y puede influir en el desarrollo y la regulación de una respuesta adquirida.

15 Los receptores TLR son una familia de receptores transmembranales de tipo I caracterizados por un dominio extracelular repetido rico en leucina (LRR, por sus siglas en inglés) NH<sub>2</sub>-terminal y una cola intracelular COOH-terminal que contiene una región conservada denominada dominio de homología del receptor Toll de IL-1 (TIR, por sus siglas en inglés). El dominio extracelular contiene un número variable de LRR, que se cree que están involucrados en la unión del ligando. Hasta la fecha, se han descrito once TLR en humanos y ratones. Se diferencian entre sí en las especificidades de los ligandos, las pautas de expresión y los genes objetivo que pueden inducir.

20 Se han desarrollado ligandos que actúan a través de los TLR (también conocidos como modificadores de la respuesta inmunitaria (IRMS, por sus siglas en inglés)), por ejemplo, los derivados de imidazoquinolina descritos en la Patente de EE. UU. N.º 4689338, que incluyen el producto Imiquimod para tratar las verrugas genitales, y los derivados de adenina descritos en los documentos WO 98/01448 y WO 99/28321.

25 Los documentos WO2009/067081 y EP1110951 describen un tipo de derivados de pirimidina que presentan propiedades inmunomoduladoras y que actúan a través de TLR7, los cuales son útiles en el tratamiento de cánceres y enfermedades alérgicas o virales.

En el Ejemplo 57 de la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/SE2008/051334, presentada el 21 de noviembre de 2008 y publicada como WO2009/067081, se describe el 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo y ciertas sales de este.

30 El documento WO2009/031011 se refiere a una sal de xinafoato de *N*4-[(2,2-difluoro-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona)-6-il]-5-fluoro-*N*2-[3-(metilaminocarbonilmetileno)fenil]-2,4-pirimidinodiamina.

35 A la hora de formular sustancias farmacológicas, es importante que la sustancia farmacológica (principio activo) esté en una forma en la que se pueda manipular y procesar convenientemente. Esto es importante, no sólo desde el punto de vista de la obtención de un proceso de fabricación comercialmente viable de la sustancia farmacológica en sí, sino también desde el punto de vista de la fabricación posterior de formulaciones farmacéuticas que comprendan el principio activo y los excipientes adecuados. En relación con esto, la estabilidad química y la estabilidad física del principio activo son factores importantes. El principio activo y las formulaciones que lo contienen deberían poder almacenarse eficazmente durante períodos de tiempo prolongados, sin que presentaran ningún cambio significativo en las características fisicoquímicas del principio activo (p. ej., su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

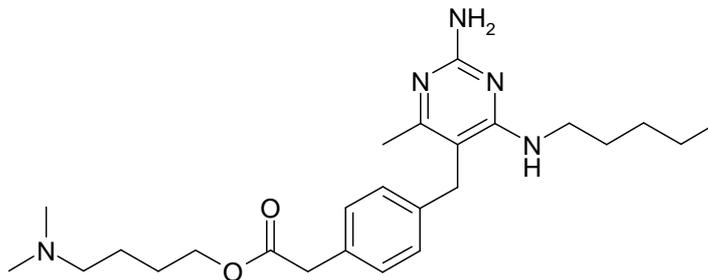
40 Es más, si el principio activo se fuera a incluir en una formulación para administración pulmonar, p.ej., por medio de un inhalador de polvo seco tal como el dispositivo Turbuhaler®, sería conveniente que el principio activo se pudiera micronizar fácilmente para obtener un polvo con buenas propiedades de flujo y que comprenda una fracción de partículas sumamente finas (es decir, una fracción en la que las partículas de principio activo tengan un diámetro medio de masa (DMM) menor o igual a 10  $\mu$ m (micrómetros)). Una fracción de este tipo se puede hacer llegar al fondo de los pulmones, lo cual produce una absorción mayor y más rápida del principio activo.

45 Un experto en la materia apreciará que, habitualmente, si una sustancia farmacológica se puede obtener fácilmente en una forma estable, tal como una forma cristalina estable, se podrán obtener ventajas, en cuanto a la facilidad de manipulación y preparación, al tiempo de almacenamiento prolongado de las formulaciones farmacéuticas adecuadas, y a un perfil de solubilidad más fiable.

50 Sorprendentemente, se acaba de descubrir que es posible preparar ciertas sales de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo con mejores propiedades fisicoquímicas en comparación con las del compuesto en forma de base libre, las cuales se pueden formular en una formulación de polvo seco para administración nasal/pulmonar.

55 A continuación, se muestra la estructura de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-

(dimetilamino)butilo (en lo sucesivo, "Compuesto (I)"):



Compuesto (I)

5 De este modo, de acuerdo con la presente invención, se proporciona sal de disacarina, ácido difumárico, ácido di-1-hidroxi-2-naftoico o ácido monobenzoico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(penitilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo, donde el término "sal" se refiere a un material cristalino en el que se ionizan el 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(penitilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil) acetato de 4-(dimetilamino)butilo y el ácido o, como alternativa, en el que ambos componentes utilizan interacciones intermoleculares prominentes, tales como puentes de hidrógeno, para combinarse y obtener un material cristalino uniforme (un cocrystal) y en el que la sal puede ser parcialmente iónica y  
10 parcialmente co-cristalina.

En el contexto de la presente invención, el término "sal" se refiere a un material cristalino en el cual el API y el ácido están ionizados o, como alternativa, en el que ambos componentes utilizan interacciones intermoleculares prominentes, tales como puentes de hidrógeno, para combinarse y obtener un material cristalino uniforme (un co-cristal). Cabe apreciar que una sal de acuerdo con la invención puede ser parcialmente iónica y parcialmente cocrystalina.

15 A menos que se indique lo contrario, los datos de difracción de rayos X en polvo descritos en la presente se obtuvieron empleando radiación CuK $\alpha$ , según se describe en los ejemplos.

La invención también proporciona solvatos (incluidos los hidratos) de las sales de acuerdo con la invención. Sin embargo, las sales de acuerdo con la invención son preferentemente anhidras y están preferentemente en su forma no solvatada.

20 La sal de acuerdo con la invención o un solvato de esta tiene propiedades cristalinas y es, preferentemente, al menos 50% cristalina, más preferentemente al menos 60% cristalina, aún más preferentemente al menos 70% cristalina y de forma más preferida al menos 80% cristalina. La cristalinidad se puede estimar mediante técnicas convencionales de difracción de rayos X.

25 En otra realización de la invención, la sal o el solvato de esta es de un 50%, 60%, 70%, 80% o 90% a un 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% cristalina.

30 Los inventores han descubierto que, sorprendentemente, las sales del ácido difumárico, ácido di-1-hidroxi-2-naftoico y ácido benzoico del Compuesto (I) exhiben una buena estabilidad química de estado sólido cuando se almacenan en condiciones de temperatura y humedad elevadas (por ejemplo, 40 °C y un 75% de humedad relativa). Además, los estudios de estabilidad de las mezclas de la sal de disacarina con lactosa monohidratada y de las mezclas de la sal del ácido difumárico con lactosa monohidratada muestran que estas sales también son particularmente estables en presencia de lactosa monohidratada, un portador habitual empleado en la formulación de fármacos para inhalar. La estabilidad de estas sales se ilustra en los ejemplos de la presente. Por lo tanto, cabe esperar que estas sales sean ventajosas porque se espera que muestren, por ejemplo, una estabilidad mejorada al almacenarlas.

35 Por consiguiente, en una realización de la presente, se proporciona una sal de disacarina o ácido difumárico del Compuesto (I).

#### Sales de disacarina del Compuesto (I)

En otra realización de la invención, se proporciona una sal de disacarina del Compuesto (I).

40 Los inventores han descubierto que la sal de disacarina del Compuesto (I) existe en una serie de formas cristalinas. Una forma cristalina de la sal de disacarina, denominada en lo sucesivo en la presente "Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I)", proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 4. Los picos más destacados de la Forma A se muestran en la Tabla IV de los ejemplos. Se cree que la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) es la forma cristalina más termodinámicamente estable de esta sal.

45 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en 2 $\theta$  aproximadamente = 9.2°, 14.9° o 15.2°.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente =  $9.2^\circ$ ,  $10.3^\circ$ ,  $11.4^\circ$ ,  $12.8^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $15.2^\circ$ ,  $22.9^\circ$  o  $23.4^\circ$ .

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente =  $9.2^\circ$ ,  $14.9^\circ$  y  $15.2^\circ$ .

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente =  $9.2^\circ$ ,  $10.3^\circ$ ,  $11.4^\circ$ ,  $12.8^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $15.2^\circ$ ,  $22.9^\circ$  y  $23.4^\circ$ .

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 4.

15 Cuando la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) se calienta en un calorímetro diferencial de barrido (CDB) (condiciones como las descritas en la sección de Ejemplos), muestra una endoterma de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente  $124^\circ\text{C}$  y una temperatura máxima de aproximadamente  $127^\circ\text{C}$ , según se ilustra en la Figura 20.

Un proceso para preparar la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) comprende (i) hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 2 equivalentes molares de sacarina en acetato de etilo y (ii) cristalizar dicha Forma A.

20 La reacción del paso (i) se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

La cristalización de la Forma A en el paso (ii) puede ocurrir de forma espontánea tras la formación de la sal. En este caso, puede ser necesario agitar la suspensión resultante de la sal para permitir que tenga lugar la cristalización completa. La agitación de la suspensión de la sal se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente. Generalmente, la agitación de la suspensión de la sal durante unos días en acetato de etilo, por ejemplo, de 1 a 10 días, tal como aproximadamente 6 días, proporciona la Forma A cristalina.

25 Otro proceso para preparar la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) comprende (i) hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 2 equivalentes molares de sacarina en acetonitrilo; (ii) concentrar la mezcla de reacción; y (iii) cristalizar dicha Forma A en acetato de etilo.

La reacción del paso (i) se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

30 La concentración de la mezcla en el paso (ii) se puede realizar, por ejemplo, evaporando parte del acetonitrilo o todo el acetonitrilo.

La cristalización de la Forma A en el paso (iii) se puede efectuar, por ejemplo, agitando una suspensión o solución de la sal en acetato de etilo. La agitación de la suspensión/solución de la sal se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente. Generalmente, la agitación durante unos días en acetato de etilo, convenientemente de 1 a 10 días, por ejemplo, de 2 a 7 días, proporciona la Forma A cristalina.

35 Las condiciones de reacción específicas que dan como resultado la formación de la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) se ilustran en los ejemplos.

40 En los procesos descritos anteriormente, se puede facilitar la cristalización de la Forma A añadiendo un núcleo de cristalización consistente en cristales de la Forma A. Los cristales del núcleo de cristalización se pueden obtener empleando uno de los métodos descritos en los ejemplos. El uso de núcleos de cristalización es particularmente ventajoso en la fabricación a gran escala de la sal. Los núcleos de cristalización también pueden permitir el uso de disolventes y condiciones de procesamiento alternativas para obtener la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I).

Por consiguiente, se puede preparar la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) mediante un proceso que comprende:

- 45 (i) disolver el Compuesto (I) en acetonitrilo y hacerlo reaccionar con aproximadamente 2 equivalentes molares de sacarina;  
 (ii) añadir acetato de etilo, a la vez que se mantiene la temperatura de la mezcla a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$ ;  
 (iii) añadir un núcleo de cristalización a la mezcla consistente en cristales de la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I);  
 50 (iv) enfriar la mezcla; y  
 (v) aislar la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I).

En el paso (ii), después de añadir el núcleo de cristalización, la mezcla se agita convenientemente durante un periodo de tiempo para permitir que cristalice, por ejemplo, durante aproximadamente 5 horas. En el paso (iv), la mezcla se

5 enfria para favorecer una cristalización adicional. En una realización, la mezcla se enfria hasta de aproximadamente 10 a 20 °C. En una realización, la mezcla se enfria hasta aproximadamente 20 °C. En una realización, la mezcla se enfria hasta aproximadamente 20 °C. En otra realización, la mezcla se enfria en dos pasos, primero hasta aproximadamente 35 °C y después se enfria de manera adicional hasta aproximadamente 15 °C. En el primer paso, después de enfriarla hasta aproximadamente 35 °C, la mezcla se agita durante aproximadamente 4 horas, antes de enfriarla hasta aproximadamente 15 °C. A continuación, la mezcla se agita convenientemente durante aproximadamente 2 horas más, antes de aislar la Forma A. Opcionalmente, la sal se puede recristalizar, disolviéndola en acetonitrilo y recristalizándola repitiendo los pasos (ii)-(v) anteriores.

10 Otra forma cristalina de la sal de disacarina, denominada en lo sucesivo en la presente "Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I)", proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 5. Los picos más destacados de la Forma B se muestran en la Tabla V de los ejemplos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 12.0°, 12.5°, 16.4° o 19.8°.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 7.0°, 10.8°, 12.0°, 12.5°, 13.9°, 16.4°, 17.3° o 19.8°.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 12.0°, 12.5°, 16.4° y 19.8°.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 7.0°, 10.8°, 12.0°, 12.5°, 13.9°, 16.4°, 17.3° y 19.8°.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha Forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 5.

30 Cuando la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I) se calienta en un calorímetro diferencial de barrido (CDB) (condiciones como las descritas en la sección de Ejemplos), muestra una endoterma de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 106°C y una temperatura máxima de aproximadamente 110°C, según se ilustra en la Figura 21.

35 La Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I) se puede preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 2 equivalentes molares de sacarina en acetato de etilo o acetonitrilo. A continuación, la Forma B se puede cristalizar en acetato de etilo empleando las condiciones específicas descritas en los ejemplos. Se puede facilitar la cristalización de la Forma B añadiendo a la suspensión de la sal un núcleo de cristalización consistente en cristales de la Forma B. Los cristales del núcleo de cristalización se pueden obtener empleando uno de los métodos descritos en los ejemplos.

#### Sal de ácido difumárico del Compuesto (I)

En otra realización de la invención, se proporciona una sal de ácido difumárico del Compuesto (I).

40 La sal de ácido difumárico del Compuesto (I) es cristalina y proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 19. Los picos más destacados de la sal de ácido difumárico se muestran en la Tabla XIX de los ejemplos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una sal de ácido difumárico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos x en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 9.1°, 14.2°, 15.8° o 20.4°.

45 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una sal de ácido difumárico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 7.8°, 9.1°, 14.2°, 15.8°, 18.7°, 19.0°, 20.4° o 24.7°.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una sal de ácido difumárico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 9.1°, 14.2°, 15.8° y 20.4°.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una sal de ácido difumárico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 7.8°, 9.1°, 14.2°, 15.8°, 18.7°, 19.0°, 20.4° y 24.7°.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido difumárico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 19.

Las medidas de sorción de humedad utilizando sorción gravimétrica de vapor (GVS, según se describe en la sección de Ejemplos) mostraron que la sal de ácido difumárico del Compuesto (I) es ligeramente higroscópica (0.2-2% p/p de recaptación de humedad tras la exposición a un 80% de humedad relativa, remítase a la Figura 22).

Un proceso para preparar la sal de ácido difumárico del Compuesto (I) comprende (i) hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido fumárico en acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano (THF), para formar la sal de ácido difumárico; y (ii) cristalizar la sal de ácido difumárico en éter dietílico.

La reacción del paso (i) se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente. Adecuadamente, el ácido fumárico se puede disolver en THF. A continuación, esta solución se añade a la solución del Compuesto (I) en acetonitrilo. Como alternativa, el ácido fumárico se puede añadir a la solución del Compuesto (I) como un sólido. Después de la reacción, la sal de ácido difumárico se puede aislar, por ejemplo, evaporando el o los disolventes.

La cristalización en el paso (ii) se lleva a cabo adecuadamente agitando la sal en éter dietílico. Se observa la formación de la sal de ácido difumárico cristalina después de agitar la suspensión a temperatura ambiente durante unos días, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 7 días.

Un proceso para preparar la sal de ácido difumárico del Compuesto (I) comprende (i) hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido fumárico en etanol; y (ii) cristalizar la sal de ácido difumárico, por ejemplo, añadiendo un antisolvente adecuado tal como acetato de isopropilo.

La cristalización de la sal de ácido difumárico se puede facilitar añadiendo a la mezcla un núcleo de cristalización consistente en cristales de la sal de ácido difumárico. Los cristales del núcleo de cristalización se pueden preparar empleando uno de los métodos descritos en los ejemplos. Cuando se emplea un núcleo de cristalización para iniciar la cristalización de la sal de ácido difumárico, puede ser posible emplear una gama de solventes y antisolventes más amplia para la cristalización. Por ejemplo, la sal de ácido difumárico se podría cristalizar en un alcohol tal como metanol o etanol. De forma adecuada, cuando se emplea un núcleo de cristalización, la sal de ácido difumárico se puede cristalizar en metanol o etanol, empleando un antisolvente adecuado para efectuar la cristalización. Los antisolventes adecuados incluyen, por ejemplo, un éster tal como el acetato de isopropilo. Cabe esperar que el uso de un sistema de solvente/antisolvente tal como metanol/acetato de isopropilo, junto con la adición de un núcleo de cristalización, proporcione un método adecuado para preparar la sal de ácido difumárico a gran escala. Se puede preparar la sal de ácido difumárico mediante un proceso que comprende:

- (i) disolver el Compuesto (I) en etanol y hacerlo reaccionar con aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido fumárico;
- (ii) añadir acetato de isopropilo, a la vez que se mantiene la temperatura de la mezcla a aproximadamente 30 °C;
- (iii) añadir un núcleo de cristalización a la mezcla consistente en cristales de la sal de ácido difumárico del Compuesto (I);
- (iv) añadir más acetato de isopropilo y enfriar la mezcla hasta aproximadamente 20 °C; y
- (v) aislar la sal de ácido difumárico del Compuesto (I).

De forma adecuada, en el paso (i), el Compuesto (I) se disuelve en aproximadamente 6 partes en volumen de etanol. En el paso (ii), de forma adecuada, se añaden aproximadamente 2.8 partes en volumen de acetato de isopropilo a la mezcla. En el paso (iii), la mezcla se agita adecuadamente durante aproximadamente 2.5 horas, después de añadir el núcleo de cristalización, para permitir que ocurra la cristalización. En el paso (iv), de forma adecuada, se añaden aproximadamente 3.2 partes en volumen de acetato de isopropilo a la mezcla. A continuación, la mezcla se agita adecuadamente durante aproximadamente 1 hora.

#### Sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I)

En otra realización de la invención, se proporciona una sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I).

La sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I) es cristalina y proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 6. Los picos más destacados de la sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico se muestran en la Tabla VI de los ejemplos. En otra realización, se proporciona una sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 8.3°, 16.6°, 19.4° o 23.4°.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 8.3°, 9.5°, 11.5°, 11.8°, 12.8°, 13.6°, 16.6°, 16.9°, 19.4° o 23.4°.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 8.3°, 16.6°, 19.4° y 23.4°.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 8.3°, 9.5°, 11.5°, 11.8°, 12.8°, 13.6°, 16.6°, 16.9°, 19.4° y 23.4°.

5 En otra realización, se proporciona una sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 6.

Un proceso para preparar la sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I) comprende (i) hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en acetonitrilo; (ii) concentrar la mezcla del paso (i); y (iii) cristalizar la sal de ácido 1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I).

10 La concentración de la mezcla en el paso (ii) se puede realizar eliminando parte del solvente o todo el solvente mediante, por ejemplo, evaporación o destilación. Convenientemente, en el paso (iii), la sal se cristaliza, por ejemplo, suspendiendo la sal en una cantidad pequeña de acetato de etilo durante unos días (por ejemplo, de 1 a 7 días), según se ilustra en los ejemplos. La cristalización de la sal se puede facilitar añadiendo a la mezcla un núcleo de cristalización consistente en cristales de la sal. Los cristales del núcleo de cristalización se pueden preparar empleando uno de los  
15 métodos descritos en los ejemplos.

#### Sal de ácido benzoico del Compuesto (I)

En otra realización de la invención, se proporciona una sal de ácido benzoico del Compuesto (I). En esta realización, la sal de ácido benzoico es una sal 1:1 con el Compuesto (I), es decir, es una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I). La sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I) es cristalina y proporciona un patrón de difracción de rayos X en  
20 polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1. Los picos más destacados de la sal de ácido monobenzoico se muestran en la Tabla I de los ejemplos.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 6.3°, 9.3°, 17.8° o 23.8°.

25 En otra realización, se proporciona una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal de ácido benzoico presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = 6.3°, 7.2°, 9.3°, 12.6°, 15.6°, 17.8°, 19.8°, 22.2°, 23.8° o 24.5°.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 6.3°, 9.3°,  
30 17.8° y 23.8°.

En otra realización, se proporciona una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en  $2\theta$  aproximadamente = 6.3°, 7.2°,  
9.3°, 12.6°, 15.6°, 17.8°, 19.8°, 22.2°, 23.8° y 24.5°.

35 En otra realización, se proporciona una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I), que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el que se muestra en la Figura 1.

Un proceso para preparar la sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I) comprende (i) hacer reaccionar el Compuesto (I) con aproximadamente 1 equivalente molar de ácido benzoico en acetonitrilo; (ii) concentrar la mezcla del paso (ii); y (iii) cristalizar la sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I).

40 La concentración de la mezcla en el paso (ii) se puede realizar, por ejemplo, eliminando parte del solvente o todo el solvente mediante evaporación o destilación. Convenientemente, en el paso (iii), la sal se puede cristalizar, por ejemplo, suspendiendo la sal en una cantidad pequeña de acetonitrilo, según se describe en los ejemplos. La cristalización de la sal se puede facilitar añadiendo a la mezcla un núcleo de cristalización consistente en cristales de la sal. Los cristales del núcleo de cristalización se pueden preparar empleando uno de los métodos descritos en los ejemplos.

45 En realizaciones particulares de la invención, las formas cristalinas individuales de las sales del Compuesto (I) están sustancialmente exentas de otras formas cristalinas de esa sal del Compuesto (I). Por ejemplo, la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) cristalina descrita incluye menos de un 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 3% o, particularmente, menos de un 1% en peso de otras formas cristalinas de la sal de disacarina del Compuesto (I), tales como la Forma B. De acuerdo con una realización, la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) está sustancialmente exenta de la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I).

50 En realizaciones particulares de la invención, cuando se describe específicamente la estequiometría de la sal, por ejemplo, una sal 1:1 del Compuesto (I) frente al ácido (es decir, una sal de monoácido) o una sal 1:2 del Compuesto (I) frente al ácido (es decir, una sal de diácido), esa sal está sustancialmente exenta de sales con otras estequiometrías. Por ejemplo, la sal de ácido difumárico del Compuesto (I) está sustancialmente exenta de la sal de ácido monofumárico. Convenientemente, una sal particular del Compuesto (I) incluye menos de un 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 3% o,

particularmente, menos de un 1% en peso de sales de estequiometría diferente.

Cuando en la presente se describe que las sales presentan “un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta$  aproximadamente = ...”, el patrón de DRXP de la sal puede contener uno o más de los valores  $2\theta$  enumerados. Por ejemplo, uno o más de los valores  $2\theta$  , 2 o más de los valores  $2\theta$  o 3 o más de los valores  $2\theta$  .

5 En los párrafos anteriores que definen los picos de la difracción de rayos X en polvo de las formas cristalinas de las sales del Compuesto (I), el término “aproximadamente = ” se utiliza en la expresión “... en  $2\theta$  aproximadamente = ...” para indicar que la posición exacta de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-theta citados) no se deben interpretar como valores absolutos porque, como los expertos en la materia podrán apreciar, la posición exacta de los picos puede variar ligeramente entre un aparato de medición y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas. También se ha mencionado en los párrafos anteriores que las sales cristalinas del Compuesto (I) proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo “sustancialmente” iguales a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en las Figuras 1, 4, 5, 6 y 19, y que presentan sustancialmente los picos más destacados (valores del ángulo 2-theta) mostrados en las Tablas I, IV, V, VI y XIX. Debe entenderse que el uso del término “sustancialmente” en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, por lo tanto, las posiciones de los picos mostradas en las figuras o indicadas en las tablas tampoco se deben interpretar como valores absolutos.

20 El experto en el campo de la difracción de rayos X en polvo se dará cuenta de que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a aproximadamente 30 micrómetros y proporciones no unitarias, lo cual puede afectar al análisis de las muestras. Por otra parte, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra, como la orientación preferida de las partículas en la muestra. El uso de rendijas de divergencia automáticas o fijas también influirá en los cálculos de la intensidad relativa. Un experto en la materia puede tratar dichos efectos cuando compara patrones de difracción.

25 El experto en el campo de la difracción de rayos X en polvo también se dará cuenta de que, debido a la diferencia en la altura de las muestras y a errores en la calibración de la posición del detector, podría tener lugar un pequeño desplazamiento en las posiciones de  $2\theta$  . Generalmente, una diferencia de  $\pm 0.1^\circ$  con respecto al valor dado se considera correcta.

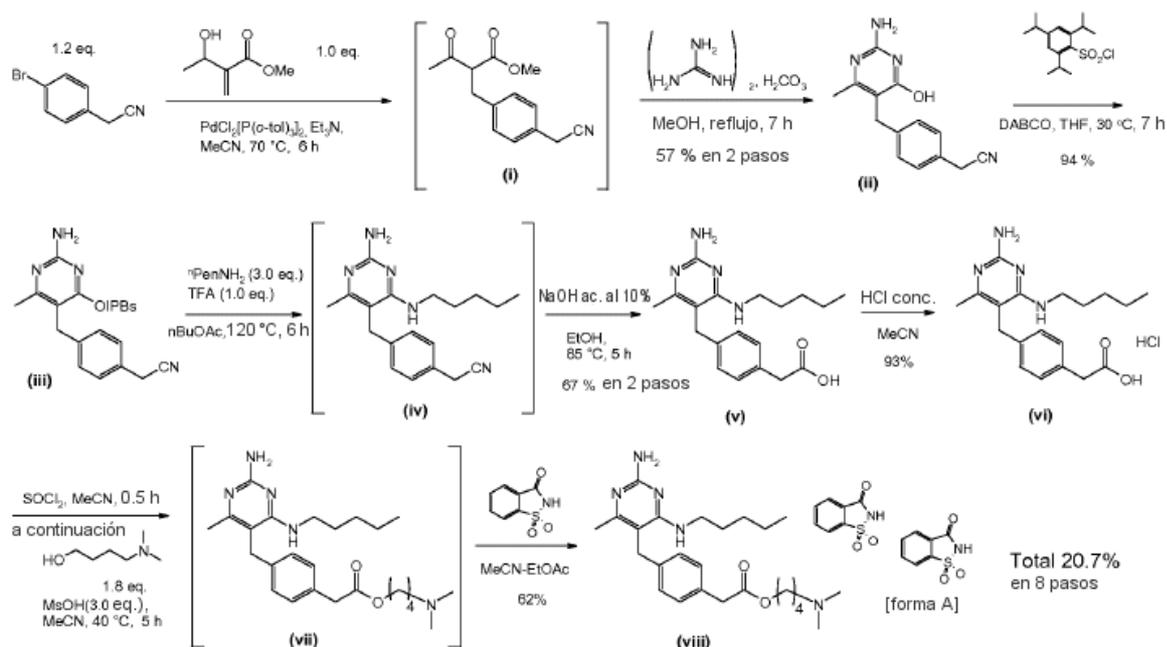
30 El experto en la materia también apreciará que pueden tener lugar ligeras variaciones en el punto de fusión medido por CDB como resultado de variaciones en la pureza de la muestra, la preparación de la muestra y las condiciones de medición (por ejemplo, la velocidad de calentamiento). Debe apreciarse que se pueden obtener lecturas alternativas del punto de fusión con otros tipos de equipos o utilizando condiciones diferentes de las descritas en lo sucesivo en la presente. Por consiguiente, los datos del punto de fusión y de las endotermas que se muestran en la presente no se deben tomar como valores absolutos y dichos errores de medición deben tenerse en cuenta cuando se interpreten los datos de CDB. Habitualmente, los puntos de fusión pueden variar en  $\pm 5^\circ\text{C}$  o menos.

Las sales del Compuesto (I) descritas en la presente también se pueden caracterizar y/o distinguir de otras formas físicas utilizando otras técnicas analíticas adecuadas, por ejemplo, espectroscopía NIR o espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido.

40 La estructura química de las sales del Compuesto (I) descritas en la presente se puede confirmar mediante métodos rutinarios, por ejemplo, análisis de resonancia magnética nuclear de protón (RMN).

#### Síntesis del Compuesto (I)

45 La base libre (es decir, el Compuesto (I)) que se emplea para preparar las sales descritas en la presente se puede preparar según se describe en el Ejemplo 57 del documento WO2009/067081. El Compuesto (I) también se puede preparar como se ilustra en los ejemplos de la presente. Un método particular para preparar el Compuesto (I) se ilustra en el Esquema de reacción 1, que también muestra la preparación final de la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I).



Esquema de reacción 1

Las condiciones de reacción específicas del Esquema de reacción 1 se describen con más detalle en los ejemplos. Se sobreentenderá que las condiciones y disolventes de reacción específicos, etc. no son limitantes del método sintético ilustrado en el Esquema de reacción 1. Por consiguiente, otras condiciones de reacción podrán ser adecuadas para preparar el Compuesto (I) empleando el método ilustrado en el Esquema de reacción 1.

Por ejemplo, en un aspecto particular del Paso (i) del Esquema de reacción 1, la reacción de acoplamiento entre 3-hidroxi-2-metilbutanoato de metilo y 2-(4-bromofenil)acetonitrilo se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuados. Convenientemente, el catalizador de paladio es, por ejemplo,  $\text{PdCl}_2[\text{P}(o\text{-tol})_3]_2$  (según se ilustra en el Esquema de reacción 1),  $\text{Pd}[\text{P}(t\text{-Bu})_3]_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  con trifenilfosfina, o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  con bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB). La base puede ser, por ejemplo, una base orgánica de tipo amina o una base inorgánica. Los ejemplos de bases orgánicas de tipo amina incluyen trietilamina y *N,N*-diciclohexilmetilamina. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen una base de tipo carbonato adecuada tal como el bicarbonato de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, propionitrilo o *N,N*-dimetilformamida (DMF). La temperatura de reacción puede ser de 70–80 °C o la temperatura de reflujo del solvente en el caso del THF.

Por ejemplo, en otro aspecto independiente del Esquema de reacción 1, en el Paso (iii), se puede llevar a cabo la reacción del producto del Paso (ii) (2-(4-((2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo) con un haluro de arilsulfonilo en presencia de una base. Convenientemente, el haluro de arilsulfonilo es, por ejemplo, un haluro de bencenosulfonilo sustituido tal como cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (IPBsCl, según se ilustra en el Esquema de reacción 1), cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo o cloruro de 2-mesitilensulfonilo (cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo). La base puede ser, por ejemplo, una base orgánica de tipo amina o una base inorgánica. Los ejemplos de bases orgánicas de tipo amina incluyen 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), *N*-metilpirrolidina, *N*-metilmorfolina, *N,N,N',N'*-tetrametil-1,3-propanodiamina (TMPDA), TMPDA con una cantidad catalítica de *N*-metilimidazol (NMI), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) con una cantidad catalítica de NMI, o clorhidrato de trimetilamina con una relación molar doble o triple de trietilamina. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen una base de tipo carbonato adecuada tal como el carbonato de potasio. El solvente puede ser un solvente polar aprótico o un hidrocarburo aromático. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente polar aprótico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF) o 2-metiltetrahidrofurano; o un hidrocarburo aromático tal como tolueno.

#### Enfermedades y afecciones médicas

Las sales (incluidas las formas solvatadas) de acuerdo con la invención son útiles como moduladores de la actividad de TLR7 y, por lo tanto, se pueden administrar a mamíferos, incluido el ser humano, para el tratamiento de las siguientes afecciones o enfermedades:

1. Aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: asma, incluidas el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por la

5 aspirina y por AINE) y la inducida por el polvo, tanto la intermitente como la persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluidas la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas la alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis por complicación de terapia antineoplásica e infecciones crónicas, incluidas la tuberculosis y aspergilosis, y otras infecciones micóticas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena, incluidos el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y la tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluidas la rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infecciones virales agudas, incluidos el resfriado común y la infección debida al virus respiratorio sincitial, gripe, coronavirus (incluido el SARS) y adenovirus;

15 2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, queratosis actínica, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluidas las erupciones fijas por fármacos;

20 3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluidas la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis, incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluidas las virales, micóticas y bacterianas;

25 4. genitourinario: nefritis, incluida la nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluida la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

5. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto contra el huésped;

30 6. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos, incluidos artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary;

35 7. oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluidos los tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestinos y colon, estómago, piel y cerebro, y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y a sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluidos la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y de recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y

40 8. enfermedades infecciosas: enfermedades virales tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VVZ), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y microbacteriosis aviar, lepra; otras enfermedades infecciosas tales como las enfermedades fúngicas, clamidia, candidiasis, aspergilosis, meningitis criptocócica, neumonía por *pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

45 De este modo, la presente invención proporciona una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal para su uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" deben interpretarse de la misma manera.

50 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que hayan sufrido un episodio previo de la enfermedad o afección en cuestión o que, de otro modo, se considere que corren un mayor riesgo de padecerla. Las personas que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o detección sistemática como particularmente propensas a desarrollar la enfermedad o afección.

55 En particular, las sales (incluidas las formas solvatadas) de acuerdo con la invención se pueden emplear en el tratamiento de asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis. Además, las sales también pueden ser útiles como adyuvantes para

vacunas.

Por consiguiente, como otro aspecto de la invención, se proporciona una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal para su uso en el tratamiento de asma, EPOC o rinitis alérgica.

5 Como otro aspecto de la invención, se proporciona una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal para su uso en el tratamiento del asma.

Como otro aspecto de la invención, se proporciona una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal para su uso en el tratamiento de la EPOC.

Como otro aspecto de la invención, se proporciona una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal para su uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

10 Como otro aspecto de la invención, se proporciona una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal para su uso como un adyuvante para vacunas.

15 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, obviamente, dependiendo de la sal utilizada, la vía de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria de la sal (solvatada), si se inhala, puede estar comprendida en el intervalo que oscila entre 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0.1 a 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tal como una dosis de aproximadamente 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 o 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . En cambio, si la sal (solvatada) se administra oralmente, entonces la dosis diaria puede estar comprendida en el rango que oscila entre 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg}/\text{kg}$ ).

20 Las dosis mencionadas en la presente se refieren a la dosis del Compuesto (I) en forma de base libre. Por consiguiente, la dosis equivalente de una sal particular será más elevada, debido al mayor peso molecular de la sal en comparación con el de la base libre.

25 Las sales de acuerdo con la invención se pueden emplear por sí solas, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual la sal o un solvato de esta (principio activo) está asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para seleccionar y preparar formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

30 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de un 0.05 a un 99% p (tanto por ciento en peso), más preferentemente de un 0.05 a un 80% p, aún más preferentemente de un 0.10 a un 70% p e incluso más preferentemente de un 0.10 a un 50% p, de principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal del Compuesto (I) definida en la presente o un solvato de la sal, asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, en la piel o el pulmón y/o las vías respiratorias (mediante administración por inhalación oral o nasal)) en forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

#### Composiciones farmacéuticas para administrar mediante inhalación

En una realización de la invención, la composición farmacéutica se administra mediante inhalación (oral o nasal).

45 La sal del Compuesto (I) se puede administrar empleando un dispositivo de suministro adecuado, por ejemplo, a partir de un inhalador de polvo seco, un inhalador dosificador, un nebulizador o un dispositivo de suministro nasal. Los dispositivos de este tipo son bien conocidos.

En otra realización, la composición farmacéutica se administra por medio de un inhalador de polvo seco (IPS).

50 El IPS puede ser "pasivo" o accionado por respiración, o "activo", en el cual el polvo se dispersa mediante un mecanismo que no sea la inhalación del paciente, por ejemplo, un suministro interno de aire comprimido. En la actualidad, existen tres tipos de inhaladores de polvo seco pasivos: inhaladores de dosis única, de múltiples dosis unitarias o multidosis (depósito). En los dispositivos de dosis única, se proporcionan dosis individuales, normalmente en cápsulas de gelatina, y deben cargarse en el inhalador antes de su uso; algunos ejemplos de estos incluyen los dispositivos Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Aeroliser™ (Novartis), Inhalator® (Boehringer) y

Eclipse (Aventis). Los inhaladores de múltiples dosis unitarias contienen varias dosis individualmente envasadas, bien como múltiples cápsulas de gelatina o en blísteres; algunos ejemplos de estos incluyen los dispositivos Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Diskus® (GlaxoSmithKline) y Aerohaler® (Boehringer). En los dispositivos multidosis, el fármaco se almacena en un depósito de polvo a granel, del cual se miden dosis individuales; algunos ejemplos de estos incluyen los dispositivos Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTA Medica), Clickhaler® (Innovata Biomed) y Pulvinal® (Chiesi).

Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable o una formulación de polvo seco para su uso en un IPS mezclando el principio activo finamente dividido (con un diámetro medio de masa generalmente menor o igual a 10 µm, preferentemente menor o igual a 5 µm) con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares o alcoholes de azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol y almidón. Las partículas del portador pueden tener un diámetro medio de masa de 20 a 1000 µm, más habitualmente de 50 a 500 µm. A continuación, la mezcla en polvo se puede dispensar, según sea necesario, en cápsulas de gelatina dura, cada una de las cuales contiene la dosis deseada del principio activo.

Como alternativa, se puede preparar una composición farmacéutica inhalable procesando un polvo finamente dividido (por ejemplo, que consista en el principio activo finamente dividido y las partículas del portador finamente divididas) en forma de esferas que se disuelvan durante el proceso de inhalación. Este polvo esferonizado se introduce en el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler®, en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que después inhala el paciente.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un inhalador de polvo seco, en particular un inhalador de polvo seco de múltiples dosis unitarias, que contiene una composición farmacéutica inhalable de la invención.

En otra realización, la sal del Compuesto (I) se administra por medio de un inhalador dosificador (ID), particularmente un inhalador dosificador presurizado (IDp). El IDp contiene el principio activo como una solución o suspensión adecuada en un recipiente presurizado. El principio activo se suministra activando una válvula en el dispositivo IDp. La activación puede ser manual o activada con la respiración. En los IDp activados manualmente, el usuario activa el dispositivo cuando inhala, por ejemplo, presionando un mecanismo de liberación adecuado en el dispositivo IDp. Los IDp activados con la respiración se activan cuando el paciente inhala a través de la boquilla del IDp. Esto puede resultar ventajoso, ya que la activación del dispositivo está sincronizada con la inhalación de los pacientes y puede dar como resultado una dosificación más uniforme del principio activo. Un ejemplo de un dispositivo IDp incluye Rapihaler® (AstraZeneca).

Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable para su uso en un IDp disolviendo o dispersando la sal del Compuesto (I) en un propelente adecuado, con o sin excipientes adicionales tales como solventes (por ejemplo, etanol), agentes surfactantes, lubricantes, conservantes o estabilizantes. Los propelentes adecuados incluyen propelentes de hidrocarburo, clorofluorocarbono e hidrofluoroalcano (por ejemplo, heptafluoroalcano), o mezclas de cualquiera de estos propelentes. Los propelentes preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales se puede utilizar solo o combinado con otros propelentes y/o surfactantes y/u otros excipientes. Cuando la sal del Compuesto (I) se emplea como una suspensión, la sal se encuentra presente convenientemente en una forma finamente dividida (con un diámetro medio de masa generalmente menor o igual a 10 µm, preferentemente menor o igual a 5 µm).

En otra realización, la sal del Compuesto (I) se administra mediante un inhalador dosificador combinado con un espaciador. Los espaciadores adecuados son de uso común e incluyen Nebuchamber® (AstraZeneca) o Volumatic® (GSK).

En otra realización, la sal del Compuesto (I) se administra mediante un nebulizador. Los nebulizadores adecuados son bien conocidos.

Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable para su uso en un nebulizador dispersando o preferentemente disolviendo la sal del Compuesto (I) en un medio acuoso adecuado. La composición también puede incluir, por ejemplo, un ajuste adecuado del pH y/o la tonicidad, surfactantes y conservantes. Un ejemplo de una composición adecuada incluye una composición que comprende la sal del Compuesto (I), un tampón de citrato y solución salina.

En otra realización, la sal del Compuesto (I) se administra por vía nasal como un aerosol, a partir de un dispositivo de suministro nasal adecuado, por ejemplo, una bomba de pulverización o un ID adaptado para el suministro nasal. Como alternativa, la sal se podría administrar por vía nasal como un polvo empleando un dispositivo IPS adecuado, por ejemplo, Rhinocort® o Turbuhaler® (AstraZeneca). Se puede preparar una composición farmacéutica inhalable por vía nasal para su uso en una bomba de pulverización o un dispositivo de suministro nasal ID dispersando o preferentemente disolviendo la sal del Compuesto (I) en un medio acuoso adecuado similar a los descritos anteriormente para la inhalación a través de un dispositivo ID. Las composiciones en polvo seco adecuadas para el suministro nasal son como las descritas anteriormente en la presente con relación al suministro por IPS. Sin embargo, cuando sea deseable limitar la penetración del compuesto en los pulmones y mantener el compuesto en la cavidad nasal, podría ser necesario emplear tamaños de partícula más grandes del compuesto, por ejemplo, con un diámetro de partícula medio superior a aproximadamente 10 µm, por ejemplo, de 10 µm a 50 µm. Por consiguiente, la presente

invención también proporciona un dispositivo inhalador adecuado para administración nasal (por ejemplo, un inhalador de polvo seco, en particular un inhalador de polvo seco de múltiples dosis unitarias o un inhalador IDp), que contiene una composición farmacéutica inhalable de la invención.

5 Las sales de acuerdo con la invención también se pueden administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones precedentes. Los ejemplos de dichos compuestos adicionales incluyen los descritos en el documento WO2009/067081.

10 Por consiguiente, la invención se refiere además a terapias combinadas en las que una sal de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con la invención se administra simultánea o secuencialmente o como un preparado combinado con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido monobenzoico del Compuesto (I).

La FIG. 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido mono-*trans*-cinámico del Compuesto (I).

15 La FIG. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido monometanosulfónico del Compuesto (I).

La FIG. 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de disacarina del Compuesto (I) (Forma A).

La FIG. 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de disacarina del Compuesto (I) (Forma B).

20 La FIG. 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido di-(1-hidroxi-2-naftoico) del Compuesto (I).

La FIG. 7 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido mono-(2,5-diclorobencenosulfónico) del Compuesto (I).

La FIG. 8 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido di-(2,5-diclorobencenosulfónico) del Compuesto (I).

25 La FIG. 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido mono-1,5-naftalenodisulfónico del Compuesto (I) (Forma A).

La FIG. 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido mono-1,5-naftalenodisulfónico del Compuesto (I) (Forma B).

30 La FIG. 11 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido monocítrico del Compuesto (I) (Forma A).

La FIG. 12 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido monocítrico del Compuesto (I) (Forma B).

La FIG. 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido monofosfórico del Compuesto (I).

La FIG. 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido difosfórico del Compuesto (I).

35 La FIG. 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido monofumárico del Compuesto (I).

La FIG. 16 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido mono-L-tartárico del Compuesto (I).

La FIG. 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido monosuccínico del Compuesto (I).

La FIG. 18 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de ácido disuccínico del Compuesto (I).

La FIG. 19 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de una sal de difumarato del Compuesto (I).

40 La FIG. 20 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo de calor (vatios/g).

La FIG. 21 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo de calor (vatios/g).

45 La FIG. 22 muestra un gráfico isotérmico de sorción dinámica de vapor (SDV) para la sal de ácido difumárico del Compuesto (I). El eje x muestra la humedad relativa (% de HR) y el eje y muestra el cambio de masa de la muestra.

La FIG. 23 muestra un gráfico isotérmico de sorción dinámica de vapor (SDV) para la sal de ácido monofumárico del Compuesto (I). El eje x muestra la humedad relativa (% de HR) y el eje y muestra el cambio de masa de la muestra.

La FIG. 24 muestra la estabilidad durante el almacenamiento de las sales de monosacarina (2 lotes diferentes, triángulos continuos), ácido mono-*trans*-cinámico (círculos continuos), ácido monosuccínico (rombos continuos), ácido monobenzoico (rombos discontinuos), ácido difumárico (círculos discontinuos), ácido dixinafoico (triángulos discontinuos) y disacarina (cruces) del Compuesto (I) cuando se almacenan a 40 °C y un 75% de humedad relativa. El eje de las x muestra el tiempo (semanas) y el eje de las y muestra el % (p/p) de producto de degradación ácido de Fórmula (A) (descrito en el Ejemplo 22).

La FIG. 25 muestra la estabilidad durante el almacenamiento de mezclas de lactosa monohidratada con las sales de monosacarina (triángulos continuos), ácido monobenzoico (rombos discontinuos), ácido difumárico (círculos discontinuos) y disacarina (cruces) del Compuesto (I) cuando se almacenan a 40 °C y un 75% de humedad relativa. El eje de las x muestra el tiempo (semanas) y el eje de las y muestra el % (p/p) de producto de degradación ácido de Fórmula (A) (descrito en el Ejemplo 22).

### Ejemplos

A continuación, la presente invención se explicará con más detalle mediante los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que, a menos que se indique lo contrario:

- (i) Las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura comprendida en el intervalo de 18 a 25 °C.
- (ii) En general, la evolución de las reacciones se siguió por HPLC y los tiempos de reacción se indican solamente con fines ilustrativos.
- (iii) Los rendimientos se dan a título meramente ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requería más material.
- (iv) Los símbolos químicos tienen su significado habitual; se utilizan las unidades y los símbolos del SI.
- (v) Las proporciones de los disolventes se indican en términos de volumen : volumen (v/v).
- (vi) A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales.

### Métodos Generales

#### RMN

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron a 298 K en un instrumento Varian Unity *Inova* de 400 MHz (software: VNMR 6.1C y VNMRJ 1.1D; sonda: Nalorac 5mm DG400-5AT) o un instrumento Varian *Mercury-VX* de 300 MHz (software: VNMR 6.1C; sonda: Varian 5mm AutoSW PFG). Los picos centrales de acetona-*d*<sub>6</sub> o sulfóxido de dimetilo (DMSO)-*d*<sub>6</sub> se emplearon como referencias internas.

#### Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Se investigó la respuesta calorimétrica de una muestra de prueba al aumento de temperatura utilizando métodos estándar (por ejemplo, los descritos por Höhne, G. W. H. *et al.* (1996) en *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlín), empleando un calorímetro diferencial de barrido (CDB) Q2000 de TA Instruments. Las mediciones se realizaron entre 0 y 250 °C con una velocidad de la rampa de 10 °C por minuto. Se colocaron aproximadamente de 0.5 a 5 mg de muestra de prueba en cápsulas de aluminio con tapa (sin apretar) con una corriente de nitrógeno gaseoso (50 mL/min).

Como se ha mencionado anteriormente en la presente, existe constancia de que la temperatura de inicio y la temperatura máxima de la CDB pueden variar dependiendo de la pureza de la muestra y los parámetros instrumentales, especialmente la velocidad del barrido de temperaturas. Un experto en la materia puede utilizar métodos de optimización/calibrado rutinarios para fijar los parámetros instrumentales de un calorímetro diferencial de barrido de manera que se puedan registrar datos comparables a los datos presentados en la presente.

#### Abreviaturas

Se han utilizado las siguientes abreviaturas.

- |    |                     |  |
|----|---------------------|--|
| 45 | ac.:                | acuoso/a   |
|    | DABCO:              | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano                            |
|    | EDCI:               | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida              |
|    | EtOAc:              | acetato de etilo   |
|    | HOBT:               | hidroxibenzotriazol                                      |
| 50 | MeCN:               | acetonitrilo   |
|    | <sup>i</sup> PrOAc: | acetato de isopropilo                                    |
|    | RPHPLC:             | cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa |
|    | THF:                | tetrahidrofurano   |

#### Preparación de los aductos (sales)

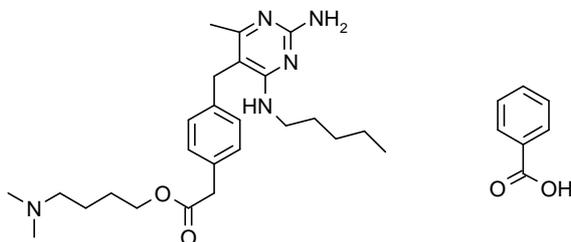
Formación del aducto (sal) 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

A menos que se indique lo contrario, los aductos (sales) descritos en los ejemplos a continuación se prepararon del siguiente modo:

- 5 A alícuotas de una solución de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (20 mg) en acetonitrilo (2 mL), se añadieron 1 ó 2 equivalentes molares del ácido correspondiente, ya sea sólido o disuelto en acetonitrilo (2 mL) (ácido benzoico (sólido), ácido *trans*-cinámico (sólido), ácido metanosulfónico, ácido 2,5-diclorobencenosulfónico, ácido cítrico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido fosfórico ac. al 85%, ácido succínico (sólido), ácido fumárico (sólido), ácido L-tartárico, sacarina (sólida) o ácido 2-hidroxi-1-naftoico (sólido)). Se eliminó el solvente de las mezclas resultantes mediante evaporación al aire libre. A continuación, se añadió disolvente (acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, éter dimetoxietílico, éter *tert*-butil metílico, 1,4-dioxano o éter dietílico; 2 ml de cada uno) a estos residuos y las mezclas se suspendieron durante 7 días para formar los aductos correspondientes. Se filtraron los sólidos mediante centrifugación y se secaron al vacío.

### Ejemplo 1

- 15 Sal de ácido benzoico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

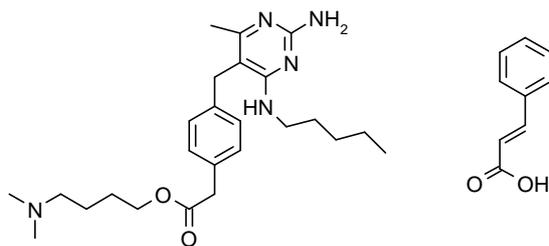


Para su preparación, se realizó una suspensión en acetonitrilo. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

- 20  $^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.96 - 7.91 (2H, m), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.49 - 7.43 (2H, m), 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.36 (1H, t), 6.10 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.72 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.29 - 3.22 (2H, m), 2.19 (2H, t), 2.09 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.48 - 1.34 (4H, m), 1.28 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t).

### Ejemplo de referencia 2

Sal de ácido *trans*-cinámico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo



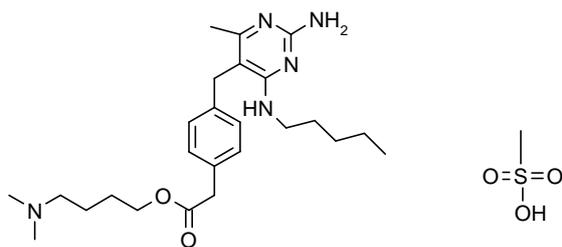
25

Para su preparación, se realizó una suspensión en éter dietílico. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

- 30  $^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.61 - 1.32 (m, 6H), 1.30 - 1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

### Ejemplo de referencia 3

Sal de ácido metanosulfónico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

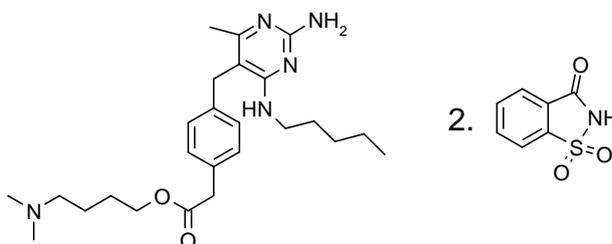


Para su preparación, se realizó una suspensión en éter dietílico. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.16 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.52 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.76 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.34 - 3.27 (2H, m), 2.69 - 2.60 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.09 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.27 - 1.06 (4H, m), 0.81 (3H, t).

#### Ejemplo 4

Sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)



Se añadió HATU (0.333 g) a una solución agitada del ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acético (0.3 g), 4-(dimetilamino)butan-1-ol (0.308 g) y base de Hunig (0.45 mL) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se purificó mediante RPHPLC en una columna C8 de XBridge (30 x 100 mm), eluyendo con NH<sub>3</sub> ac. al 0.2% y acetonitrilo. La goma resultante (225 mg) se disolvió en MeCN (5 mL), a continuación se añadió sacarina (186 mg) y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener una espuma (411 mg). La suspensión (16 mg) en acetato de etilo (0.5 mL) con agitación durante 7 días proporcionó el compuesto del título (la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I)), que se aisló mediante filtración.

Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:2 mediante RMN.

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.92 (t, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 8H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s 2H), 3.63 (s, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.47 (quintuplete, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

#### Ejemplo 4a

Preparación alternativa de la sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)

Se calentó una suspensión de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (1.0 g) en EtOAc (10 mL) para obtener una solución y a continuación se enfrió hasta 20 °C. Se añadió sacarina (0.9 g) a la solución y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 3 horas. Después de agitar durante 6 días, el precipitado resultante se separó mediante filtración y se secó, para obtener la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I), 1.78 g.

#### Ejemplo 4b

Preparación alternativa de la sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)

Se combinaron 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (0.50 g, 1.13 mmol) y sacarina (0.41 g, 2.26 mmol) y se añadió MeCN (25 mL). La suspensión se sometió a ultrasonidos hasta obtener una solución transparente. Se evaporó el solvente, para proporcionar la sal de disacarina como un aceite. Se añadió EtOAc (17 mL) al aceite. El residuo oleoso no se disolvió completamente a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a ultrasonidos y formó una suspensión blanca, se observó un poco de material gomoso en las paredes del

recipiente. La mezcla se agitó durante 2 días y los cristales resultantes se separaron mediante filtración y se secaron a presión reducida, para obtener la Forma A de la sal de disacarina del Compuesto (I) (757 mg, rendimiento del 83%).

#### Ejemplo 4c

5 Preparación alternativa de la sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)

(i) 2-(4-(Cianometil)bencil)-3-oxobutanoato de metilo

10 Se calentó una mezcla agitada de 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (70.0 g), 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (126.5 g), PdCl<sub>2</sub>[P(*o*-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (4.2 g) y trietilamina (108.9 g) en acetonitrilo (280 mL) en una atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (840 mL) y agua (840 mL) y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (840 mL) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite de color rojo, 158.7 g. Este producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC-MS m/z 244 APCI –

(ii) 2-(4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo

15 Se calentó a reflujo una mezcla agitada del producto crudo del paso (i) y carbonato de guanidina (128.1 g) en metanol (915 mL) durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (923 mL) y se neutralizó con ácido acético. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 10 °C y el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con metanol (501 mL) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido, 82.4 g; <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 10.91 (s, 1H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

20

LC-MS m/z 255 APCI +

(iii) 2-(4-((2-Amino-4-((2,4,6-trimetilbencenosulfonil)oxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo

25 Se añadió *N,N,N',N'*-tetrametil-1,3-propanodiamina (56.7 g) gota a gota a una suspensión del producto del paso (ii) (85.0 g) y cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo (87.8 g) en THF (452.9 g), y la mezcla se calentó a 45 °C durante 7 horas. Se añadió HCl al 2.5% en agua (1291 g) a la mezcla y esta se agitó a 5 °C durante 30 minutos. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (2 × 68.0 g) y se secó, para obtener el compuesto del subtítulo crudo como un sólido. Se calentó una suspensión agitada del sólido en acetonitrilo (654.5 g) a 70 °C durante 30 minutos, se enfrió hasta 5 °C y se agitó a 5 °C durante 30 minutos. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (2 × 68.0 g) y se secó, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido, 113.1 g;

30

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>: δ 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

LC-MS m/z 373 multimodo +

(iv) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo

35 Se añadió ácido trifluoroacético (27.4 g) lentamente a una suspensión del producto formado en el paso (iii) (105.0 g) y *n*-pentilamina (62.9 g) en acetato de butilo (877.8 g) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se añadió NaOH ac. al 4% (997.5 g) a la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (997.5 g) y NH<sub>4</sub>Cl ac. al 10% NH<sub>4</sub>Cl (997.5 g), respectivamente, y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener un sólido. El sólido se disolvió en acetonitrilo (221.1 g) a 50 °C y la solución se enfrió hasta 42 °C, se añadió un núcleo de cristalización y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla hasta 5 °C y agitar a 5 °C durante 1 hora, el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (2 × 31.5 g) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido, 52.0 g; <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.23 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.17 (t, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.47–1.40 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 2H), 1.17–1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

40

45 LC-MS m/z 324 multimodo +

(v) Ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acético

Se calentó una mezcla del producto del paso (iv) (51.7 g) y KOH 5 M (517 g) en etanol (204 g) a 80 °C durante 4 horas. Después de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (259 mL) y se lavó con éter *t*-butil metílico (390 g) a 25 °C. La solución se enfrió hasta 5 °C y se ajustó el pH de la solución hasta un pH de 5 con HCl conc. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con una solución de agua (200 mL) y MeCN (200 g)

50

y se secó, para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido, 57.0 g; que contenía un 4.5% en peso de agua;  $^1\text{H RMN DMSO-}d_6$ : 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.32 (t, 1H), 5.94 (s a, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 343 multimodo +

5 (vi) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

Se añadieron 4,4'-dimetilaminobutanol (66.7 g), HOBt (30.8 g) y EDCI·HCl (43.8 g) a una suspensión del producto del paso (vii) (65.0 g) en DMF (619 g) en una atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 4 horas y se acidificó con HCl 2 M (650 g). La mezcla se lavó con  $\text{CHCl}_3$  (966 g) y a continuación con  $\text{NH}_3$  ac. al 28% (176 g). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 586 g) y la fase orgánica se lavó con agua (3 × 975 g). La solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite de color marrón, 68.2 g;  $^1\text{H RMN CDCl}_3$ : 7.19 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.61 (s a, 2H), 4.29 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29–3.25 (m, 2H), 2.26–2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.69–1.61 (m, 2H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.42–1.35 (m, 2H), 1.27–1.18 (m, 2H), 1.12–1.03 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

LC-MS m/z 442 multimodo +

15 (vii) Sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)

Se añadió sacarina (41.5 g) a una solución agitada del producto del paso (vi) (50.0 g) en acetonitrilo (150 mL). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 mL), se añadió un núcleo de cristalización constituido por cristales de la Forma A y se agitó a 40 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con EtOAc (200 mL) y se secó a presión reducida, para obtener una muestra cruda del compuesto del subtítulo como un sólido blanco, 81.5 g.

El producto crudo obtenido anteriormente (1.0 g) se disolvió en acetonitrilo (2 mL), se calentó hasta 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. La solución calentada se filtró a través de un filtro de papel (malla de 0.1  $\mu\text{m}$ ). El filtrado se diluyó con EtOAc (7 mL), se añadió un núcleo de cristalización constituido por cristales de la Forma A y se agitó a 40 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 35 °C y se agitó durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 15 °C y agitar a esta temperatura durante 2 horas, el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con EtOAc (2 mL) y se secó, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco, 0.9 g;  $^1\text{H RMN DMSO-}d_6$ :  $\delta$  7.95 (t a, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 6H), 7.19 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.07–3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.69–1.55 (m, 4H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.27–1.17 (m, 2H), 1.16–1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

LC-MS m/z 442 multimodo +

#### Ejemplo 4d

Preparación alternativa de la Forma A de la sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

(i) 2-(4-(Cianometil)encil)-3-oxobutanoato de metilo

Se calentó una mezcla agitada de 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (30.0 g, 0.23 mol), 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (54.2 g, 0.28 mol),  $\text{PdCl}_2[\text{P}(o\text{-tol})_3]_2$  (1.8 g, 2 mmol) y trietilamina (46.7 g, 0.46 mol) en acetonitrilo (90 g) a 70 °C en una atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con tolueno (300 g) y ácido acético ac. al 10% (360 g) y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (360 g) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite de color rojo, 67.3 g. Este producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC-MS m/z 244 APCI –

(ii) 2-(4-((2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla agitada del producto crudo del paso (i) y carbonato de guanidina (36.7 g, 0.20 mol) en metanol (389 g) durante 7 horas. La mezcla se enfrió hasta 30 °C, se diluyó con agua (222 g) y se ajustó el pH de la solución hasta un pH de 6.5 con ácido acético. Después de enfriar la mezcla hasta 5 °C, el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con metanol dos veces (167 g, 333 g) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido, 32.6 g;

$^1\text{H RMN DMSO-}d_6$ :  $\delta$  10.91 (s a, 1H), 7.20–7.17 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

LC-MS m/z 255 APCI +

## (iii) 2-(4-((2-Amino-4-((2,4,6-triisopropilbencenosulfonil)oxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)fenil)acetoneitrilo

Se agitó una suspensión del producto del paso (ii) (6.0 g, 23.6 mmol), cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (9.28 g, 30.6 mmol) y DABCO (4.76 g, 42.5 mmol) en THF (48.0 g) a 30 °C durante 7 horas. Se añadió agua (9.6 g) a la mezcla y la fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para obtener un sólido. El sólido se disolvió en acetoneitrilo (57.0 g) y se calentó hasta 60 °C. Se añadió agua (36.0 g) a la solución y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió agua (36.0 g) a la mezcla, la mezcla se enfrió hasta 5 °C y se agitó a 5 °C durante 1 hora. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó dos veces con una solución combinada de agua (9.0 g) y acetoneitrilo (3.6 g) y se secó, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido, 11.6 g;

<sup>1</sup>H RMN DMSO: δ 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.54 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.16 (d, 12H, J = 6.8 Hz).

LC-MS m/z 521 multimodo +

## (iv) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetoneitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (2.19 g, 19.2 mmol) a una suspensión del producto del paso (iii) (10.0 g, 19.2 mmol) y *n*-pentilamina (5.0 g, 57.6 mmol) en acetato de butilo (65.0 g) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida para obtener un sólido. Se volvió a concentrar una suspensión del sólido en tolueno (30.0 g) a presión reducida para obtener un sólido. Se añadió LiOH ac. al 5% (60.0 g) a la solución del sólido en tolueno (55.0 g) y THF (14.0 g), y la mezcla se agitó a 40 °C. La fase orgánica separada se lavó con agua (60.0 g) a 40 °C y se concentró a presión reducida para obtener un sólido. Se agitó una suspensión del sólido obtenido en tolueno (42.0 g) a 54 °C durante 1 hora, se enfrió hasta 5 °C y se agitó a 5 °C durante 10 horas. El precipitado resultante se separó mediante filtración y se lavó con acetoneitrilo (5.0 g) y agua (12.0 g), respectivamente, para obtener el compuesto del subtítulo en forma de cristales húmedos; 5.90 g. Este producto se utilizó en el siguiente paso sin desecarlo.

LC-MS m/z 324 multimodo +

## (v) Ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acético

Se calentó una suspensión del producto húmedo del paso (iv) (5.90 g) en NaOH ac. al 10% (34.2 g) y etanol (24.9 g) a 85 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se ajustó el pH de la solución hasta un pH de 6.5 con ácido acético ac. al 18% (31.1 g). El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua (18.6 g) y acetoneitrilo (15.5 g), respectivamente, y se secó, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido blanco, 4.43 g;

<sup>1</sup>H RMN DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7.12 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 6 Hz), 5.94 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J = 7 Hz).

LC-MS m/z 343 multimodo +

## (vi) Clorhidrato del ácido 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acético

Se calentó una suspensión del producto del paso (v) (8.00 g, 23.4 mmol) en acetoneitrilo (48.0 g) a 40 °C y se añadió lentamente HCl ac. al 35% (2.68 g, 25.7 mmol) a la suspensión. Después de agitar la mezcla a 40 °C durante 1 hora, se añadió acetato de isopropilo (160 g) lentamente a la mezcla. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con una solución combinada de acetoneitrilo (5.14 g) y acetato de isopropilo (13.9 g) y se secó, para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido blanco, 8.27 g;

<sup>1</sup>H RMN DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 12.31 (s, 1H), 7.98 (t, 1H, J = 5 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.38–3.34 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.25–1.16 (m, 2H), 1.15–1.07 (m, 2H), 0.81 (t, 3H, J = 7 Hz).

LC-MS m/z 343 multimodo +

## (vii) 2-(4-((2-Amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Compuesto (I))

La solución del producto del paso (vi) (2.00 g, 5.28 mmol) y ácido metanosulfónico (1.52 g, 15.8 mmol) en acetoneitrilo (16.0 g) se enfrió hasta 20 °C y se añadió cloruro de tionilo (0.94 g, 7.92 mmol) lentamente a la solución. Después de agitar la mezcla a 20 °C durante 30 minutos, se añadió 4-dimetilamino-1-butanol (1.11 g, 9.50 mmol) lentamente a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 20 °C, se añadieron acetato de etilo (18.0 g) y trietilamina ac. al 25% (18.0 g) lentamente a la mezcla. La fase orgánica se separó y se lavó, respectivamente, con NH<sub>4</sub>Cl ac. al 5% (20.0 g), NaCl ac. al 1% (20.0 g) y agua (20.0 g). La solución del compuesto del subtítulo se utilizó en el siguiente paso sin concentrarla.

LC-MS m/z 442 multimodo +

(viii) Sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A) (sal de disacarina del Compuesto (I) (Forma A))

5 La solución del producto del paso (vii) se diluyó con acetonitrilo (9.3 g) y se añadió carbón activo (0.2 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, se filtró a través de un filtro de papel (malla de 1 µm) y se lavó con acetonitrilo (7.0 g). Se añadió sacarina (1.32 g, 7.21 mmol) al filtrado y a continuación se determinó la cantidad del producto del paso (vii) en la solución mediante análisis de HPLC. Se ajustó el equivalente de sacarina para el producto del paso (vii) a una relación molar de 2.00 con una carga adicional de sacarina (0.34 g, 1.86 mmol) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo correspondiente se diluyó con acetonitrilo (4.1 g) y acetato de etilo (9.6 g), se calentó hasta 40 °C y se añadió un núcleo de cristalización constituido por cristales de la Forma A del compuesto del título. Después de agitar la mezcla a 40 °C durante 1 hora, se añadió acetato de etilo (10.6 g). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora, se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con una solución combinada de acetonitrilo (0.8 g) y acetato de etilo (3.0 g) y se secó a presión reducida, para obtener una muestra cruda del compuesto del subtítulo como un sólido blanco, 3.11 g.

15 El producto crudo obtenido anteriormente (3.00 g) se suspendió en acetonitrilo (4.5 g) y la suspensión se calentó hasta 40 °C. La solución resultante se filtró a través de un filtro de papel (malla de 1 µm) y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (12.0 g). Se añadió un núcleo de cristalización a la mezcla constituido por cristales de la Forma A de la sal de disacarina y se agitó durante 1.5 horas. La suspensión se diluyó con acetato de etilo (18.0 g), se agitó durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 3 horas. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con una solución combinada de acetonitrilo (0.8 g) y acetato de etilo (3.9 g) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco, 2.54 g;

<sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.95 (t a, 1H, J = 6 Hz), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 6H), 7.19 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.07–3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.69–1.55 (m, 4H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.27–1.17 (m, 2H), 1.16–1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H, J = 7 Hz).

LC-MS m/z 442 multimodo +

## 25 Ejemplo 5

Sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma B)

30 Se combinaron 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (300 mg, 0.68 mmol) y sacarina (249 mg, 1.36 mmol) y se añadió acetonitrilo (15 mL). La suspensión se sometió a ultrasonidos hasta obtener una solución transparente. Se evaporó el solvente, el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (10 mL) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, para obtener la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I); <sup>1</sup>H RMN DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.91 (1H, s), 7.69 - 7.54 (8H, m), 7.39 (2H, s), 7.18 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.04 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.04 (2H, t), 2.75 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.71 - 1.54 (4H, m), 1.53 - 1.42 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.16 - 1.06 (2H, m), 0.81 (3H, t).

## 35 Ejemplo 5a

Preparación alternativa de la sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma B)

40 Se combinaron 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (400 mg, 0.91 mmol) disuelto en acetato de etilo (10 mL) y sacarina (332 mg, 1.81 mmol) disuelta y sometida a ultrasonidos en acetato de etilo (40 mL). Se evaporó el solvente, el residuo se suspendió en acetato de etilo (10 mL) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, para obtener la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I).

## Ejemplo 5b

Preparación alternativa de la sal de disacarina del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma B)

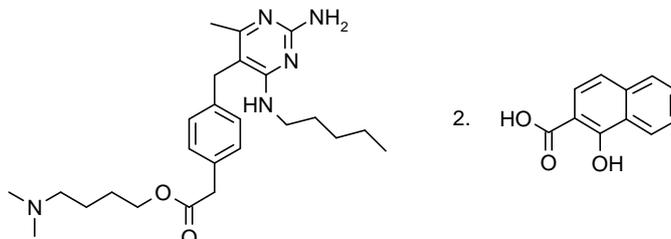
45 Se disolvió 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (523 mg, 1.18 mmol) en 8 mL de acetonitrilo. En un recipiente independiente, se combinó sacarina (434 mg, 2.37 mmol) con 10 mL de acetonitrilo (lo que provocó la formación de una suspensión), que se añadió a la mezcla de Compuesto (I) – acetonitrilo. La mezcla se agitó hasta obtener una solución transparente a temperatura ambiente (10 minutos). Se evaporó el solvente. Se añadió EtOAc (25 mL) a este residuo gomoso y se añadió un núcleo de cristalización a la mezcla constituido por 0.1 mg de la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se filtró y se secó (643 mg), para obtener la Forma B de la sal de disacarina del Compuesto (I).

Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:2 mediante RMN.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.93 (t, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 10H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (c, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.06 (m, 5H), 0.81 (t, 3H).

### Ejemplo 6

- 5 Sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

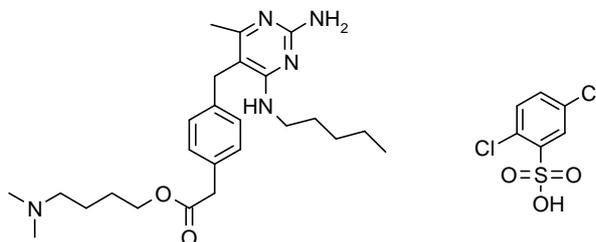


Para su preparación, se realizó una suspensión en acetato de etilo. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:2 mediante RMN.

- 10  $^1\text{H}$  RMN DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8.20 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 5H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.48 (quintuplete, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

### Ejemplo de referencia 7

- 15 Sal de ácido mono-(2,5-diclorobencenosulfónico) del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo



Para su preparación, se realizó una suspensión en éter *tert*-butil metílico. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

- 20  $^1\text{H}$  RMN DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7.83 (2H, d), 7.44 - 7.37 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.38 - 3.33 (2H, m), 2.99 - 2.92 (2H, m), 2.69 (6H, s), 2.16 (3H, s), 1.67 - 1.55 (4H, m), 1.51 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.18 (2H, m), 1.15 - 1.07 (2H, m), 0.81 (3H, t).

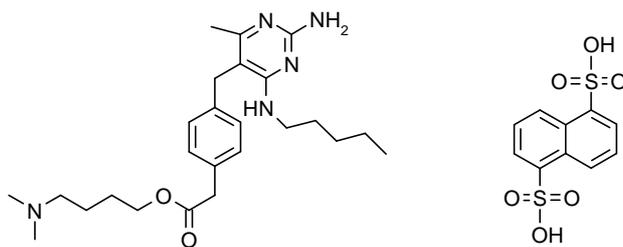
### Ejemplo de referencia 8

Sal de ácido di-(2,5-diclorobencenosulfónico) del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

- 25 Para su preparación, se realizó una suspensión en acetato de etilo.

### Ejemplo de referencia 9

Sal de ácido 1,5-naftalenodisulfónico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)



Para su preparación, se realizó una suspensión en dimetoxietano. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

5  $^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  8.86 (2H, d), 7.92 (2H, dd), 7.40 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.40 - 3.33 (2H, m), 3.07 - 3.01 (2H, m), 2.75 (6H, s), 2.18 (3H, s), 1.69 - 1.53 (4H, m), 1.52 - 1.41 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.81 (3H, t).

#### Ejemplo de referencia 10

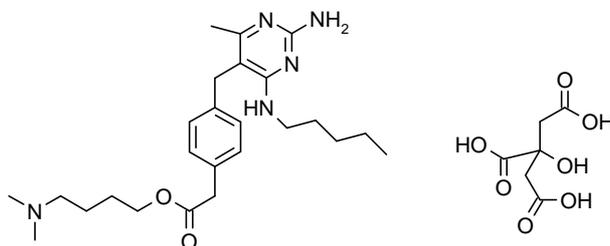
Sal de ácido 1,5-naftalenodisulfónico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma B)

10 Para su preparación, se realizó una suspensión en tetrahidrofurano. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  11.87 (2H, s), 9.18 (1H, s), 8.87 (2H, d), 7.94 (2H, d), 7.41 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.74 (6H, s), 2.17 (3H, s), 1.79 - 1.73 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.50 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.80 (3H, t).

#### 15 Ejemplo de referencia 11

Sal de ácido cítrico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma A)



20 Para su preparación, se realizó una suspensión en acetonitrilo. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

$^1\text{H}$  RMN MeOD:  $\delta$  7.13 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.01 (2H, t), 3.74 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.35 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.68 (2H, d), 2.61 (6H, s), 2.58 (2H, d), 2.14 (3H, s), 1.64 - 1.51 (4H, m), 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.24 - 1.13 (2H, m), 1.11 - 0.99 (2H, m), 0.76 (3H, t).

#### Ejemplo de referencia 12

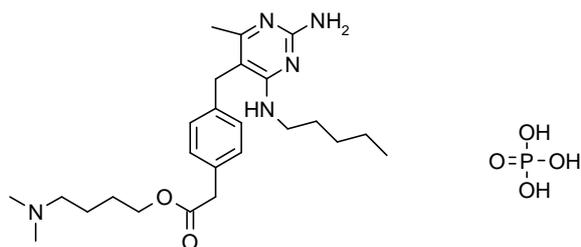
25 Sal de ácido cítrico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (Forma B)

Para su preparación, se realizó una suspensión en tetrahidrofurano. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

30  $^1\text{H}$  RMN MeOD:  $\delta$  7.22 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.10 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.43 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.77 (2H, d), 2.72 (6H, s), 2.67 (2H, d), 2.24 (3H, s), 1.75 - 1.61 (4H, m), 1.55 - 1.46 (2H, m), 1.31 - 1.22 (2H, m), 1.19 - 1.09 (2H, m), 0.84 (3H, t).

#### Ejemplo de referencia 13

Sal de ácido fosfórico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo



Para su preparación, se realizó una suspensión en diclorometano.

#### Ejemplo de referencia 14

5 Sal de ácido difosfórico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

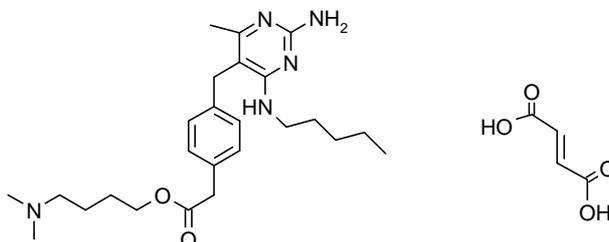
Para su preparación, se realizó una suspensión en acetonitrilo. Se confirmó la estequiometría (di-) del contraión fosfato mediante la adición de fosfato de trimetilo. Se registraron los espectros de protón y de fósforo en las condiciones del ensayo y se compararon con exactitud las integrales del compuesto y el fosfato de trimetilo, para determinar la estequiometría.

10  $^1\text{H}$  RMN DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7.16 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.92 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.75 (2H, s), 3.67 (18H, s), 3.60 (2H, s), 3.31 – 3.28 (2H, m), 2.42 – 2.39 (2H, t), 2.26 (6H, s), 2.08 (3H, s), 1.58 – 1.52 (2H, m), 1.49 – 1.41 (4H, m), 1.27 – 1.20 (2H, m), 1.17 – 1.11 (2H, m), 0.82 (3H, t).

$^{31}\text{P}$  RMN DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  1.90 ((CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PO), -0.29 (OP(OH)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>)

#### Ejemplo de referencia 15

15 Sal de ácido fumárico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

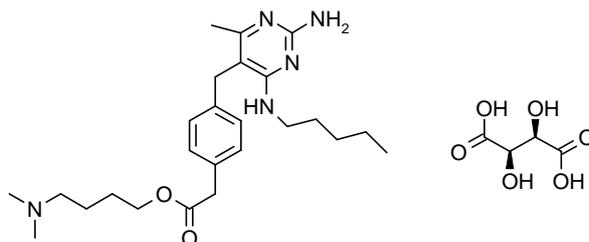


Para su preparación, se realizó una suspensión en acetonitrilo. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

20  $^1\text{H}$  RMN DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7.15 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.59 - 1.38 (m, 6H), 1.29 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

#### Ejemplo de referencia 16

Sal de ácido L-tartárico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

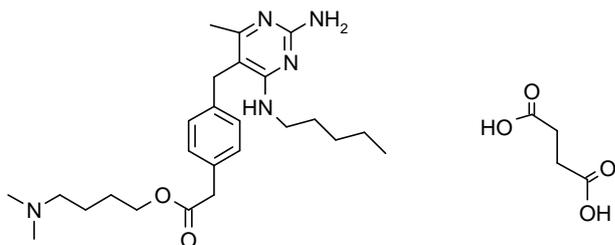


25 Para su preparación, se realizó una suspensión en acetonitrilo. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.78 (1H, s), 6.43 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.32 - 3.25 (2H, m), 2.57 - 2.45 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.07 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.31 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t).

### 5 Ejemplo de referencia 17

Sal de ácido succínico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo



10 Para su preparación, se realizó una suspensión en éter dietílico. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:1 mediante RMN.

$^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.55 - 6.46 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.23 (2H, m), 2.35 (4H, s), 2.29 (2H, t), 2.18 (6H, s), 2.03 (3H, s), 1.63 - 1.50 (2H, m), 1.50 - 1.37 (4H, m), 1.31 - 1.07 (4H, m), 0.82 (3H, t).

### Ejemplo de referencia 18

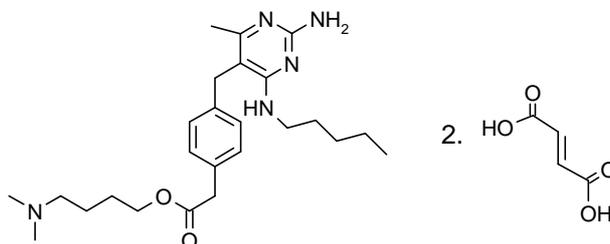
15 Sal de ácido disuccínico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

Para su preparación, se realizó una suspensión en éter *tert*-butil metílico. Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:2 mediante RMN.

20  $^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.56 - 6.51 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.24 (2H, m), 2.40 - 2.31 (10H, m), 2.22 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.51 (2H, m), 1.49 - 1.39 (4H, m), 1.28 - 1.10 (4H, m), 0.82 (3H, t).

### Ejemplo 19

Sal de ácido difumárico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo



25 A 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (200 mg, 0.45 mmol) disuelto en acetonitrilo (4 mL), se añadió ácido fumárico (105 mg, 2 equivalentes molares) disuelto previamente en THF. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener un sólido, se añadió éter dietílico (2 mL) y se agitó durante 7 días, para obtener la sal de ácido difumárico del Compuesto (I).

### 30 Ejemplo 19a

Preparación alternativa de la sal de ácido difumárico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

A 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (100 mg, 0.23 mmol)

disuelto en acetonitrilo (4 mL), se añadió ácido fumárico sólido (105 mg, 2 equivalentes molares). La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener un sólido, se añadió éter dietílico (2 mL) y se agitó durante 7 días, para obtener la sal de ácido difumárico del Compuesto (I).

Se confirmó la estequiometría del Compuesto (I) frente al ácido de 1:2 mediante RMN.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (299.947 MHz, DMSO)  $\delta$  7.64 (s, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.54 (s, 4H), 4.02 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.61 - 1.37 (m, 6H), 1.30 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

#### Ejemplo 19b

Preparación alternativa de la sal de ácido difumárico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

- 10 Se añadió ácido fumárico (52.6 mg) a una solución agitada de 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo (100.0 mg) en etanol (0.6 mL). La solución se diluyó con  $^1\text{PrOAc}$  (0.6 mL) y se agitó a 25 °C durante 5 h. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con una solución combinada de  $^1\text{PrOAc}$  (0.6 mL) y etanol (0.6 mL) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco, 125.6 mg;

- 15  $^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.17 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7.07 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6.52 (s, 4H), 4.01 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 3.77 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 2.56–2.45 (m), 2.34 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.16–1.09 (m, 2H), 0.81 (t, 3H,  $J = 7$  Hz).

LC-MS  $m/z$  442 multimodo +

#### Ejemplo 19c

- 20 Preparación alternativa de la sal de ácido difumárico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo

- Se añadió ácido fumárico (31.6 g) a una solución agitada del producto del paso (vi) del Ejemplo 4c (60.0 g) en etanol (360 mL). La mezcla se calentó hasta 30 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La solución se diluyó con  $^1\text{PrOAc}$  (180 mL), se añadió un núcleo de cristalización constituido por cristales de la sal de ácido difumárico y se agitó a 30 °C durante 2.5 horas. La mezcla se diluyó con  $^1\text{PrOAc}$  adicional (180 mL), se enfrió hasta 20 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con una solución de  $^1\text{PrOAc}$  (120 mL) y etanol (90 mL), se lavó con  $^1\text{PrOAc}$  (120 mL) y se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco, 81.9 g;  $^1\text{H}$  RMN DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 4H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33–3.28 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.81 (t, 3H). LC-MS  $m/z$  442 multimodo +
- 30

#### Ejemplo 20

Análisis de difracción de rayos X en polvo

##### Procedimientos generales

- Los análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP) se pueden llevar a cabo sobre muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar (remítase, por ejemplo, a Giacovazzo *et al.*, eds., *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press (1992); Jenkins & Snyder, eds., *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, Nueva York (1996); Bunn, ed., *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres (1948); y Klug & Alexander eds., *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley & Sons, Nueva York (1974)).

- Los patrones de difracción de rayos X en polvo para las sales descritas en los Ejemplos 1 a 19 (en forma anhidra) se obtuvieron como se describe a continuación:

- Para los análisis, se empleó un difractómetro de rayos X en polvo de focalización Bragg-Brentano, utilizando radiación monocromática  $\text{CuK}\alpha$  (45 kV y 40 mA). El sistema óptico primario contenía rendijas Soller y una rendija de divergencia automática. Se prepararon muestras planas en portamuestras de ruido de fondo cero, que se rotaron durante las medidas. El sistema óptico secundario contenía rendijas Soller, una rendija antidispersión automática, una rendija receptora y un monocromador. Se detectó la señal difractada con un detector proporcional relleno de xenón. Se registraron los patrones de difracción entre  $2^\circ \leq 2\theta$  (theta)  $\leq 40^\circ$  en un modo de barrido continuo con una exposición de 100 segundos por  $0.02^\circ$ . Los datos sin procesar se almacenaron electrónicamente. La evaluación se llevó a cabo sobre los patrones de difracción sin procesar o suavizados.
- 45

- Se utilizó un difractómetro Panalytical X'pert MPD  $\theta$ - $\theta$  en modo de reflexión para las medidas mencionadas anteriormente. Un experto en la materia puede configurar los parámetros instrumentales para un difractómetro de rayos
- 50

X de modo que se puedan registrar datos de difracción comparables a los datos presentados. Los resultados obtenidos se muestran en las Figuras 1-19. Cada una de las Tablas I-XIX a continuación enumera los valores  $2\theta$  (2 theta) (Precisión:  $\pm 0.1^\circ 2\theta$ ), los espaciados d y las intensidades relativas de los picos que se muestran en los patrones de difracción de rayos X de las Figuras 1-19, respectivamente.

5

| $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 6.3           | 14.06           | 37                      | 19.8          | 4.48            | 17                      |
| 7.2           | 12.29           | 17                      | 20.6          | 4.32            | 5                       |
| 9.3           | 9.51            | 32                      | 21.1          | 4.22            | 9                       |
| 9.8           | 9.06            | 4                       | 21.3          | 4.18            | 10                      |
| 12.6          | 7.02            | 17                      | 21.7          | 4.10            | 5                       |
| 13.6          | 6.53            | 7                       | 22.2          | 4.00            | 18                      |
| 13.8          | 6.41            | 8                       | 23.0          | 3.86            | 4                       |
| 15.1          | 5.85            | 11                      | 23.3          | 3.82            | 5                       |
| 15.6          | 5.69            | 18                      | 23.8          | 3.74            | 100                     |
| 15.9          | 5.57            | 2                       | 24.5          | 3.63            | 18                      |
| 17.8          | 4.98            | 25                      | 25.2          | 3.54            | 3                       |
| 18.3          | 4.86            | 3                       | 25.5          | 3.49            | 3                       |
| 18.6          | 4.76            | 4                       | 27.3          | 3.27            | 3                       |
| 19.5          | 4.55            | 7                       | 28.9          | 3.09            | 2                       |
| 19.6          | 4.53            | 6                       |               |                 |                         |

| $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 3.9           | 22.55           | 100                     | 17.9          | 4.96            | 2                       |
| 6.1           | 14.60           | 1                       | 19.6          | 4.53            | 3                       |
| 9.2           | 9.63            | 1                       | 20.3          | 4.37            | 4                       |
| 11.2          | 7.92            | 1                       | 20.6          | 4.32            | 3                       |
| 13.6          | 6.52            | 1                       | 22.8          | 3.90            | 1                       |
| 15.6          | 5.66            | 2                       | 26.5          | 3.36            | 1                       |

| $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 5.6           | 15.64           | 100                     | 20.9          | 4.25            | 31                      |

ES 2 566 912 T3

Tabla III DRXP del Ejemplo de referencia 3 (Sal de ácido metanosulfónico)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 8.5            | 10.39           | 35                      | 21.4           | 4.15            | 12                      |
| 8.9            | 9.97            | 15                      | 21.7           | 4.10            | 34                      |
| 11.3           | 7.86            | 31                      | 21.9           | 4.06            | 9                       |
| 12.9           | 6.86            | 8                       | 22.1           | 4.02            | 11                      |
| 13.4           | 6.59            | 68                      | 22.4           | 3.97            | 22                      |
| 14.2           | 6.23            | 7                       | 22.6           | 3.94            | 23                      |
| 14.9           | 5.95            | 12                      | 22.8           | 3.89            | 17                      |
| 15.8           | 5.62            | 48                      | 23.5           | 3.77            | 6                       |
| 16.2           | 5.46            | 17                      | 24.7           | 3.60            | 6                       |
| 17.0           | 5.22            | 16                      | 24.9           | 3.57            | 12                      |
| 18.1           | 4.89            | 15                      | 25.6           | 3.48            | 14                      |
| 18.6           | 4.77            | 21                      | 26.1           | 3.42            | 18                      |
| 18.9           | 4.69            | 6                       | 27.3           | 3.27            | 11                      |
| 19.6           | 4.52            | 24                      | 27.9           | 3.20            | 6                       |
| 19.9           | 4.45            | 8                       | 28.3           | 3.15            | 9                       |
| 20.6           | 4.31            | 20                      |                |                 |                         |

Tabla IV DRXP del Ejemplo 4 (Sal de disacarina – Forma A)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 6.9            | 12.79           | 15                      | 18.7           | 4.74            | 27                      |
| 9.2            | 9.67            | 31                      | 20.6           | 4.32            | 51                      |
| 10.3           | 8.64            | 14                      | 20.8           | 4.28            | 69                      |
| 10.8           | 8.20            | 91                      | 21.1           | 4.20            | 14                      |
| 11.4           | 7.78            | 16                      | 21.3           | 4.18            | 13                      |
| 12.3           | 7.22            | 4                       | 21.5           | 4.14            | 8                       |
| 12.8           | 6.95            | 37                      | 21.6           | 4.11            | 16                      |
| 13.9           | 6.40            | 100                     | 22.9           | 3.88            | 17                      |
| 14.6           | 6.08            | 9                       | 23.4           | 3.79            | 48                      |
| 14.9           | 5.96            | 23                      | 23.6           | 3.76            | 52                      |
| 15.2           | 5.87            | 25                      | 24.0           | 3.71            | 25                      |
| 15.4           | 5.75            | 16                      | 24.4           | 3.65            | 46                      |
| 15.9           | 5.56            | 21                      | 25.8           | 3.46            | 12                      |

ES 2 566 912 T3

Tabla IV DRXP del Ejemplo 4 (Sal de disacarina – Forma A)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 16.7           | 5.30            | 32                      | 26.4           | 3.37            | 6                       |
| 16.9           | 5.24            | 7                       | 26.9           | 3.32            | 8                       |
| 17.4           | 5.09            | 28                      | 28.0           | 3.18            | 10                      |
| 18.0           | 4.94            | 25                      | 29.2           | 3.06            | 4                       |
| 18.1           | 4.90            | 39                      | 29.8           | 2.99            | 7                       |
| 18.3           | 4.84            | 41                      |                |                 |                         |

Tabla V DRXP del Ejemplo 5 (Sal de disacarina – Forma B)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 3.5            | 24.96           | 68                      | 17.3           | 5.14            | 28                      |
| 6.2            | 14.13           | 7                       | 17.5           | 5.06            | 29                      |
| 7.0            | 12.70           | 58                      | 18.1           | 4.90            | 16                      |
| 10.4           | 8.48            | 11                      | 19.8           | 4.49            | 28                      |
| 10.8           | 8.16            | 8                       | 20.8           | 4.26            | 23                      |
| 12.0           | 7.38            | 69                      | 23.1           | 3.85            | 29                      |
| 12.5           | 7.10            | 100                     | 24.4           | 3.65            | 19                      |
| 13.9           | 6.37            | 27                      | 25.8           | 3.45            | 13                      |
| 16.4           | 5.42            | 47                      |                |                 |                         |

Tabla VI DRXP del Ejemplo 6 (Sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 8.3            | 10.65           | 100                     | 17.7           | 5.00            | 19                      |
| 9.5            | 9.33            | 35                      | 18.1           | 4.89            | 9                       |
| 11.0           | 8.08            | 10                      | 18.6           | 4.76            | 6                       |
| 11.5           | 7.70            | 22                      | 19.4           | 4.58            | 55                      |
| 11.8           | 7.51            | 28                      | 20.6           | 4.30            | 39                      |
| 12.4           | 7.12            | 6                       | 21.2           | 4.18            | 14                      |
| 12.8           | 6.92            | 33                      | 22.3           | 3.98            | 16                      |
| 13.2           | 6.72            | 12                      | 22.9           | 3.89            | 32                      |
| 13.6           | 6.52            | 37                      | 23.1           | 3.85            | 49                      |
| 14.3           | 6.19            | 14                      | 23.4           | 3.81            | 62                      |

ES 2 566 912 T3

| Tabla VI DRXP del Ejemplo 6 (Sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 15.0   | 5.90            | 7                       | 26.0           | 3.43            | 37                      |
| 15.7   | 5.65            | 20                      | 27.4           | 3.26            | 8                       |
| 16.6   | 5.34            | 82                      | 28.9           | 3.09            | 5                       |
| 16.9   | 5.26            | 39                      |                |                 |                         |

| Tabla VII DRXP del Ejemplo de referencia 7 (Sal de ácido 2,5-diclorobencenosulfónico) |                 |                         |                |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)  | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 3.2   | 27.25           | 100                     | 14.0           | 6.31            | 14                      |
| 4.4   | 20.24           | 32                      | 14.6           | 6.05            | 17                      |
| 4.9   | 18.01           | 42                      | 16.6           | 5.34            | 8                       |
| 6.4   | 13.80           | 33                      | 19.2           | 4.63            | 25                      |
| 7.0   | 12.64           | 14                      | 19.6           | 4.53            | 20                      |
| 8.7   | 10.16           | 12                      | 22.3           | 3.99            | 8                       |
| 11.8  | 7.52            | 13                      |                |                 |                         |

| Tabla VIII DRXP del Ejemplo de referencia 8 (Sal de ácido di-2,5-diclorobencenosulfónico) |                 |                         |                |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)  | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 3.3   | 26.99           | 100                     | 16.5           | 5.37            | 25                      |
| 4.5   | 19.65           | 42                      | 20.0           | 4.43            | 58                      |
| 6.4   | 13.86           | 44                      | 21.1           | 4.21            | 27                      |
| 8.7   | 10.14           | 26                      | 22.3           | 3.99            | 29                      |
| 11.1  | 7.95            | 22                      | 25.8           | 3.44            | 22                      |
| 14.2  | 6.24            | 35                      |                |                 |                         |

| Tabla IX DRXP del Ejemplo de referencia 9 (Sal de ácido 1,5-naftalenodisulfónico – Forma A) |                 |                         |                |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)  | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 4.0   | 22.03           | 17                      | 18.3           | 4.84            | 11                      |
| 7.9   | 11.14           | 100                     | 19.1           | 4.64            | 16                      |
| 9.2   | 9.57            | 11                      | 19.4           | 4.56            | 36                      |
| 10.0  | 8.80            | 22                      | 20.2           | 4.40            | 17                      |

ES 2 566 912 T3

Tabla IX DRXP del Ejemplo de referencia 9 (Sal de ácido 1,5-naftalenodisulfónico – Forma A)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 10.2           | 8.67            | 24                      | 22.0           | 4.04            | 19                      |
| 10.7           | 8.23            | 15                      | 22.5           | 3.96            | 32                      |
| 12.1           | 7.28            | 10                      | 22.9           | 3.89            | 14                      |
| 15.2           | 5.82            | 35                      | 23.7           | 3.75            | 25                      |
| 15.7           | 5.65            | 54                      | 26.7           | 3.34            | 9                       |
| 17.0           | 5.22            | 12                      |                |                 |                         |

Tabla X DRXP del Ejemplo de referencia 10 (Sal de ácido 1,5-naftalenodisulfónico – Forma B)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 3.4            | 26.34           | 11                      | 15.6           | 5.69            | 14                      |
| 6.6            | 13.41           | 100                     | 16.5           | 5.37            | 17                      |
| 8.3            | 10.70           | 9                       | 17.7           | 5.00            | 20                      |
| 9.0            | 9.88            | 12                      | 18.8           | 4.72            | 10                      |
| 10.5           | 8.40            | 10                      | 20.3           | 4.37            | 30                      |
| 11.8           | 7.51            | 6                       | 21.1           | 4.21            | 31                      |
| 12.0           | 7.39            | 8                       | 21.9           | 4.06            | 13                      |
| 12.2           | 7.24            | 6                       | 24.1           | 3.70            | 12                      |
| 13.2           | 6.73            | 8                       | 24.4           | 3.64            | 10                      |
| 14.1           | 6.30            | 13                      | 28.5           | 3.14            | 9                       |
| 14.5           | 6.13            | 38                      |                |                 |                         |

Tabla XI DRXP del Ejemplo de referencia 11 (Sal de ácido cítrico – Forma A)

| 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|----------------|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 5.1            | 17.26           | 23                      | 18.8           | 4.72            | 11                      |
| 9.1            | 9.76            | 100                     | 20.8           | 4.27            | 9                       |
| 10.0           | 8.82            | 22                      | 21.2           | 4.19            | 34                      |
| 11.6           | 7.61            | 15                      | 21.8           | 4.08            | 7                       |
| 13.7           | 6.47            | 24                      | 22.9           | 3.88            | 6                       |
| 15.1           | 5.86            | 55                      | 23.9           | 3.72            | 8                       |
| 17.1           | 5.19            | 11                      | 27.2           | 3.28            | 23                      |
| 18.1           | 4.90            | 42                      |                |                 |                         |

ES 2 566 912 T3

| Tabla XII DRXP del Ejemplo de referencia 12 (Sal de ácido cítrico – Forma B) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 5.3  | 16.82           | 100                     | 18.5           | 4.79            | 4                       |
| 9.3  | 9.53            | 5                       | 19.5           | 4.56            | 3                       |
| 12.4   | 7.13            | 2                       | 19.9           | 4.47            | 3                       |
| 12.9   | 6.85            | 2                       | 21.5           | 4.14            | 2                       |
| 13.9   | 6.37            | 9                       | 22.9           | 3.88            | 2                       |
| 15.5   | 5.73            | 2                       | 24.4           | 3.65            | 2                       |
| 16.6   | 5.35            | 1                       | 24.9           | 3.57            | 3                       |
| 18.0   | 4.92            | 2                       | 25.3           | 3.52            | 4                       |

| Tabla XIII DRXP del Ejemplo de referencia 13 (Sal de ácido fosfórico) |                 |                         |                |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)  | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 7.4   | 12.02           | 100                     | 18.0           | 4.92            | 12                      |
| 8.4   | 10.54           | 9                       | 19.1           | 4.64            | 11                      |
| 9.5   | 9.29            | 3                       | 20.3           | 4.38            | 5                       |
| 11.8  | 7.50            | 3                       | 22.0           | 4.05            | 9                       |
| 14.7  | 6.03            | 8                       | 24.9           | 3.58            | 6                       |
| 16.7  | 5.31            | 4                       |                |                 |                         |

| Tabla XIV DRXP del Ejemplo de referencia 14 (Sal de ácido difosfórico) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 6.2  | 14.23           | 11                      | 18.3           | 4.85            | 32                      |
| 6.7  | 13.16           | 100                     | 19.2           | 4.62            | 6                       |
| 8.0  | 11.00           | 60                      | 20.2           | 4.40            | 18                      |
| 10.1   | 8.77            | 13                      | 21.1           | 4.21            | 7                       |
| 11.0   | 8.06            | 20                      | 21.5           | 4.13            | 11                      |
| 12.0   | 7.37            | 4                       | 22.5           | 3.95            | 25                      |
| 12.6   | 7.01            | 23                      | 24.1           | 3.68            | 14                      |
| 13.4   | 6.60            | 33                      | 24.8           | 3.58            | 3                       |
| 14.5   | 6.10            | 5                       | 25.4           | 3.51            | 4                       |
| 15.3   | 5.78            | 8                       | 27.0           | 3.29            | 3                       |

ES 2 566 912 T3

| Tabla XIV DRXP del Ejemplo de referencia 14 (Sal de ácido difosfórico) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 16.0   | 5.55            | 3                       | 28.0           | 3.19            | 4                       |
| 17.0   | 5.20            | 5                       | 29.3           | 3.05            | 2                       |

| Tabla XV DRXP del Ejemplo de referencia 15 (Sal de ácido fumárico) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 6.3  | 13.94           | 52                      | 20.0           | 4.45            | 59                      |
| 7.4  | 11.87           | 11                      | 20.8           | 4.26            | 7                       |
| 8.7  | 10.20           | 37                      | 21.2           | 4.20            | 7                       |
| 10.0   | 8.82            | 3                       | 21.6           | 4.11            | 10                      |
| 10.8   | 8.21            | 8                       | 21.9           | 4.05            | 8                       |
| 12.3   | 7.22            | 16                      | 22.6           | 3.93            | 20                      |
| 12.7   | 6.98            | 14                      | 23.0           | 3.86            | 31                      |
| 13.2   | 6.70            | 9                       | 23.2           | 3.82            | 22                      |
| 13.8   | 6.43            | 21                      | 24.3           | 3.67            | 58                      |
| 14.8   | 6.00            | 18                      | 25.0           | 3.56            | 5                       |
| 15.4   | 5.74            | 3                       | 25.6           | 3.48            | 31                      |
| 16.0   | 5.52            | 10                      | 26.1           | 3.41            | 4                       |
| 17.3   | 5.11            | 14                      | 28.2           | 3.16            | 3                       |
| 17.6   | 5.02            | 55                      | 29.0           | 3.08            | 2                       |
| 18.9   | 4.70            | 2                       |                |                 |                         |

| Tabla XVI DRXP del Ejemplo de referencia 16 (Sal de ácido L-tartárico) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 5.8  | 15.14           | 68                      | 20.6           | 4.31            | 25                      |
| 7.9  | 11.16           | 93                      | 21.5           | 4.13            | 78                      |
| 9.4  | 9.42            | 6                       | 21.7           | 4.09            | 46                      |
| 10.7   | 8.30            | 19                      | 22.4           | 3.98            | 10                      |
| 12.7   | 6.99            | 11                      | 22.7           | 3.91            | 11                      |
| 13.6   | 6.52            | 100                     | 23.0           | 3.87            | 9                       |
| 13.9   | 6.35            | 12                      | 23.3           | 3.81            | 6                       |
| 15.0   | 5.90            | 15                      | 23.9           | 3.73            | 13                      |

ES 2 566 912 T3

| $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 15.3          | 5.78            | 67                      | 24.5          | 3.64            | 40                      |
| 17.1          | 5.17            | 57                      | 25.1          | 3.54            | 20                      |
| 18.2          | 4.87            | 28                      | 26.1          | 3.41            | 3                       |
| 18.9          | 4.70            | 47                      | 26.8          | 3.33            | 8                       |
| 19.4          | 4.57            | 16                      | 27.4          | 3.25            | 5                       |

| $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 5.3           | 16.73           | 97                      | 20.0          | 4.43            | 44                      |
| 8.6           | 10.25           | 23                      | 20.4          | 4.36            | 28                      |
| 10.2          | 8.69            | 81                      | 21.1          | 4.20            | 14                      |
| 10.8          | 8.19            | 3                       | 21.6          | 4.11            | 17                      |
| 12.2          | 7.25            | 3                       | 22.3          | 3.99            | 45                      |
| 12.4          | 7.12            | 5                       | 22.9          | 3.88            | 90                      |
| 12.9          | 6.83            | 7                       | 23.3          | 3.82            | 100                     |
| 13.5          | 6.54            | 42                      | 24.5          | 3.63            | 9                       |
| 14.3          | 6.20            | 7                       | 24.9          | 3.57            | 16                      |
| 14.6          | 6.05            | 4                       | 25.4          | 3.50            | 6                       |
| 15.4          | 5.77            | 7                       | 26.4          | 3.37            | 4                       |
| 15.8          | 5.61            | 21                      | 26.9          | 3.32            | 9                       |
| 16.7          | 5.30            | 91                      | 27.6          | 3.23            | 6                       |
| 17.2          | 5.14            | 29                      | 27.9          | 3.19            | 12                      |
| 17.5          | 5.07            | 20                      | 28.2          | 3.16            | 10                      |
| 18.1          | 4.89            | 10                      | 29.3          | 3.05            | 7                       |
| 18.8          | 4.72            | 46                      |               |                 |                         |

| $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | $2\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|
| 6.6           | 13.41           | 52                      | 16.8          | 5.27            | 21                      |
| 7.7           | 11.41           | 21                      | 17.7          | 4.99            | 48                      |
| 8.2           | 10.77           | 20                      | 18.9          | 4.70            | 14                      |

ES 2 566 912 T3

| Tabla XVIII DRXP del Ejemplo de referencia 18 (Sal de ácido disuccínico) |                 |                         |                |                 |                         |
|--|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)   | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 8.8  | 10.07           | 5                       | 19.6           | 4.53            | 33                      |
| 9.5  | 9.35            | 13                      | 21.1           | 4.21            | 50                      |
| 10.3   | 8.57            | 5                       | 21.7           | 4.08            | 12                      |
| 11.0   | 8.03            | 4                       | 22.2           | 4.01            | 11                      |
| 12.1   | 7.34            | 4                       | 23.1           | 3.85            | 100                     |
| 12.9   | 6.86            | 7                       | 24.2           | 3.67            | 27                      |
| 13.3   | 6.65            | 5                       | 26.1           | 3.41            | 8                       |
| 14.0   | 6.32            | 12                      | 26.5           | 3.37            | 8                       |
| 14.3   | 6.18            | 9                       | 26.9           | 3.31            | 6                       |
| 14.9   | 5.96            | 4                       | 27.5           | 3.24            | 4                       |
| 15.6   | 5.69            | 40                      | 28.7           | 3.10            | 7                       |
| 16.4   | 5.42            | 12                      | 30.9           | 2.89            | 13                      |

| Tabla XIX DRXP del Ejemplo 19 (Sal de ácido difumárico) |                 |                         |                |                 |                         |
|---|-----------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| 2 $\theta$ (°)  | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) | 2 $\theta$ (°) | Espaciado d (Å) | Intensidad relativa (%) |
| 6.3   | 14.01           | 3                       | 18.7           | 4.74            | 37                      |
| 7.8   | 11.38           | 11                      | 19.0           | 4.68            | 40                      |
| 9.1   | 9.68            | 23                      | 19.5           | 4.55            | 22                      |
| 10.2  | 8.66            | 17                      | 19.9           | 4.47            | 37                      |
| 10.4  | 8.51            | 14                      | 20.4           | 4.35            | 85                      |
| 11.1  | 7.96            | 6                       | 21.2           | 4.20            | 25                      |
| 11.6  | 7.63            | 9                       | 21.4           | 4.15            | 8                       |
| 12.0  | 7.37            | 5                       | 21.7           | 4.08            | 35                      |
| 13.2  | 6.72            | 3                       | 23.1           | 3.83            | 100                     |
| 14.2  | 6.23            | 34                      | 23.4           | 3.80            | 71                      |
| 14.7  | 6.03            | 52                      | 24.1           | 3.69            | 34                      |
| 15.2  | 5.81            | 9                       | 24.4           | 3.65            | 24                      |
| 15.4  | 5.76            | 13                      | 24.7           | 3.60            | 51                      |
| 15.8  | 5.62            | 52                      | 25.3           | 3.51            | 38                      |
| 15.9  | 5.56            | 21                      | 25.8           | 3.46            | 78                      |
| 17.4  | 5.09            | 31                      |                |                 |                         |

**Ejemplo 21**

Sorción dinámica de vapor (SDV)

5 El análisis de SDV se llevó a cabo empleando un instrumento de sorción dinámica de vapor SDV SMS Advantage. La muestra sólida (aproximadamente 1-5 mg) se colocó en un portamuestras de platino y se registró el peso de la muestra durante un método de paso cíclico dual (de un 40 a un 90 a un 0 a un 90 a un 0% de humedad relativa (HR), en pasos de un 10% de HR).

Se investigó la respuesta de la sal de ácido monofumárico y de la sal de ácido difumárico (Ejemplos 15 y 19) a los cambios de humedad empleando SDV. Se calculó la higroscopicidad como el cambio relativo en el peso de la muestra entre un 0% de HR al inicio del segundo ciclo y un 80% de HR durante el aumento de humedad en el segundo ciclo.

10 La higroscopicidad de una muestra depende de otros factores además de las propiedades inherentes de la forma sólida pura de por sí, por ejemplo, la pureza y la cristalinidad de la muestra tendrán cierto impacto en el resultado.

Se determinó que la sal de ácido difumárico del Compuesto (I) (Ejemplo 19) era ligeramente higroscópica (de un 0.2 a un 2% p/p de recaptación de humedad tras la exposición a un 80% de humedad relativa), según se ilustra en la Figura 22.

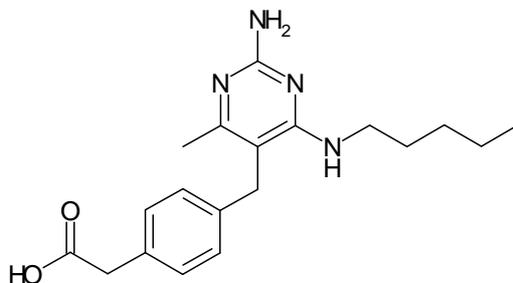
15 Se determinó que la sal de ácido monofumárico del Compuesto (I) (Ejemplo de referencia 15) era higroscópica (más de un 2% p/p de recaptación de humedad tras la exposición a un 80% de humedad relativa), según se ilustra en la Figura 23.

**Ejemplo 22**

Estabilidad de la sal

20 Se evaluó la estabilidad de las sales de monosacarina (2 lotes diferentes), ácido mono-*trans*-cinámico, ácido monosuccínico, ácido monobenzoico, ácido difumárico, ácido dixinafoico (ácido di-1-hidroxí-2-naftoico) y disacarina del Compuesto (I) cuando se almacenan a 40 °C y un 75% de humedad relativa, como se indica a continuación.

25 Se pesaron aproximadamente 30 mg de cada sal en viales con tapón de rosca de 4 mL, se cerraron los viales y se almacenaron a 40 °C/75% de humedad relativa con un control constante de las condiciones medioambientales. Para cada punto temporal, se retiraron las muestras del almacén y se analizó la presencia del producto de degradación ácido de Fórmula (A) mediante HPLC:



Fórmula (A)

El análisis de HPLC se llevó a cabo empleando el siguiente método:

30 Se preparó una solución de la muestra de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/mL en el diluyente de la muestra, ácido trifluoroacético al 0.03% en acetonitrilo/agua 50/50 v/v, empleando sonicación según fuera necesario. Se aplicaron las siguientes condiciones cromatográficas:

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Fase móvil:                | A: ácido trifluoroacético acuoso al 0.03% v/v<br>B: ácido trifluoroacético al 0.03% v/v en acetonitrilo |
| Columna:                   | Waters XBridge 50 x 4.6 mm de diámetro interno, 2.5 µm de relleno                                       |
| Temperatura de la columna: | 40 °C   |

| % de B                | Tiempo     | %B |
|-----------------------|------------|----|
|                       | 0          | 5  |
|                       | 10         | 60 |
|                       | 10.1       | 5  |
|                       | 15         | 5  |
| Velocidad de flujo:   | 0.7 mL/min |    |
| Longitud de onda:     | 220 nm     |    |
| Volumen de inyección: | 5 µL       |    |
| Tiempo de análisis:   | 15 min     |    |

Los resultados del estudio de estabilidad se muestran en la Figura 24. La sal de monosacarina del Compuesto (I) se describe en el Ejemplo 57 del documento WO2009/067081. Se sobreentenderá que la sal de ácido dixinafoico de la Figura 24 es la sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Compuesto (I).

## 5 Ejemplo 23

Estabilidad de la sal/lactosa monohidratada

Se evaluó la estabilidad durante el almacenamiento de mezclas de lactosa monohidratada con las sales de monosacarina, ácido monobenzoico, ácido difumárico y disacarina del Compuesto (I) cuando se almacenan a 40 °C y un 75% de humedad relativa, como se indica a continuación.

- 10 Se micronizaron aproximadamente 5 gramos de cada sal empleando un molino de chorro de 1" (MC One, Jetpharma, Balerna, Suiza) con nitrógeno como gas de flujo.

Se prepararon 10 g de mezcla de lactosa a granel de cada sal mediante el siguiente método:

- 15 Se añadió lactosa monohidratada micronizada (9800 mg) a una botella de vidrio transparente de 60 mL. A esto, se añadió la sal micronizada del Compuesto (I) (200 mg) y se utilizaron una tapa de goma y un tapón de rosca de aluminio para cerrar la botella.

- 20 La botella que contenía la sal y la lactosa monohidratada se colocó en un recipiente para mezcla de una mezcladora con vibración (Turbula T2C, W. Bachofen, Basel, Suiza) y la mezcla se mezcló durante 10 minutos a la velocidad 1 (30 rpm). Se tomó una muestra (2 g) de la mezcla de lactosa/sal. La mezcla de lactosa/sal remanente (8 g) se colocó en un departamento de estabilidad (condiciones medioambientales controladas) a 40 °C/75% de humedad relativa. La muestra se retiró temporalmente del almacén para su análisis. Para cada análisis, se disolvieron 50 mg de la mezcla de lactosa/sal en los diluyentes de la muestra y se analizó la presencia del compuesto de Fórmula (A) mediante HPLC, según se describió anteriormente en el Ejemplo 23.

Los resultados del estudio de estabilidad de las muestras de lactosa monohidratada/sal se muestran en la Figura 25.

### Actividad biológica

- 25 El Compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan propiedades de antifármacos. Se define un antifármaco como un derivado sintético activo que está diseñado para que sufra biotransformaciones con el fin de obtener una forma menos activa fácilmente excretable al entrar en la circulación sistémica, de manera que se minimicen los efectos secundarios sistémicos. Por lo tanto, al administrar un compuesto de la invención, este se degrada rápidamente por vía enzimática para obtener un producto de degradación con un efecto médico sustancialmente
- 30 reducido. Según se define en la presente, un efecto médico se refiere a una actividad farmacológica del compuesto de la invención, incluidas específicamente la actividad inductora de interferón y/o la supresión de la actividad de producción de IL4/IL5. El efecto médico del producto de degradación es preferentemente 10 veces, más preferentemente 100 veces, menor que el del compuesto de la invención (es decir, el compuesto de partida). La actividad farmacológica se puede evaluar empleando métodos conocidos en la materia, convenientemente empleando métodos de evaluación *in vitro* tales como los kits ELISA disponibles de proveedores comerciales o el ensayo de TLR7 humano que se describe a
- 35 continuación.

Ensayo de TLR7 humano

Se expresó de forma estable TLR7 humano recombinante en una línea celular HEK293, que ya expresaba de forma estable el plásmido indicador pNiFty2-SEAP; la integración del gen indicador se mantuvo mediante selección con el antibiótico zeocina. La secuencia variante más común de TLR7 humano (representada por la secuencia EMBL AF240467) se clonó en el vector de expresión de células mamíferas pUNO y se transfectó en esta línea celular indicadora. Se seleccionaron los transfectantes con expresión estable empleando el antibiótico blasticidina. En esta línea celular indicadora, la expresión de la fosfatasa alcalina secretada (SEAP) se controla mediante un promotor compuesto NFkB/ELAM-1, que comprende cinco sitios NFkB combinados con el promotor proximal ELAM-1. La señalización de TLR provoca la translocación de NFkB y la activación del promotor da como resultado la expresión del gen SEAP. Se evaluó la activación específica de TLR7 determinando el nivel de SEAP producido tras la incubación de las células durante toda la noche a 37 °C con el compuesto estándar en presencia de un 0.1% (v/v) de sulfóxido de dimetilo (DMSO). La inducción de la producción de SEAP, la cual depende de la concentración, por parte de los compuestos se expresó como la concentración de compuesto que proporcionó la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para el compuesto dado (pCE50). Los ensayos realizados empleando la sal de disacarina del Compuesto (I) (en forma amorfa antes de disolverla en DMSO) proporcionaron un pCE50 medio de 6.9 (n = 8).

15

## REIVINDICACIONES

1. Una sal de disacarina, ácido difumárico, ácido di-1-hidroxi-2-naftoico o ácido monobenzoico del 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo donde el término "sal" se refiere a un material cristalino en el que se ionizan el 2-(4-((2-amino-4-metil-6-(pentilamino)pirimidin-5-il)metil)fenil)acetato de 4-(dimetilamino)butilo y el ácido o, como alternativa, en el que ambos componentes utilizan interacciones intermoleculares prominentes, tales como puentes de hidrógeno, para combinarse y obtener un material cristalino uniforme (un co-cristal) y en el que la sal puede ser parcialmente iónica y parcialmente co-cristalina.
2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de disacarina.
3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la Forma A de la sal de disacarina, que se caracteriza por que dicha Forma A presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta = 9.2^\circ, 14.9^\circ$  o  $15.2^\circ \pm 0.1^\circ$  cuando se registra empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$ .
4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la Forma B de la sal de disacarina, que se caracteriza por que dicha Forma B presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta = 12.0^\circ, 12.5^\circ, 16.4^\circ$  o  $19.8^\circ \pm 0.1^\circ$  cuando se registra empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$ .
5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de ácido difumárico.
6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de ácido difumárico, que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta = 9.1^\circ, 14.2^\circ, 15.8^\circ$  o  $20.4^\circ, \pm 0.1^\circ$  cuando se registra empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$ .
7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico.
8. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico, que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta = 8.3^\circ, 16.6^\circ, 19.4^\circ$  o  $23.4^\circ, \pm 0.1^\circ$  cuando se registra empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$ .
9. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de ácido monobenzoico.
10. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, la cual es la sal de ácido monobenzoico, que se caracteriza por que dicha sal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico en  $2\theta = 6.3^\circ, 9.3^\circ, 17.8^\circ$  o  $23.8^\circ, \pm 0.1^\circ$  cuando se registra empleando radiación  $\text{CuK}\alpha$ .
11. Una composición farmacéutica que comprende una sal como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 asociada con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, la cual se presenta en forma de una formulación de polvo seco para su uso en terapia inhalatoria.
13. Un inhalador de polvo seco que contiene una composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 12.
14. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 para su uso en terapia.
15. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 para su uso en el tratamiento de asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas o dermatosis.

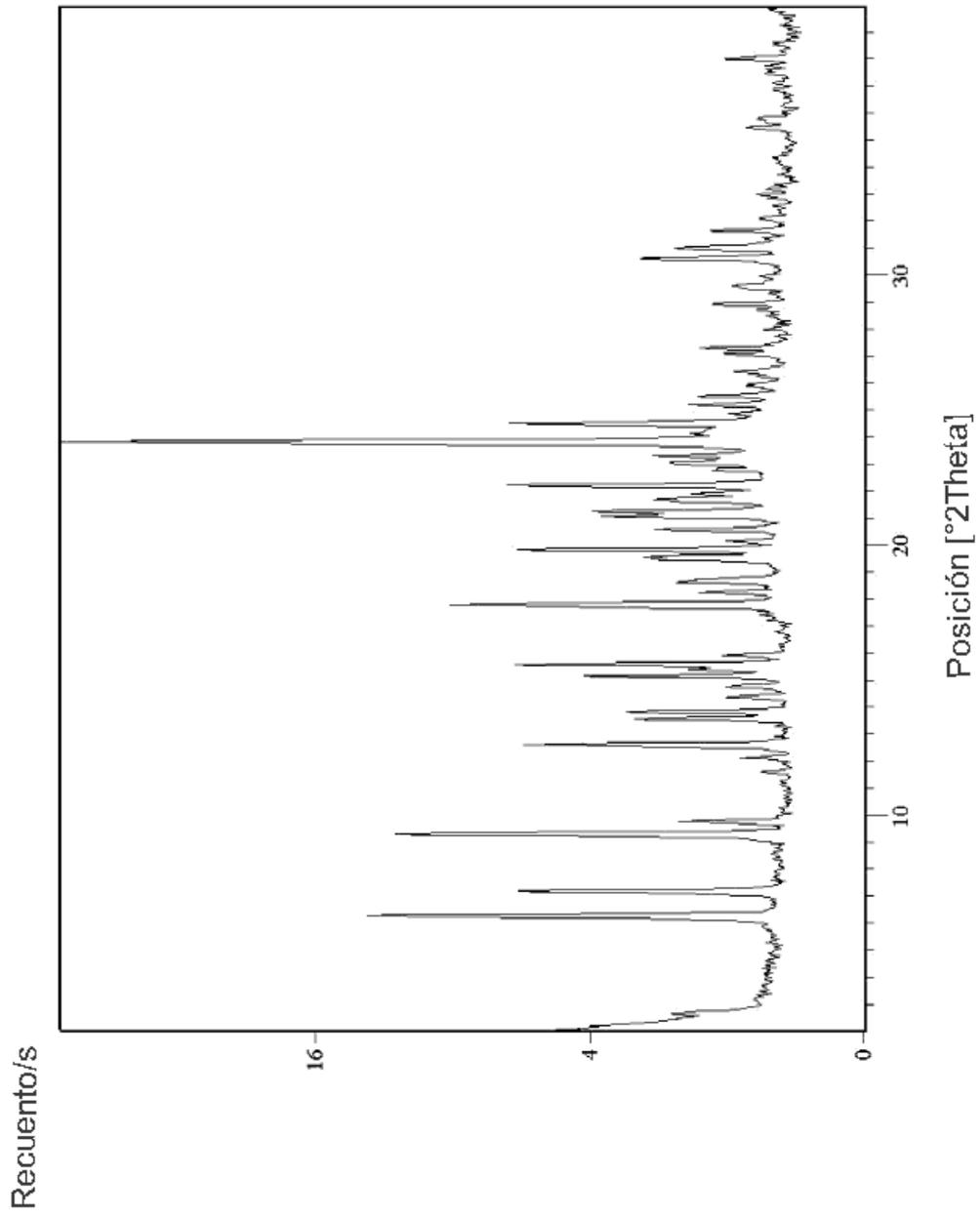


FIG. 1

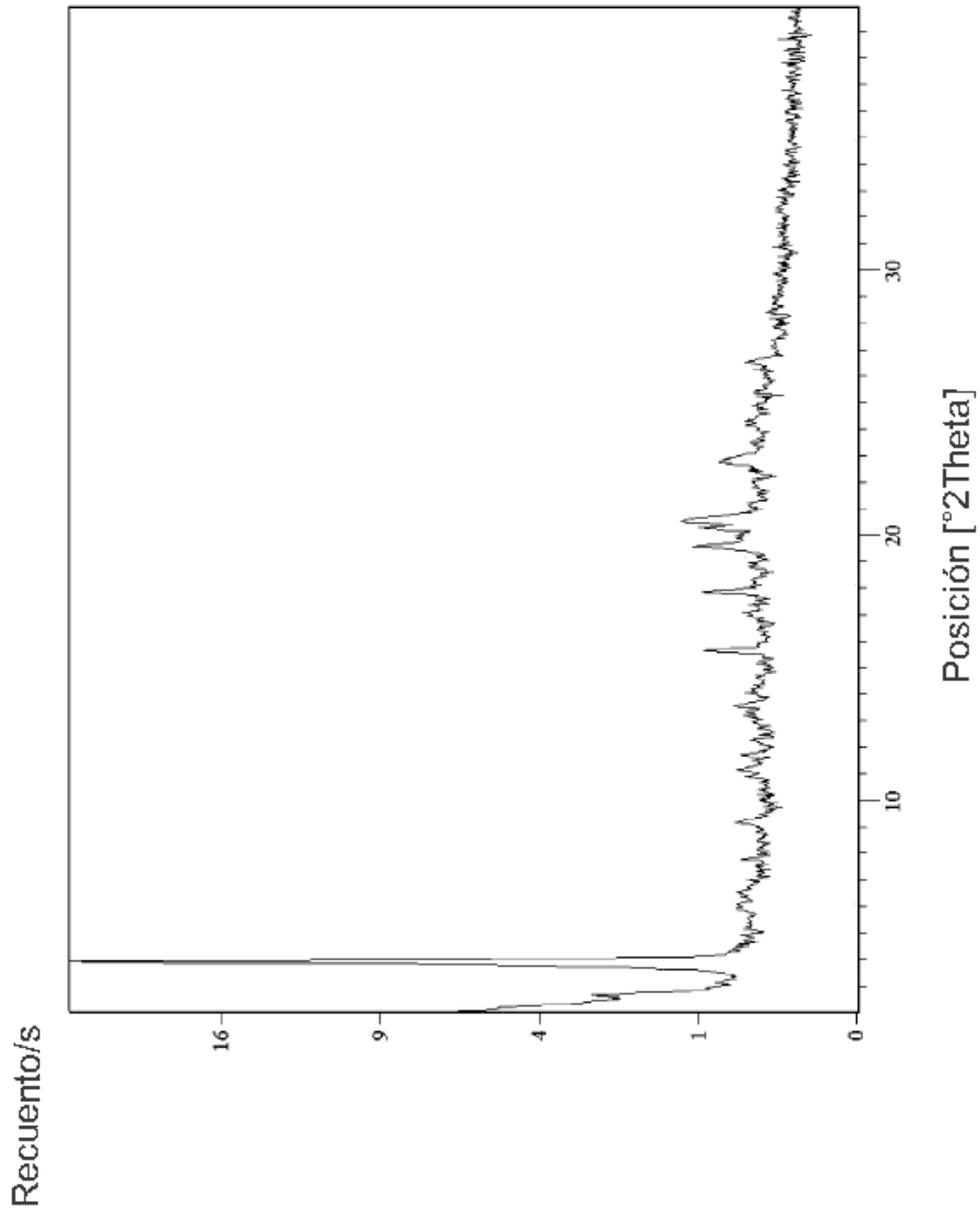


FIG. 2

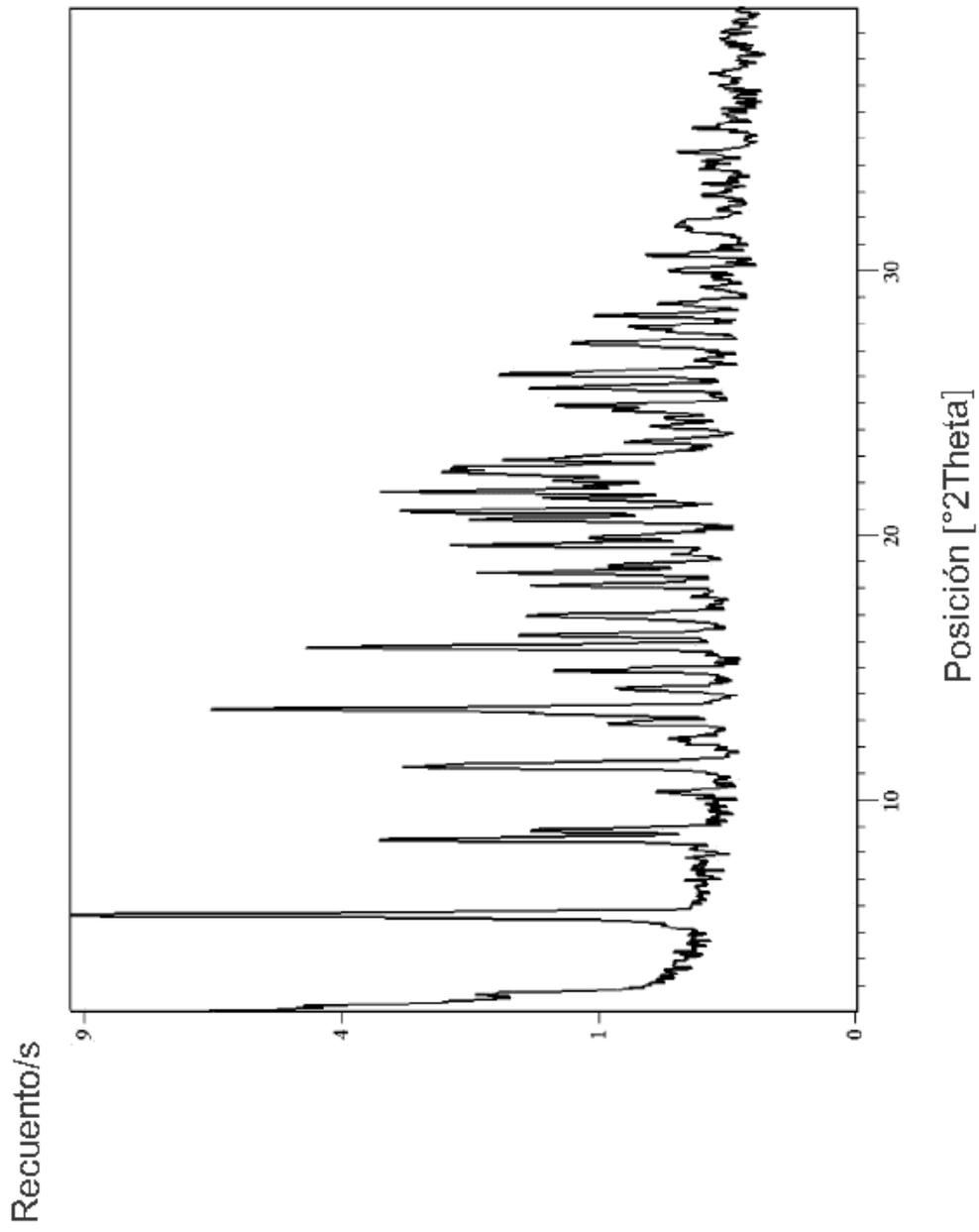


FIG. 3

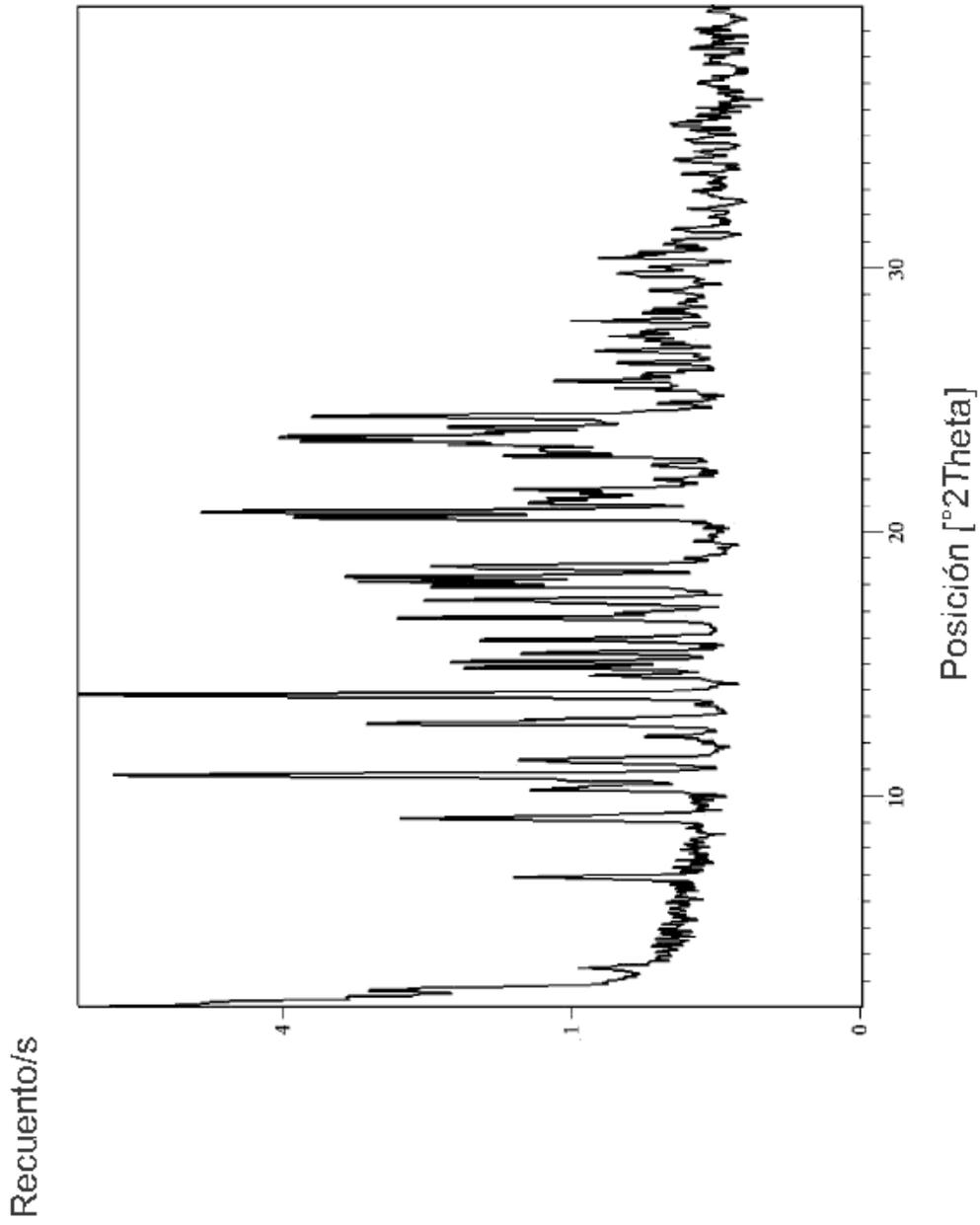


FIG. 4

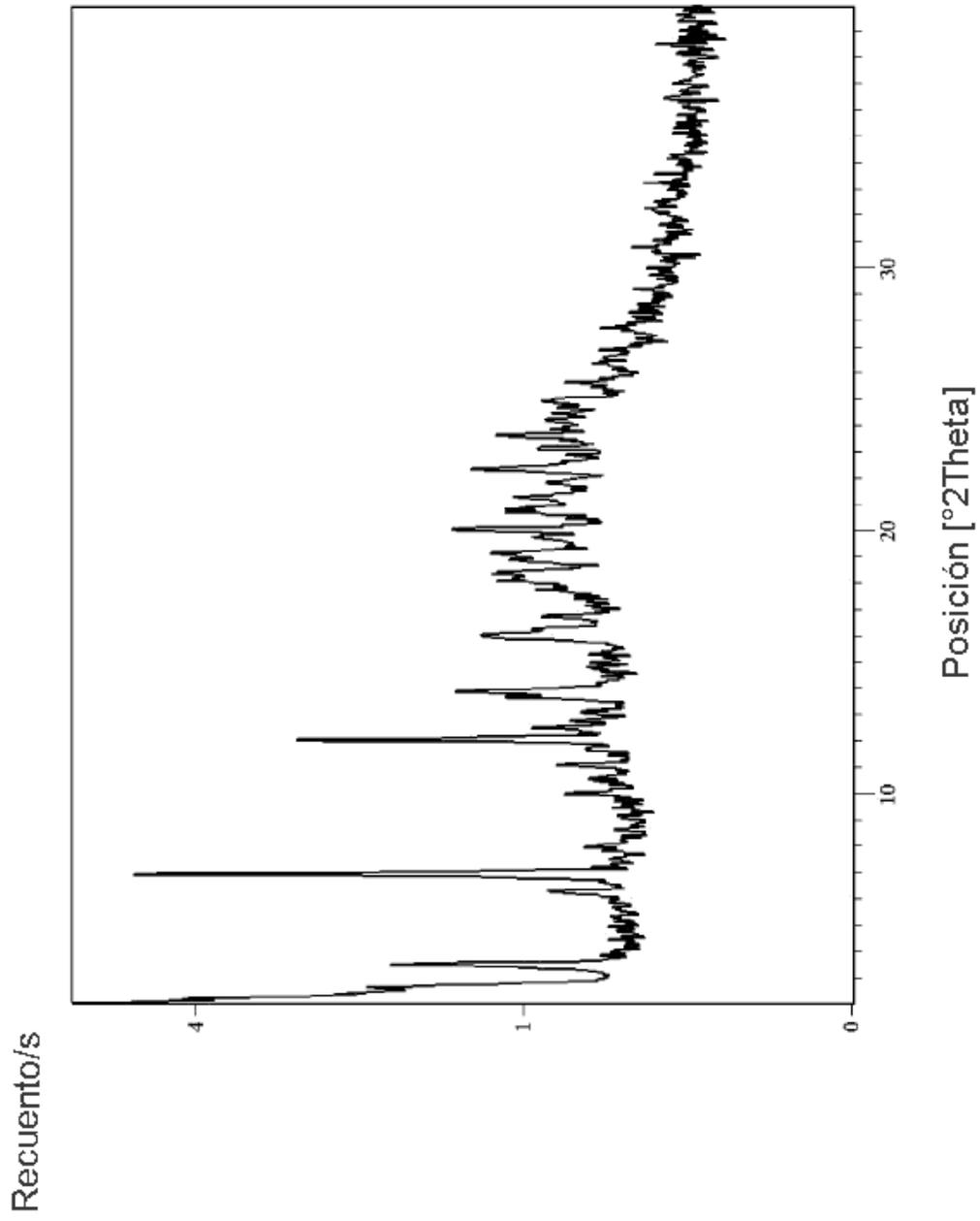


FIG. 5

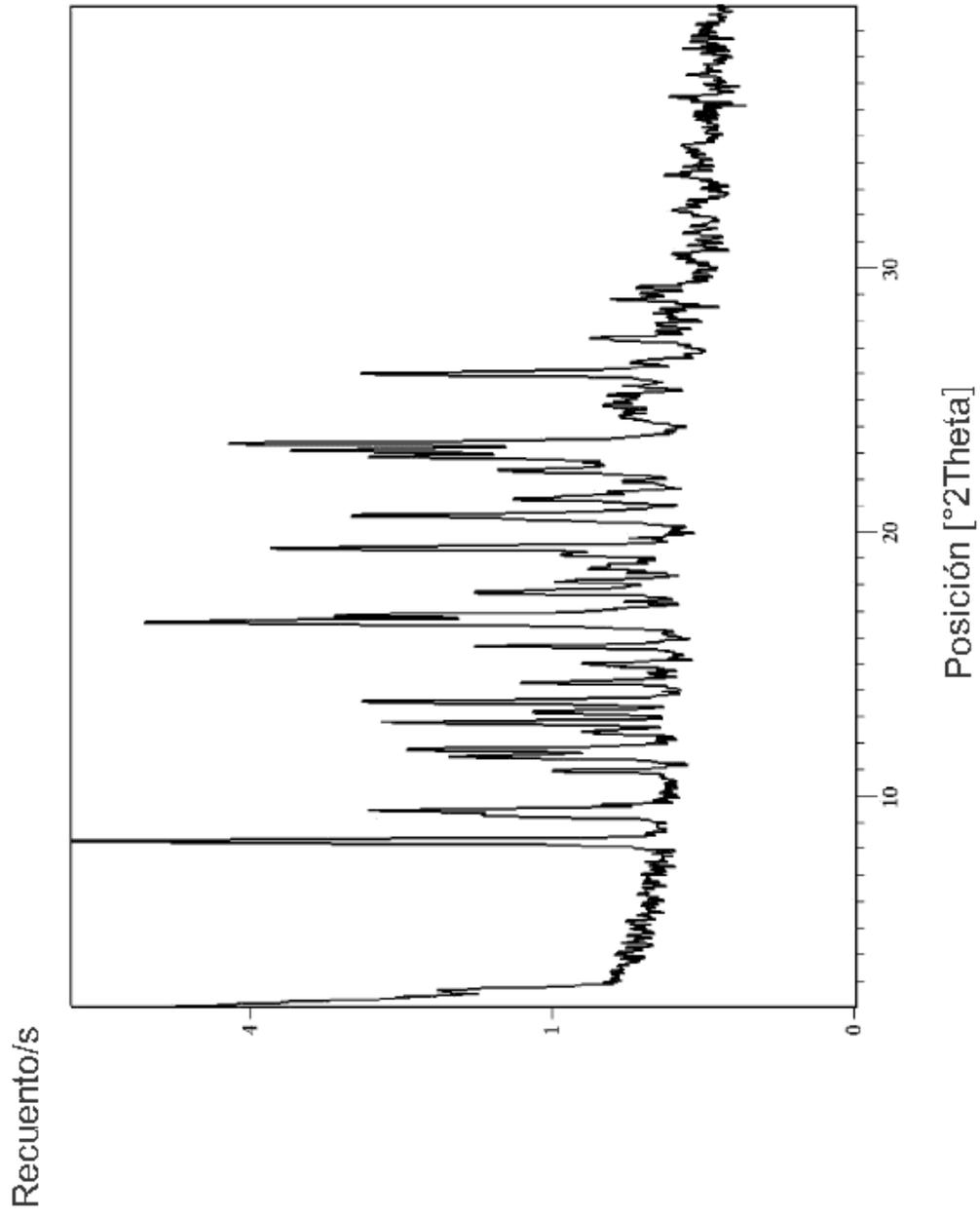


FIG. 6

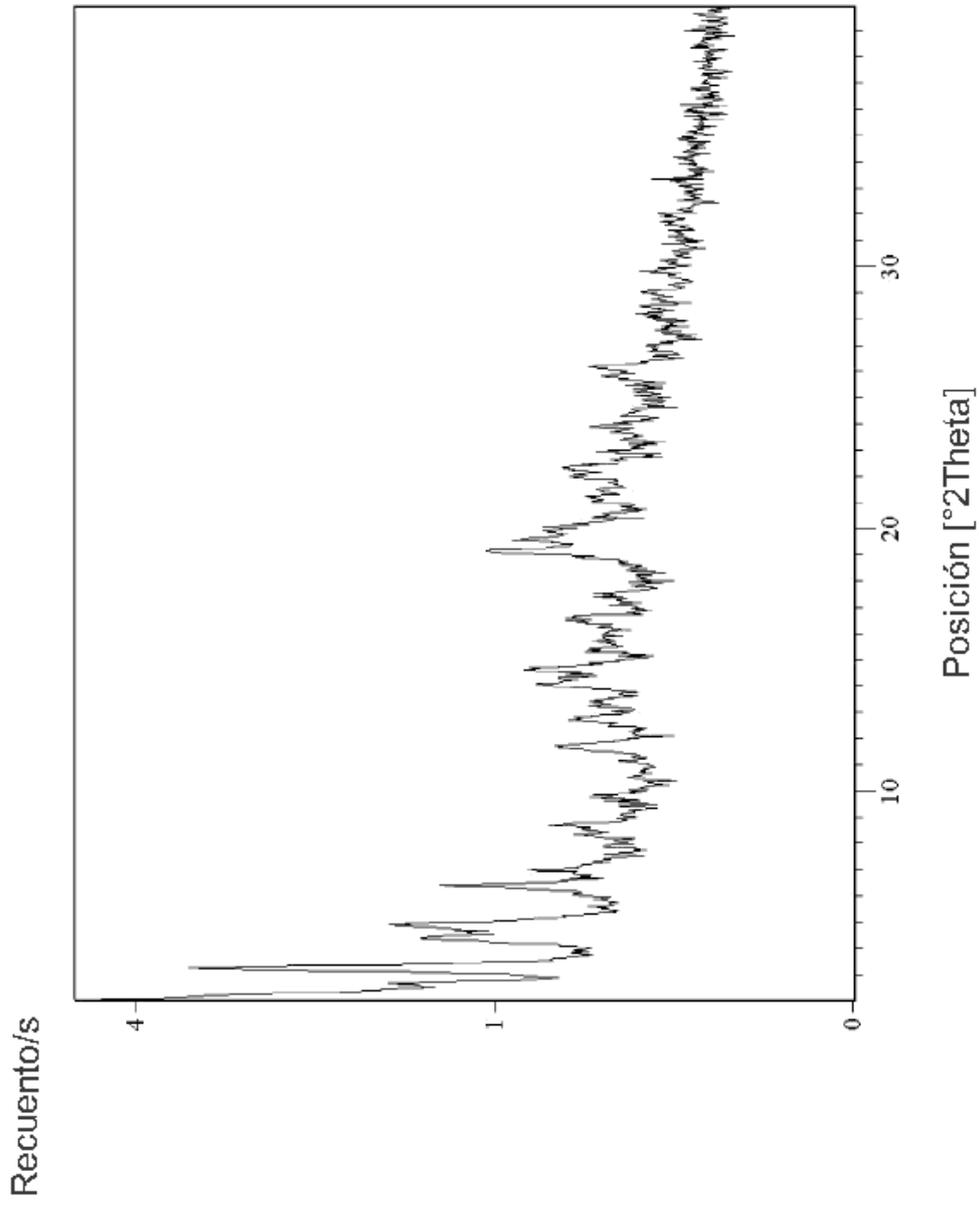


FIG. 7

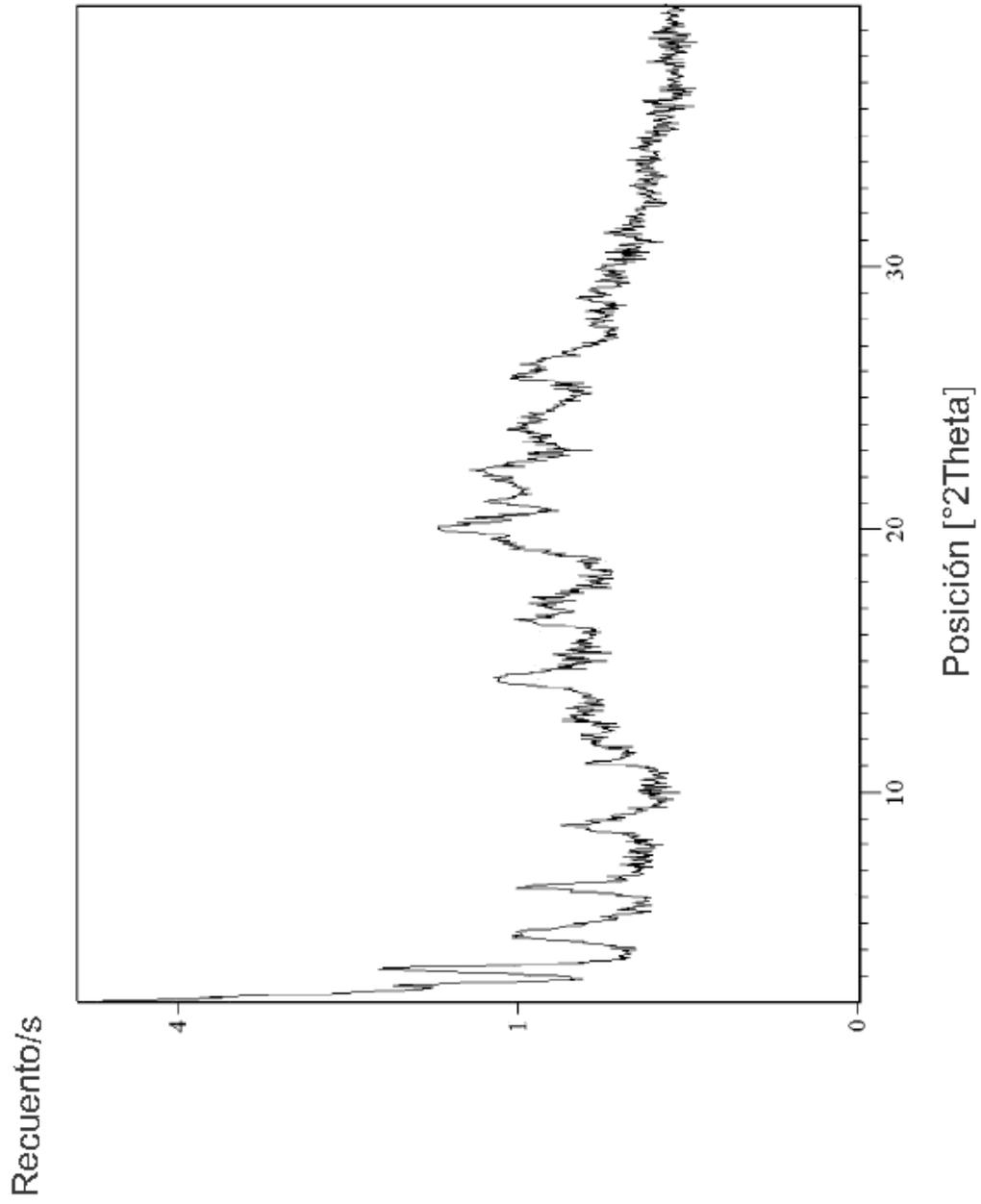


FIG. 8

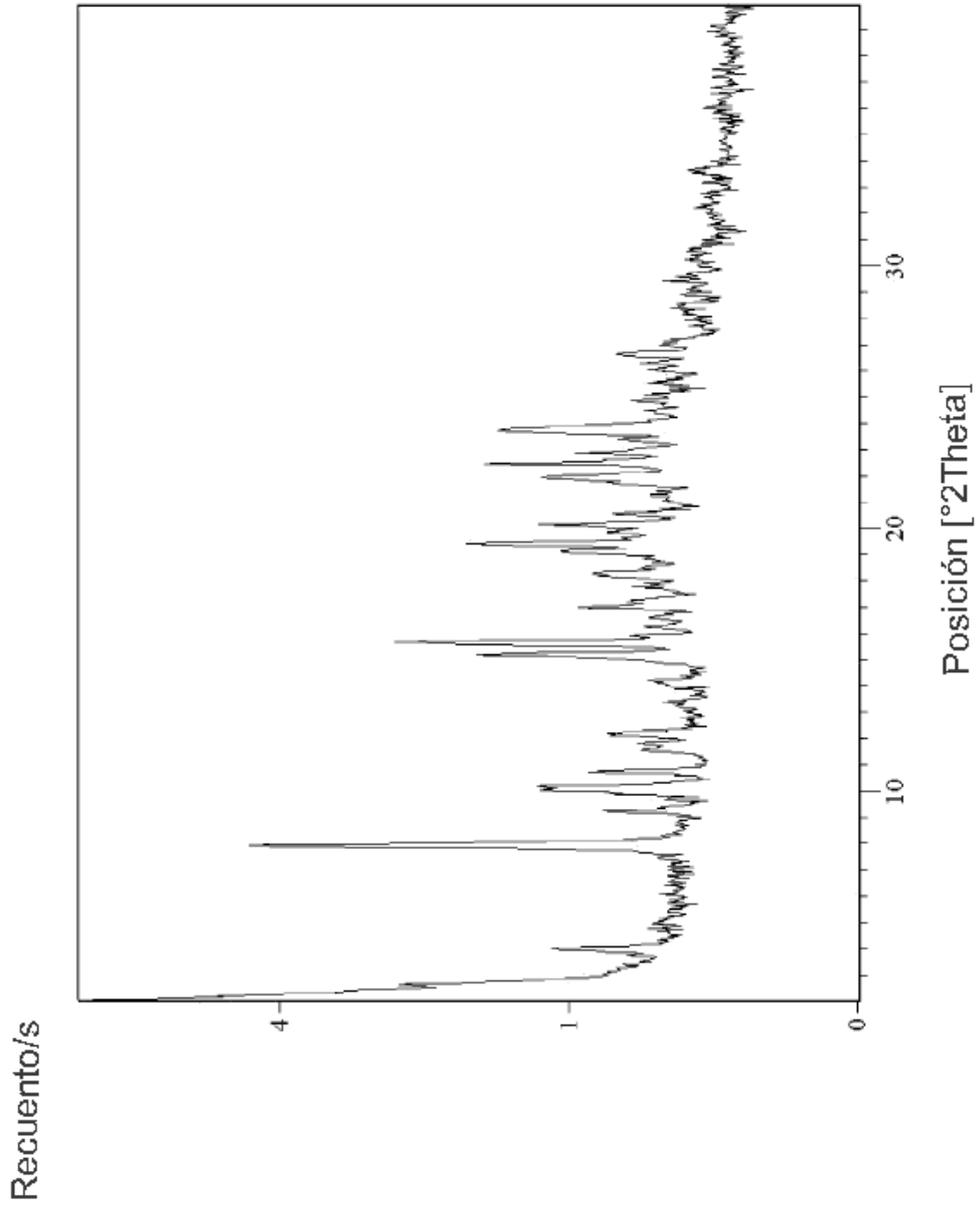
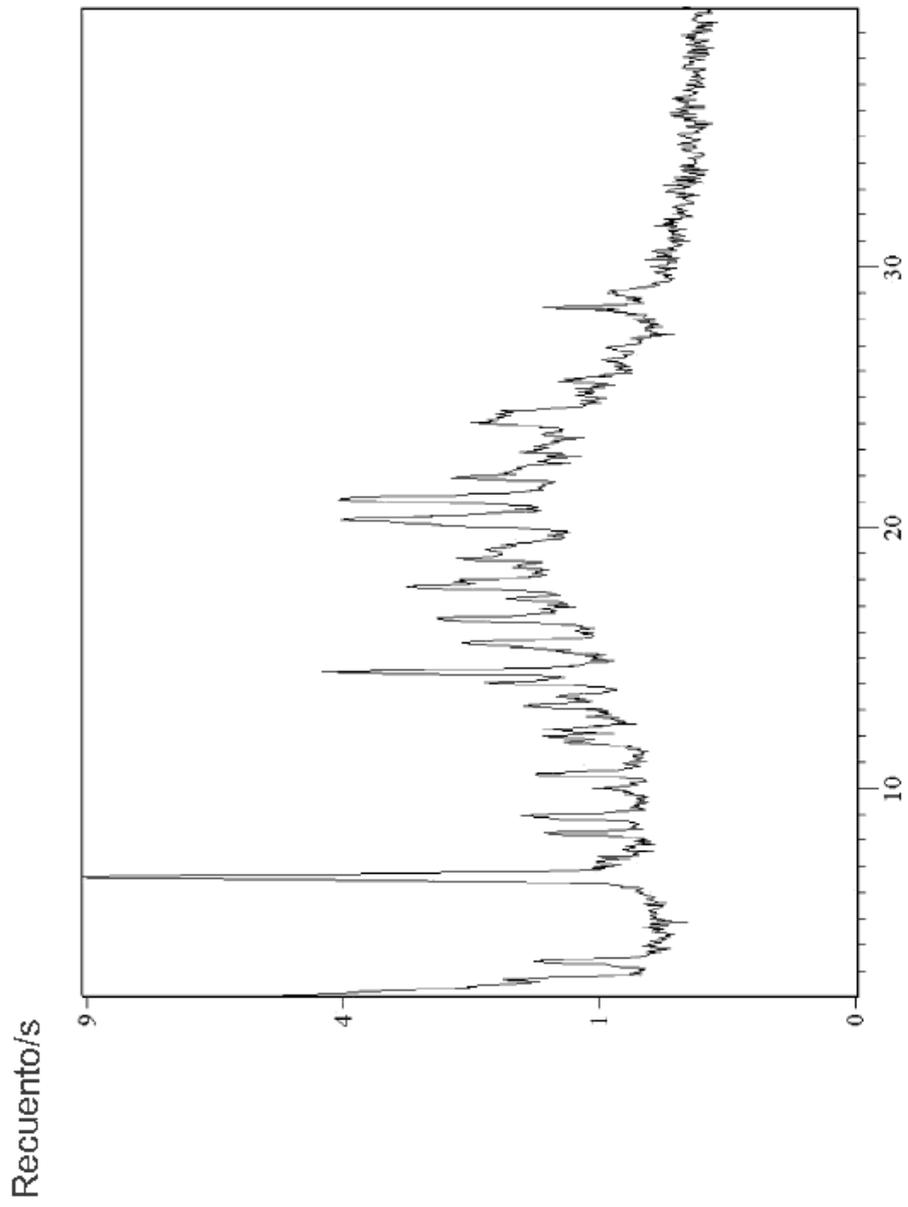


FIG. 9



Posición [°2Theta]

FIG. 10

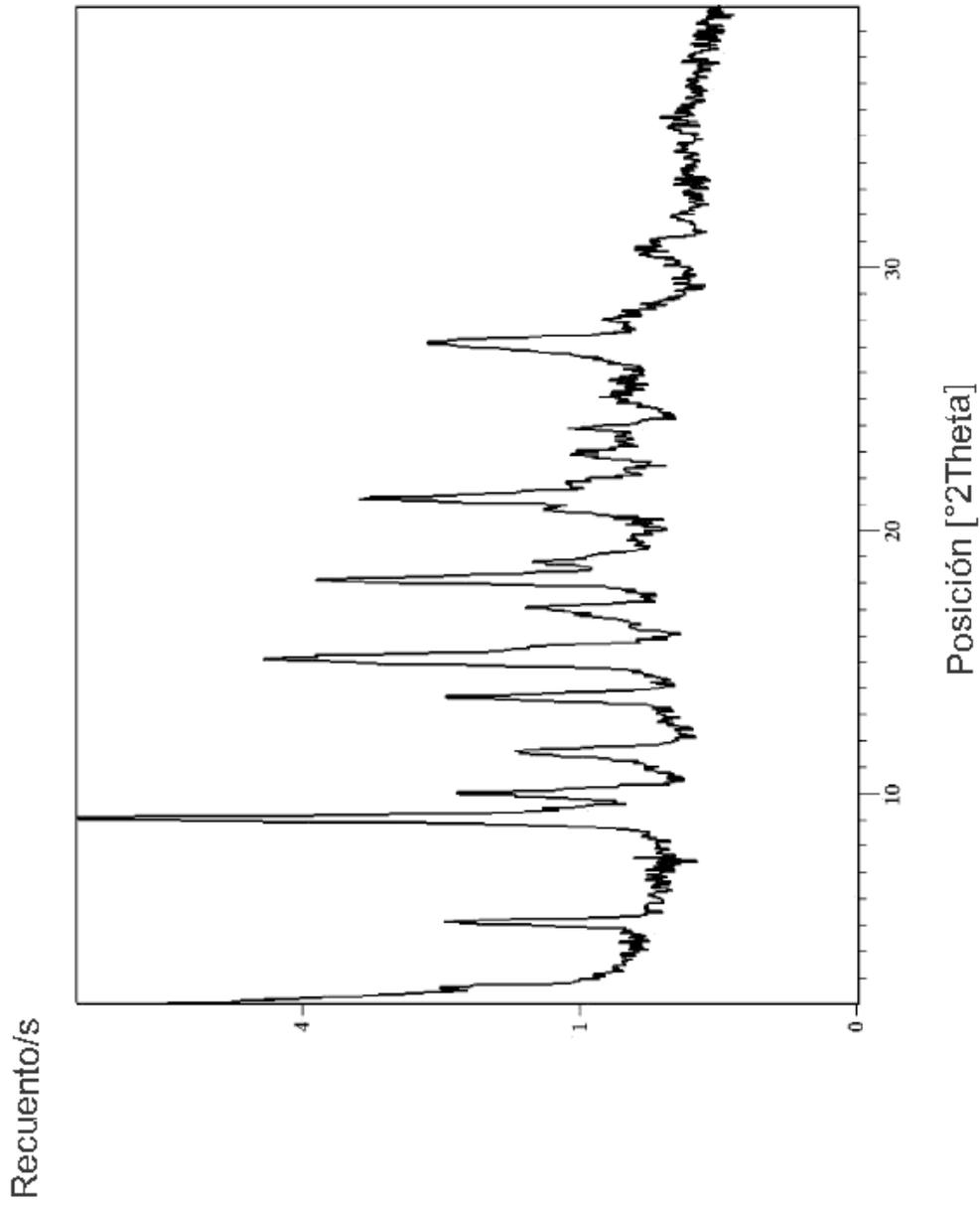


FIG. 11

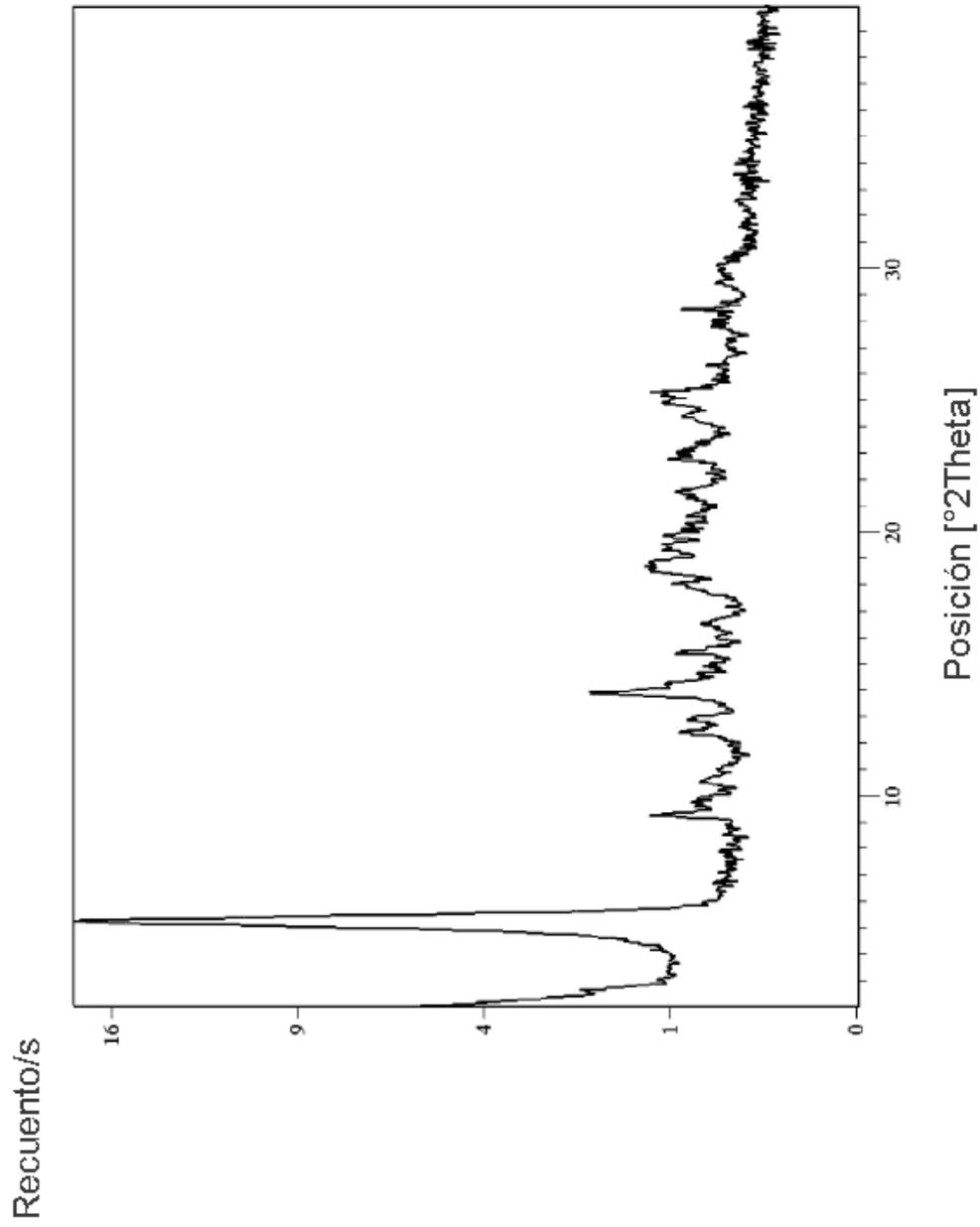


FIG. 12

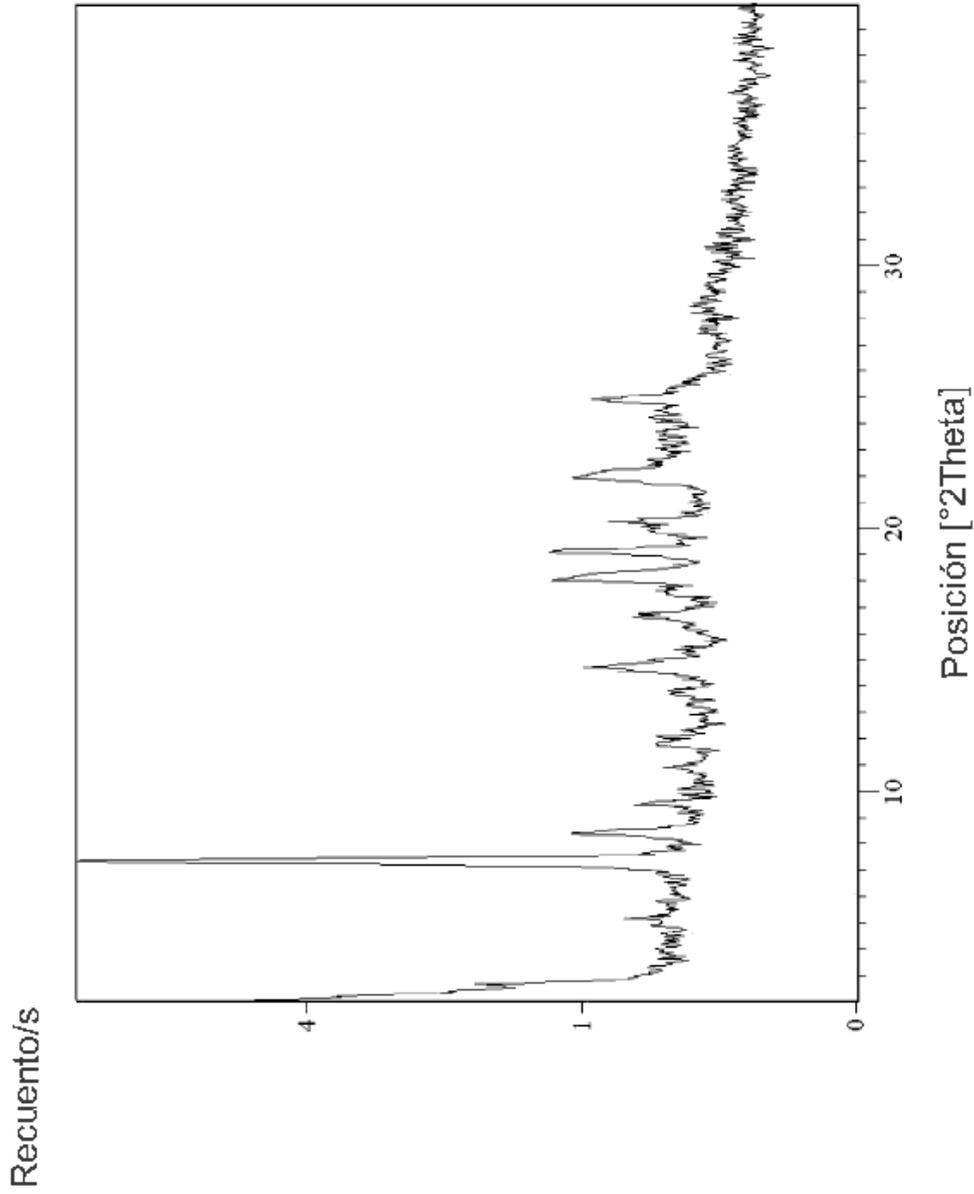


FIG. 13

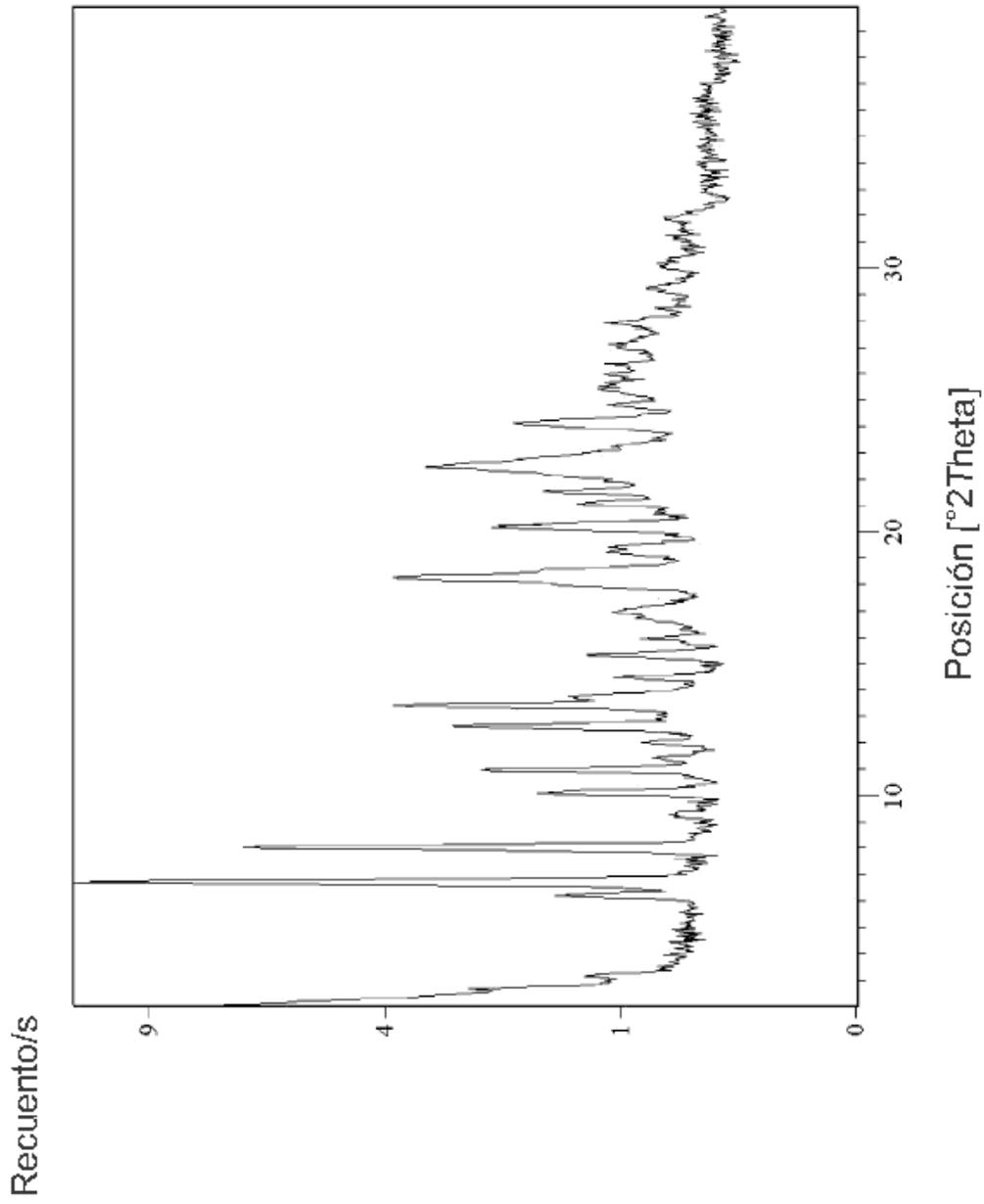


FIG. 14

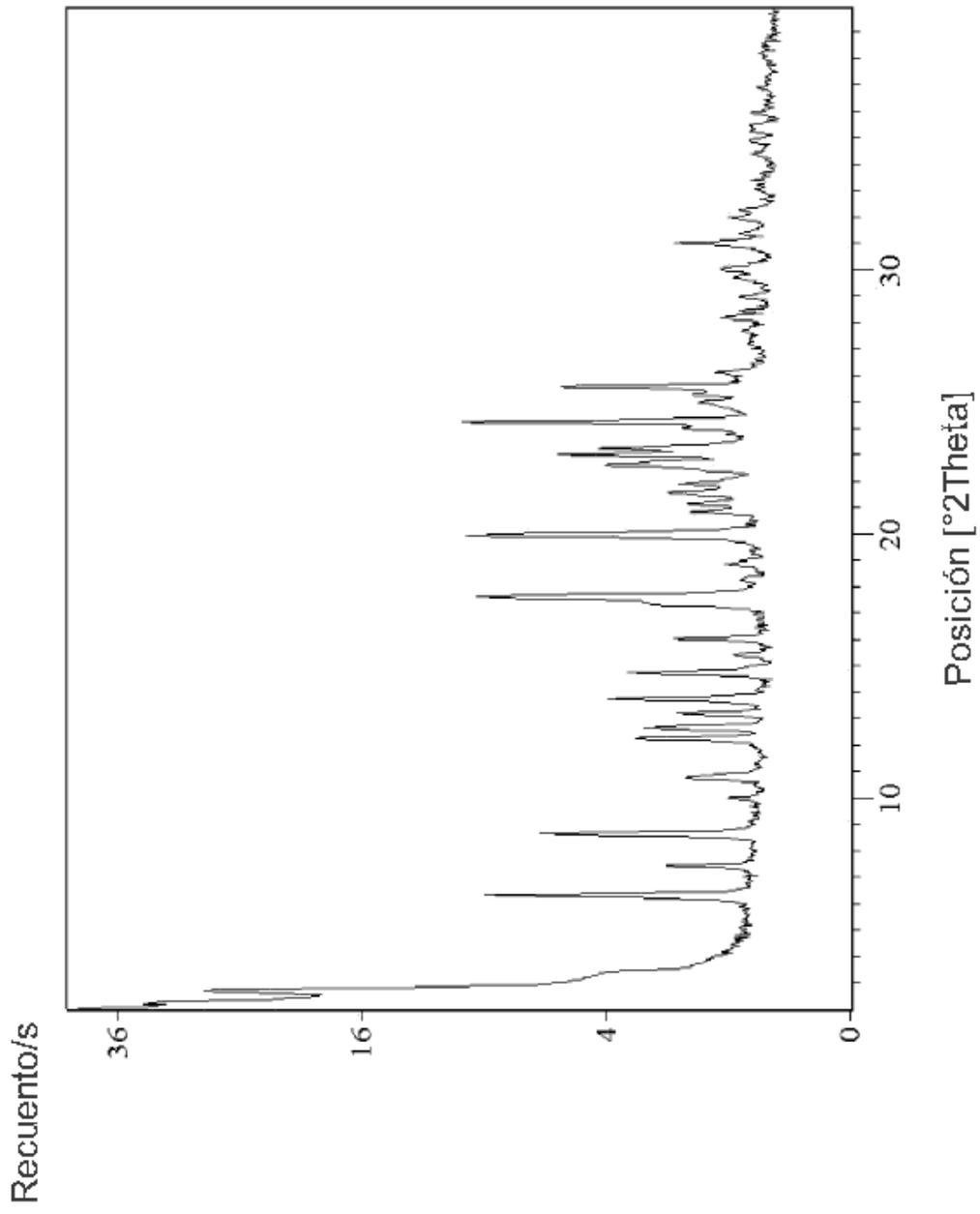


FIG. 15

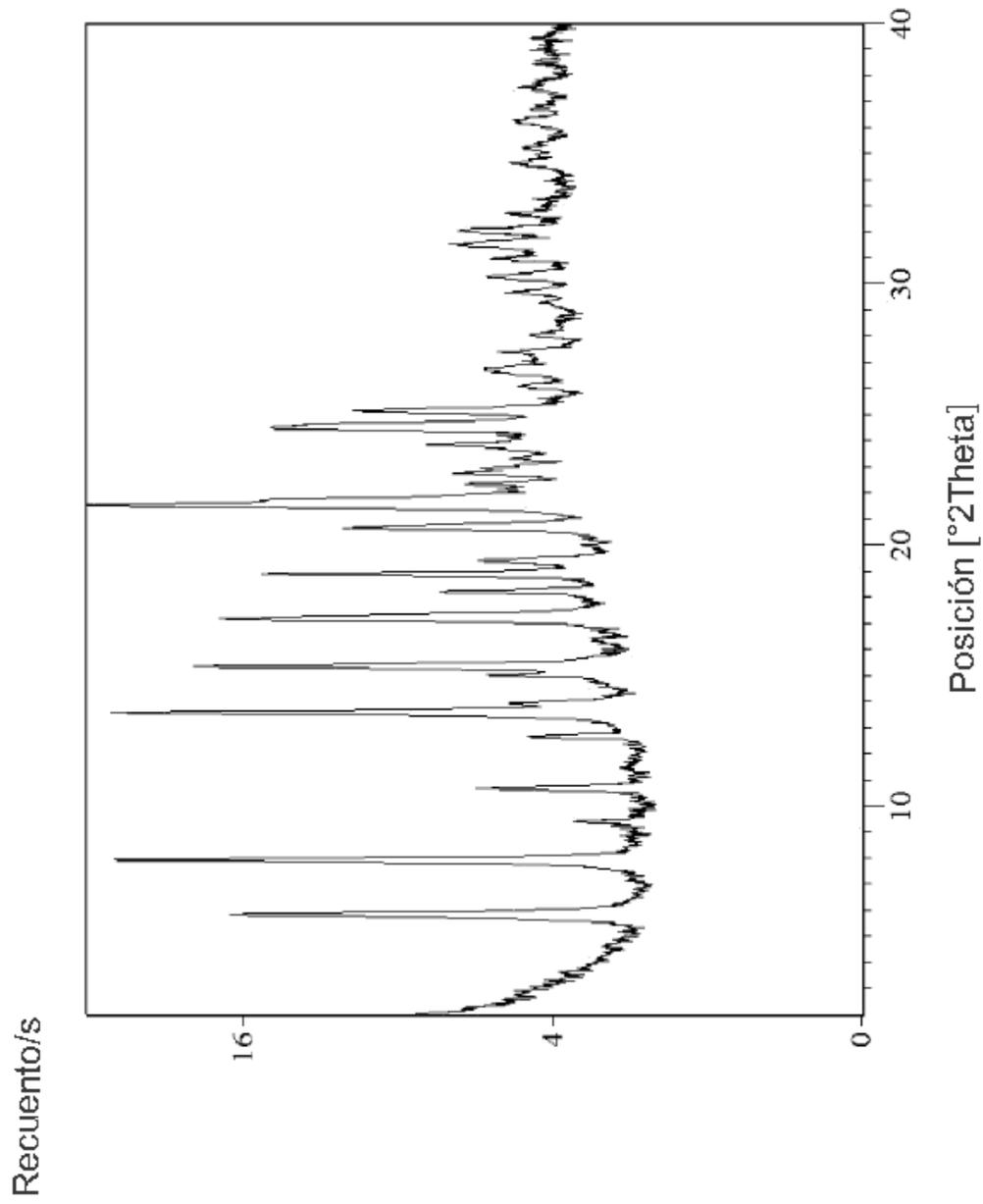


FIG. 16

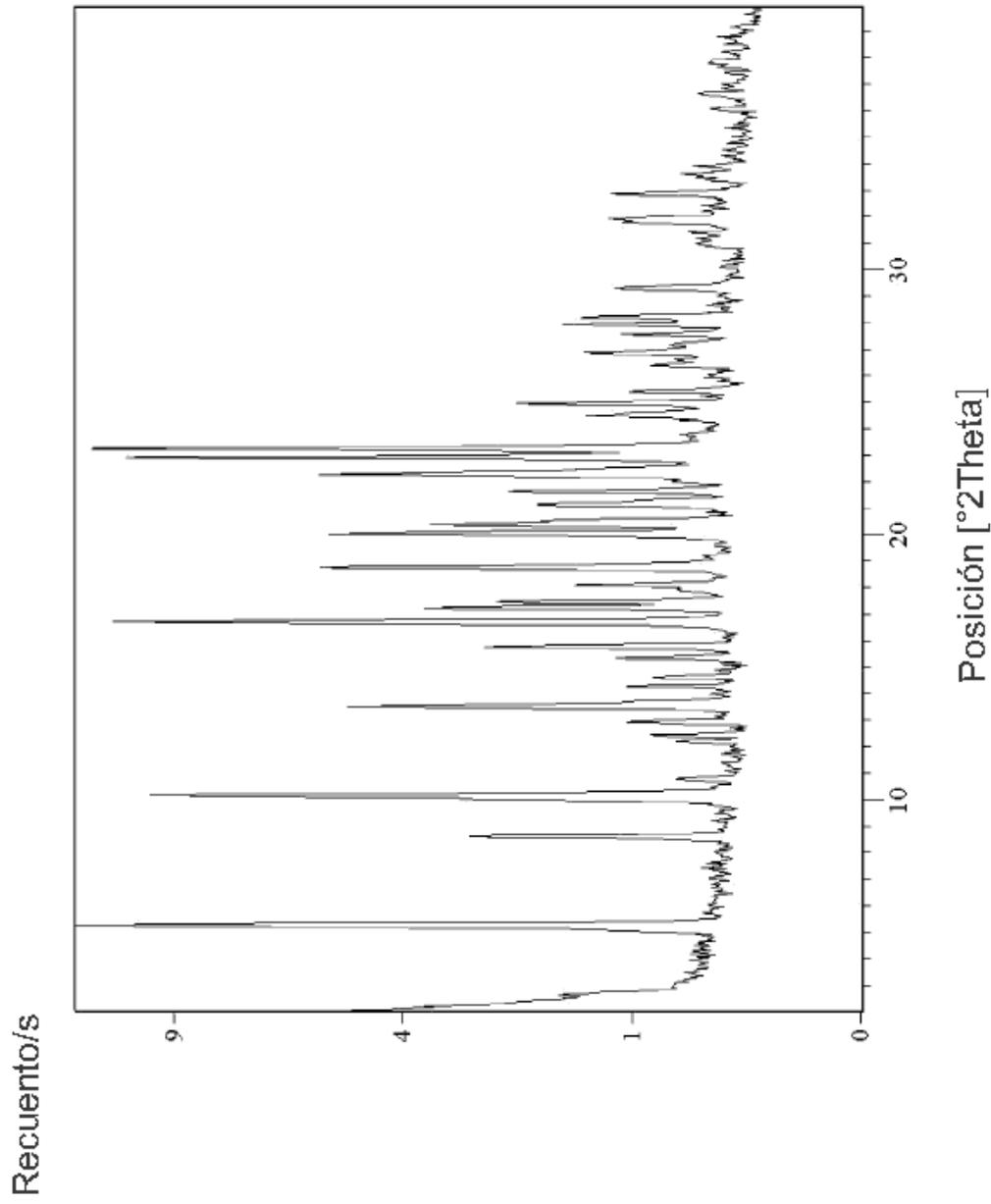


FIG. 17

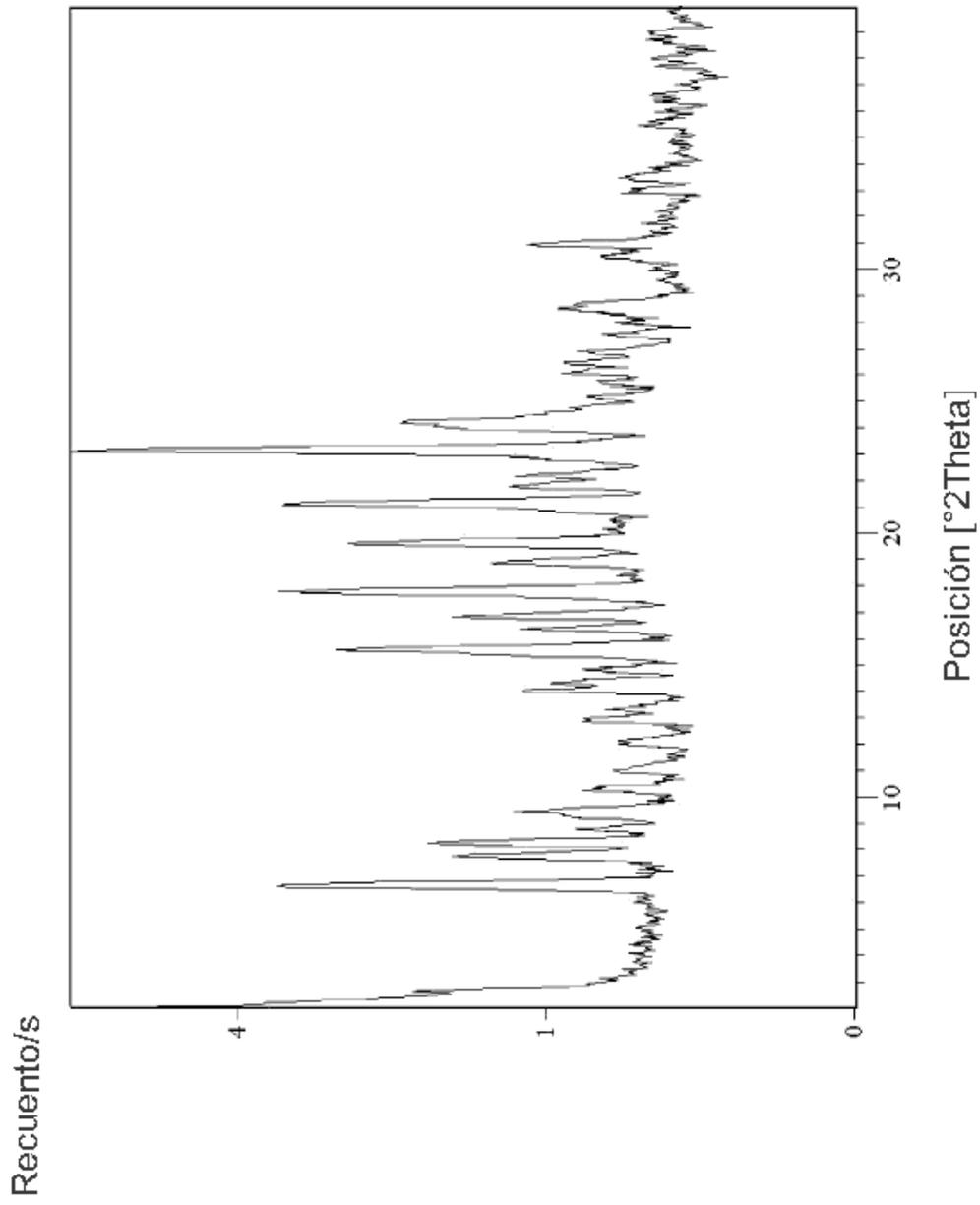


FIG. 18

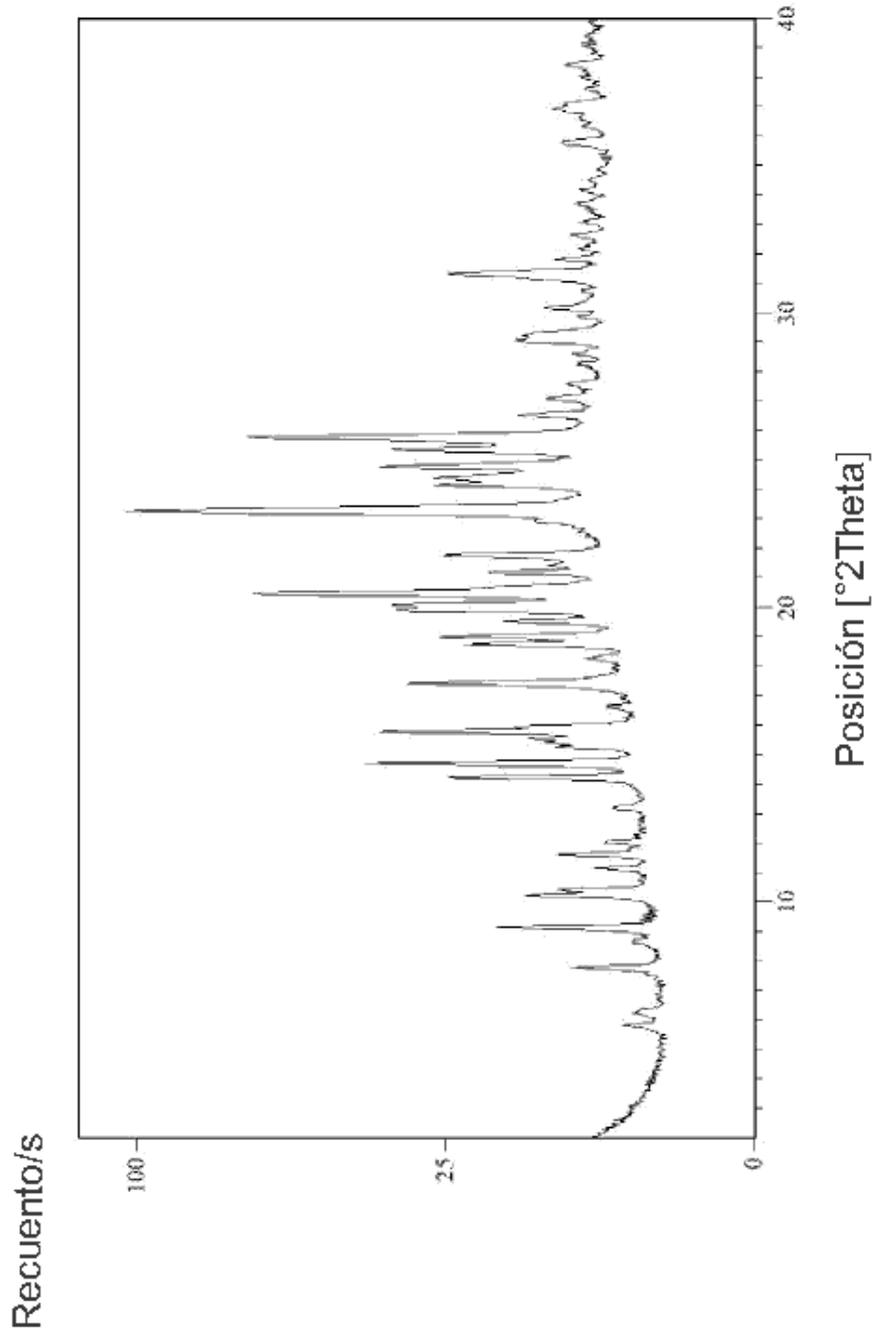


FIG. 19

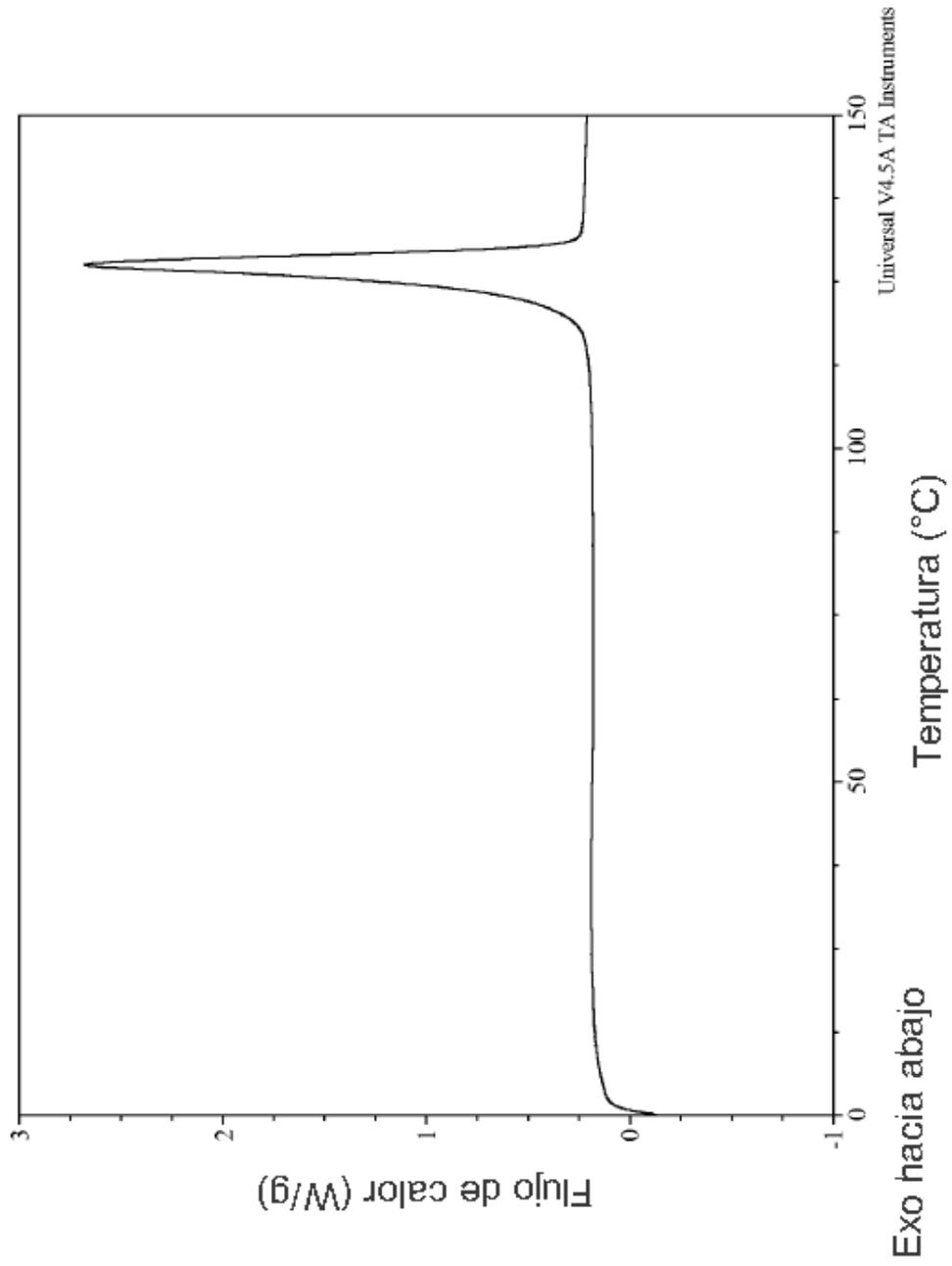


FIG. 20

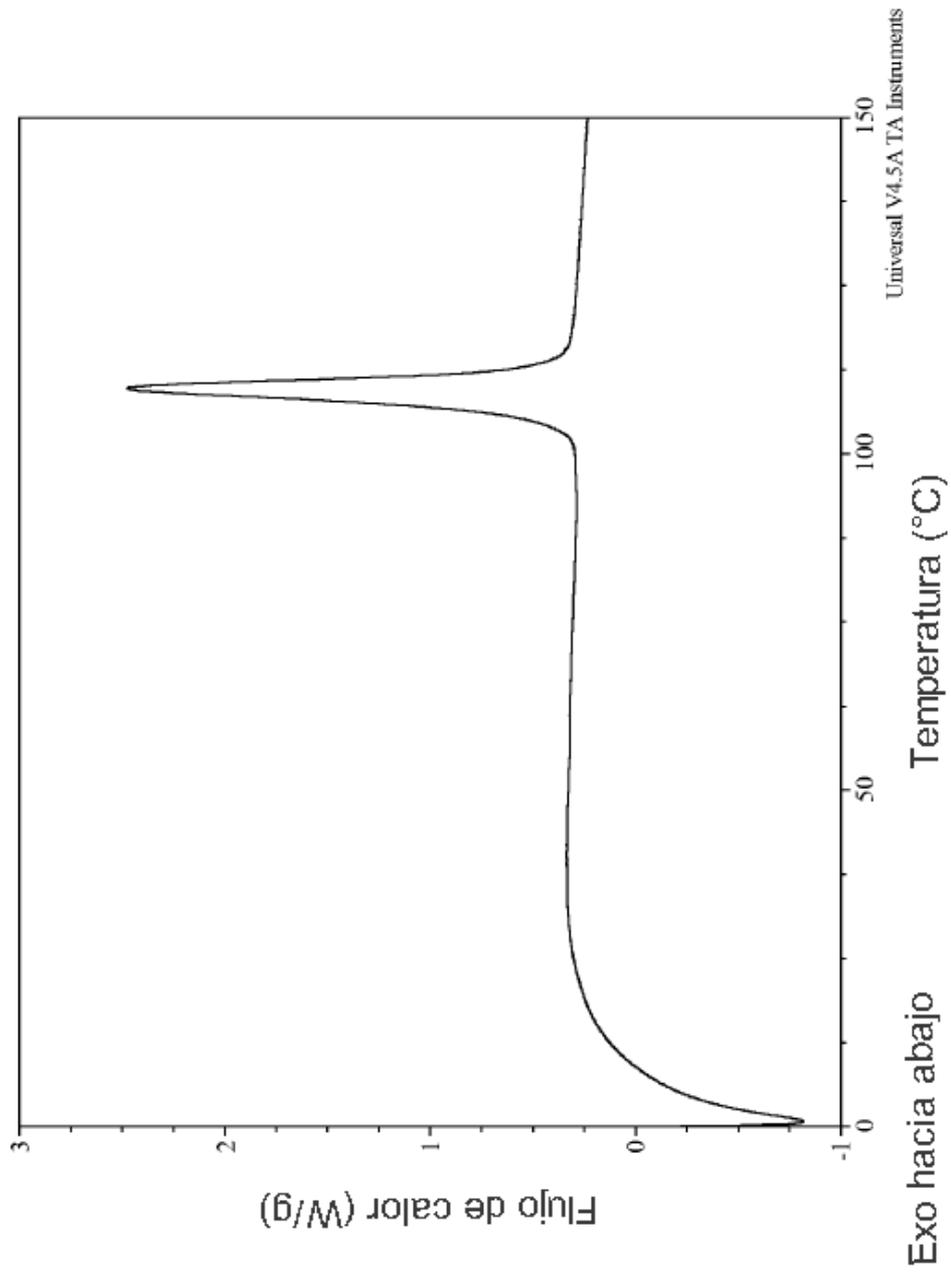


FIG. 21

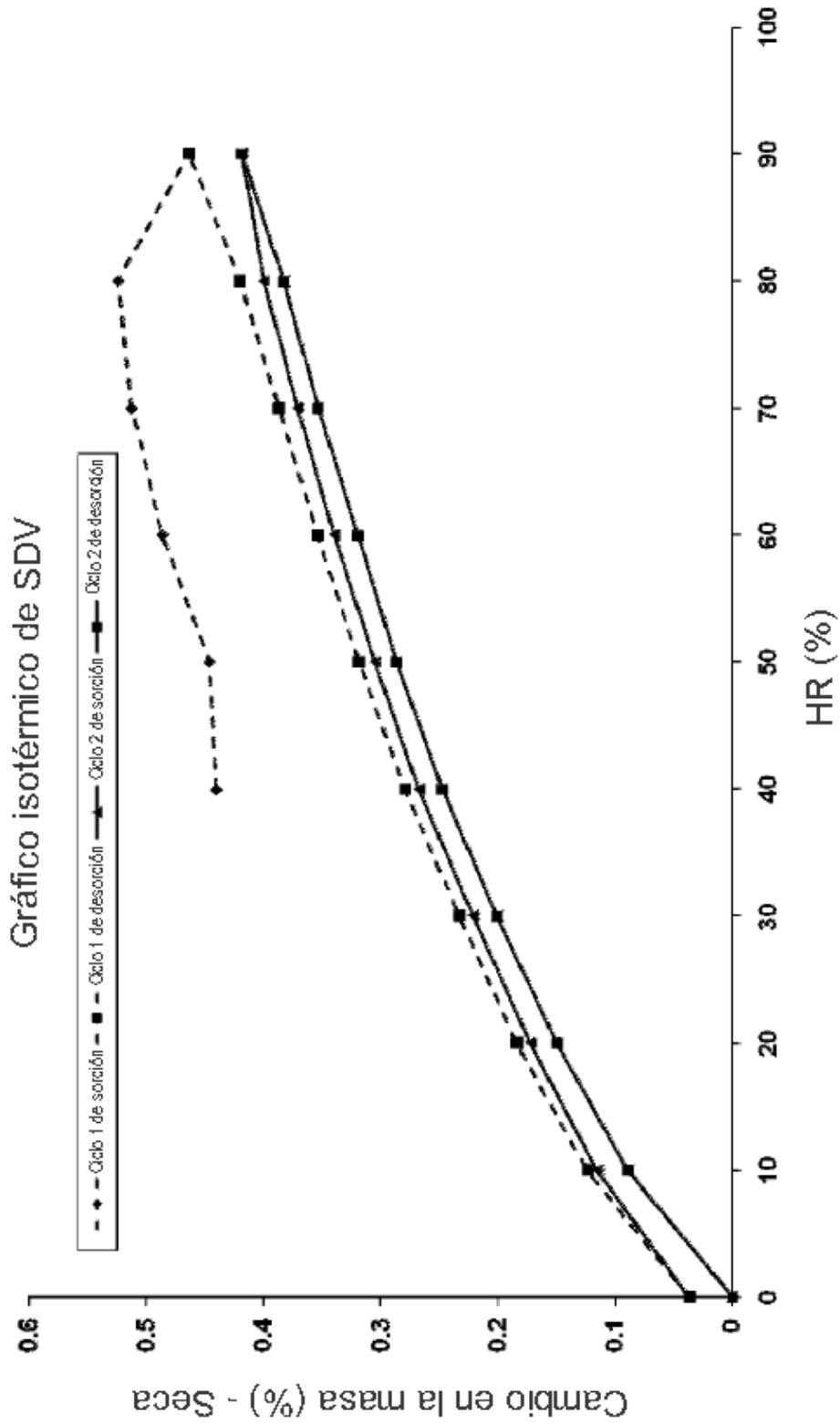


FIG. 22

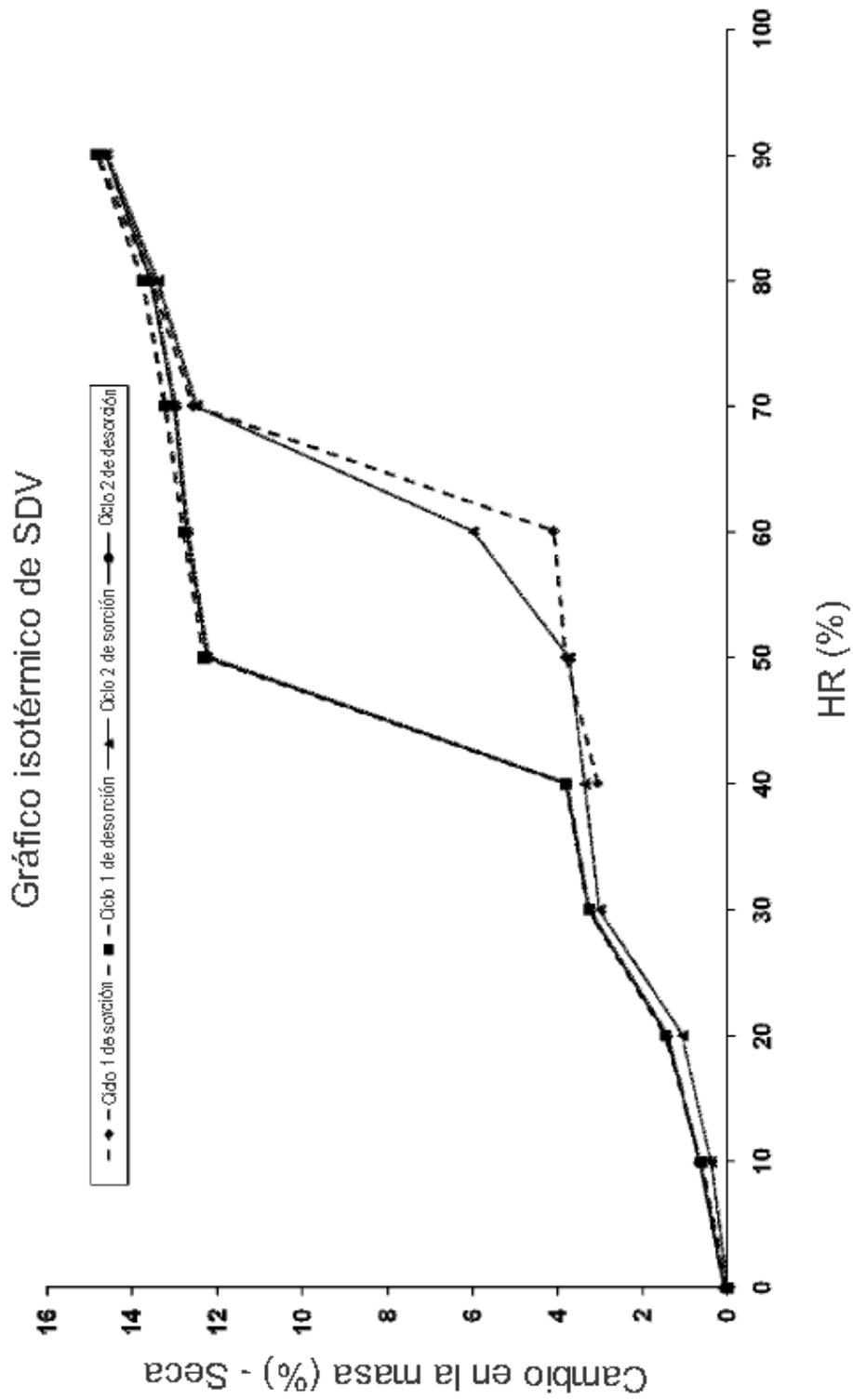


FIG. 23

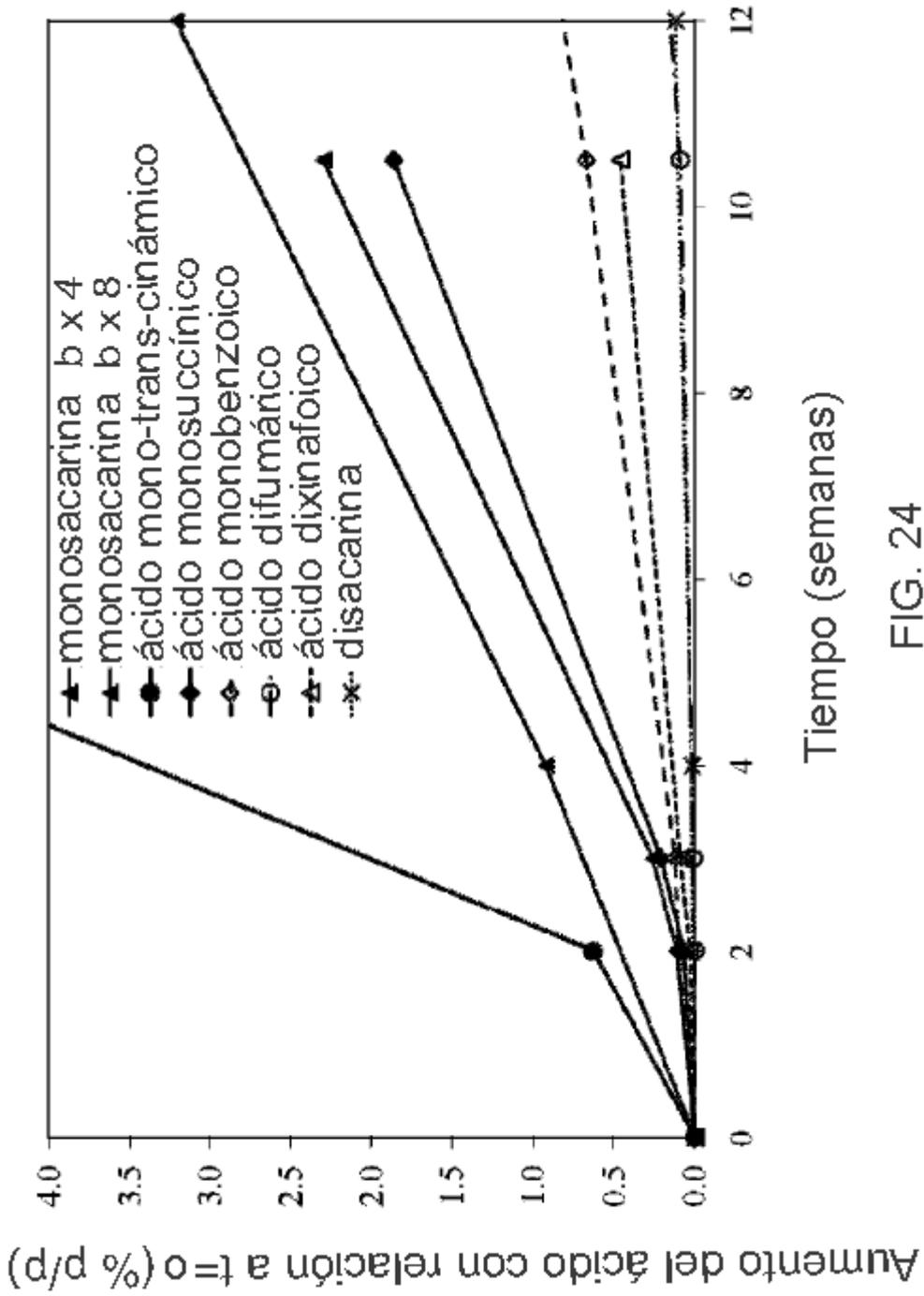
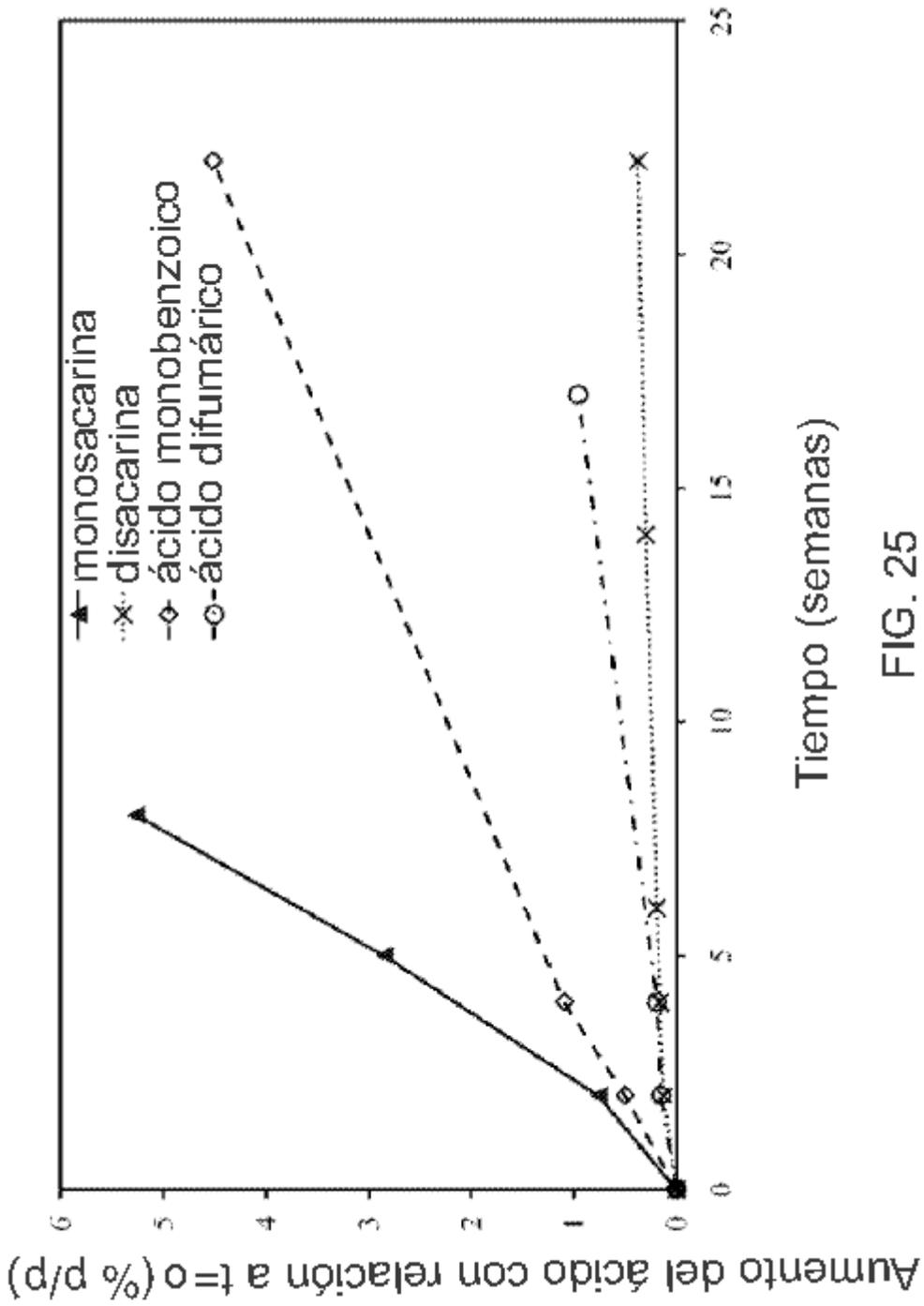


FIG. 24



Tiempo (semanas)

FIG. 25