



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 725 704**

⑮ Int. Cl.:

C07D 213/69 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/IB2015/056905**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16038552**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15767599 (2)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3191450**

④ Título: **Derivados de piridona como inhibidores de la quinasa reordenados durante la transfección (RET)**

⑩ Prioridad:

**10.09.2014 WO PCT/CN2014/086197
14.08.2015 WO PCT/CN2015/086995**

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2019

⑦ Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB**

⑧ Inventor/es:

**DEMARTINO, MICHAEL P. y
GUAN, HUIPING AMY**

⑨ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 725 704 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

Derivados de piridona como inhibidores de la quinasa reordenados durante la transfección (RET)

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores de la quinasa Reordenados durante la Transfección (RET), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procesos para su preparación y a su uso en terapia, solos o en combinación, para la normalización de la sensibilidad gastrointestinal, motilidad y/o secreción y/o trastornos o enfermedades abdominales y/o tratamientos relacionados con enfermedades relacionadas con la disfunción de RET o donde la modulación de la actividad de RET puede tener un beneficio terapéutico que incluye, pero no se limita a todas las clasificaciones del síndrome del intestino irritable (IBS), incluyendo patrón con predominio de diarrea, con predominio de estreñimiento o alternancia de heces, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno funcional no especificado del intestino, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos funcionales del esófago, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de cavidad peritoneal, tumores sólidos, otros cánceres de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gástrica-oesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma, y cualquier malignidad con mayor actividad de la quinasa RET.

10

15

20 Antecedentes de la invención

El síndrome del intestino irritable (IBS) es un padecimiento común que afecta al 10-20% de los individuos en países desarrollados y se caracteriza por hábitos anormales del intestino, hinchazón e hipersensibilidad visceral (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367: 1626-1635). Si bien se desconoce la etiología del IBS, se cree que se debe a un trastorno entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, una alteración en el microbioma intestinal o un aumento de la inflamación. 25 Los cambios gastrointestinales resultantes afectan el tránsito intestinal normal, lo que da como resultado diarrea o estreñimiento. Adicionalmente, en la mayoría de los pacientes con IBS, la sensibilización del sistema nervioso periférico produce hipersensibilidad visceral o alodinia (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16: 1444-1454).

30 Si bien el IBS no altera directamente la esperanza de vida, tiene un efecto considerable en la calidad de vida del paciente. Además, existe un coste financiero significativo para la atención médica asociada con el IBS y la pérdida de productividad debido al ausentismo de los trabajadores (Nellesen, D., et al., J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). Uno de los síntomas más importantes que afectan en gran medida la calidad de vida de un paciente con IBS es el dolor visceral (Spiegel, B., et al., Am. J. Gastroenterol., 2008, 103: 2536-2543). Las estrategias moleculares que inhiben el dolor visceral asociado con el IBS influirían mucho en la calidad de vida del paciente con IBS y reducirían los costes asociados.

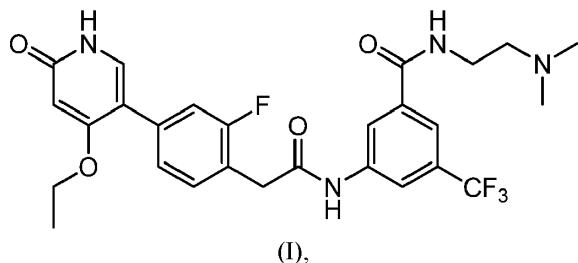
35 Los Reordenados durante la Transfección (RET) es una tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento neuronal que se activa al unirse a uno de los cuatro factores neurotróficos factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), neurturina, artemina y persefina en combinación con un receptor co-receptor de la familia GDNF alpha-1, 2, 3 y 4 respectivamente (Plaza-Menacho, I., et al., Trends Genet., 2006, 22: 627-636). Se sabe que los RET desempeña un papel importante en el desarrollo y la supervivencia de los nociceptores aferentes en la piel y el intestino. Los 40 ratones con eliminación de quinasa RET carecen de neuronas entéricas y tienen otras anomalías del sistema nervioso, lo que sugiere que se requiere un producto de proteína quinasa de RET funcional durante el desarrollo (Tarávira, S. et al., Development, 1999, 126: 2785-2797). Además, los estudios de población de pacientes con enfermedad de Hirschsprung caracterizados por obstrucción colónica debido a la falta de enervación colónica normal tienen una mayor proporción de mutaciones de RET de pérdida de función familiar y esporádica (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162: 1-15).

45 De manera similar, la actividad aberrante de la quinasa de RET está asociada con neoplasia endocrina múltiple (MEN 2A y 2B), carcinoma de tiroides medular familiar (FMTC), carcinoma de tiroides papilar (PTC) y enfermedad de Hirschsprung (HSCR) (Borello, M., et al., Expert Opin. Ther. Objetivos, 2013, 17: 403-419). MEN 2A es un síndrome de cáncer que resulta de una mutación en el dominio extracelular rico en cisteína de RET que conduce a la dimerización a través de un enlace disulfuro que causa la activación constitutiva de la actividad de la tirosina quinasa (Wells Jr, S., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98: 3149-3164). Los individuos con esta mutación pueden desarrollar carcinoma medular de tiroides (MTC), hiperplasia paratiroides y feocromocitoma. MEN 2B es causado por una mutación Met918Thr en RET que cambia la especificidad de la tirosina quinasa. MEN 2B es similar a MEN 2A, pero carece de hiperplasia paratiroides y también conduce al desarrollo de numerosos ganglios mucosos de los labios, la lengua y el tracto intestinal. Se piensa que los reordenamientos cromosómicos que enlazan el promotor y los dominios terminales NH₂ el gen o genes no relacionados con el terminal COOH de la quinasa RET, dan como resultado formas químicas activadas constitutivamente del receptor (RET/PTC) como eventos iniciadores de tumores en PTC (Viglietto, G. et al., Oncogene, 1995, 11: 1207-1210). Los PTC abarcan alrededor del 80% de todos los carcinomas de tiroides. Estos datos indican que la inhibición de RET puede ser una estrategia terapéutica atractiva

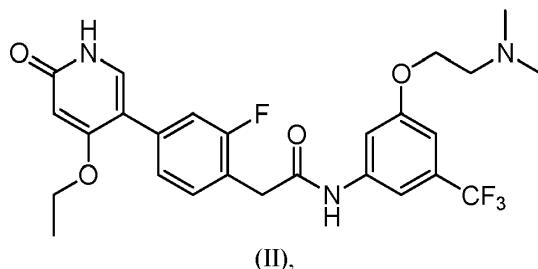
para el tratamiento del dolor asociado con el IBS y otros trastornos gastrointestinales y para el tratamiento de los cánceres con actividad de quinasa de RET constitutiva. El documento WO 2008/046802 divulga derivados de fenilacetilamida que inhiben la quinasa RET.

Resumen de la invención

5 Esta invención se refiere a N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, representado por la Fórmula (I):



10 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y formas cristalinas del mismo. La divulgación también se refiere a N-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida, representado por la Fórmula (II):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a realizaciones que implican un compuesto de Fórmula (I) de la invención, la divulgación también se refiere a tales realizaciones que implican un compuesto de Fórmula (II).

20 Esta invención también se refiere a un método para tratar el síndrome del intestino irritable que comprende administrar a un humano que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta invención también se refiere a un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un humano que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para uso en terapia. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del cáncer.

30 Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

35 La Figura 2 muestra un espectro Raman del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 3 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 4 muestra un análisis termogravimétrico del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

5 La Figura 6 muestra un espectro Raman de hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 7 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 8 muestra un análisis termogravimétrico del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I).

10 La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido clorhídrico anhidro del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 10 muestra un espectro Raman del anhidrato de la sal de ácido clorhídrico anhidro del compuesto de Fórmula (I).

15 La Figura 11 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial de la sal de ácido clorhídrico anhidro del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 12 muestra un análisis termogravimétrico de la sal de ácido clorhídrico anhidro del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I).

20 La Figura 14 muestra un espectro Raman de la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 15 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial de la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 16 muestra una traza de análisis termogravimétrico de la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I).

25 La Figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 18 muestra un espectro Raman de la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 19 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial de la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I).

30 La Figura 20 muestra una traza de análisis termogravimétrico de la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 21 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 22 muestra un espectro Raman de la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I).

35 La Figura 23 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial de la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I).

La Figura 24 muestra una traza de análisis termogravimétrico de la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

40 Esta invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se definió anteriormente.

Una persona de experiencia normal en la técnica reconoce que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se usa un software de denominación diferente.

45 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia, en particular, para uso en terapia en la que el sujeto es un humano. En particular, para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RET: síndrome del intestino irritable (IBS) incluyendo patrón con

predominio de diarrea, con predominio de estreñimiento o alternancia de heces, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno funcional no especificado del intestino, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos funcionales del esófago, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de cavidad peritoneal, tumores sólidos, otros cánceres de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma. En particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usar en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS), incluyendo patrón con predominio de diarrea, con predominio de estreñimiento o alternancia de heces, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno funcional no especificado del intestino, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos funcionales del esófago, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de cavidad peritoneal, tumores sólidos, otros cánceres de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso como un medicamento. En otra realización, la invención se refiere al uso de compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Esta invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I), en terapia. La invención incluye además el uso de compuestos de la invención como una sustancia terapéutica activa, en particular en el tratamiento de enfermedades mediadas por RET. Esta invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Esta invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) para el tratamiento del cáncer.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas por Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, pp 1-19. Las sales incluidas en el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos divulgados pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salícílico, ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenulfónico, ácido metanulfónico, ácido etanulfónico o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartrato mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

La sal farmacéuticamente aceptable también se puede preparar con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales hechas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencílpiperidina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas deben considerarse para formar un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como el trifluoroacetato, aunque no son farmacéuticamente aceptables en sí mismas, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Si un compuesto de la invención se aísla como una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, de manera adecuada una base inorgánica u orgánica que tiene un pK_a más alto que la forma de base libre del compuesto. De manera similar, si un compuesto de la invención se aísla como una sal, la correspondiente forma de ácido libre de ese compuesto se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, de manera adecuada un ácido inorgánico u orgánico que tiene un pK_a inferior que la forma de ácido libre del compuesto.

El compuesto de Fórmula (I) o (II) puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos o no cristalinos. En solvatos cristalinos, las moléculas de solvente se incorporan a la retícula cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir solventes no acuosos tales como, pero no limitados a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina o acetato de etilo, o pueden incluir agua como solvente que se incorpora a la retícula cristalina. Los solvatos en los que el agua es el solvente incorporado en la retícula cristalina se denominan típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

La persona experimentada apreciará además que los compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir un polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como propiedades de conformación, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y de disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para la identificación. La persona experimentada apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión o solvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

La presente invención está dirigida además a ciertas formas cristalinas de diversas sales de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, en particular la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido aspártico, la sal de ácido hipúrico y la sal de ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I)) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de $Cu K_{\alpha}$, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.0, 6.1, 9.0, 9.2, 11.8, 11.9, 12.1, 13.3, 13.4, 13.6, 14.0, 14.8, 14.9, 15.3, 20.5, 22.2, 22.3, 24.5, 24.6, 25.0, 25.1, y 25.2 grados 2θ . En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de $Cu K_{\alpha}$, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.0, 6.1, 9.0, 9.2, 11.8, 11.9, 12.1, 13.3, 13.4, 13.6, 14.0, 14.8, 14.9, 15.3, 20.5, 22.2, 22.3, 24.5, 24.6, 25.0, 25.1, y 25.2 grados 2θ . En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de $Cu K_{\alpha}$, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.0, 6.1, 9.0, 9.2, 11.8, 11.9, 12.1, 13.3, 13.4, 13.6, 14.0, 14.8, 14.9, 15.3, 20.5, 22.2, 22.3, 24.5, 24.6, 25.0, 25.1, y 25.2 grados 2θ .

En todavía otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de $Cu K_{\alpha}$, de aproximadamente 6.0, 9.0, 11.8, 12.1, 13.4, 14.8, y 20.5 grados 2θ . En aún otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

En otras realizaciones, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952, y 3033 cm^{-1} . En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952, y 3033 cm^{-1} . En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952, y 3033 cm^{-1} .

En todavía otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952, y 3033 cm⁻¹. En aún otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

5 En realizaciones adicionales, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 3 y/o una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

En realizaciones todavía adicionales, como lo entenderá una persona que tenga una habilidad normal en la técnica, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 2 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 3 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 4. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 2. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 3. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 1 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 4. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 11.8, 12.1, 13.4, 14.8, y 20.5 grados 2θ, y un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952, y 3033 cm⁻¹. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 11.8, 12.1, 13.4, 14.8, y 20.5 grados 2θ, y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 3. En otra realización, el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 11.8, 12.1, 13.4, 14.8, y 20.5 grados 2θ, y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

35 En algunas realizaciones, una forma cristalina de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I)) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 13.4, 13.5, 14.7, 14.8, 14.9, 15.3, 20.3, 20.4, 22.2, 22.3, 22.4, 24.7, y 24.8 grados 2θ. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 13.4, 13.5, 14.7, 14.8, 14.9, 15.3, 20.3, 20.4, 22.2, 22.3, 22.4, 24.7, y 24.8 grados 2θ. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 13.4, 13.5, 14.7, 14.8, 14.9, 15.3, 20.3, 20.4, 22.2, 22.3, 22.4, 24.7, y 24.8 grados 2θ.

50 En todavía otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 14.7, 20.3, y 24.7 grados 2θ. En aún otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5.

55 En otras realizaciones, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946, y 3044 cm⁻¹. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946, y 3044 cm⁻¹. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste

en picos a aproximadamente 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946, y 3044 cm⁻¹.

En todavía otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902, y 2946 cm⁻¹. En aún otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 6.

En realizaciones adicionales, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por una traza de calorimetría de barido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 7 y/o una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 8.

En realizaciones todavía adicionales, como lo entenderá una persona que tenga una habilidad normal en la técnica, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 6 y una traza de calorimetría de barido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 7 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 8. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 6. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5 y una traza de calorimetría de barido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 7. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 5 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 8. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 14.7, 20.3, y 24.7 grados 2θ, y un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902, y 2946 cm⁻¹. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 14.7, 20.3, y 24.7 grados 2θ, y una traza de calorimetría de barido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 7. En otra realización, el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.0, 9.0, 12.1, 14.7, 20.3, y 24.7 grados 2θ, y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 8.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I)) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 8.3, 8.4, 10.7, 11.3, 15.5, 16.0, 20.0, 20.4, 20.8, 22.6, 23.2, 23.3, 23.6, 24.6, 24.9, 25.3, 25.9, 26.9, 27.3, 27.4, 28.1, y 28.2 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 8.3, 8.4, 10.7, 11.3, 15.5, 16.0, 20.0, 20.4, 20.8, 22.6, 23.2, 23.3, 23.6, 24.6, 24.9, 25.3, 25.9, 26.9, 27.3, 27.4, 28.1, y 28.2 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 8.3, 8.4, 10.7, 11.3, 15.5, 16.0, 20.0, 20.4, 20.8, 22.6, 23.2, 23.3, 23.6, 24.6, 24.9, 25.3, 25.9, 26.9, 27.3, 27.4, 28.1, y 28.2 grados 2θ.

En todavía otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 16.0, 20.0, 22.6, 23.3, y 26.9 grados 2θ. En aún otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9.

En otras realizaciones, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, y 3095 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente

418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, y 3095 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, y 3095 cm⁻¹.

10 En todavía otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950, y 3036 cm⁻¹. En aún otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 10.

En realizaciones adicionales, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 11 y/o una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 12.

15 En realizaciones todavía adicionales, como lo entenderá una persona que tenga una habilidad normal en la técnica, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 10 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 11 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 12. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 10. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 11. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 12. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 16.0, 20.0, 22.6, 23.3, y 26.9 grados 2θ, y un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950, y 3036 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 16.0, 20.0, 22.6, 23.3, y 26.9 grados 2θ, y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 11. En otra realización, la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 16.0, 20.0, 22.6, 23.3, y 26.9 grados 2θ, y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 12.

20

25

30

35

40

45

50

55

60 En todavía otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 7.0, 7.6, 11.8, 16.2, 20.6, 21.7, y 23.8 grados 2θ. En aún otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 13.

En otras realizaciones, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918, y 3073 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918, y 3073 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918, y 3073 cm⁻¹.

En todavía otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918, y 3073 cm⁻¹. En aún otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 14.

En realizaciones adicionales, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 15 y/o una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 16.

En realizaciones todavía adicionales, como lo entenderá una persona que tenga una habilidad normal en la técnica, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 13 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 14 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 15 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 16. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 13 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 14. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 13 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 15 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 16. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 13 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 16. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 7.0, 7.6, 11.8, 16.2, 20.6, 21.7, y 23.8 grados 2θ, y un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918, y 3073 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 7.0, 7.6, 11.8, 16.2, 20.6, 21.7, y 23.8 grados 2θ, y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 15. En otra realización, la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 7.0, 7.6, 11.8, 16.2, 20.6, 21.7, y 23.8 grados 2θ, y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 16.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de hipurato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I)) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.1, 9.2, 10.1, 12.0, 12.3, 12.6, 13.8, 14.0, 17.2, 17.3, 18.1, 18.4, 18.9, 19.0, 19.1, 19.6, 20.6, 21.1, 21.2, 21.5, 21.7, 22.4, 22.9, 23.5, 23.6, 24.9, 27.2, 27.4, 27.6, y 28.0 grados 2θ. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.1, 9.2, 10.1, 12.0, 12.3, 12.6, 13.8, 14.0, 17.2, 17.3, 18.1, 18.4, 18.9, 19.0, 19.1, 19.6, 20.6, 21.1, 21.2, 21.5, 21.7, 22.4, 22.9, 23.5, 23.6, 24.9, 27.2, 27.4, 27.6, y 28.0 grados 2θ. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 6.1, 9.2, 10.1, 12.0, 12.3, 12.6, 13.8, 14.0, 17.2, 17.3, 18.1, 18.4, 18.9, 19.0, 19.1, 19.6, 20.6, 21.1, 21.2, 21.5, 21.7, 22.4, 22.9, 23.5, 23.6, 24.9, 27.2, 27.4, 27.6, y 28.0 grados 2θ.

En todavía otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.1, 9.2, 12.6, 18.4, 20.6, y 22.4 grados 2θ. En aún otra realización, la sal del ácido

hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 17.

En otras realizaciones, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944, y 3071 cm⁻¹. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944, y 3071 cm⁻¹. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944, y 3071 cm⁻¹.

En todavía otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944, y 3071 cm⁻¹. En aún otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 18.

En realizaciones adicionales, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 19 y/o una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 20.

En realizaciones todavía adicionales, como lo entenderá una persona que tenga una habilidad normal en la técnica, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 17 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 18 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 19 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 20. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 17 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 18. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 17 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 19. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 17 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 20. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.1, 9.2, 12.6, 18.4, 20.6, y 22.4 grados 2θ, y un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944, y 3071 cm⁻¹. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.1, 9.2, 12.6, 18.4, 20.6, y 22.4 grados 2θ, y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 19. En otra realización, la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 6.1, 9.2, 12.6, 18.4, 20.6, y 22.4 grados 2θ, y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 20.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de fosfato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I)) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos nueve ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 5.5, 5.6, 7.7, 9.9, 11.2, 15.4, 16.0, 16.8, 18.2, 19.9, 20.3, 23.9, 24.2, 24.4, 26.5, 26.7, 27.0, y 28.7 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos ocho ángulos de difracción o al menos siete ángulos de difracción o al menos seis ángulos de difracción o al menos cinco ángulos de difracción o al menos cuatro ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 5.5, 5.6, 7.7, 9.9, 11.2, 15.4, 16.0, 16.8, 18.2, 19.9, 20.3, 23.9, 24.2, 24.4, 26.5, 26.7, 27.0, y 28.7 grados 2θ. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, seleccionado de un grupo que consiste en aproximadamente 5.5, 5.6, 7.7, 9.9, 11.2, 15.4, 16.0, 16.8, 18.2, 19.9, 20.3, 23.9, 24.2, 24.4, 26.5, 26.7, 27.0, y 28.7 grados 2θ.

En todavía otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 9.9, 16.8, 19.9, 20.3, 24.2, 26.5, y 27.0 grados 2θ. En aún otra realización, la sal de ácido

fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 21.

En otras realizaciones, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos nueve picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964, y 3069 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos ocho picos o al menos siete picos o al menos seis picos o al menos cinco picos o al menos cuatro tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964, y 3069 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos a aproximadamente 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964, y 3069 cm⁻¹. En todavía otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936, y 2964 cm⁻¹. En aún otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 22.

En realizaciones adicionales, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 23 y/o una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 24.

En realizaciones todavía adicionales, como lo entenderá una persona que tenga una habilidad normal en la técnica, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por cualquier combinación de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 21 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 22 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 23 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 24. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 21 y un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 22. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 21 y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 23. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 21 y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 24. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 9.9, 16.8, 19.9, 20.3, 24.2, 26.5, y 27.0 grados 2θ, y un espectro Raman que comprende picos en aproximadamente 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936, y 2964 cm⁻¹. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 9.9, 16.8, 19.9, 20.3, 24.2, 26.5, y 27.0 grados 2θ, y una traza de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente de acuerdo con la Figura 23. En otra realización, la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K_α, de aproximadamente 9.9, 16.8, 19.9, 20.3, 24.2, 26.5, y 27.0 grados 2θ, y una traza de análisis termogravimétrico sustancialmente de acuerdo con la Figura 24.

Se entenderá que un patrón XRPD comprende un ángulo de difracción (expresado en grados 2θ) de "aproximadamente" un valor especificado aquí cuando el patrón XRPD comprende un ángulo de difracción dentro de ± 0.3 grados 2θ del valor especificado. Además, es bien conocido y entendido por los expertos en la técnica que el aparato empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales en polvo y otros parámetros involucrados en la obtención de un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) pueden causar cierta variabilidad en la apariencia, las intensidades y las posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de difracción de rayos X en polvo que es "sustancialmente de acuerdo con el de la Figura 1, 5, 9, 13, 17 o 21 que se proporciona aquí es un patrón de XRPD que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el patrón XRPD de la Figura 1, 5, 9, 13, 17 o 21. Es decir, el patrón XRPD puede ser idéntico al de la Figura 1, 5, 9, 13, 17 o 21, o lo más probable es que sea algo diferente. Tal patrón de XRPD puede no mostrar necesariamente cada una de las líneas de cualquiera de los patrones de difracción presentados aquí, y/o puede mostrar un ligero cambio en la apariencia, intensidad o un cambio en la posición de dichas líneas como resultado de las diferencias en las condiciones involucradas en la obtención de los datos. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma, o una forma diferente, de una forma descrita en el presente documento por comparación de sus patrones de XRPD. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un patrón XRPD de una muestra de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-

3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, con Figura 1 y, utilizando su experiencia y conocimiento en la técnica, determine fácilmente si el patrón XRPD de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el patrón XRPD del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. Si el patrón de XRPD está sustancialmente de acuerdo con la Figura 1, la forma de la muestra 5 puede identificarse de manera fácil y precisa como si tuviera la misma forma que el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si un patrón XRPD de una muestra de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida es sustancialmente de acuerdo con la Figura 5, la forma de la muestra se puede identificar 10 de manera fácil y precisa con la misma forma que el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si un patrón XRPD de una muestra de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente 15 de acuerdo con la Figura 9, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si un patrón XRPD de una muestra de aspartato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente 20 de acuerdo con la Figura 13, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si un patrón XRPD de una muestra de hipurato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente 25 de acuerdo con la Figura 17, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si un patrón XRPD de una muestra de fosfato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está sustancialmente 30 de acuerdo con la Figura 21, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí.

35 Se entenderá que un espectro Raman comprende un pico (expresado en cm^{-1}) de "aproximadamente" un valor especificado aquí cuando el espectro Raman comprende un pico dentro de $\pm 5.0 \text{ cm}^{-1}$ del valor especificado. Además, también es bien conocido y entendido por los expertos en la técnica que el aparato empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales en polvo y otros parámetros involucrados en la obtención de un espectro Raman pueden causar cierta variabilidad en la apariencia, las intensidades y posiciones de los picos en el espectro.

40 Un espectro Raman que está "sustancialmente de acuerdo con el de la Figura 2, 6, 10, 14, 18 o 22 que se proporciona en este documento es un espectro Raman que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina como el compuesto que proporciona el espectro Raman de la Figura 2, 6, 10, 14, 18 o 22. Es decir, el espectro Raman puede ser idéntico al de la Figura 2, 6, 10, 14, 18 o 22, o más probablemente sea algo diferente. Tal espectro Raman puede no mostrar necesariamente cada uno de los picos de uno cualquiera de los espectros presentados en este documento, y/o puede mostrar un ligero cambio en la apariencia, intensidad o un desplazamiento en la posición de dichos picos como resultado de las diferencias en las condiciones involucradas en la obtención de los datos. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma, o una forma diferente, de una forma divulgada en el presente documento por comparación de sus espectros de Raman. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un espectro Raman de una muestra de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, con Figura 2 y, utilizando su experiencia y conocimiento en la técnica, puede determinar fácilmente si el espectro Raman de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el espectro Raman del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. Si el espectro Raman está sustancialmente de acuerdo con la Figura 6, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como la forma del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De 45 manera similar, si el espectro Raman está sustancialmente de acuerdo con la Figura 10, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal de ácido clorhídrico anhídrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si el espectro Raman está sustancialmente de acuerdo con la Figura 14, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal de ácido aspártico del compuesto de fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si el espectro Raman está sustancialmente 50 de acuerdo con la Figura 18, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal del ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí. De manera similar, si el espectro Raman está sustancialmente de acuerdo con la Figura 22, la forma de la muestra se puede identificar con facilidad y precisión como si tuviera la misma forma que la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) divulgado aquí.

55 Además, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) o (II) puede existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, mientras que los compuestos de Fórmula (I) y (II) se representan como que contienen una unidad estructural piridin-2-ona, el tautómero de 2-hidroxipiridina correspondiente también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

60 Las personas con experiencia en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de Fórmula (I) o (II), que pueden prepararse antes o después de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero pueden, en ciertos casos, ser administrados por vía oral o parenteral y posteriormente

metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto ser descritos como "profármacos".

Ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en Drugs of Today, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499 a 538 y en Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1. Además, los expertos en la técnica apreciarán que ciertas unidades estructurales, conocidas por los expertos en la técnica como "pro-unidades estructurales", por ejemplo como se describe por H Bundgaard en "Design of Prodrugs" se puede colocar en funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de la invención. Las "pro- unidades estructurales" preferidas para compuestos de la invención incluyen: derivados de éster, éster carbonato, hemiéster, éster fosfato, 10 nitro éster, éster sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo, fosfamida, glucósido, éter, acetal y cetal de los compuestos de Fórmula (I) o (II).

La administración de un compuesto de la invención como un profármaco puede permitir a la persona con experiencia hacer uno o más de los siguientes procedimientos: (a) modificar el inicio del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar o superar un efecto colateral u otra dificultad encontrada con el compuesto.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón individual), todos útiles en generación de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) y siguientes de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Definiciones

Los términos se utilizan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones tienen la intención de aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

40 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación, conmensurados con una relación razonable entre beneficio y riesgo.

45 Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

Composiciones farmacéuticas

50 La invención proporciona además una composición farmacéutica (también denominada como formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes (también denominados portadores y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son nocivos para el receptor de los mismos (es decir, el paciente).

55 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humidificantes, solventes, co-solventes, agentes de suspensión, emulsionantes, endulzantes, agentes

5 saborizantes, agentes para enmascarar el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, surfactantes y agentes reguladores. La persona con experiencia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que esté presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

10 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, hay un número de recursos que están disponibles para la persona con experiencia en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Press).

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un excipiente.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva de tal manera que se puedan administrar múltiples formas de dosificación unitaria en un momento dado para lograr la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se cita en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Adicionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por rutas oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa), o intradérmica. Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el (los) excipiente (s).

35 Cuando se adaptan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como tabletas o cápsulas, polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o chorros, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también puede incorporarse en una formulación de dulce, una oblea y/o cinta para lengua para administración como un medicamento de "disolución rápida".

40 Por ejemplo, para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y rellenando gelatina formada o vainas no gelatinosas. Se pueden agregar deslizantes y lubricantes tales como sílica coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

50 Además, cuando se deseé o sea necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

55 Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o aglomerando, agregando un lubricante y desintegrante, y presionando en las tabletas. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa y alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como

parafina, un acelerador de resorción, tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de una máquina de tabletas, lo que da como resultado en aglomerados formados de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a las matrices que forman la tableta mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. El compuesto o la sal de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se puede comprimir en tabletas directamente sin pasar por las etapas de granulación o granulado. Se puede proporcionar un recubrimiento protector opaco transparente que consiste en una capa de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de cera para pulir. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de dosis unitaria, de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto o la sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto o la sal de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta, endulzantes naturales, sacarina u otros endulzantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo material en partículas en polímeros, cera o similares.

En la presente invención, se prefieren tabletas y cápsulas para el suministro de la composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 10% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 20% en peso, o al menos 30% en peso, o al menos 40% en peso, o al menos 50% en peso, o al menos 60% en peso, o al menos 70% en peso, o al menos 80% en peso, o al menos 90% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 95% en peso, o al menos 96% en peso, o al menos 97% en peso, o al menos 98% en peso, o al menos 99% en peso, o al menos 99.5% en peso, o al menos 99.8% en peso, o al menos 99.9% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 10% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 20% en peso, o al menos 30% en peso, o al menos 40% en peso, o al menos 50% en peso, o al menos 60% en peso, o al menos 70% en peso, o al menos 80% en peso, o al menos 90% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 95% en peso, o al menos 96% en peso, o al menos 97% en peso, o al menos 98% en peso, o al menos 99% en peso, o al menos 99.5% en peso, o al menos 99.8% en peso, o al menos 99.9% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí. En otra realización, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida en donde al menos 95% en peso, o al menos 96% en peso, o al menos 97% en peso, o al menos 98% en peso, o al menos 99% en peso, o al menos 99.5% en peso, o al menos 99.8% en peso, o al menos 99.9% en peso de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida está presente como el hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) descrito aquí.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la condición especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la condición, retardar o eliminar la progresión de la condición, y prevenir o retrasar la reaparición de la enfermedad en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado

5 La presente invención proporciona un método de tratamiento en un mamífero, especialmente un humano, que padece del síndrome del intestino irritable (IBS) que incluye patrón con predominio de diarrea, con predominio de estreñimiento o alternancia de heces, hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno funcional no especificado del intestino, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos funcionales del esófago, trastornos funcionales gastroduodenales, dolor funcional anorrectal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer medular de tiroides, cáncer folicular de tiroides, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer papilar de tiroides, tumores cerebrales, cáncer de cavidad peritoneal, tumores sólidos, otros cánceres de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores renales, cáncer de mama, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de ovario, cáncer de células de transición, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer biliar y adenocarcinoma. o una combinación de los mismos. Tal tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, particularmente un humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho mamífero, particularmente un humano.

10

15

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscado, por ejemplo, por un investigador o clínico.

25 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido tal cantidad, da como resultado en un mejor tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto colateral, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula (I), así como sus sales, pueden administrarse como el producto químico crudo. Adicionalmente, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica. Si bien es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueda administrar como producto químico crudo, típicamente se presenta como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

30

35

40 La cantidad terapéuticamente efectiva precisa de un compuesto o sal del mismo de la invención dependerá de un número de factores, entre los que se incluyen, pero no se limitan a, la edad y el peso del sujeto (paciente) que se está tratando, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica y la ruta de administración, y en última instancia, será a discreción del médico o veterinario a cargo. Típicamente, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará para el tratamiento en el rango de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día y más usualmente en el rango de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede administrar en una dosis individual por día o en un número (tal como, dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día, de tal manera que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) per se. Las dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones referidas aquí para el tratamiento. En general, un experto en medicina o la técnica de la farmacia pueden llegar fácilmente a la determinación de la dosificación apropiada.

45

50 Los compuestos de la invención se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos. Tales combinaciones pueden presentarse individualmente (en donde cada agente activo está en una composición separada) o los agentes activos se presentan en una composición combinada.

55 Los presentes compuestos pueden combinarse con o coadministrarse con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden mejorar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro método de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y la terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidado de soporte (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico.

60

En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico. En aún otra realización, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de RET de esta divulgación no son activos por sí mismos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede o no ser activa como una terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

Por el término "coadministración" y los derivados del mismo, como se usa en el presente documento, se refiere bien sea a la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de RET, como se describe en el presente documento, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, particularmente aquellos conocidos por ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento de radiación. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad de tiempo cercana entre sí. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible de ser tratado puede coadministrarse en el tratamiento de cánceres específicos en la presente invención. Se pueden encontrar Ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. DeVita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con experiencia normal en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos tales como diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; Inhibidores de la ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de la tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra una neoplasia susceptible de ser tratada puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimutágenos, análogos de nucleósidos, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de la ruta de transducción de señales, que incluyen inhibidores del crecimiento celular o de la función del factor de crecimiento celular, inhibidores de la angiogénesis y serina/treonina u otros inhibidores de la quinasa; inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina; Terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que se convierten en trifosfatos de desoxinucleótidos y se incorporan en el ADN de replicación en lugar de citosina. Las metiltransferasas de ADN se unen covalentemente a las bases modificadas, lo que da como resultado una enzima inactiva y reduce la metilación del ADN. Los ejemplos de análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina que se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Las HDAC modifican la cromatina a través de la desacetilación de las histonas. Además, tienen una variedad de sustratos que incluyen numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Otros inhibidores de HDAC están en desarrollo.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en este documento, este cambio es la proliferación o diferenciación celular o la supervivencia. Los inhibidores de la ruta de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de las tirosina quinasas receptoras, las tirosina quinasas no receptoras, los bloqueadores del dominio SH2/SH3, las serinas/treonina quinasas, la fosfatidil inositol-3-OH quinasas, la señalización de mioinositol, y oncogenes Ras. Los inhibidores de la ruta de transducción de señales pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y métodos descritos anteriormente.

Los inhibidores de la angiogénesis de la quinasa receptora también pueden ser útiles en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se discutieron anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos son receptores tirosina quinasas). Se pueden usar otros inhibidores en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (el receptor tirosina quinasa), pero se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina (alfa₁, beta₃) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Varios inhibidores de los receptores del factor de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores del receptor del factor de crecimiento puede emplearse en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y métodos/usos descritos en el presente documento. Trastuzumab (Herceptin®) es 5 un ejemplo de un inhibidor de anticuerpos anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor de anticuerpos anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es el cetuximab (Erbitux™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Ejemplos de inhibidores de moléculas 10 pequeñas de los receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). El mesilato de imatinib (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes anti-microtúbulos o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides vinca.

15 Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerígenos específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, al unirse con esta proteína. El desmontaje de la proteína parece entonces ser inhibido, deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su docetaxel analógico.

20 Paclitaxel, 5β, 20-epoxi-1,2α, 4,7β, 10β, 13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R, 3S)-N -benzoyl-3-fenilisoserina; es un producto diterpено natural aislado del árbol de tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente como una solución inyectable de TAXOL®. Es un miembro de la familia de los terpenos taxanos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93: 2325 (1971), quien 25 caracterizó su estructura por métodos químicos y métodos cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad se relaciona con la capacidad de paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo así el crecimiento de las células cancerosas. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerígena de algunos derivados de paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

30 Paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797, 1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastiere et. Al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de 35 la enfermedad renal poliquística (Woo et al., Nature, 368: 750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionado con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

40 Docetaxel, N-tert-butil éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible comercialmente como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído de la aguja del árbol de tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

45 Los alcaloides vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de bígaro. Los alcaloides vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular al unirse específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en metafase y luego se produce la muerte celular. Ejemplos de alcaloides vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

50 La vinblastina, sulfato de vincleukoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento del cáncer testicular y diversos linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto colateral limitante de la dosis de vinblastina.

55 Vincristina, vincleukoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® como solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para los linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son el efecto colateral más común de la vincristina y, en menor medida, se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

5 Vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincaleukoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodiato (1: 2) (sal)], disponible comercialmente como solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como el cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama avanzado y próstata refractaria a hormonas. La mielosupresión es el efecto colateral limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

10 Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerosos no específicos de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan disolución en agua y forman entrecruzamientos intra y entre cadenas con el ADN que causa efectos biológicos adversos en el tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

15 El cisplatino, cis-diamminodicitroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como solución inyectable. El cisplatino está principalmente indicado en el tratamiento del cáncer testicular metastásico y de ovario y el cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos colaterales limitantes de la dosis de cisplatino son la nefrotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

20 El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato (2)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como solución inyectable. El carboplatino está principalmente indicado en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino.

25 Los agentes alquilantes son agentes específicos anticáncer sin fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, al ADN a través de unidades estructurales nucleófilas de la molécula de ADN, tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación altera la función del ácido nucleico que conduce a la muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

30 La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o tabletas como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, las náuseas, los vómitos y la leucopenia son los efectos colaterales más comunes que limitan la ciclofosfamida.

35 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o tabletas como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto colateral limitante de la dosis más común de melfalán.

40 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible comercialmente como tabletas LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tal como el linfosarcoma, el linfoma folicular gigante y la enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto colateral limitante de la dosis más común del clorambucilo.

45 El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible comercialmente como tabletas de MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto colateral limitante de la dosis más común del busulfán.

50 Carmustina, 1,3- [bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto colateral limitante de la dosis más común de la carmustina.

55 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos colaterales más comunes que limitan la dosis de dacarbazina.

Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o se intercalan con el ADN. Típicamente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o ruptura de la cadena, que interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos que conducen a la muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorrubicina; y las bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomiosarcoma. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos colaterales más comunes que limitan la dosis de dactinomicina.

5 La daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixofexananosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacendiona está disponible comercialmente como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto colateral limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

10 La doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil,7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacendiona está disponible comercialmente como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto colateral limitante de la dosis más común de la doxorrubicina.

15 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos colaterales más limitantes de la dosis de bleomicina.

20 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

25 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN que causa roturas de la cadena de ADN. Las roturas de la cadena se acumulan y sigue la muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

30 El etopósido, 4'-demetyl-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilen- β -D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. Etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de los cánceres de pulmón de células testiculares y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto colateral más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

35 El tenipósido, 4'-demetyl-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden- β -D-glucopiranósido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. Tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto colateral limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto la leucopenia y trombocitopenia.

40 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular al inhibir la síntesis de ADN o al inhibir la síntesis de bases de purina o pirimidina y, por lo tanto, limitar la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no procede y sigue la muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

45 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidindiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. El resultado típico es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos colaterales limitantes de la dosis de 5-fluorouracilo. Otros análogos de la fluoropirimidina incluyen la 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

50 La citarabina, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir el alargamiento de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

55 La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos colaterales esperados de la mercaptopurina en dosis altas. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento

de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia, es el efecto colateral limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, los efectos colaterales gastrointestinales ocurren y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

5 La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S y bloqueando la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y solo en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluida la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia, es el efecto colateral limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

10 El metotrexato, ácido N-[4][(2,4-diamino-6-pteridinil) metil] metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase S al inhibir la síntesis, reparación y/o replicación del ADN a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único 15 o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Los efectos colaterales esperados de la administración de metotrexato son la mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis.

20 Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina que se describen a continuación.

25 HCl de Irinotecan, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carboniloxi]-1H-pirano [3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona está disponible comercialmente como solución inyectable CAMPTOSAR®.

30 El irinotecan es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables de doble cadena causadas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irintecán o complejo ternario de SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecan está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o recto. Los efectos colaterales limitantes de la dosis de HCl de irinotecan son la mielosupresión, incluida la neutropenia, y los efectos GI, incluida la diarrea.

35 HCl de topotecan, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano [3',4,6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecan es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN y previene la religación de roturas de cadena individual causada por la Topoisomerasa I en respuesta a la cepa torsional de la molécula de ADN. El topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del ovario y el cáncer de pulmón de células pequeñas. El efecto colateral limitante de la dosis de HCl de topotecan es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

Parte experimental

40 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía al experto en la materia para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, los reactivos están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los procedimientos en la literatura. Los símbolos y convenciones utilizados en las descripciones de procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

En los Ejemplos:

50 Los desplazamientos químicos se expresan en unidades en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), dd (doblete doble), dt (triplete doble), dq (cuarteto doble), m (multiplete), br (amplio).

La cromatografía de columna instantánea se realizó sobre sílica gel.

El programa de nombres utilizado fue el ChemBioDraw® Ultra 12.0.

Abreviaturas

18-crown-6 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano

	CDCl ₃	cloroformo-d
	CD ₃ OD	metanol-d ₄
	Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
	d	día (s)
5	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EA	Acetato de etilo
	ES-LCMS electrospray	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	Et ₃ N	trietilamina
10	EtOH	etanol
	g	gramo (s)
	h	hora (s)
	H ₂	gas hidrógeno
	HCl	Ácido clorhídrico
15	H ₂ O	Agua
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento.
	H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KOAc	Acetato de potasio
20	KOH	Hidróxido de potasio
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiOH • H ₂ O	Hidrato de hidróxido de litio
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
25	mg	miligramo (s)
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minuto(s)
	ml	mililitro (s)
	mmol	milimol(es)
30	N ₂	Gas nitrógeno
	NaCN	Cianuro de sodio
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
35	NBS	N-bromosuccinimida
	NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
	RMN	Resonancia magnética nuclear

Pd/C paladio sobre carbono

PdCl₂(dppf) 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropalladio (II)

PE Éter de petróleo

PMB p-metoxibencilo

5 ta temperatura ambiente

SOCl₂ cloruro de tionilo

TBME tert-butil metil éter

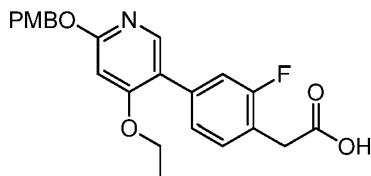
TFA Ácido trifluoroacético

TLC Cromatografía de capa fina

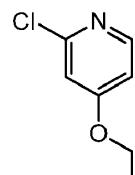
10 T₃P® anhídrido propilfosfónico

Preparación de Intermedios

Intermedio 1: ácido 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético



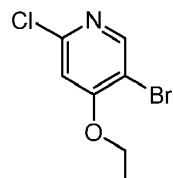
Etapa 1: 2-Cloro-4-etoxipiridina



15

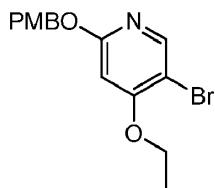
A una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina (170 g, 1070 mmol) en THF (2 l) se añadió etanolato de sodio (109.45 g, 1610 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. El análisis de LCMS y TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y la mayor parte del solvente del filtrado se eliminó a presión reducida. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA, la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró. Se prepararon otros seis lotes siguiendo el mismo procedimiento para dar 2-cloro-4-etoxipiridina (1100 g, 7.01 mol, 92.4%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 3H); ES-LCMS m/z: 158.1 (M+H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-etoxipiridina



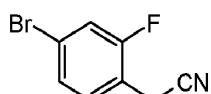
25 Se añadió 2-cloro-4-etoxipiridina (100 g, 634,5 mmol) a H₂SO₄ (500 ml) lentamente. A continuación, se añadió NBS (124.2 g, 698.0 mmol) a la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. El análisis por TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.5) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2000 ml), se extrajo con EA y luego se concentró. Otros diez lotes fueron preparados siguiendo el mismo procedimiento. El producto crudo combinado se purificó por cromatografía de columna instantánea para dar 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (670 g, 2.84 mol, 40.0%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.31 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.32-4.10 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 3H); ES-LCMS m/z: 236.0, 238.0 (M, M+2H).

30 Etapa 3: 5-Bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



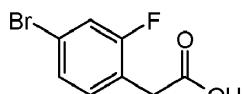
A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (75 g, 317.1 mmol) en tolueno (500 ml) se añadió (4-metoxifenil)metanol (52.6 g, 380.6 mmol), KOH (35.6 g, 634.3 mmol) y 18-crown-6 (8.4 g, 31.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla se extrajo con TBME, se lavó con salmuera y se concentró. Otros ocho lotes fueron preparados siguiendo el mismo procedimiento. El producto crudo combinado se purificó por cromatografía de columna instantánea (PE/EA = 10:1, R_f = 0.5) para dar 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (650 g, 1.99 mol), 70.0%): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.43 (q, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 338.3 (M+2H).

10 Etapa 4: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo



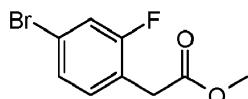
15 A una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (500 g, 1.87 mol) en EtOH (2.2 L) agitada bajo N_2 a 20 °C se añadió NaCN (93 g, 1.90 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 h. Luego, la solución se concentró y se distribuyó entre DCM (2000 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (1800 ml). Se preparó otro lote siguiendo el mismo procedimiento. Luego se combinaron los dos lotes. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil) acetonitrilo (794 g, 99%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 3H), 3.72 (s, 2H).

Etapa 5: ácido 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acético



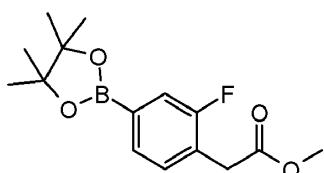
20 25 A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (397 g, 1.82 mol) en MeOH (500 ml) agitada bajo N_2 a 20 °C se le añadió una solución de NaOH (2.22 l, 2.5 M, 5.56 mol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. Luego la solución se concentró y neutralizó con HCl conc. HCl a pH = 5 con agitación. A continuación, la solución se extrajo con EA (1.5 l x 2). Otros dos lotes fueron preparados siguiendo el mismo procedimiento. Luego se combinaron los tres lotes. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil) acético puro (1200 g, 92%): TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.2); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (br. s., 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H).

Etapa 6: 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo



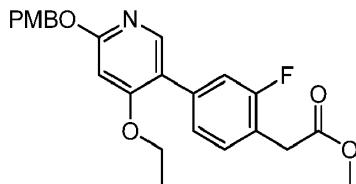
30 A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (260 g, 1.13 mol) en MeOH (2 l) se añadió H_2SO_4 (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó hasta reflujo durante la noche. Luego, el solvente se concentró y el residuo se distribuyó entre EA y una solución saturada de NaHCO_3 . El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se preparó otro lote siguiendo el mismo procedimiento. Luego los dos lotes se combinaron para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo. (520 g, 94%). TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.7). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).

35 Etapa 7: 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo



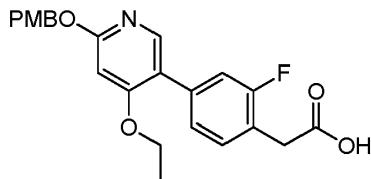
A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil) acetato de metilo (260 g, 1.05 mol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (320 g, 1.26 mol) en 1,4-dioxano (2 l) se añadió KOAc (206 g, 2.10 mol) y PdCl₂(dppf) (23 g, 0.03 mol) a temperatura ambiente. La solución se calentó hasta reflujo durante 4 h bajo N₂. Luego, la solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo. Se preparó otro lote siguiendo el mismo procedimiento. Luego, los dos lotes se combinaron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea (PE/EA = 30:1 a 10:1). Todas las fracciones encontradas que contenían el producto por TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0.5) se combinaron y se concentraron para producir 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (560 g, 90%) como un aceite de color amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.27 (s, 3H); ES-LCMS m/z 295.2 (M+H).

5 Etapa 8: 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetato de metilo



A una solución de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (175 g, 519 mmol) en 1,4-dioxano (1200 ml) y H₂O (300 ml) se añadió 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) acetato de metilo (167 g, 569 mmol), PdCl₂(dppf) (25 g, 5.19 mmol) y Cs₂CO₃ (337 g, 1038 mmol) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. El análisis por TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se extrajo con EA/H₂O (2 l) para dar la capa de aceite, que se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Otros dos lotes fueron preparados siguiendo el mismo procedimiento. El producto crudo combinado se purificó por cromatografía de columna instantánea (PE/EA = 5:1, R_f = 0.3) para dar 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi) piridina (630 g, 1.48 mol, 90.0%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 426.1 (M+H).

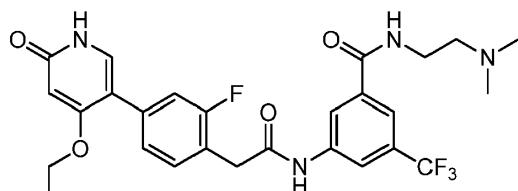
10 Etapa 9: ácido 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético



15 A una solución de 2-(4-(4-ethoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetato de metilo (210 g, 519 mmol) en THF (500 ml) se añadió LiOH • H₂O (52 g, 1230 mmol) en H₂O (700 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. El análisis por TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0.3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y se ajustó con HCl (1 N) a pH = 7. Se prepararon otros dos lotes siguiendo el mismo procedimiento. Luego se filtró el producto crudo combinado, se lavó el sólido con agua y se secó para dar el ácido 2-(4-(4-ethoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (550 g, 1.34 mol, 93.0%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.94 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.24 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 412.1 (M+H).

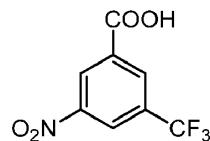
20 Preparación de compuestos de la invención

Ejemplo 1: N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



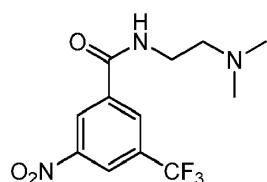
25

Etapa 1: ácido 3-Nitro-5-(trifluorometil)benzoico



5 A una mezcla de ácido 3-(trifluorometil)benzoico (5 g, 26.3 mmol) en H_2SO_4 (50 ml, 938 mmol) se le añadió ácido nítrico (3.53 ml, 79 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y se calentó hasta 90°C durante 1 h. Luego se añadió la mezcla a agua con hielo gota a gota. La mezcla se filtró para dar un sólido blanco de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (5.2 g, 21.01 mmol, 80.0%): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

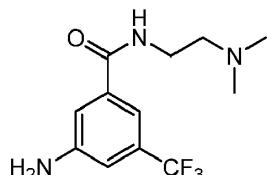
Etapa 2: N-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida



10 Una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil) benzoico (3.3 g, 14.04 mmol) en $SOCl_2$ (50 ml, 685 mmol) y DMF (0.5 ml, 6.46 mmol) se agitó a 75°C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró y el cloruro de ácido se disolvió en DCM (50 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y luego se añadió Et_3N (2.348 ml, 16.84 mmol) seguido de N^1,N^1 -dimetiletano-1,2-diamina (0.740 ml, 15.44 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego la mezcla se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea ($DCM/MeOH = 15: 1$). Todas las fracciones que contenían producto por TLC ($DCM/MeOH = 15: 1$, $R_f = 0.3$) se combinaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (5 g, 8.19 mmol, 58.4%): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 3.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.99 (s, 6H); ES-LCMS m/z 306.1(M+H).

15

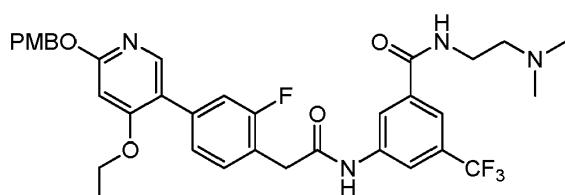
Etapa 3: dihidrocloruro de 3-Amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida



20 20 A una mezcla de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-nitro-5-(trifluorometil) benzamida (5 g, 8.19 mmol) en $MeOH$ (100 ml) se añadió Pd/C (500 mg, 10%). La mezcla se agitó a 10°C durante 16 h bajo una atmósfera de H_2 . Luego la mezcla se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC preparativa (Columna: ASB C18 150 * 25 mm; Fase móvil A: $H_2O + 0.1\% HCl$; Fase móvil B: $MeCN$; Tasa de flujo: 25 ml/min; Descripción del perfil del gradiente: 5-35 (B%) para producir un sólido blanquecino de dihidrocloruro de 3-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil) benzamida (878.01 mg, 2.52 mmol, 30.8%): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H); ES-LCMS m/z 276.1 (M+H).

25

Etapa 4: N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirimidin-5-il)ureido)-5-(trifluorometil)benzamida

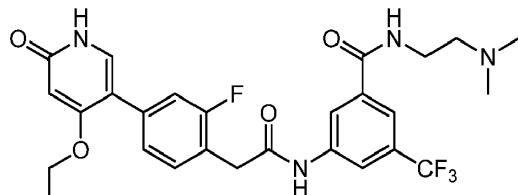


30 30 A una mezcla de ácido 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0.243 mmol) en piridina (3 ml) se agregaron 3-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(trifluorometil)benzamida (66.9 mg, 0.243 mmol) y T_3P° (0.8 mL, 0.243 mmol, 50% en EA). La mezcla se agitó a 10°C durante 16 h. La mezcla se concentró. El material crudo se purificó por TLC preparativa ($DCM/MeOH = 10: 1$, $R_f = 0.3$) para producir un sólido amarillo de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (80 mg, 0.096 mmol, 39.4%): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (d, $J =$

35

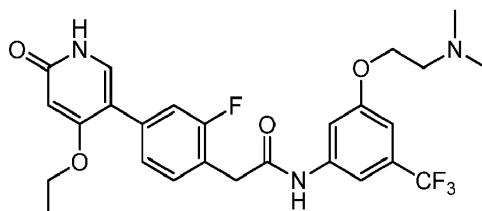
8.8 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 669.1 (M+H).

Etapa 5: N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida

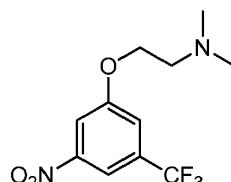


A una mezcla de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (80 mg, 0.120 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (2 ml, 26.0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Luego la reacción se concentró y se basificó con NH₄OH. El material crudo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX281; Columna: Gemini 150 * 25mm * 5um; Fase móvil A: H₂O (solución de amoníaco al 0.05%); Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 25-55 (B%); Tasa de flujo: 25 ml/min; Tiempo de ejecución: 10 min) para producir un sólido blanco de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (27.71 mg, 0.050 mmol, 41.8%); TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.2) ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 549.2 (M+H).

Reference Ejemplo 2: N-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

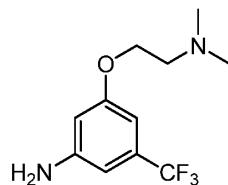


Etapa 1: N,N-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina



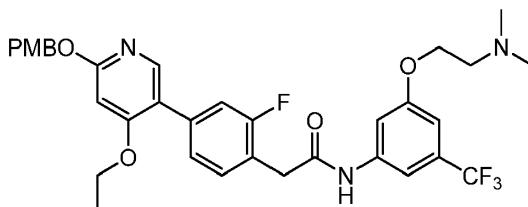
A una suspensión de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (2 g, 9.56 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 2-(dimetilamino)etanol (2.56 g, 28.7 mmol) y K₂CO₃ (2.64 g, 19.13 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta t. Luego, la solución se concentró y se distribuyó entre EA (10 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (PE/EA = 1: 1). Todas las fracciones que contenían el producto por TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0.5) se combinaron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro de N,N-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (1.8 g, 5.18 mmol, 54.1%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H); ES-LCMS m/z 279.0 (M+H).

30 Etapa 2: 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina



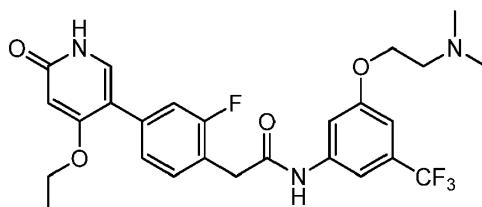
5 A una suspensión de N,N-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil) fenoxi)etanamina (1,8 g, 6,47 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd/C (0.344 g, 10%). La mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de H₂ a 15 Psi a 26 °C durante 3 h. Luego la solución se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (PE/EA = 1:1). Todas las fracciones que contenían el producto por TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,4) se combinaron y se concentraron para dar un sólido amarillo claro de 3-(2-(dimetilamino) etoxi)-5-(trifluorometil)anilina (1 g, 3,54 mmol, 54.7%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6.53 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 6H); ES-LCMS m/z 249.1 (M+H).

10 Etapa 3: N-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



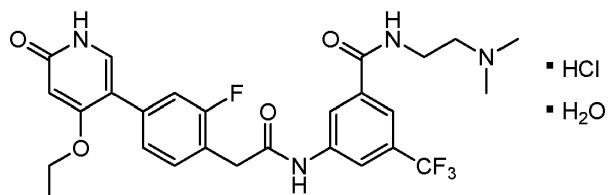
15 A una solución de ácido 2-(4-(4-ethoxy-6-((4-methoxybenzyl)oxi) piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (400 mg, 0.972 mmol) y 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil) anilina (241 mg, 0.972 mmol) en piridina (8 ml) se añadió T₃P® (4 ml, 0.972 mmol) a 27 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 27°C durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. Luego la mezcla se puso en hielo (1 g). La mezcla se concentró hasta un residuo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 10: 1, R_f = 0,6) dio un sólido amarillo claro de N-(3-(2-(dimetilamino) etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-ethoxi-6-((4-metoxibencil)oxi) piridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamida (300 mg, 0.421 mmol, 43.3%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.43-4.36 (m, 2H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.82-3.77 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 642.2 (M+H).

20 Etapa 4: N-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-ethoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



25 A una suspensión de N-(3-(2-(dimetilamino) etoxi)-5-(trifluorometil) fenil)-2-(4-(4-ethoxi-6-((4-metoxibencil)oxi) piridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamida (300 mg, 0.468 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (49.8 mg, 10%). La mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de H₂ a 25°C durante 3 h. Luego, la reacción se filtró y se concentró a un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: Gilson GX281/Columna: Gemini 150 * 25 mm * 5um/Fase móvil A: H₂O (solución de amoníaco al 0.05%)/Fase móvil B: MeCN/Gradiente : 40-70 (B%)/Tasa de flujo: 25 ml/min/Tiempo de ejecución: 10 min) para producir un sólido blanco de N-(3-(2-(dimetilamino) etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-ethoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (54.34 mg, 0.104 mmol, 22.2%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.21-4.04 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 522.2 (M+H).

30 Ejemplo 3: clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 1



35 Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida (350 mg) en 8.4 ml de acetona: agua (9:1, v/v) se agitó durante 15 minutos a 23°C. Se añadió HCl (solución 5 M en agua, 1.0 equivalente) y la muestra se calentó hasta 40 °C. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40°C y 5°C durante 24 h y luego se agitó a 20°C durante 0,5 h. Los sólidos se aislaron

por filtración al vacío y se secaron en un horno de vacío a 40°C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

Procedimiento alternativo

5 Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-El clorhidrato de (trifluorometil) benzamida, anhidrato (500 mg) en agua (12 ml) se sometió a un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 2 días. La muestra se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

10 El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de este material (hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I)) se muestra en la Figura 1 y se presenta un resumen de los ángulos de difracción y los espaciados d en Tabla I a continuación. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0.02° 2θ.

Tabla I

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
5.9586	14.8328
6.0888	14.51589
9.013	9.81187
9.2437	9.56744
11.7804	7.51235
11.8888	7.44413
12.1494	7.28502
13.3294	6.64266
13.4351	6.59061
13.5841	6.51868
13.9743	6.33752
14.84	5.96474
14.9038	5.94426
15.337	5.77733
20.4737	4.33798
22.2237	3.99688
22.2822	3.98652
24.4687	3.63501
24.6344	3.61095

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
24.9574	3.56494
25.0988	3.54517
25.177	3.53434

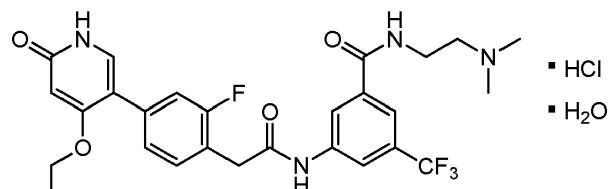
El espectro Raman del compuesto del título se registró en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con la excitación de un láser Nd: YVO4 (λ = 1064 nm). El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 2 con picos principales observados en 455.6, 581.0, 697.7, 773.5, 809.3, 951.5, 999.3, 1029.7, 1109.3, 1172.1, 1247.8, 1282.4, 1334.7, 1361.6, 1461.3, 1531.6, 1626.3, 1677.7, 2902.7, 2951.6 y 3032.8 cm⁻¹.

5 El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de Barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo 40 ml/min de purga de N₂ y se muestra en la Figura 3. Los experimentos se realizaron utilizando una tasa de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio prensada. El termograma DSC del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) mostró una primera endoterapia con una temperatura de inicio de aproximadamente 32 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 74 °C y una entalpía de 44.07 J/g, seguida por una segunda endoterapia con una temperatura de inicio de aproximadamente 158 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 173 °C y una entalpía de 55.24 J/g. Un experto en la materia reconocería que la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterapia pueden variar según las condiciones experimentales.

10 10 El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 4. Los experimentos se realizaron con un flujo de N₂ de 40 ml/min y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA del hidrato 1 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) exhibió dos etapas de eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tiene lugar en el rango de temperatura de 30 °C a 100 °C con una pérdida de peso de 1.52%. El segundo evento de pérdida de peso tiene lugar en el rango de temperatura de 100 °C a 200 °C con una pérdida de peso de 2.57%.

15 15 Ejemplo 4: clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 2

20 20



25 25 Una suspensión de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, hidrato 1 (39.1 mg) en 1 ml de acetona: agua (9:1, v/v) se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 3 días. El filtrado se evapora luego a temperatura ambiente durante siete días para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

30 30 El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de este material (hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I)) se muestra en la Figura 5 y se presenta un resumen de los ángulos de difracción y los espaciados d en Tabla II a continuación. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0.02° 2θ.

Tabla II

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
6.0237	14.67257
8.9915	9.83523

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
12.0697	7.33295
13.4151	6.60039
13.518	6.55036
14.7032	6.01993
14.7622	6.00096
14.8596	5.96186
15.2698	5.80263
20.2834	4.37464
20.3721	4.35939
22.1624	4.01112
22.2749	3.9878
22.3759	3.97991
24.7082	3.60033
24.7704	3.60035

El espectro Raman del compuesto del título se registró en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con la excitación de un láser Nd: YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 6 con picos principales observados en 455.3, 588.2, 699.4, 734.2, 775.3, 806.8, 884.7, 948.6, 1000.0, 1033.3, 1112.3, 1180.6, 1247.3, 1269.2, 1282.5, 1331.8, 1365.7, 1424.7, 1466.3, 1530.0, 1549.9, 1569.7, 1627.3, 1683.8, 2901.8, 2946.4 y 3044.2 cm⁻¹.

5

El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestrador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo 40 mL/min de purga de N₂ y se muestra en la Figura 7. Los experimentos se realizaron utilizando una tasa de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio prensada. El termograma DSC del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) mostró una primera endoterapia con una temperatura de inicio de aproximadamente 66 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 82 °C y una entalpía de 26.177 J/g, seguida de por una segunda endoterapia con una temperatura de inicio de aproximadamente 166 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 181 °C y una entalpía de 65,71 J/g. Un experto en la materia reconocería que la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía de la endoterapia pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales.

10

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 8. Los experimentos se realizaron con 40 mL/min de flujo de N₂ y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) exhibió dos etapas de eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tiene lugar en el rango de temperatura de 30 °C a 100 °C con una pérdida de peso de 2.43%. El segundo evento de pérdida de peso tiene lugar en el rango de temperatura de 100 °C a 220 °C con una pérdida de peso de 3.29%.

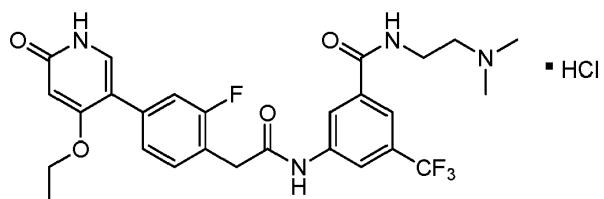
15

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 8. Los experimentos se realizaron con 40 mL/min de flujo de N₂ y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA del hidrato 2 de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de Fórmula (I) exhibió dos etapas de eventos de pérdida de peso observados antes de la descomposición térmica final. El primer evento de pérdida de peso tiene lugar en el rango de 30 °C a 100 °C con una pérdida de peso de 2.43%. El segundo evento de pérdida de peso tiene lugar en el rango de 100 °C a 220 °C con una pérdida de peso de 3.29%.

20

Ejemplo 5: clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, anhidrato

25



Una suspensión de clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil) benzamida, hidrato 1 (500 mg) en 12.5 ml de EtOH se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 1 día. La muestra se recogió por filtración y se secó al aire durante un mínimo de 1 h para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

5

10

El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de este material (la sal de ácido clorhídrico anhidra del compuesto de Fórmula (I)) se muestra en la Figura 9 y en la Tabla III se presenta un resumen de los ángulos de difracción y los espaciados d a continuación. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0.02° 2θ.

Tabla III

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
8.2804	10.67826
8.3585	10.57856
10.6756	8.28718
11.2515	7.86431
15.529	5.70635
16.0376	5.52652
19.9806	4.44392
20.3778	4.35818
20.7946	4.27176
22.6327	3.92883
23.2278	3.82633
23.3175	3.81497
23.6252	3.76597
24.5698	3.62028
24.6174	3.62238
24.902	3.57274
25.2799	3.52018
25.8512	3.44367

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
26.8957	3.31225
27.2572	3.26914
27.3858	3.25408
28.0514	3.17837
28.1463	3.16786
28.2384	3.16559

El espectro Raman del compuesto del título se registró en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con la excitación de un láser Nd: YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 10, con picos principales observados en 418.4, 453.5, 575.3, 635.8, 699.3, 771.0, 782.0, 805.0, 863.9, 893.8, 940.5, 974.2, 997.9, 1058.1, 1115.2, 1190.2, 1245.9, 1272.8, 1299.2, 1328.5, 1355.7, 1406.8, 1433.1, 1462.1, 1489.0, 1511.0, 1546.3, 1562.1, 1614.1, 1625.9, 1666.7, 1695.0, 2921.9, 2950.2, 2986.2, 3036.1, 3075.0 y 3095.0 cm⁻¹.

5 El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado

10 bajo 40 ml/min de purga de N₂ y se muestra en la Figura 11. Los experimentos se realizaron utilizando una tasa de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio prensada. El termograma de DSC de la sal de ácido clorhídrico anhídrido del compuesto de Fórmula (I) mostró una endotermia aguda con una temperatura de inicio de 256.44 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 258.48 °C y una entalpía de 128.0 J/g. Un experto en la materia reconocería que la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía de la endotermia pueden variar según las condiciones experimentales.

15 El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 12. Los experimentos se realizaron con 40 mL/min de flujo de N₂ y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA de la sal de ácido clorhídrico anhídrido del compuesto de Fórmula (I) exhibió una pérdida de peso insignificante en el rango de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de inicio de descomposición térmica de 267.33 °C.

20 Ejemplo 6: aspartato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



25 Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5-(trifluorometil) benzamida (353.1 mg) en 8.4 ml de acetona se agitó durante 15 minutos a 23 °C. Se añadió ácido L-aspártico (99% de pureza, 85.1 mg, polvo, 1.0 equivalente) y la muestra se calentó hasta 40 °C y luego se sembró con aspartato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5-(trifluorometil) benzamida. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40°C y 5°C durante 6 h y luego se agitó a 20°C durante 0,5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno de vacío a 40°C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El análisis de ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) indicó una estequiometría de base libre:ácido 1:1.

30 35 Preparación de semillas

Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5-(trifluorometil) benzamida (25 mg) en 0.6 ml de acetona se agitó durante 30 minutos a 23°C. Se añadió ácido L-aspártico (6,1 mg) y la muestra se calentó hasta 40 °C. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura

entre 40°C y 5°C durante 48 h, luego se agitó a 20°C durante 24 h, y luego a 4°C durante 24 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de este material (la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I)) se muestra en la Figura 13, y en la Tabla IV a continuación se presenta un resumen de los ángulos de difracción y los espaciados d. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0.02° 2θ.

Tabla IV

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
6.7436	13.10777
6.9602	12.70047
7.6442	11.5654
11.7912	7.50553
13.9213	6.36149
14.7678	5.99377
15.5507	5.69372
15.6273	5.66596
15.7559	5.62001
16.241	5.45324
17.7233	5.00036
18.4499	4.80504
18.7127	4.73814
19.0754	4.64886
19.1568	4.62929
19.2284	4.62368
20.0643	4.42191
20.6095	4.30614
20.9589	4.23513
21.0645	4.21415
21.1555	4.20665
21.704	4.09141

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
22.0986	4.01922
22.8012	3.89694
23.0234	3.85984
23.1372	3.84111
23.2967	3.81516
23.694	3.75209
23.7674	3.74996
24.9715	3.56296
25.0549	3.55129
25.4173	3.50146
25.5014	3.49011
25.6884	3.46513
25.7417	3.45806
26.1759	3.40168
27.399	3.25254
28.2166	3.16013
31.1595	2.86805
35.8675	2.50164
35.9564	2.50187

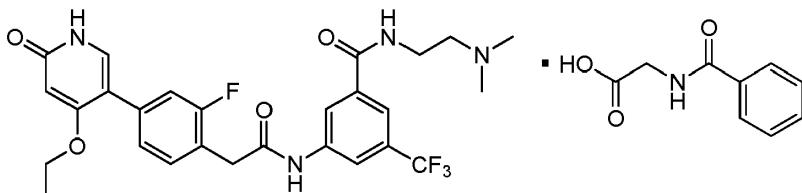
5 El espectro Raman del compuesto del título se registró en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con la excitación de un láser Nd: YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 14, con picos principales observados en 452.2, 573.8, 690.5, 770.0, 806.8, 999.6, 1036.5, 1106.3, 1162.4, 1236.9, 1274.1, 1332.1, 1363.6, 1470.7, 1487.5, 1429.5, 1627.1, 1704.6, 2917.9 y 3072.7 cm⁻¹.

10 El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo 40 mL/min de purga de N₂ y se muestra en la Figura 15. Los experimentos se realizaron utilizando una tasa de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio prensada. El termograma de DSC de la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I) exhibió una endotermita aguda con una temperatura de inicio de 220.62 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 223.04 °C y una entalpía de 75.76 J/g. Un experto en la materia reconocería que la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía de la endotermita pueden variar según las condiciones experimentales.

15 El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 16. Los experimentos se realizaron con 40 mL/min

de flujo de N_2 y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA de la sal de ácido aspártico del compuesto de Fórmula (I) mostró una pérdida de peso despreciable en el rango de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de inicio de descomposición térmica de 240.39 °C.

5 Ejemplo 7: hipurato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



10 Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5 - (trifluorometil) benzamida (350 mg) en 8.4 ml de acetona se agitó durante 15 minutos a 23°C. Se añadió ácido hipúrico (98% de pureza, 117.3 mg, polvo, 1.0 equivalente) y la muestra se calentó a 40 °C y luego se sembró con hipurato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5- (trifluorometil)benzamida. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40°C y 5°C durante 6 h y luego se agitó a 20°C durante 0.5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno de vacío a 40°C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. El análisis de 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) indicó una estequiometría de ácido:base libre 1: 1.

15 Preparación de semillas

20 Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5 - (trifluorometil) benzamida (25 mg) en 0.6 ml de acetona se agitó durante 30 minutos a 23°C. Se añadió ácido hipúrico (8.4 mg) y la muestra se calentó hasta 40°C. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40°C y 5°C durante 48 h, luego se agitó a 20°C durante 24 h, y luego a 4°C durante 24 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

25 El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de este material (la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I)) se muestra en la Figura 17 y se presenta un resumen de los ángulos de difracción y los espaciados d en la Tabla V a continuación. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro en obleas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación Cu K α , tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0.02° 2 θ .

Tabla V

Ángulo de difracción [°2 θ]	espaciamiento d [Å]
6.1274	14.42462
9.2336	9.57788
10.068	8.78592
12.0304	7.35682
12.336	7.17522
12.625	7.01165
13.7792	6.42678
14.0043	6.32399
17.2054	5.15396
17.337	5.11513

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
18.0894	4.90404
18.3887	4.82487
18.9044	4.6944
19.022	4.66563
19.1238	4.64104
19.5997	4.52941
20.619	4.30774
21.1226	4.20269
21.2004	4.19785
21.5393	4.12231
21.7178	4.08883
22.4194	3.96243
22.8549	3.88791
23.4931	3.78371
23.6345	3.7614
24.9064	3.57212
27.2014	3.27573
27.3599	3.2571
27.4394	3.25592
27.6333	3.2255
27.96	3.18854

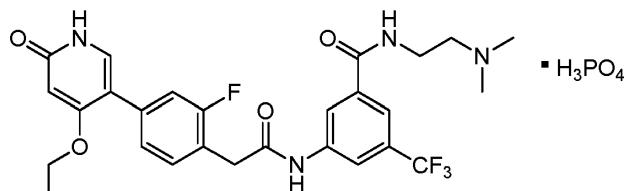
El espectro Raman del compuesto del título se registró en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con la excitación de un láser Nd: YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 18, con picos principales observados en 556.6, 618.1, 694.0, 771.4, 809.0, 916.5, 997.2, 1041.9, 1108.4, 1235.8, 1272.2, 1335.1, 1366.2, 1466.6, 1537.4, 1575.4, 1601.4, 1630.2, 1695.0, 2943.8 y 3071.4 cm⁻¹.

El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo 40 ml/min de purga de N₂ y se muestra en la Figura 19. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando una tasa de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio prensada. El termograma de DSC de la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) exhibió una endotermia aguda con una temperatura de inicio de 232.10 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 233.32 °C y una entalpía de 123.1 J/g. Un experto en la materia reconocería

que la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía de la endotermita pueden variar según las condiciones experimentales.

El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 20. Los experimentos se realizaron con 40 mL/min de flujo de N₂ y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA de la sal de ácido hipúrico del compuesto de Fórmula (I) mostró una pérdida de peso despreciable en el rango de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de inicio de descomposición térmica de 245.70 °C.

Ejemplo 8: fosfato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida



Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5 - (trifluorometil) benzamida (352 mg) en 8.4 ml de acetona se agitó durante 15 minutos a 23 °C. Se añadió ácido fosfórico (solución 3.0 M en agua, 1.0 equivalente) y la muestra se calentó hasta 40 °C y luego se sembró con fosfato de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil) benzamida. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40°C y 5°C durante 6 h y luego se agitó a 20°C durante 0.5 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron en un horno de vacío a 40°C durante al menos 16 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino. La espectroscopía de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente indicó una estequiométría de base libre: ácido 1: 1.

Preparación de semillas

Una suspensión de N-(2-(dimetilamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-ethoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil) acetamido)-5 - (trifluorometil) benzamida (25 mg) en 0.6 ml de acetona se agitó durante 30 minutos a 23°C. Se añadió ácido fosfórico (solución 3.0 M en agua, 1.0 equivalente) y la muestra se calentó hasta 40 °C. La muestra se agitó y se sometió a un ciclo de temperatura entre 40°C y 5°C durante 48 h, luego se agitó a 20°C durante 24 h, y luego a 4°C durante 24 h. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de este material (la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I)) se muestra en la Figura 21, y en la Tabla VI a continuación se presenta un resumen de los ángulos de difracción y los espaciados d. El análisis XRPD se realizó en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de fondo cero de Si. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación Cu K_α, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de la etapa: 0.02° 2θ.

Tabla VI

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
5.51	16.03945
5.605	15.76764
7.6688	11.52832
9.9043	8.93072
11.1846	7.91119
15.352	5.77173
15.9554	5.5548
16.8019	5.27679

Ángulo de difracción [°2θ]	espaciamiento d [Å]
18.1765	4.88073
19.8809	4.46227
20.3291	4.3649
23.8956	3.72088
24.1905	3.67619
24.4455	3.63841
26.5298	3.3571
26.7277	3.3327
27.0256	3.29663
28.6856	3.10952

El espectro Raman del compuesto del título se registró en un espectrómetro Nicolet NXR 9650 FT-Raman, a una resolución de 4 cm⁻¹ con la excitación de un láser Nd: YVO4 ($\lambda = 1064$ nm). El espectro Raman de este material se muestra en la Figura 22 con picos principales observados en 460.6, 484.5, 529.3, 577.0, 637.8, 696.3, 731.9, 773.1,

5 786.2, 805.7, 866.9, 888.7, 1002.3, 1035.6, 1187.1, 1242.7, 1275.12., 1296.0, 1326.2, 1357.6, 1375.1, 1441.7, 1466.0, 1510.1, 1531.6, 1580.3, 1624.5, 1698.2, 2936.4, 2964.1 y 3068.6 cm⁻¹.

10 El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado bajo 40 ml/min de purga de N₂ y se muestra en la Figura 23. Los experimentos se realizaron utilizando una tasa de calentamiento de 15 °C/min en una bandeja de aluminio prensada. El termograma de DSC de la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) exhibió una endotermita aguda con una temperatura de inicio de 235.69 °C, una temperatura máxima de aproximadamente 242.24 °C y una entalpía de 135.3 J/g. Un experto en la materia reconocería que la temperatura de inicio, la temperatura máxima y la entalpía de la endotermita pueden variar según las condiciones experimentales.

15 El termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 y se muestra en la Figura 24. Los experimentos se realizaron con un flujo de N₂ de 40 ml/min y una tasa de calentamiento de 15 °C/min. El termograma TGA de la sal de ácido fosfórico del compuesto de Fórmula (I) exhibió una pérdida de peso despreciable en el rango de temperatura de 25 °C a 150 °C y una temperatura de inicio de descomposición térmica de 237.30 °C.

20 Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención se probaron para determinar la actividad inhibidora de la quinasa RET en un ensayo enzimático de quinasa RET, un ensayo de mecanismo basado en células y un ensayo de proliferación basado en células.

Ensayo enzimático de quinasa RET

25 El dominio citoplasmático de la quinasa RET humana (aminoácidos 658-1114 del número de acceso NP_000314.1) se expresó como una proteína de fusión GST N-terminal utilizando un sistema de expresión de baculovirus. GST-RET se purificó utilizando cromatografía de glutatión sefarosa. El ensayo enzimático de quinasa RET se realizó en un volumen total de 10 μ L con concentraciones crecientes de inhibidor de la quinasa RET como un singlete en un formato de 384 pozos como sigue: las placas de compuesto inhibidor de RET se preparan agregando 100 nL de inhibidor de RET a diferentes concentraciones en una placa de 384 pozos. 5 μ L/pozo de una mezcla de enzimas 2X (HEPES 50 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico); CHAPS 1 mM (3-[(3-colamidopropil) dimetilamonio] -1-propanosulfonato); 0.1 mg/mL de BSA (albúmina de suero bovino); DTT 1 mM (ditiotreitol); quinasa RET 0.2 nM) se agregó a la placa de 384 pozos y se incubó durante 30 minutos a 23 °C. Se añadieron 5 μ L/pozo de una mezcla de sustrato 2X (HEPES 50 mM; CHAPS 1 mM; BSA 0.1 mg/ml; trifosfato de adenosina 20 μ M; MgCl₂ 20 mM y sustrato

peptídico biotinilado 1 μ M) y se incubaron durante 1 hora a 23 °C. 10 μ L/pozo de mezcla de detención/detección 2X (HEPES 50 mM; BSA al 0.1%; Fluoruro de potasio 800 mM; EDTA 50 mM (ácido etilendiaminotetraacético); dilución 200 X del anticuerpo antifosfotirosina marcado con cripto de europio; Estreptavidina-XL665) se incubó durante 1 hora a 23 °C y se leyó en un lector homogéneo de fluorescencia de resolución temporal. Los IC₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoidal.

5 Ensayo mecanicista basado en células de quinasa RET

La potencia de los compuestos de la invención se probó para determinar su capacidad para inhibir la fosforilación de la quinasa RET constitutiva en un ensayo basado en células. Las células TT (ATCC CRL-1803), una línea celular medular de cáncer de tiroides con quinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en platos de 150 cm² en

10 medio F12 de Kaighn, suero bovino fetal al 10%, IX Glutamax, IX aminoácidos no esenciales, IX Pen/Antibióticos estreptococos a 37 °C en dióxido de carbono al 5%. Se colocaron en placa 1.0E5 células TT/pozo en una placa de cultivo celular de 96 pozos y se dejaron adherir durante la noche. Las células TT se trataron con diferentes concentraciones de compuestos inhibidores de RET durante 2 horas a 37 °C en dióxido de carbono al 5%, se lavaron con PBS (solución salina regulada con fosfato) enfriada con hielo y se sometieron a lisis agregando 200 μ L de Tris 15 HCl 25 mM, pH 7,5; EDTA 2 mM; NaCl 150 mM; Desoxicolato de sodio al 1%; Triton X-100 al 1%; beta glicerofosfato de sodio 50 mM; ortovanadato de sodio 1 mM; IX cóctel del inhibidor de la fosfatasa # 2 (Sigma # P5726); cóctel del inhibidor de la fosfatasa IX # 3 (Sigma # P0044) y IX cóctel inhibidor de la proteasa libre de mini EDTA completo (Roche # 4693159001), incubación a -80 °C durante 10 minutos y descongelada en hielo. Se agregaron 100 μ L de lisado de células TT a una placa de 96 pozos durante la noche a 4 °C que se había recubierto durante la noche a 4 °C 20 con una dilución 1: 1,000 de un anticuerpo de conejo anti-RET (Señalización Celular # 7032) bloqueado con IX PBS; Tween-20 al 0.05%; 1% de albúmina de suero bovino. Las placas se lavaron 4X con 200 μ L de IX PBS; Se agregó Tween-20 al 0.05% y luego 100 μ L de una dilución 1: 1,000 de un anticuerpo de detección anti-fosfotirosina 25 (Señalización Celular # 7034) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Las placas se lavaron 4X con 200 μ L de IX PBS; se añadió Tween-20 al 0.05% y luego 100 μ L de una dilución 1:1,000 de un anticuerpo conjugado de peroxidasa de rábano picante de anti-inmunoglobulina de ratón (Señalización Celular # 7034) y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. Las placas se lavaron 4X con 200 μ L de IX PBS; se añadió Tween-20 al 0.05%, 100 μ L de sustrato TMB (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina) (Señalización celular # 7004), se incubó durante 10 minutos a 37 °C, se añadieron 100 μ L de solución de parada (Señalización celular # 7002) y se leyó la absorbancia en un espectrofotómetro a 450 nm. Los IC₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoidal.

30 Ensayo de proliferación basada en células de quinasa de RET

La potencia de los compuestos de la invención se probó por su capacidad para inhibir la proliferación celular y la viabilidad celular. Las células TT (ATCC CRL-1803), una línea celular medular de cáncer de tiroides con quinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en platos de 150 cm² en medio de F12 Kaighn, suero bovino fetal al 10%, IX Glutamax, IX aminoácidos no esenciales, IX Pen/Antibióticos estreptococos a 37 °C en dióxido de carbono al 5%.

35 Se agregaron 6.0E3 células TT/pozo en 50 μ L de medio a una placa de cultivo celular de 96 pozos y se dejaron adherir durante la noche. Se agregaron 50 μ L de compuestos inhibidores de RET diluidos en serie a una placa de 96 pozos que contenía células TT cultivadas y se incubaron a 37 °C en dióxido de carbono al 5% durante ocho días. Se añadieron 50 μ L de CellTiter-Glo (Promega # G-7573), los contenidos se mezclaron durante 1 minuto en un agitador, seguido de 10 minutos en la oscuridad a 23 °C y se leyó la luminiscencia mediante EnVision (PerkinElmer). Los IC₅₀ 40 se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta de dosis sigmoidal.

Datos biológicos

Los compuestos ejemplificados de la presente invención se probaron en los ensayos de RET descritos anteriormente y se encontró que eran inhibidores de RET con IC₅₀ <10 μ M. Los datos para los ejemplos específicos probados se listan a continuación en la Tabla 1 de la siguiente manera: + = 10 μ M > IC₅₀ > 100 nM; ++ = 100 nM \geq IC₅₀ > 10 nM; 45 +++ = IC₅₀ \leq 10 nM.

Tabla 1

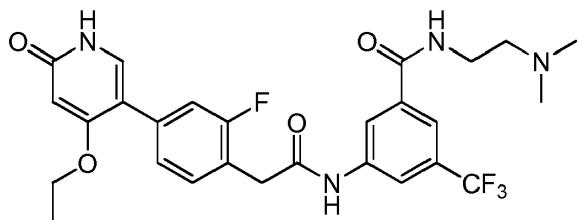
Ejemplo #	Quinasa enzimática RET humana IC ₅₀	Mecanismo basado en células de la quinasa RET humana IC ₅₀	Proliferación basada en células de la quinasa RET humana IC ₅₀
1	+++	++	++
2	+++	++	++

Modelo de hipersensibilidad colónica in vivo

La eficacia de los compuestos inhibidores de la quinasa RET se puede evaluar en un modelo in vivo de hipersensibilidad colónica (Hoffman, J.M., et al., Gastroenterology, 2012, 142: 844-854).

REIVINDICACIONES

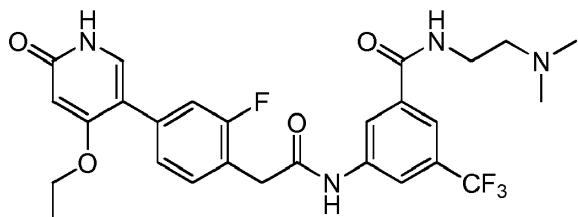
1. Un compuesto que es N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, representado por la Fórmula (I):



(I),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-5-(trifluorometil)benzamida, representado por la Fórmula (I):



(I).

10 3. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido aspártico, sal de ácido hipúrico y sal de ácido fosfórico.

4. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal de ácido clorhídrico.

5. La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, que está en forma cristalina.

15 6. La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la forma cristalina es la sal de ácido clorhídrico anhidra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación Cu K_α, seleccionada de un grupo que consiste en aproximadamente 8.3, 8.4, 10.7, 11.3, 15.5, 16.0, 20.0, 20.4, 20.8, 22.6, 23.2, 23.3, 23.6, 24.6, 24.9, 25.3, 25.9, 26.9, 27.3, 27.4, 28.1 y 28.2 grados 2θ .

20 7. La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la forma cristalina es la sal de ácido clorhídrico anhidra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide usando radiación Cu K_α, de aproximadamente 16.0, 20.0, 22.6, 23.3 y 26.9 grados 2θ .

8. La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura 9.

25 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en terapia.

30 11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la terapia es para una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en síndrome de intestino irritable, dolor asociado con síndrome de intestino irritable, estreñimiento funcional, diarrea funcional, estreñimiento idiopático crónico, síndrome de dolor abdominal funcional, dolor anorrectal funcional, y enfermedad inflamatoria intestinal.

12. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es el síndrome del intestino irritable.

13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es un dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.
14. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es un síndrome de dolor abdominal funcional.

5 15. Una combinación de

- a) un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y
- b) uno o más de otros agentes terapéuticos.

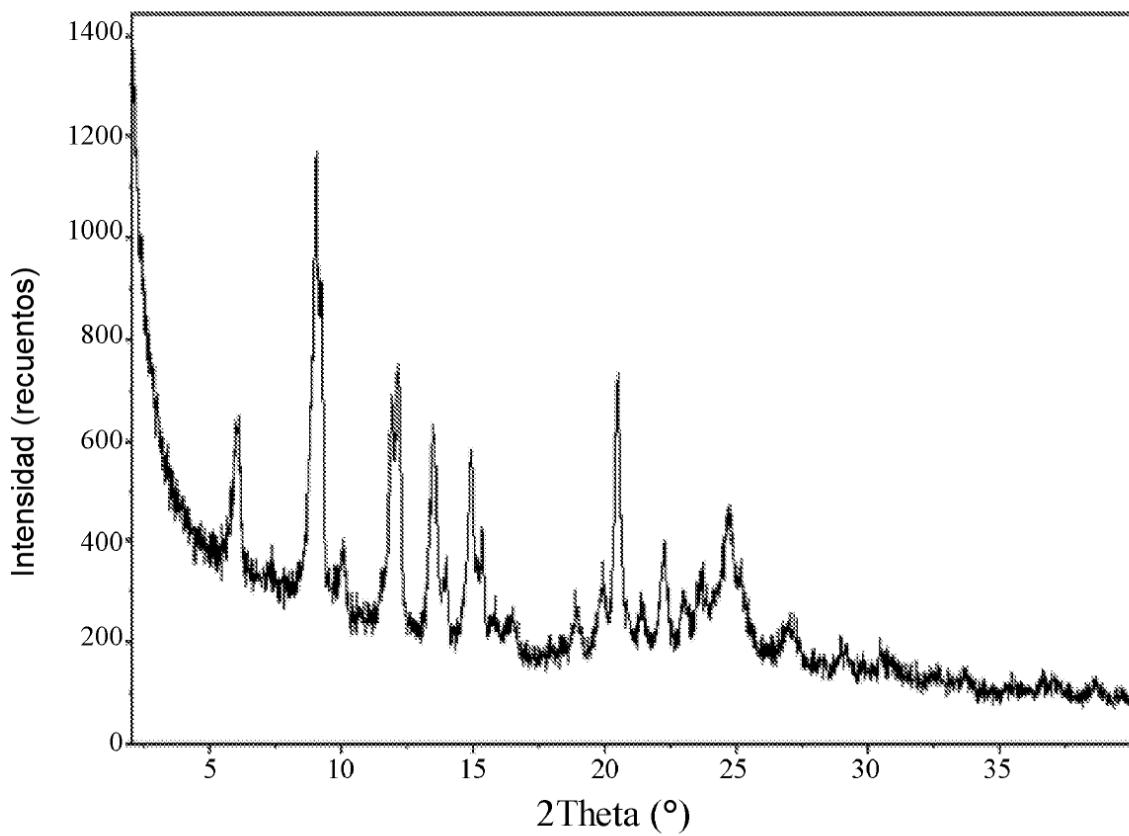


FIG. 1

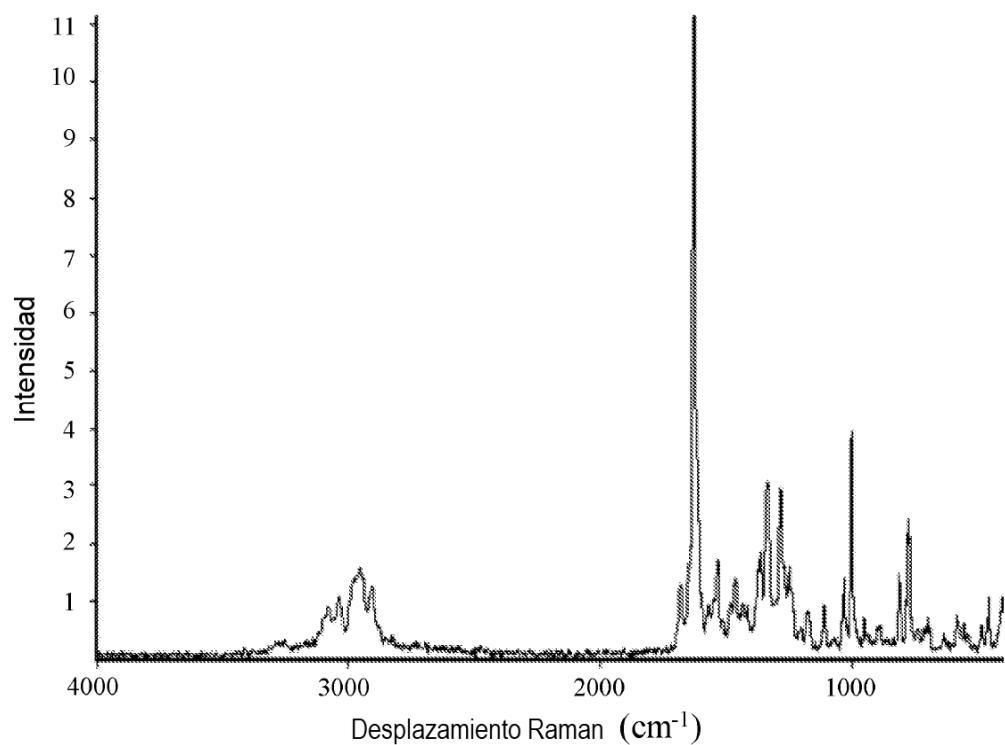


FIG. 2

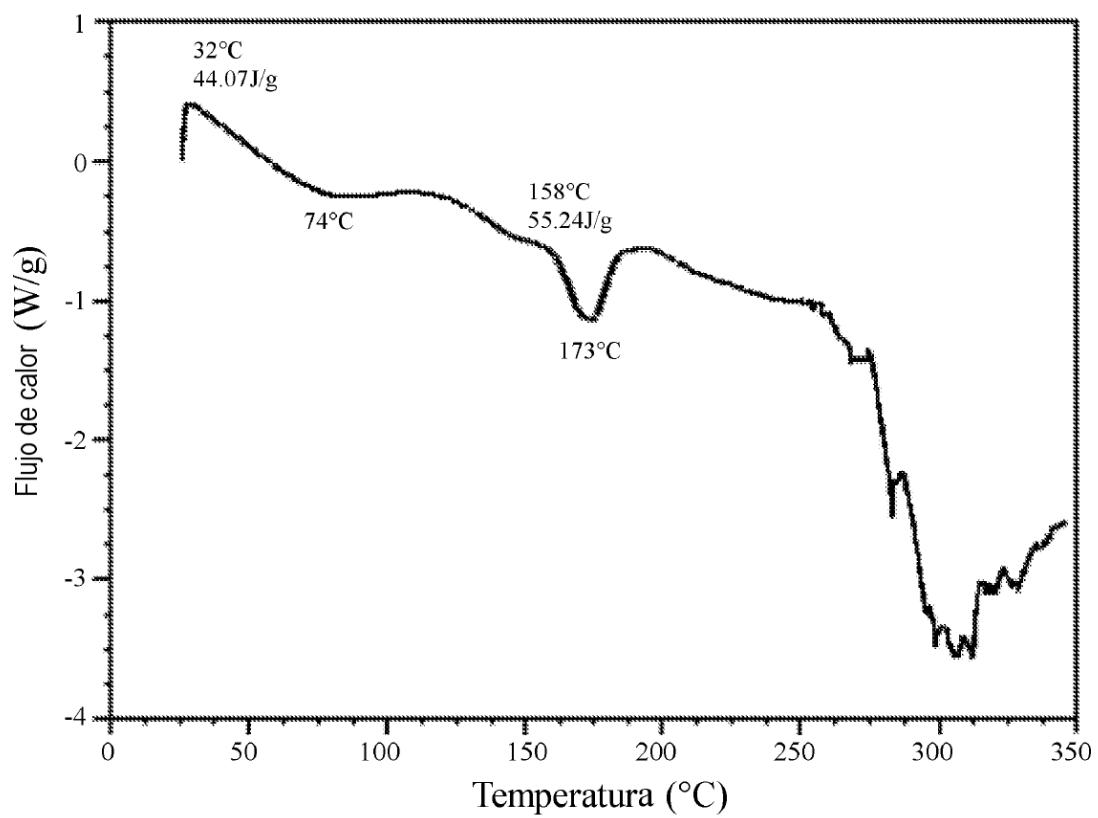


FIG. 3

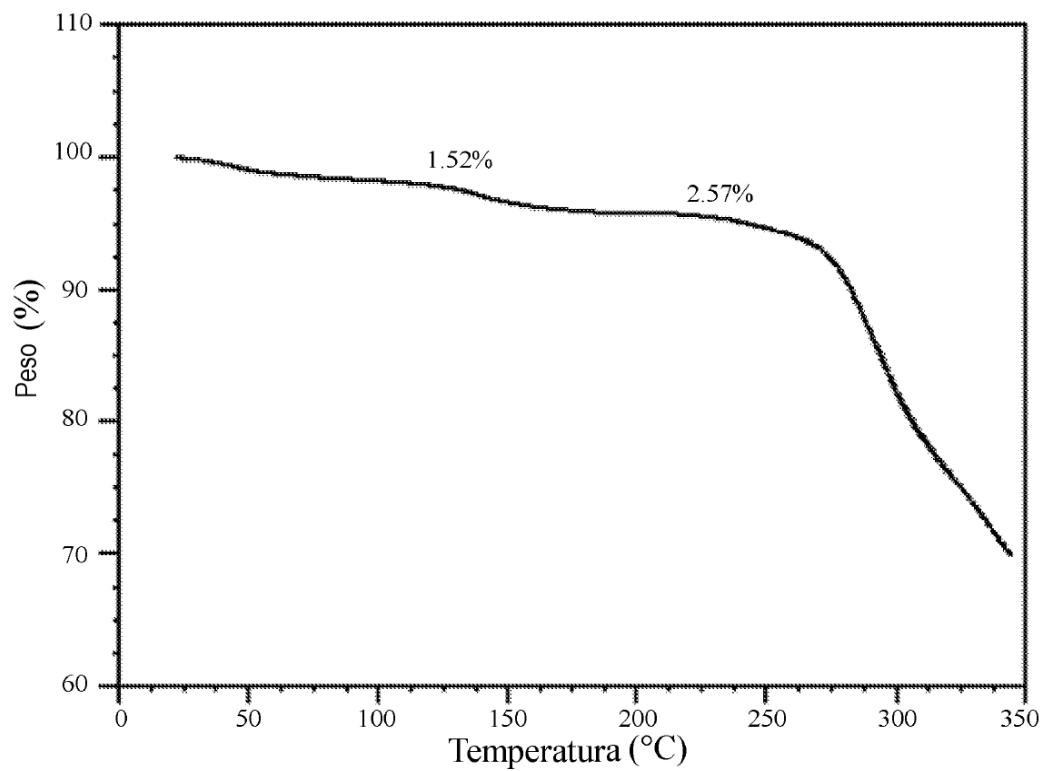


FIG. 4

ES 2 725 704 T3

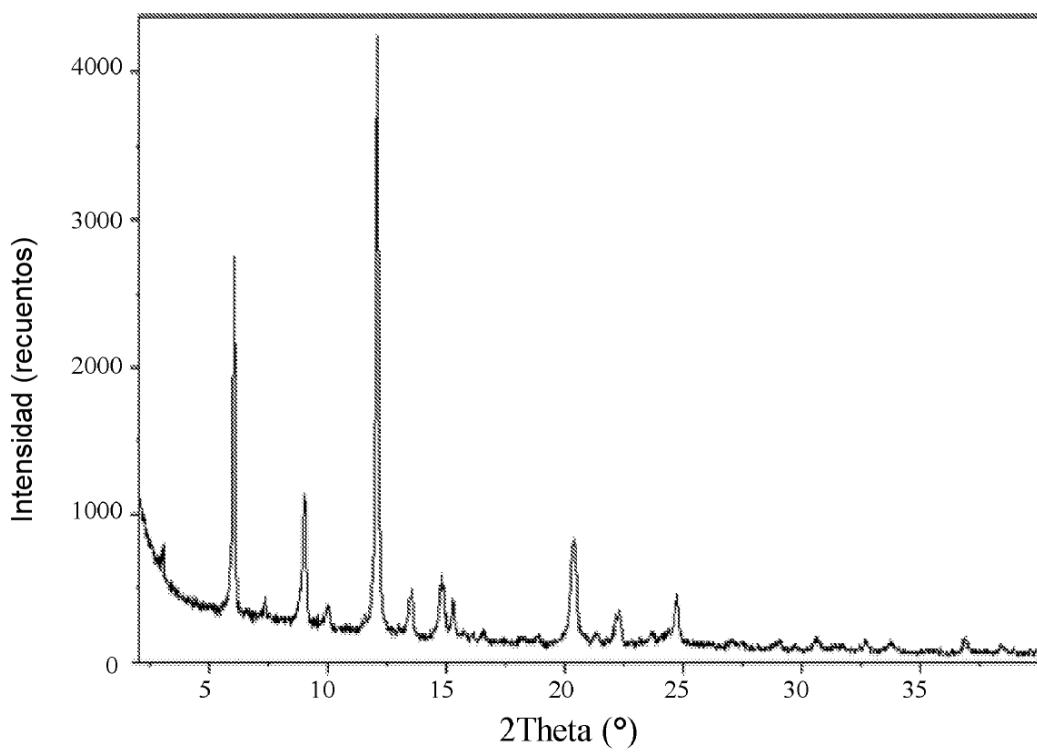


FIG. 5

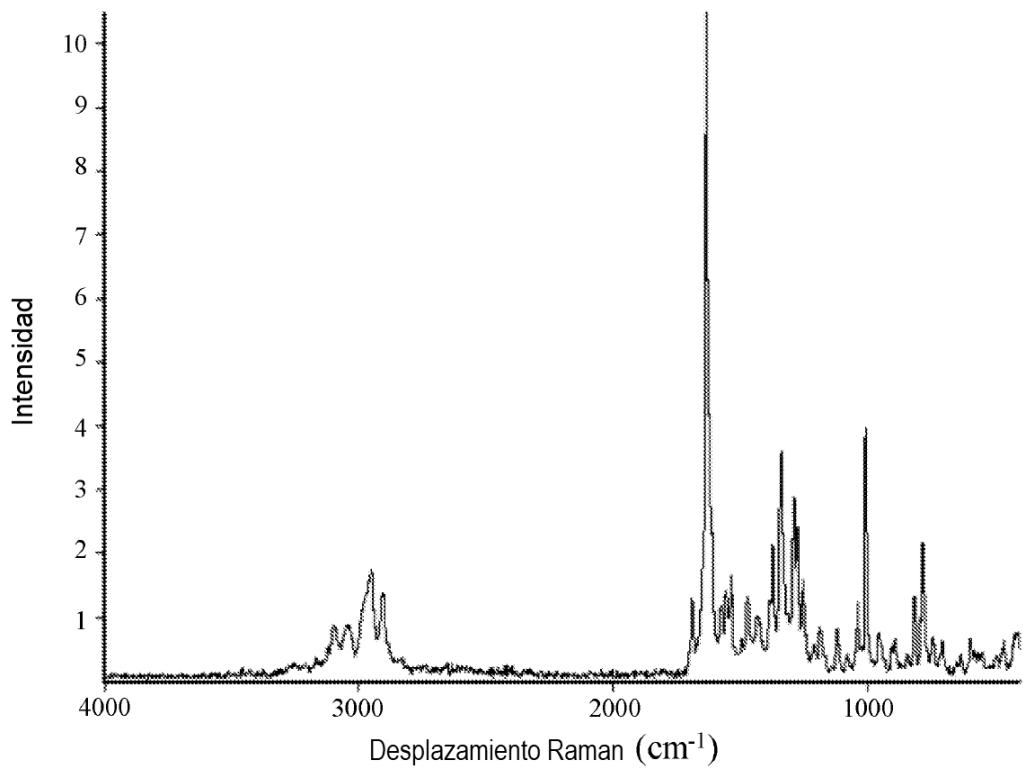


FIG. 6

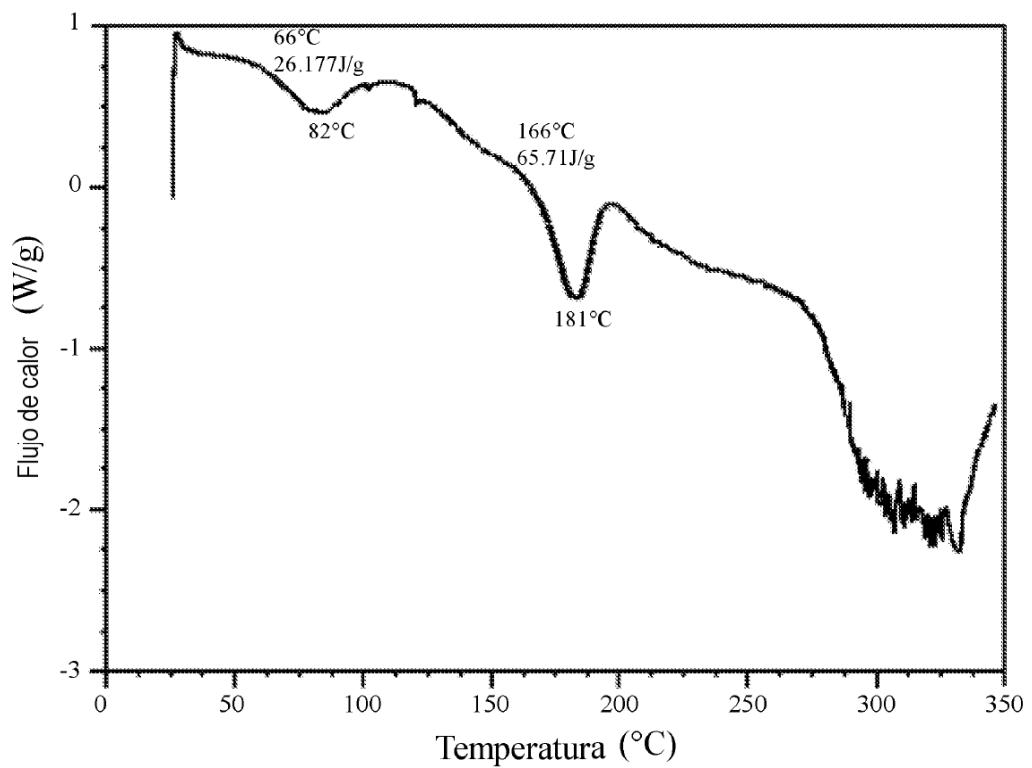


FIG. 7

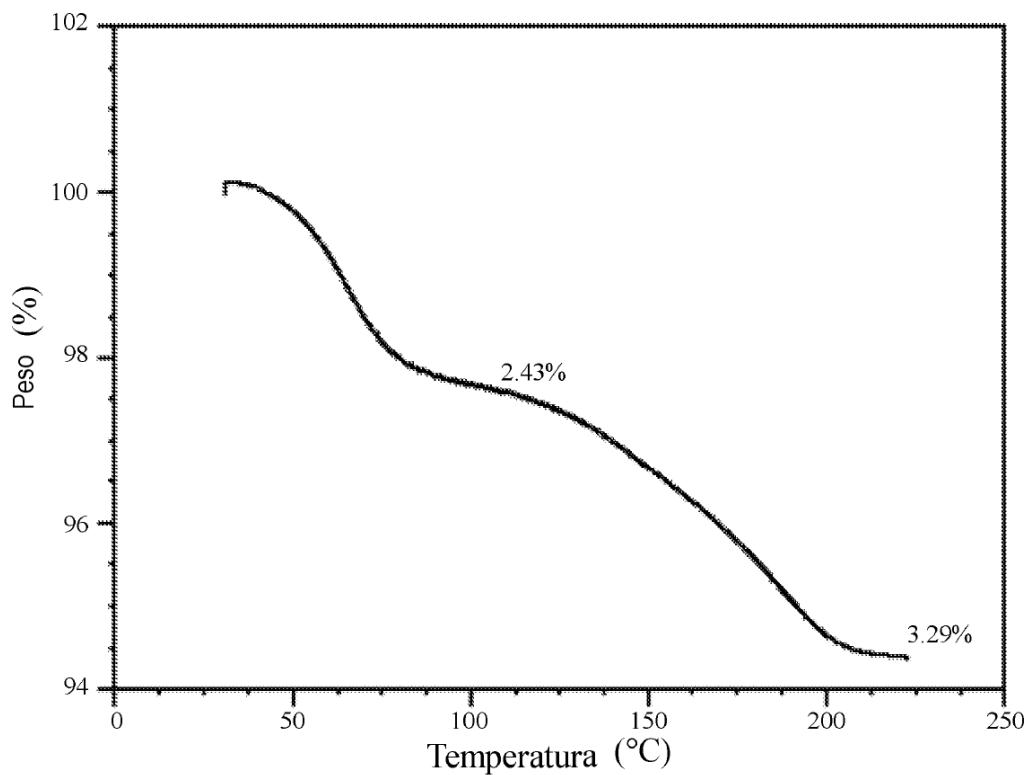


FIG. 8

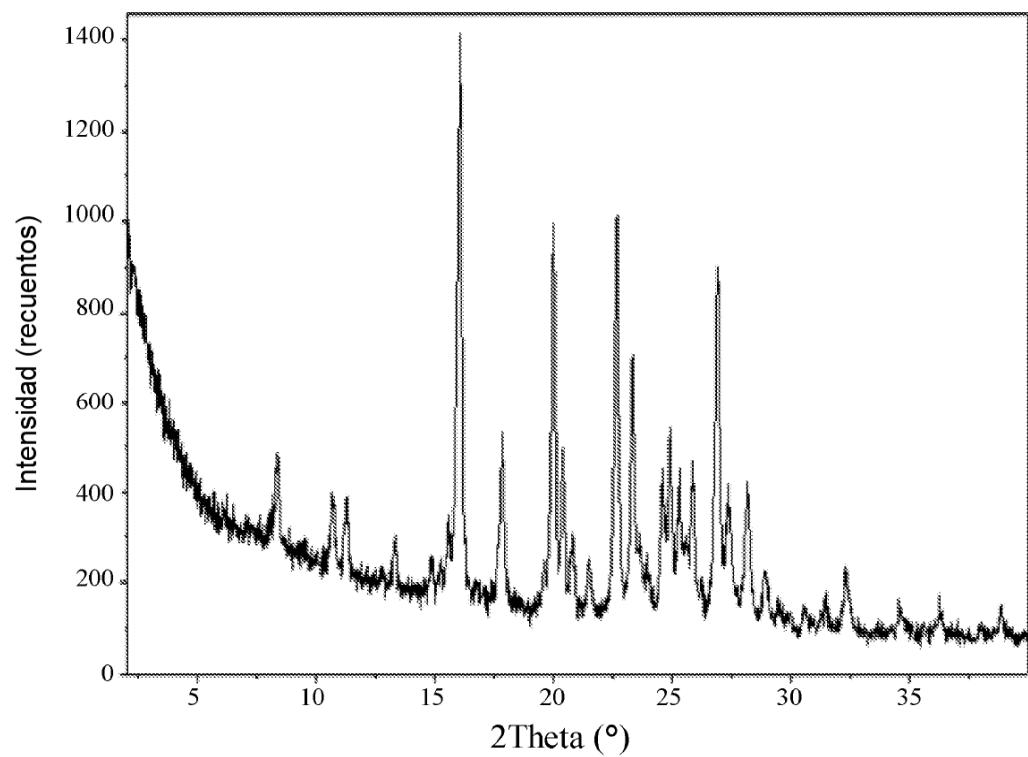


FIG. 9

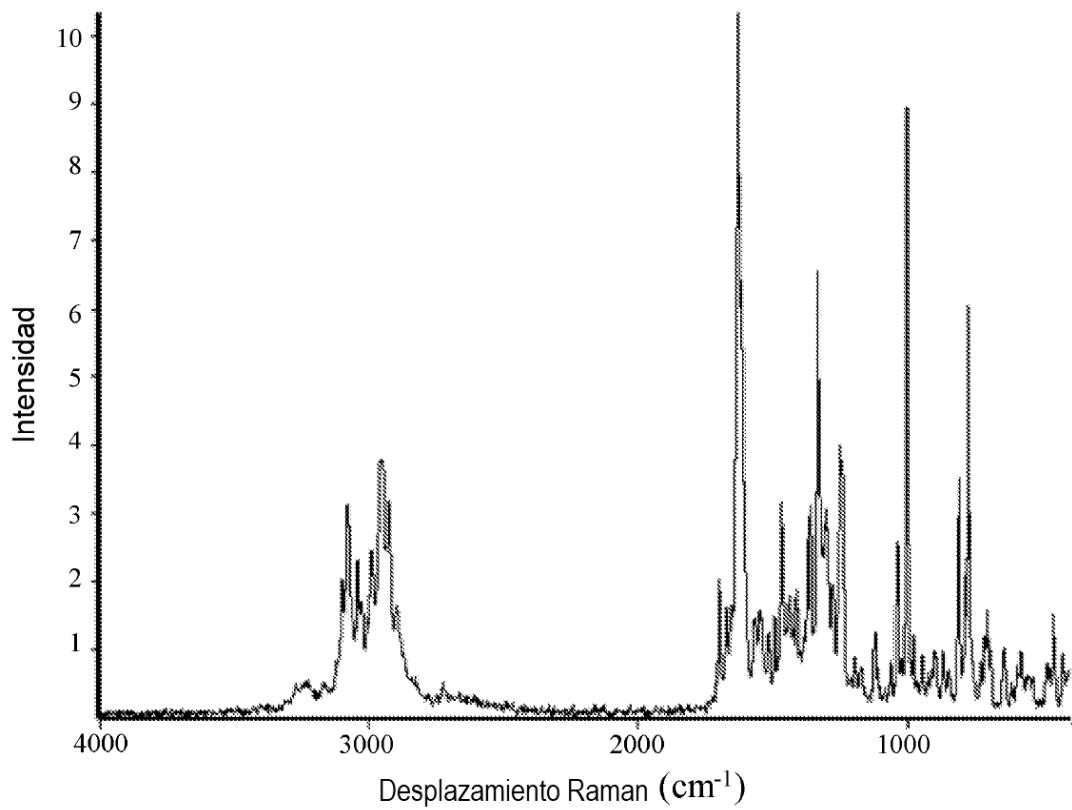


FIG. 10

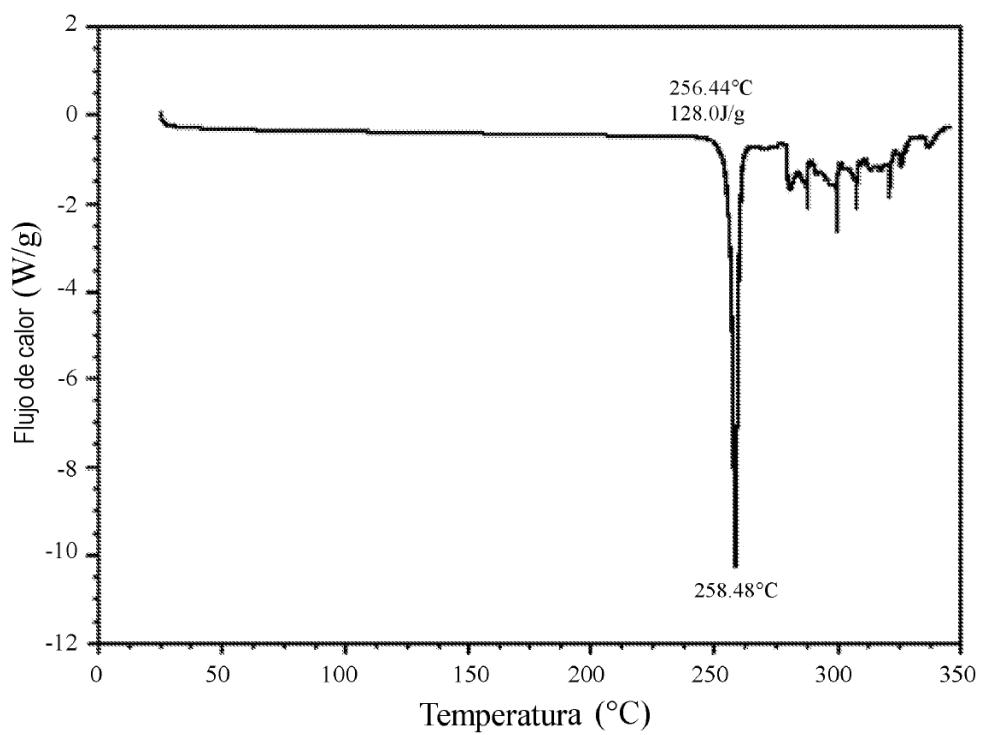


FIG. 11

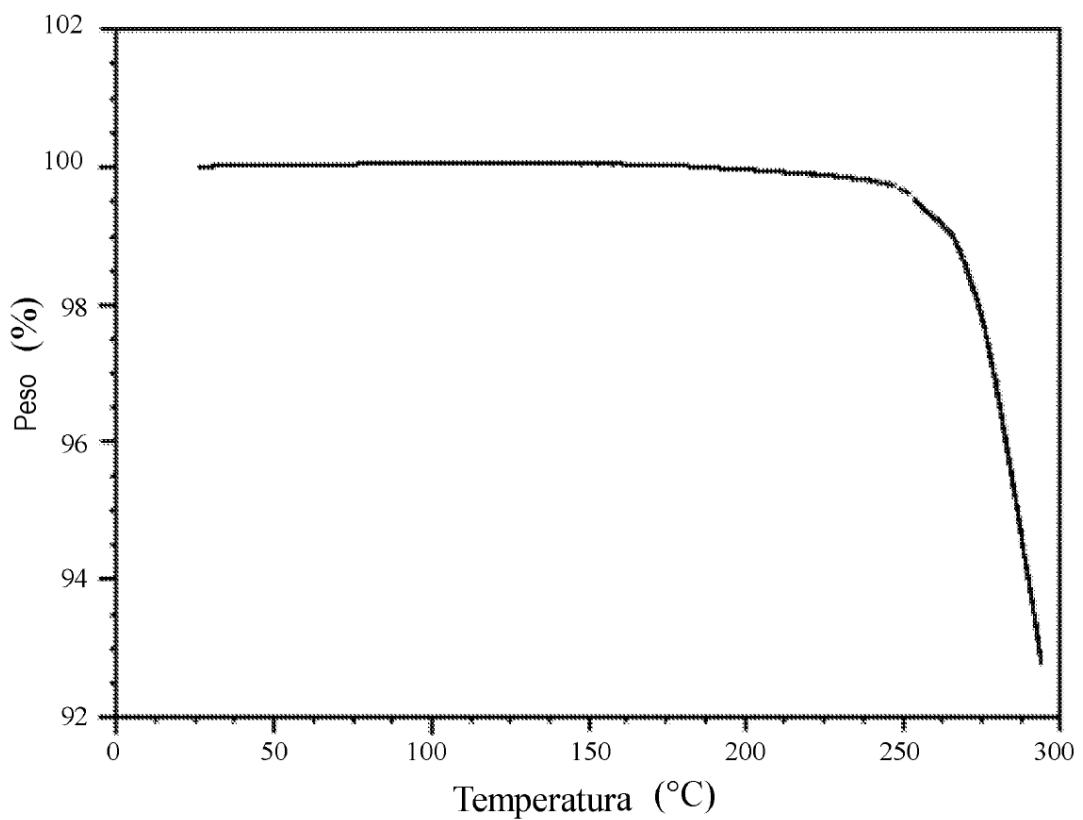


FIG. 12

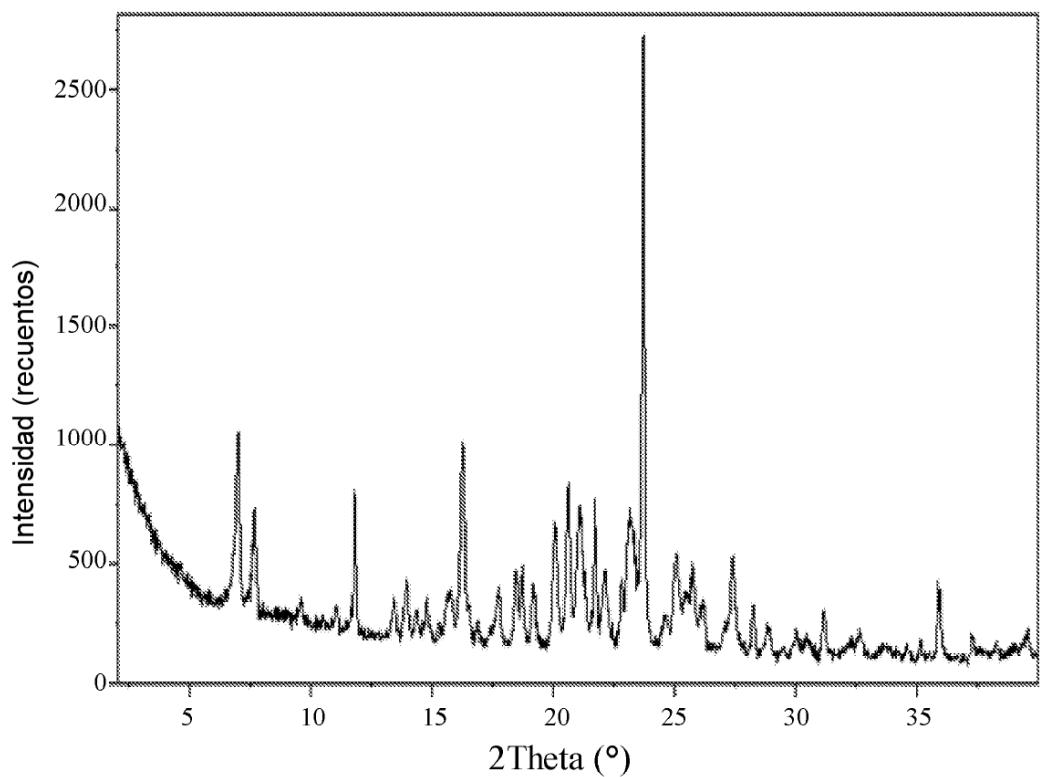


FIG. 13

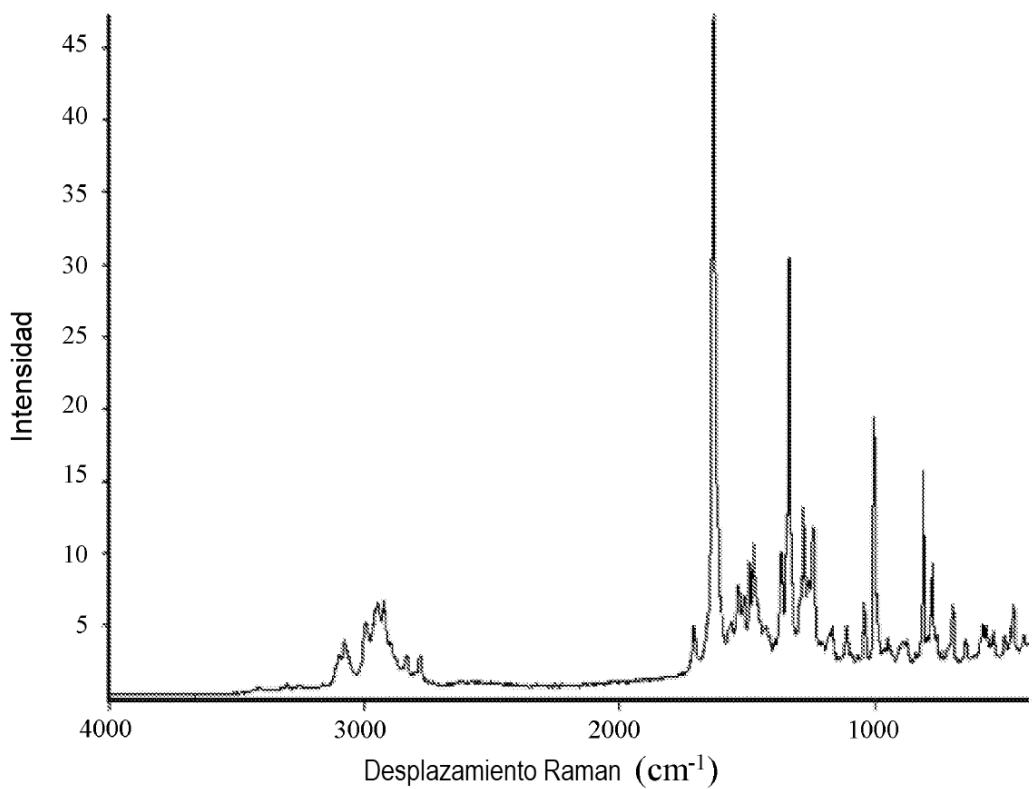


FIG. 14

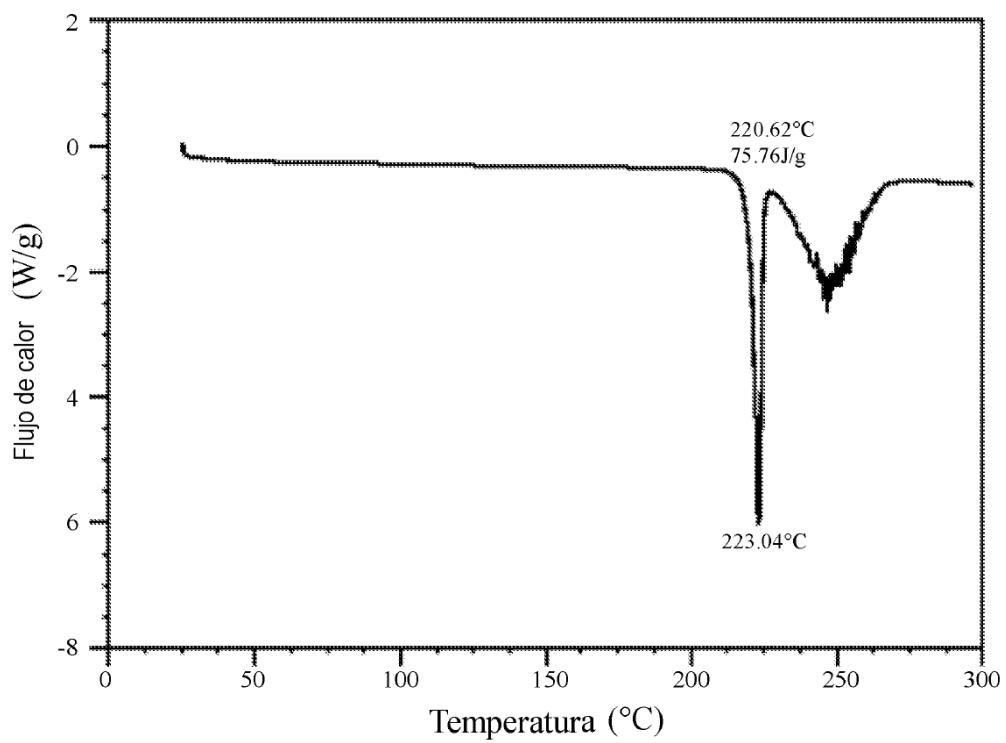


FIG. 15

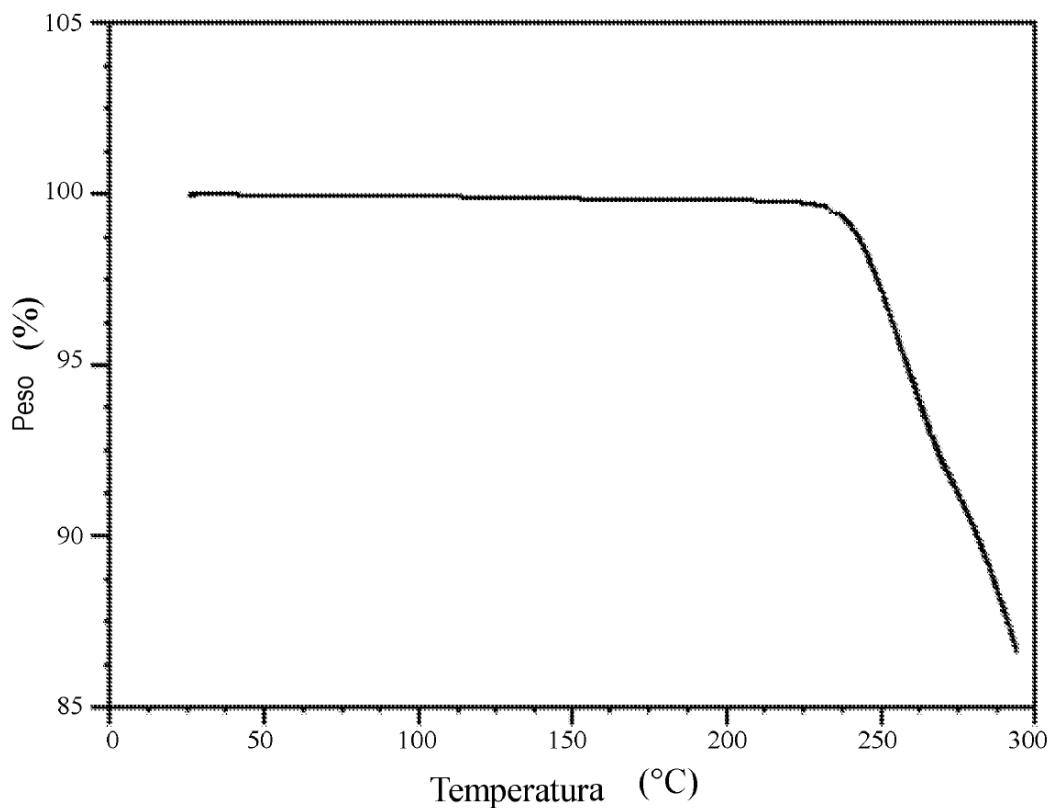


FIG. 16

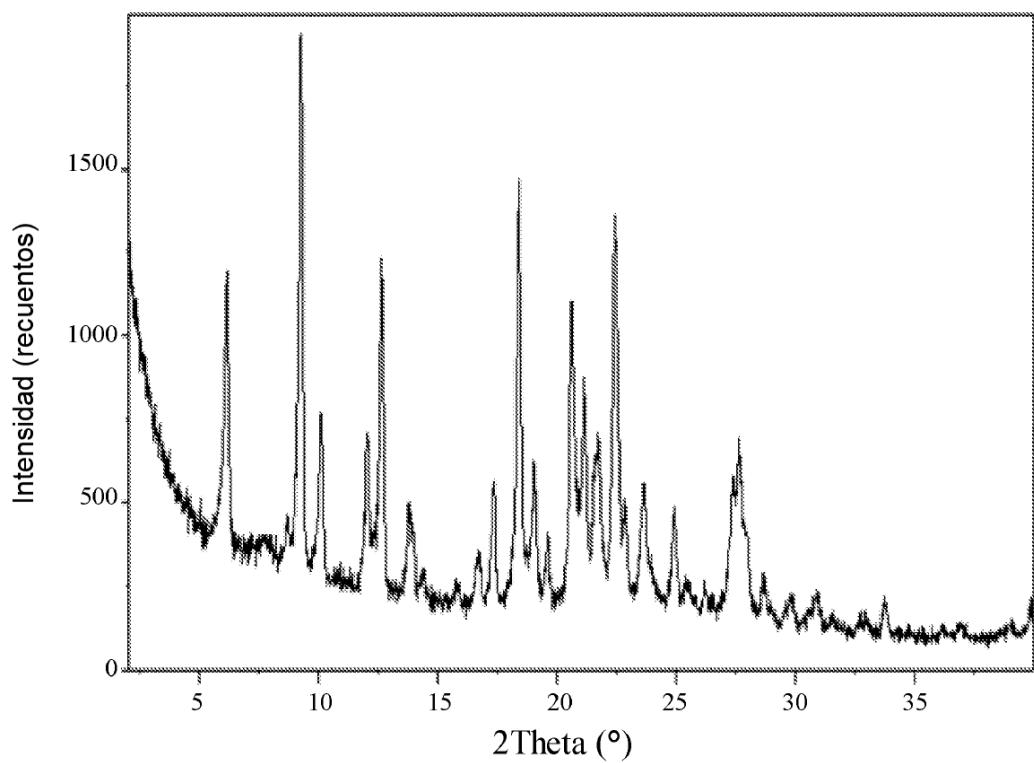


FIG. 17

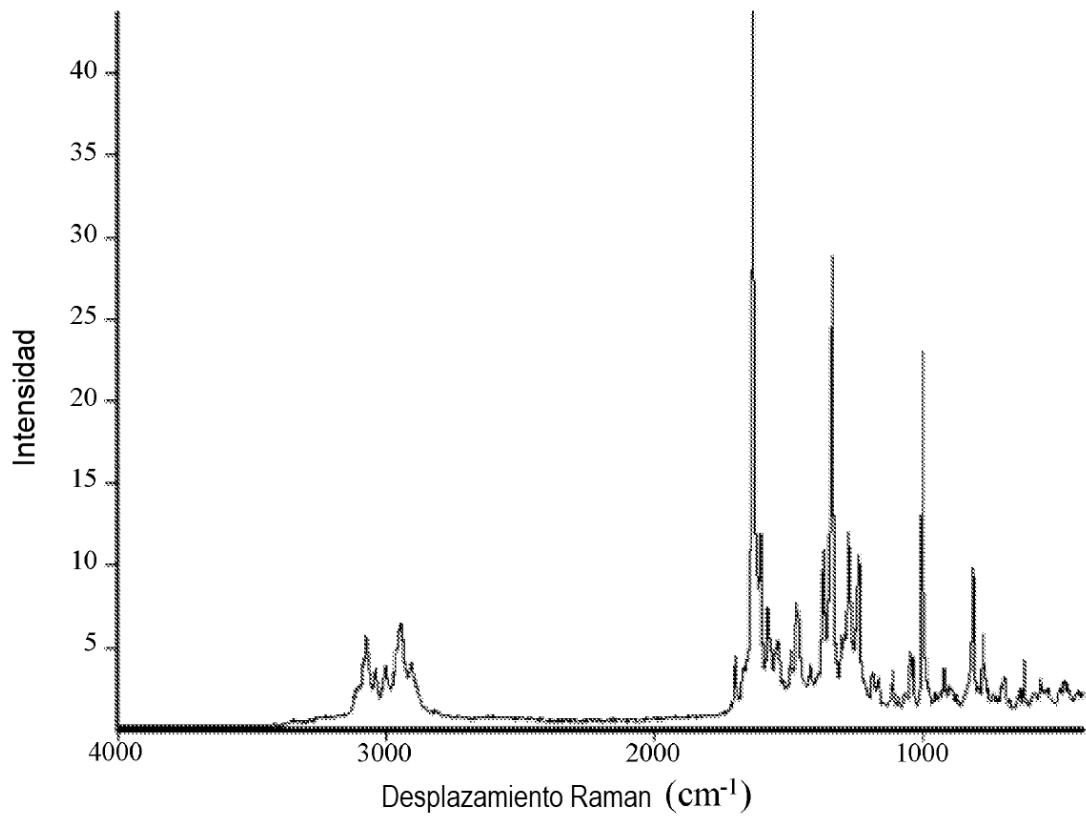


FIG. 18

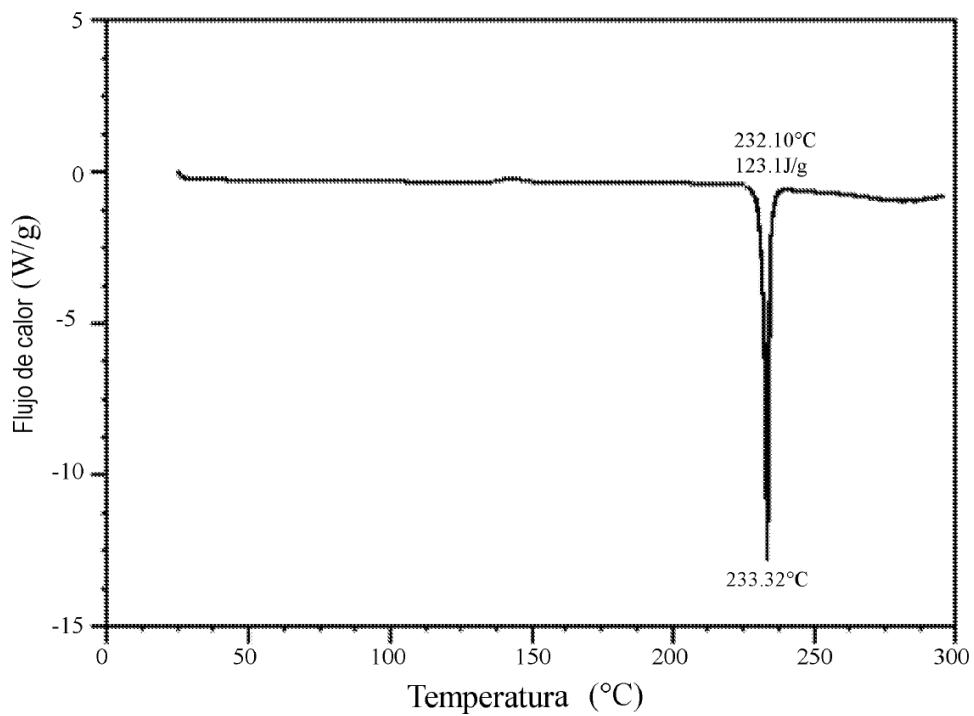


FIG. 19

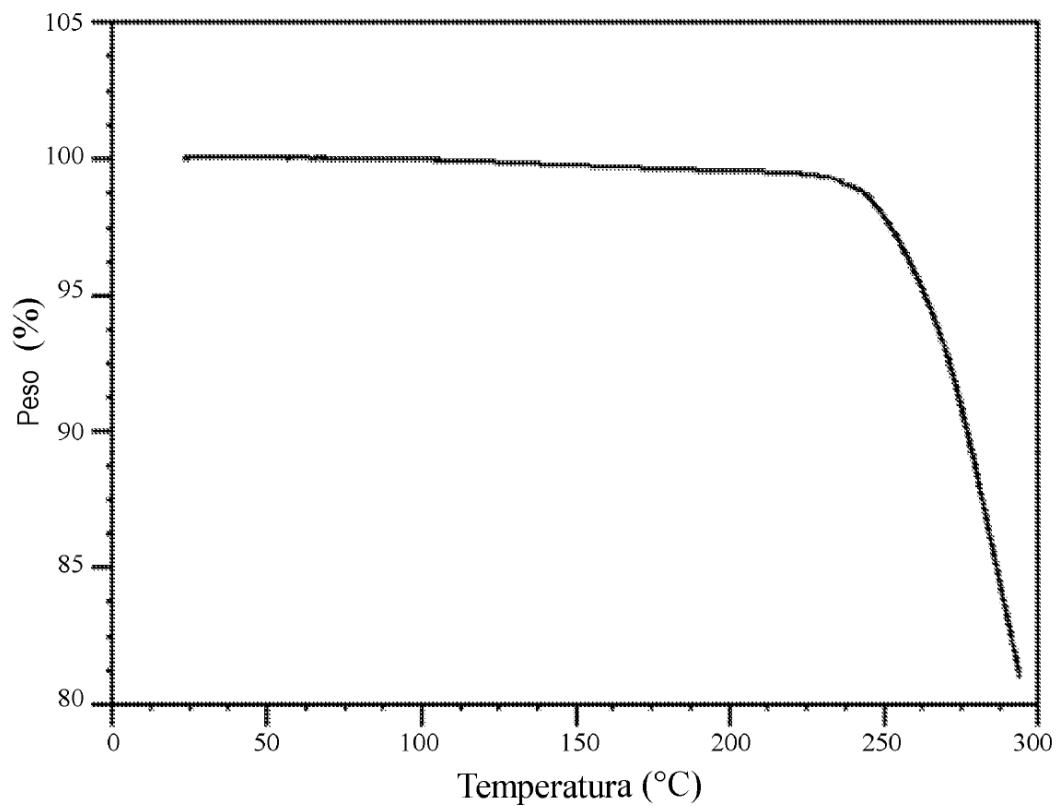


FIG. 20

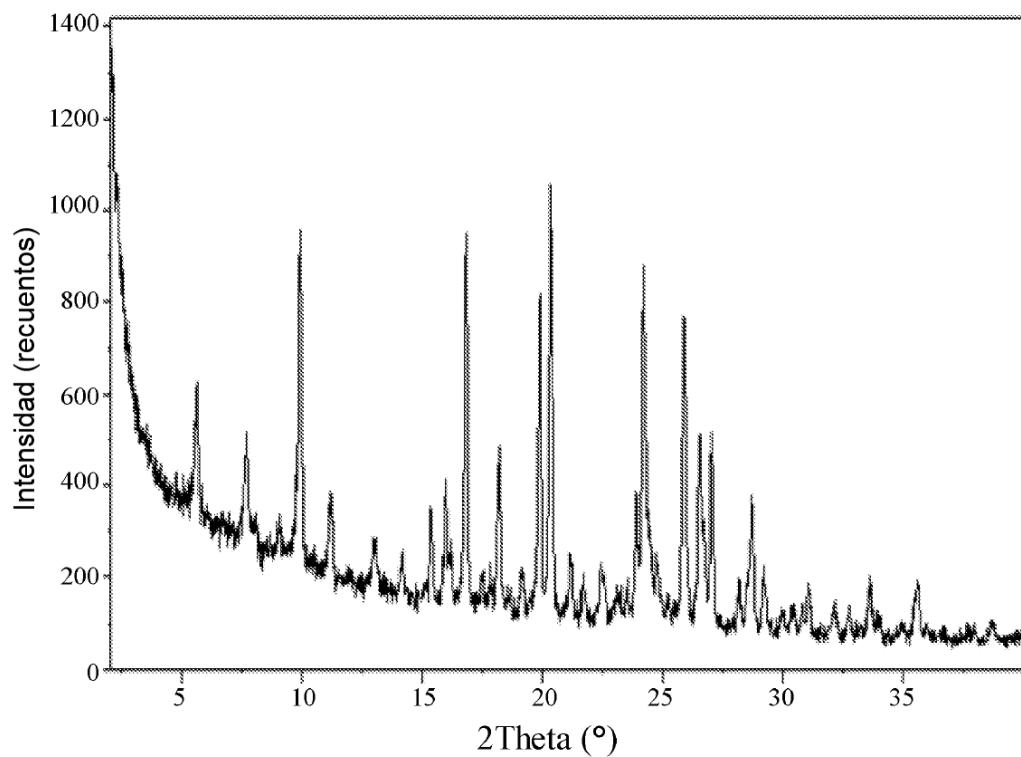


FIG. 21

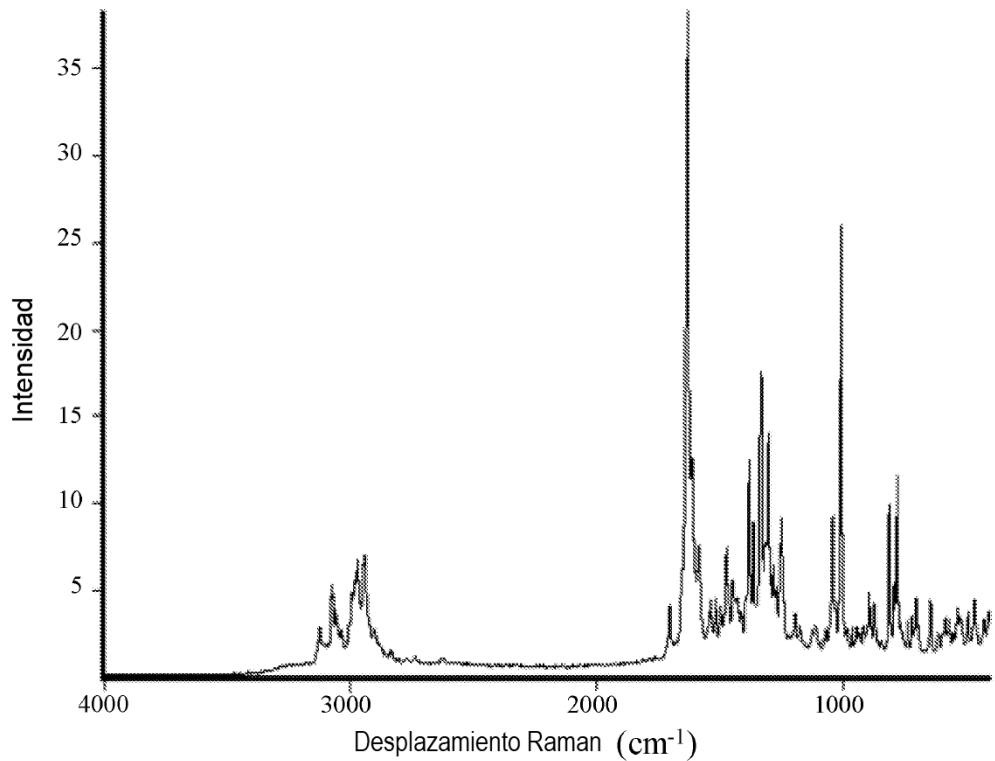


FIG. 22

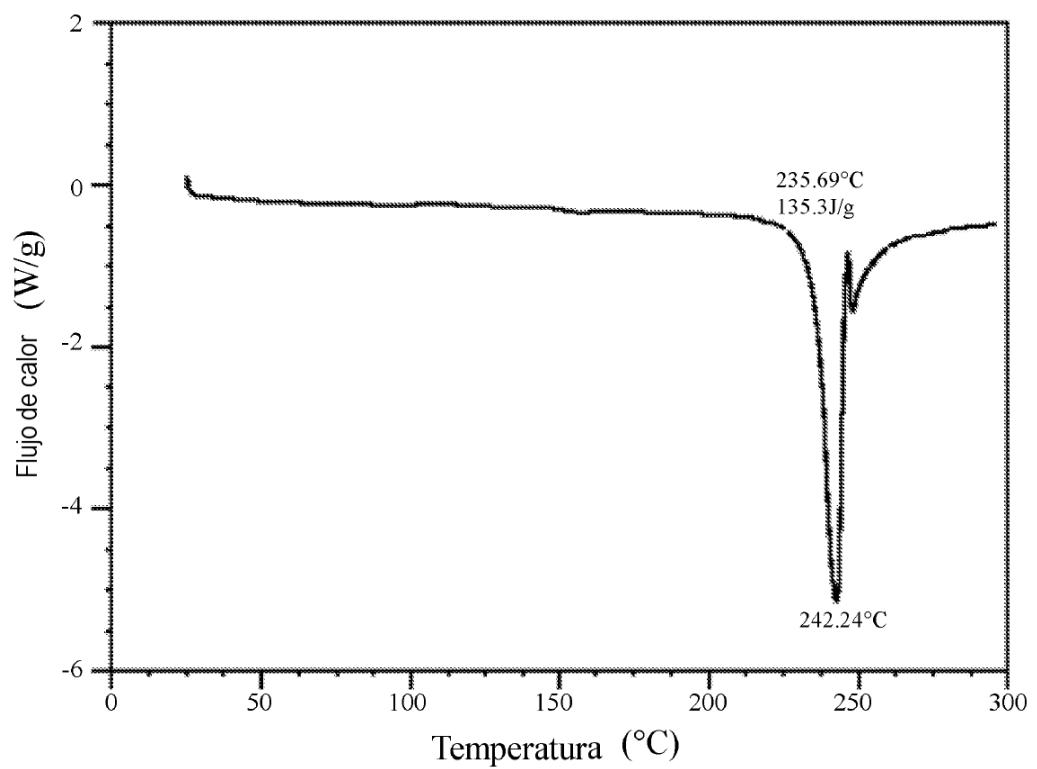


FIG. 23

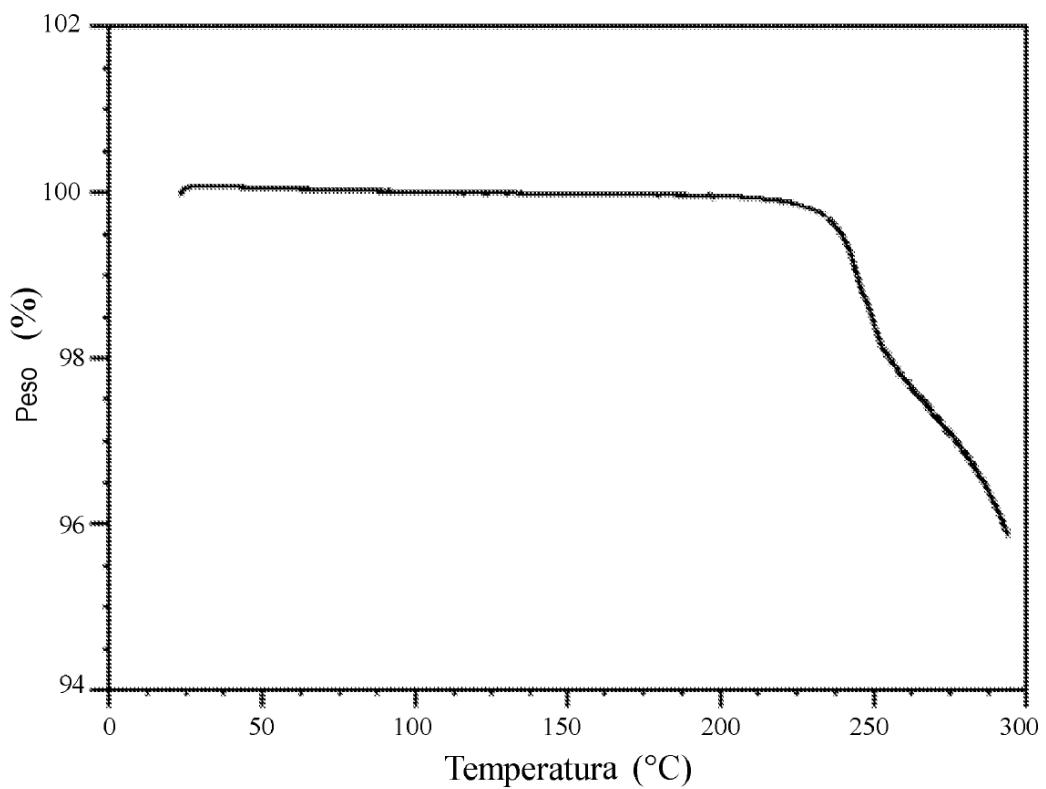


FIG. 24