

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 785**

51 Int. Cl.:

A01N 57/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2015 PCT/US2015/044783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16025561**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2015 E 15831372 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3179858**

54 Título: **Formas y composiciones de un inhibidor de ERK**

30 Prioridad:

13.08.2014 US 201462037066 P

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

12.02.2020

73 Titular/es:

**CELGENE CAR LLC (100.0%)
AON House, 30 Woodbourne Avenue
Pembroke HM 08, BM**

72 Inventor/es:

**FERRETTI, ANTONIO CHRISTIAN;
HUANG, LIANFENG;
LI, YING;
TRAVERSE, JOHN;
XU, JEAN;
YONG, KELVIN HIN-YEONG y
ZOU, DAOZHONG**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 741 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas y composiciones de un inhibidor de ERK

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona varias formas y composiciones útiles como inhibidores de las quinasas ERK, por ejemplo, una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2.

10 **Antecedentes de la invención**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido ayudada mucho en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido el objeto de estudio extenso es la de proteínas quinasas.

15 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales en la célula. Se piensa que las proteínas quinasas han evolucionado de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.).

20 Los procesos implicados en el crecimiento, evolución y metástasis tumoral están mediados por rutas de señalización que se activan en células cancerosas. La ruta de la MAPK o Raf-Mek-ERK desempeña un papel central en regular el crecimiento de células de mamífero que depende de señales extracelulares de receptores tirosina quinasas de la superficie celular unidos a ligandos tal como la familia erbB, receptores tirosina quinasas de PDGF, FGF y VEGF. La activación de la ERK se produce a través de una cascada de sucesos de fosforilación que empieza con la activación de Ras. La activación de Ras produce el reclutamiento y activación de Raf, un serina-treonina quinasa. Raf activada después fosforila y activa MEK1/2, que después fosforila y activa una o ambas de ERK1 y ERK2. Cuando están activadas, una o ambas de ERK1 y ERK2 fosforila varias dianas posteriores implicadas en una multitud de sucesos celulares incluyendo cambios citoesqueléticos y activación transcripcional. La ruta ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, y datos de tumores humanos sugieren que la ruta ERK/MAPK está activada con frecuencia en muchos tumores. Los genes Ras, que están antes de una o ambas de ERK1 y ERK2, están mutados en varios cánceres incluyendo tumores colorrectales, melanoma, de mama, pulmón y pancreático. La alta actividad de Ras está acompañada por elevada actividad ERK en muchos tumores humanos. Además, mutaciones activadoras de BRAF, una serina-treonina quinasa de la familia Raf, se asocian con actividad quinasa incrementada de RAF, MEK y ERK. Los tipos tumorales con las mutaciones más frecuentes en BRAF incluyen melanomas (60%), cánceres de tiroides (mayor del 40%) y cánceres colorrectales.

35 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anómalas, proliferación y evasión de la muerte celular programada, desencadenadas por sucesos mediados por proteínas quinasa como se ha descrito anteriormente. Según esto, permanece una necesidad para encontrar inhibidores de proteínas quinasas útiles como agentes terapéuticos.

45 **Resumen de la invención**

Se ha encontrado ahora que formas novedosas de la presente invención, y composiciones de las mismas, son útiles como inhibidores de una o más proteínas quinasas y muestran características deseables para las mismas. En general, las formas de sal o formas de base libre, y composiciones farmacéuticamente aceptables de las mismas, son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades o trastornos como se describe en detalle en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

55 La **figura 1** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **1**.

La **figura 2** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **1**.

La **figura 3** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **1**.

60 La **figura 4** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **1**.

La **figura 5** representa un termograma de DSC de la forma B del compuesto **1**.

La **figura 6** representa una curva de TGA de la forma B del compuesto **1**.

65 La **figura 7** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **1**.

- La **figura 8** representa un termograma de DSC de la forma C del compuesto **1**.
- 5 La **figura 9** representa una curva de TGA de la forma C del compuesto **1**.
- La **figura 10** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **1**.
- La **figura 11** representa un termograma de DSC de la forma D del compuesto **1**.
- 10 La **figura 12** representa una curva de TGA de la forma D del compuesto **1**.
- La **figura 13** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **2**.
- La **figura 14** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **2**.
- 15 La **figura 15** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **2**.
- La **figura 16** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **2**.
- 20 La **figura 17** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **2**.
- La **figura 18** representa un termograma de DSC de la forma B del compuesto **2**.
- La **figura 19** representa una curva de TGA de la forma B del compuesto **2**.
- 25 La **figura 20** representa un gráfico de DVS de la forma B del compuesto **2**.
- La **figura 21** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **2**.
- 30 La **figura 22** representa un termograma de DSC de la forma C del compuesto **2**.
- La **figura 23** representa una curva de TGA de la forma C del compuesto **2**.
- La **figura 24** representa un gráfico de DVS de la forma C del compuesto **2**.
- 35 La **figura 25** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **2**.
- La **figura 26** representa un termograma de DSC de la forma D del compuesto **2**.
- 40 La **figura 27** representa una curva de TGA de la forma D del compuesto **2**.
- La **figura 28** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **3**.
- La **figura 29** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **3**.
- 45 La **figura 30** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **3**.
- La **figura 31** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **3**.
- 50 La **figura 32** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **4**.
- La **figura 33** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **4**.
- La **figura 34** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **4**.
- 55 La **figura 35** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **4**.
- La **figura 36** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **4**.
- 60 La **figura 37** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **4**.
- La **figura 38** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **4**.
- La **figura 39** representa un termograma de DSC de la forma C del compuesto **4**.
- 65 La **figura 40** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **4**.

- La **figura 41** representa un termograma de DSC de la forma D del compuesto **4**.
- 5 La **figura 42** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma D del compuesto **4**.
- La **figura 43** representa un gráfico de DVS de la forma D del compuesto **4**.
- La **figura 44** representa un patrón de XRPD de la forma E del compuesto **4**.
- 10 La **figura 45** representa un termograma de DSC de la forma E del compuesto **4**.
- La **figura 46** representa un patrón de XRPD de la forma F del compuesto **4**.
- 15 La **figura 47** representa un termograma de DSC de la forma F del compuesto **4**.
- La **figura 48** representa un patrón de XRPD de la forma G del compuesto **4**.
- La **figura 49** representa un termograma de DSC de la forma G del compuesto **4**.
- 20 La **figura 50** representa un patrón de XRPD de la forma H del compuesto **4**.
- La **figura 51** representa un termograma de DSC de la forma H del compuesto **4**.
- 25 La **figura 52** representa un patrón de XRPD de la forma I del compuesto **4**.
- La **figura 53** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **5**.
- La **figura 54** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **5**.
- 30 La **figura 55** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **5**.
- La **figura 56** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **5**.
- 35 La **figura 57** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **5**.
- La **figura 58** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **5**.
- La **figura 59** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **5**.
- 40 La **figura 60** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **5**.
- La **figura 61** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **5**.
- 45 La **figura 62** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma D del compuesto **5**.
- La **figura 63** representa un patrón de XRPD de la forma E del compuesto **5**.
- La **figura 64** representa un termograma de DSC de la forma E del compuesto **5**.
- 50 La **figura 65** representa un gráfico de DVS de la forma E del compuesto **5**.
- La **figura 66** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **6**.
- 55 La **figura 67** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **6**.
- La **figura 68** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **6**.
- La **figura 69** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **6**.
- 60 La **figura 70** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **6**.
- La **figura 71** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **6**.
- 65 La **figura 72** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **6**.
- La **figura 73** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **6**.

La **figura 74** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **7**.

La **figura 75** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **7**.

La **figura 76** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **7**.

La **figura 77** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **8**.

La **figura 78** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **8**.

La **figura 79** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **8**.

La **figura 80** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **8**.

La **figura 81** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **8**.

La **figura 82** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **8**.

La **figura 83** representa un gráfico de DVS de la forma C del compuesto **8**.

La **figura 84** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma D del compuesto **8**.

La **figura 85** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **9**.

La **figura 86** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **9**.

La **figura 87** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **9**.

La **figura 88** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **9**.

La **figura 89** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **10**.

La **figura 90** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **10**.

La **figura 91** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **10**.

La **figura 92** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **11**.

La **figura 93** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **11**.

La **figura 94** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **12**.

La **figura 95** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **12**.

La **figura 96** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **12**.

La **figura 97** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **12**.

La **figura 98** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **12**.

La **figura 99** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **12**.

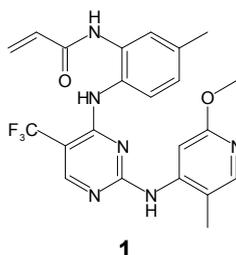
La **figura 100A** representa los datos PK en perros en condiciones de ayuno.

La **figura 100B** representa los datos PK en perros en condiciones de alimentación.

Descripción detallada de la invención

Descripción general de ciertos aspectos de la invención:

La solicitud de patente PCT con número de serie PCT/US14/15256, presentada el 7 de febrero, 2014 y publicada como WO 2014/124230 el 14 de agosto, 2014 ("la publicación '230") describe ciertos compuestos inhibidores de ERK que inhiben covalente e irreversiblemente la actividad de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2. Tales compuestos incluyen el compuesto **1**:



5 El compuesto **1**, N-(2-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-5-metilfenil)acrilamida, se designa como compuesto número I-90 en la publicación '230 y la síntesis del compuesto **1** se describe en detalle en el ejemplo 94 de la publicación '230, y se reproduce en el presente documento para facilidad de referencia.

10 El compuesto **1** es activo en una variedad de ensayos y modelos terapéuticos que demuestran la inhibición covalente, irreversible de una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2 (véase, por ejemplo, la tabla A de la publicación '230). Según esto, el compuesto **1** es útil para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de una o ambas de ERK1 y ERK2.

15 Sería deseable proporcionar una forma sólida del compuesto **1** (por ejemplo, como una base libre del mismo o sal del mismo) que imparta características tales como solubilidad acuosa mejorada, estabilidad y facilidad de formulación. Según esto, la presente invención proporciona tanto formas de base libre como formas de sal del compuesto **1**.

Formas de base libre del compuesto 1

20 Se contempla que el compuesto **1** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **1** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **1** está en forma sólida. Cuando el compuesto **1** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos. Las formas sólidas ejemplares se describen en más detalle posteriormente.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma del compuesto **1** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidades significativas de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir diferentes formas del compuesto **1**, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **1**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de una forma del compuesto **1**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de una forma del compuesto **1**.

35 Según una forma de realización, una forma del compuesto **1** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, una forma del compuesto **1** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, una forma del compuesto **1** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

45 La estructura representada para una forma del compuesto **1** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **1**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del ámbito de esta invención.

50 Se ha encontrado que el compuesto **1** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los descritos en el presente documento.

55 Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" se refiere a las diferentes estructuras cristalinas en las que un compuesto, o una sal del mismo, puede cristalizar.

En ciertas formas de realización, el compuesto **1** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **1** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **1** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de compuesto **1** amorfo" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa

de compuesto **1** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **1** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **1** cristalino.

5 Se ha encontrado que el compuesto **1** puede existir en al menos cuatro formas polimórficas distintas. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **1** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **1** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **1** denominada en el presente documento forma C. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **1** denominada en el presente documento forma D.

15 En algunas formas de realización el compuesto **1** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **1** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **1** cristalino.

Forma A del compuesto **1**

20 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **1** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 1

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,6	21,2
9,0	21,5
11,6	21,9
14,1	22,9
15,3	23,40
15,4	23,9
17,2	25,3
18,5	25,8
20,4	26,1
20,6	27,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **1** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,6, 17,2 y 18,5. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **1** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,6, 17,2 y 18,5. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **1** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,6, 17,2 y 18,5. Como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente”, cuando se usa en referencia a un valor de grados 2-theta se refiere al valor expresado $\pm 0,2$ grados 2-theta.

35 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 1.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **1** se describen posteriormente.

40 Forma B del compuesto **1**

En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **1** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 2 a continuación.

45 **Tabla 2 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 1**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
4,6	17,7
7,2	18,7
8,3	21,0
9,3	21,3
11,6	23,2
13,6	23,5
14,4	24,4

16,5	27,5
------	------

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **1** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, 9,3 y 17,7. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **1** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, 9,3 y 17,7. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **1** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, 9,3 y 17,7.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 4.

15 Los métodos para preparar la forma B del compuesto **1** se describen posteriormente.

Forma C del compuesto 1

20 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **1** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 1

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,6	20,1
8,8	21,0
9,6	22,8
11,7	23,4
12,3	23,8
14,5	24,7
15,3	25,2
15,9	25,5
17,5	26,4
18,0	27,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **1** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, 15,3 y 15,9. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **1** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, 15,3 y 15,9. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **1** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, 15,3 y 15,9.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 7.

35 Los métodos para preparar la forma C del compuesto **1** se describen posteriormente.

Forma D del compuesto 1

40 En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **1** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 1

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,2	21,1
8,9	22,0
9,5	22,4
9,6	23,7
10,6	24,7
15,0	25,2
17,3	25,9

17,7	26,5
19,1	28,6
20,2	35,1

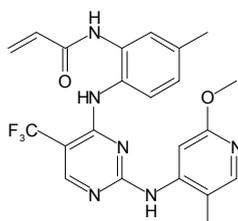
¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

5 En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **1** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 10,6, 15,0 y 17,3. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **1** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 10,6, 15,0 y 17,3. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **1** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 10,6, 15,0 y 17,3.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 10.

15 Los métodos para preparar la forma D del compuesto **1** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**:



Compuesto **1**

20 en donde dicho compuesto es cristalino.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de compuesto **1** amorfo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,6, aproximadamente 17,2 y aproximadamente 18,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,6, aproximadamente 17,2 y aproximadamente 18,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto es de forma A.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 1**.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, aproximadamente 9,3 y aproximadamente 17,7 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, aproximadamente 9,3 y aproximadamente 17,7 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto es de forma B.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 4**.

50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, aproximadamente 15,3 y aproximadamente 15,9 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, aproximadamente 15,3 y aproximadamente 15,9 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto es de forma C.

55

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 7**.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 10,6, aproximadamente 15,0 y aproximadamente 17,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 10,6, aproximadamente 15,0 y aproximadamente 17,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto es de forma D.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **1**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 10**.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **1** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **1** o una composición del mismo.

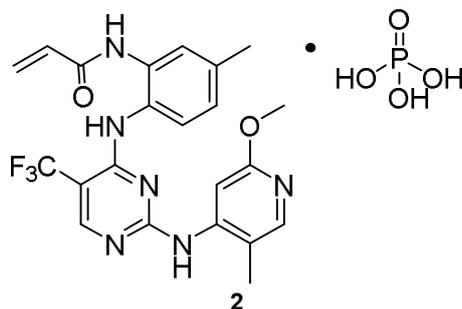
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **1** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Formas salinas del compuesto 1

En algunas formas de realización, un ácido y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar uno de los compuestos **2** a **12**, descritos posteriormente. Se contempla que los compuestos **2** a **12** pueden existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, los compuestos **2** a **12** pueden estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, los compuestos **2** a **12** están en forma sólida. Cuando los compuestos **2** a **12** están en forma sólida, dichos compuestos pueden ser amorfos, cristalinos, o una mezcla de los mismos. Tales formas sólidas ejemplares de los compuestos **2** a **12** se describen en más detalle posteriormente.

Compuesto 2 (sales fosfato del compuesto 1)

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal fosfato del compuesto **1**, representada por el compuesto **2**:



El experto en la materia apreciará que el ácido fosfórico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **2**. Se contempla que el compuesto **2** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **2** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **2** está en forma sólida. Cuando el compuesto **2** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Tales formas sólidas ejemplares se describen en más detalle posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido fosfórico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **2**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en

peso de compuesto **2**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **2**.

5 Según una forma de realización, el compuesto **2** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **2** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **2** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

15 La estructura representada para el compuesto **2** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **2**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C también están dentro del ámbito de esta invención.

20 Se ha encontrado que el compuesto **2** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los descritos en el presente documento.

25 En ciertas formas de realización, el compuesto **2** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **2** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **2** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de compuesto **2** amorfo" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **2** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **2** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **2** cristalino.

30 Se ha encontrado que el compuesto **2** puede existir en al menos cuatro formas polimórficas distintas. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **2** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **2** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **2** denominada en el presente documento forma C. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **2** denominada en el presente documento forma D.

40 En algunas formas de realización el compuesto **2** es amorfo. En algunas formas de realización, el compuesto **2** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **2** cristalino.

Forma A del compuesto **2**

45 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **2** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto **2**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,9	21,3
6,3	22,2
6,8	23,0
9,8	23,3
10,1	23,6
11,1	24,0
13,8	24,7
14,4	25,5
15,4	26,0
16,0	26,8
16,6	27,4
17,3	27,9
17,9	28,4
18,9	29,2
19,2	30,5
19,7	31,3
20,3	31,8

20,8	
------	--

¹En esta y todas las tablas posteriores,
la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **2** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,8, 10,1 y 20,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **2** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,8, 10,1 y 20,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **2** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,8, 10,1 y 20,8.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 13.

15 Los métodos para preparar la forma A del compuesto **2** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 2

20 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **2** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 2

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
3,6	22,9
7,3	23,4
8,6	24,1
9,5	24,9
10,7	25,3
12,0	25,7
13,5	26,3
14,6	26,9
15,0	27,8
15,7	28,7
16,6	29,5
18,2	30,2
19,2	31,8
19,9	34,2
20,3	36,1
21,6	37,1
22,0	38,8
22,5	39,3

¹En esta y todas las tablas posteriores,
la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **2** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 3,6, 7,3 y 15,0. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **2** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 3,6, 7,3 y 15,0. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **2** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 3,6, 7,3 y 15,0.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 17.

35 Los métodos para preparar la forma B del compuesto **2** se describen posteriormente.

Forma C del compuesto 2

40 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **2** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 2

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
4,2	16,5
6,8	18,7
8,4	19,4
9,3	20,5
11,6	22,0
12,5	22,7
12,7	24,5
13,7	25,2
15,3	26,2
15,8	32,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **2** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, 9,3 y 16,5. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **2** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, 9,3 y 16,5. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **2** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, 9,3 y 16,5.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 21.

15 Los métodos para preparar la forma C del compuesto **2** se describen posteriormente.

Forma D del compuesto 2

20 En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **2** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 2

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	21,0
8,1	22,1
9,1	22,7
10,4	24,5
10,6	25,1
11,2	26,4
12,9	27,4
13,9	27,8
15,8	28,7
16,4	29,1
17,2	31,0
17,7	31,5
18,7	33,8
19,0	36,3
20,2	37,0
20,7	38,0

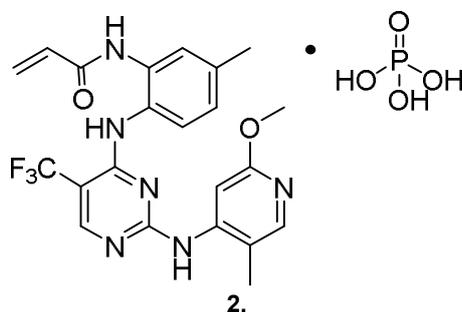
¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **2** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,1, 10,4 y 25,1. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **2** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,1, 10,4 y 25,1. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **2** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,1, 10,4 y 25,1.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 25.

35 Los métodos para preparar la forma D del compuesto **2** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**:



5

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto es cristalino.

10

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **2** amorfo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

15

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,8, aproximadamente 10,1 y aproximadamente 20,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,8, aproximadamente 10,1 y aproximadamente 20,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto es de forma A.

20

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 13**.

25

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 3,6, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 15,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 3,6, aproximadamente 7,3 y aproximadamente 15,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto es de forma B.

30

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 17**.

35

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, aproximadamente 9,3 y aproximadamente 16,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, aproximadamente 9,3 y aproximadamente 16,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto es de forma C.

40

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 21**.

45

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,1, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 25,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,1, aproximadamente 10,4 y aproximadamente 25,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto es de forma D.

50

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **2**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 25**.

55

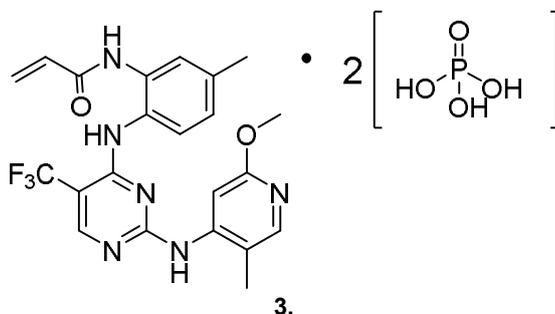
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **2** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **2** o una composición del mismo.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **2** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

15 **Compuesto 3** (complejos bisfosfato del compuesto 1)

20 Según una forma de realización, la presente invención proporciona un complejo bisfosfato del compuesto **1**, representado por el compuesto **3**:



25 El experto en la materia apreciará que una molécula de ácido fosfórico y el compuesto **1** se unen de forma iónica, mientras que la segunda molécula de ácido fosfórico y el compuesto **1** probablemente están unidos por un enlace de hidrógeno para formar el compuesto **3**. Se contempla que el compuesto **3** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **3** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **3** está en forma sólida. Cuando el compuesto **3** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen en más detalle formas sólidas ejemplares

30 posteriormente. Para fines de claridad, se entenderá que el compuesto **3**, un complejo bisfosfato del compuesto **1**, comprende dos moléculas de ácido fosfórico por molécula de compuesto **1**.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido fosfórico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **3**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **3**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **3**.

40 Según una forma de realización, el compuesto **3** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **3** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **3** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

45 La estructura representada para el compuesto **3** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **3**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del ámbito de esta invención.

50

En ciertas formas de realización, el compuesto **3** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **3** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **3** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de compuesto **3** amorfo” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **3** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **3** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **3** cristalino.

Se ha encontrado que el compuesto **3** puede existir en al menos una forma cristalina distinta. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto **3** denominada en el presente documento forma A.

En algunas formas de realización el compuesto **3** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **3** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **3** cristalino.

Forma A del compuesto **3**

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **3** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto **3**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,7	17,7
7,1	18,4
8,9	19,4
10,3	19,9
11,0	20,6
11,4	20,8
13,2	22,1
14,2	22,5
14,5	24,3
17,2	25,5

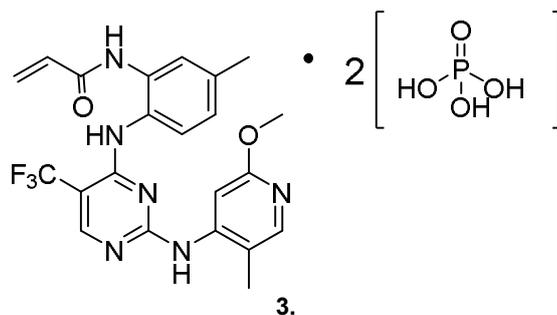
¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **3** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 10,3 y 11,0. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **3** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 10,3 y 11,0. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **3** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 10,3 y 11,0.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 28.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **3** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**:



En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **3** amorfo.

- 5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 10,3 y aproximadamente 11,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 10,3 y aproximadamente 11,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto es de forma A.

- 15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **3**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 28**.

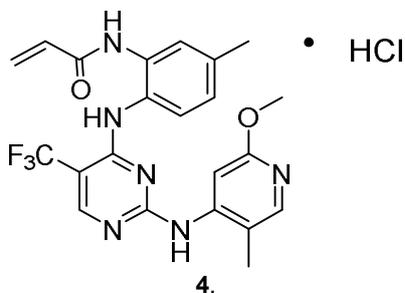
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto **3** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **3** o una composición del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **3** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

30 **Compuesto 4 (sales HCl del compuesto 1)**

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal clorhidrato del compuesto **1**, representada por el compuesto **4**:

35



40 El experto en la materia apreciará que el ácido clorhídrico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **4**. Se contempla que el compuesto **4** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **4** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **4** está en forma sólida. Cuando el compuesto **4** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido clorhídrico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **4**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **4**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **4**.

50 Según una forma de realización, el compuesto **4** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **4** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras

55

formas de realización, el compuesto **4** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

5 La estructura representada para el compuesto **4** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **4**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C también están dentro del ámbito de esta invención.

Se ha encontrado que el compuesto **4** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los contemplados por la presente invención.

15 En ciertas formas de realización, el compuesto **4** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **4** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **4** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de compuesto **4** amorfo" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **4** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **4** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **4** cristalino.

Se ha encontrado que el compuesto **4** puede existir en al menos nueve formas polimórficas distintas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma C. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma D. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma E. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma F. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma G. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma H. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **4** denominada en el presente documento forma I.

En algunas formas de realización el compuesto **4** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **4** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **4** cristalino.

40 *Forma A del compuesto 4*

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 10 a continuación.

45 **Tabla 10 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 4**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,5	22,6
9,3	22,8
11,2	23,4
11,9	24,6
14,2	24,8
15,0	25,2
15,3	26,4
15,7	26,8
21,4	30,5
21,9	34,1

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

50 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,3, 15,7 y 24,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,3, 15,7 y 24,8. En algunas formas de

realización, la forma A del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,3, 15,7 y 24,8.

5 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 32.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **4** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 4

10 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 4

15

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,0	20,4
8,4	20,9
9,1	23,7
11,0	23,9
11,8	24,7
12,7	25,4
16,2	25,6
17,2	25,9
17,8	29,2
18,9	30,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

20 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, 12,7, y 17,8. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, 12,7, y 17,8. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, 12,7, y 17,8.

25

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 36.

Los métodos para preparar la forma B del compuesto **4** se describen posteriormente.

30

Forma C del compuesto 4

En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 12 a continuación.

35

Tabla 12 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,7	16,4
8,2	18,4
9,0	21,0
9,5	21,3
10,2	23,1
12,1	23,4
12,4	23,7
12,6	24,2
13,5	25,5
15,3	25,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

40

En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, 8,2, y 9,0. En algunas formas

de realización, la forma C del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, 8,2, y 9,0. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, 8,2, y 9,0.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 38.

Los métodos para preparar la forma C del compuesto **4** se describen posteriormente.

Forma D del compuesto 4

En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 13 a continuación.

Tabla 13 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	22,0
9,1	22,4
11,2	22,8
12,7	23,7
14,0	24,8
14,4	25,3
14,6	25,5
17,0	28,0
17,2	34,2
21,7	35,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, 9,1, y 11,2. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, 9,1, y 11,2. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, 9,1, y 11,2.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 40.

Los métodos para preparar la forma D del compuesto **4** se describen posteriormente.

Forma E del compuesto 4

En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 14 a continuación.

Tabla 14 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma E del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,7	23,1
9,0	24,4
10,7	24,6
14,4	25,0
15,5	27,0
17,1	27,3
18,2	28,1
19,8	30,9
20,4	31,2
21,5	37,6

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, 10,7 y 17,1. En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, 10,7 y 17,1. En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, 10,7 y 17,1.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 44.

Los métodos para preparar la forma E del compuesto **4** se describen posteriormente.

Forma F del compuesto 4

15 En algunas formas de realización, la forma F del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 15 a continuación.

Tabla 15 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma F del compuesto 4

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
6,1	22,6
7,7	22,9
11,3	23,1
12,4	23,6
13,8	24,9
15,4	25,7
16,9	26,1
17,7	30,2
18,6	34,2
19,5	35,0

20 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

25 En algunas formas de realización, la forma F del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, 11,3, y 18,6. En algunas formas de realización, la forma F del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, 11,3, y 18,6. En algunas formas de realización, la forma F del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, 11,3, y 18,6.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 46.

Los métodos para preparar la forma F del compuesto **4** se describen posteriormente.

35 *Forma G del compuesto 4*

En algunas formas de realización, la forma G del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 16 a continuación.

40 **Tabla 16 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma G del compuesto 4**

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
5,2	21,9
8,5	22,2
8,7	23,3
10,5	25,7
14,8	27,0
15,6	27,4
19,0	29,6
19,5	30,7
20,7	31,3
21,0	

¹En esta y todas las tablas posteriores,

la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma G del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,2, 8,7, y 19,5. En algunas formas de realización, la forma G del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,2, 8,7, y 19,5. En algunas formas de realización, la forma G del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,2, 8,7, y 19,5.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 48.

Los métodos para preparar la forma G del compuesto **4** se describen posteriormente.

15 *Forma H del compuesto 4*

En algunas formas de realización, la forma H del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 17 a continuación.

20 **Tabla 17 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma H del compuesto 4**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,2	21,0
8,5	21,7
9,1	22,5
10,2	23,3
13,1	24,2
14,5	24,6
15,8	25,3
18,1	25,8
18,8	28,8
20,5	29,9

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma H del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,5, 9,1, y 10,2. En algunas formas de realización, la forma H del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,5, 9,1, y 10,2. En algunas formas de realización, la forma H del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,5, 9,1, y 10,2.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 50.

35 Los métodos para preparar la forma H del compuesto **4** se describen posteriormente.

Forma I del compuesto 4

40 En algunas formas de realización, la forma I del compuesto **4** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 18 a continuación.

Tabla 18 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma I del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
4,7	20,3
7,1	21,1
9,3	22,2
10,8	23,1
11,9	23,5
14,1	24,2
15,0	25,4
16,7	26,0
18,8	29,1

¹En esta y todas las tablas posteriores,

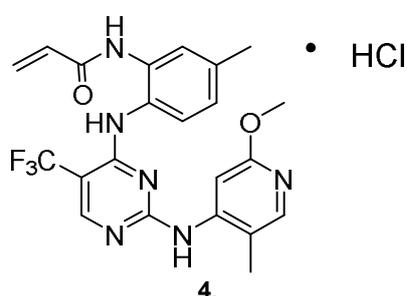
la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma I del compuesto **4** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 4,7, 7,1, y 9,3. En algunas formas de realización, la forma I del compuesto **4** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 4,7, 7,1, y 9,3. En algunas formas de realización, la forma I del compuesto **4** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 4,7, 7,1, y 9,3.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 52.

Los métodos para preparar la forma I del compuesto **4** se describen posteriormente.

15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**:



20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **4** amorfo.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,3, aproximadamente 15,7 y aproximadamente 24,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,3, aproximadamente 15,7 y aproximadamente 24,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma A.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 32**.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, aproximadamente 12,7 y aproximadamente 17,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,4, aproximadamente 12,7 y aproximadamente 17,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma B.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 36**.

50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, aproximadamente 8,2 y aproximadamente 9,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, aproximadamente 8,2 y aproximadamente 9,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma C.

55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 38**.

5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, aproximadamente 9,1 y aproximadamente 11,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, aproximadamente 9,1 y aproximadamente 11,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma D.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 40**.

15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,7 y aproximadamente 17,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,7, aproximadamente 10,7 y aproximadamente 17,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma E.

20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 44**.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 18,6 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, aproximadamente 11,3 y aproximadamente 18,6 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma F.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 46**.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,2, aproximadamente 8,7 y aproximadamente 19,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,2, aproximadamente 8,7 y aproximadamente 19,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma G.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 48**.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,1 y aproximadamente 10,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,5, aproximadamente 9,1 y aproximadamente 10,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma H.

50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 50**.

55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 9,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 4,7, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 9,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto es de forma I.

60 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **4**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 52**.

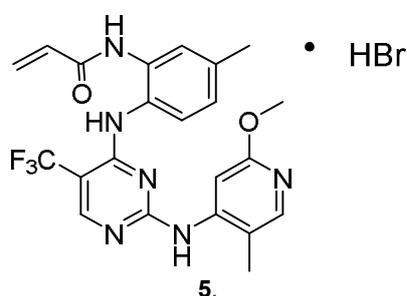
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **4** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **4** o una composición del mismo.

- 5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **4** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto 5 (sales HBr del compuesto 1)

- 15 Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal bromhidrato del compuesto **1**, representada por el compuesto **5**:



- 20 El experto en la materia apreciará que el ácido bromhídrico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **5**. Se contempla que el compuesto **5** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **5** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **5** está en forma sólida. Cuando el compuesto **5** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

- 25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de impurezas” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido bromhídrico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **5**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **5**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **5**.

- 35 Según una forma de realización, el compuesto **5** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **5** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **5** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

- 45 La estructura representada para el compuesto **5** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **5**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C también están dentro del ámbito de esta invención.

- 50 Se ha encontrado que el compuesto **5** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los contemplados por la presente invención.

- 55 En ciertas formas de realización, el compuesto **5** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **5** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **5** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de compuesto **5** amorfo” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **5** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso

de compuesto **5** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **5** cristalino.

5 Se ha encontrado que el compuesto **5** puede existir en al menos cinco formas polimórficas distintas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **5** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **5** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **5** denominada en el presente documento forma C. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **5** denominada en el presente documento forma D. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **5** denominada en el presente documento forma E.

15 En algunas formas de realización el compuesto **5** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **5** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **5** cristalino.

Forma A del compuesto 5

20 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **5** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 19 a continuación.

Tabla 19 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,5	20,9
9,5	21,6
11,3	22,6
13,0	23,2
14,3	23,7
14,7	24,8
15,0	26,0
15,7	28,8
17,3	30,5
20,3	33,8

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **5** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,5, 22,6 y 24,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **5** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,5, 22,6 y 24,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **5** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,5, 22,6 y 24,8.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 53.

35 Los métodos para preparar la forma A del compuesto **5** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 5

40 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **5** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 20 a continuación.

Tabla 20 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,3	20,8
11,8	21,1
12,3	23,8
14,2	24,5
16,2	25,5
17,9	25,7
18,7	26,3
18,9	29,2
20,3	30,7

20,5	31,9
------	------

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **5** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,3, 17,9, y 25,5. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **5** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,3, 17,9, y 25,5. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **5** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,3, 17,9, y 25,5.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 57.

15 Los métodos para preparar la forma B del compuesto **5** se describen posteriormente.

Forma C del compuesto 5

20 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **5** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 21 a continuación.

Tabla 21 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,4	22,6
8,4	23,2
10,5	24,2
15,4	24,5
15,8	25,9
17,4	26,6
20,1	29,0
20,8	31,8
22,1	33,8
22,3	37,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **5** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,4, 8,4, y 10,5. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **5** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,4, 8,4, y 10,5. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **5** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,4, 8,4, y 10,5.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 59.

35 Los métodos para preparar la forma C del compuesto **5** se describen posteriormente.

Forma D del compuesto 5

40 En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **5** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 22 a continuación.

Tabla 22 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,2	23,7
9,4	24,3
10,8	24,7
11,8	25,5
15,1	26,1
16,9	29,0
18,9	30,3

20,4	30,6
21,6	32,1
22,3	35,2

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **5** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, 10,8, y 24,3. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **5** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, 10,8, y 24,3. En algunas formas de realización, la forma D del compuesto **5** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, 10,8, y 24,3.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 61.

15 Los métodos para preparar la forma D del compuesto **5** se describen posteriormente.

Forma E del compuesto 5

20 En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **5** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 23 a continuación.

Tabla 23 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma E del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,8	23,8
8,7	24,3
10,0	25,2
11,6	25,8
15,0	28,8
16,4	29,1
17,5	30,3
18,7	31,7
21,5	33,7
22,8	36,8

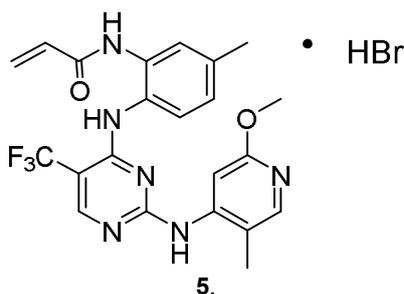
¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **5** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,8, 8,7 y 16,4. En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **5** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,8, 8,7 y 16,4. En algunas formas de realización, la forma E del compuesto **5** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,8, 8,7 y 16,4.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 63.

35 Los métodos para preparar la forma E del compuesto **5** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**:



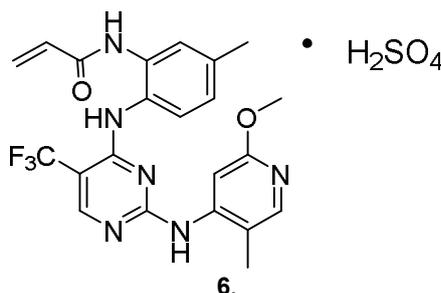
40

- En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es cristalino.
- 5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **5** amorfo.
- En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.
- 10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 24,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 22,6 y aproximadamente 24,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es de forma A.
- 15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 53**.
- 20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,3, aproximadamente 17,9 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,3, aproximadamente 17,9 y aproximadamente 25,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es de forma B.
- 25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 57**.
- 30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,4, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 10,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,4, aproximadamente 8,4 y aproximadamente 10,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es de forma C.
- 35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 59**.
- 40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, aproximadamente 10,8 y aproximadamente 24,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,2, aproximadamente 10,8 y aproximadamente 24,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es de forma D.
- 45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 61**.
- 50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,8, aproximadamente 8,7 y aproximadamente 16,4 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,8, aproximadamente 8,7 y aproximadamente 16,4 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto es de forma E.
- 55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 63**.
- 60 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **5** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **5** o una composición del mismo.
- 65

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **5** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto 6 (sales sulfato del compuesto 1)

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal sulfato del compuesto **1**, representada por el compuesto **6**:



El experto en la materia apreciará que el ácido sulfúrico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **6**. Se contempla que el compuesto **6** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **6** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **6** está en forma sólida. Cuando el compuesto **6** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **5** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de impurezas” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido sulfúrico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **6**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **6**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **6**.

Según una forma de realización, el compuesto **6** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **6** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **6** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el compuesto **6** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **6**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del ámbito de esta invención.

Se ha encontrado que el compuesto **6** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los contemplados por la presente invención.

En ciertas formas de realización, el compuesto **6** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **6** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **6** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de compuesto **6** amorfo” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **6** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **6** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **6** cristalino.

5 Se ha encontrado que el compuesto **6** puede existir en al menos tres formas polimórficas distintas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **6** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **6** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **6** denominada en el presente documento forma C.

En algunas formas de realización el compuesto **6** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **6** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **6** cristalino.

10 *Forma A del compuesto 6*

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **6** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 24 a continuación.

15 **Tabla 24 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 6**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
6,2	21,4
7,1	23,4
9,9	23,9
14,2	24,3
14,7	24,8
19,4	25,3
19,5	26,0
20,1	26,9
20,2	28,7
20,7	29,8

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

20 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **6** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,2, 7,1 y 21,4. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **6** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,2, 7,1 y 21,4. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **6** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,2, 7,1 y 21,4.

25 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 66.

30 Los métodos para preparar la forma A del compuesto **6** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 6

35 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **6** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 25 a continuación.

Tabla 25 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 6

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	18,7
7,6	18,7
10,1	20,3
11,4	21,7
11,6	22,9
12,4	24,1
13,7	25,4
15,2	26,0
17,3	29,7
17,8	34,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

40

5 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **6** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, 15,2, y 22,9. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **6** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, 15,2, y 22,9. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **6** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, 15,2, y 22,9.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 70.

Los métodos para preparar la forma B del compuesto **6** se describen posteriormente.

Forma C del compuesto 6

15 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **6** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 26 a continuación.

Tabla 26 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 6

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	20,2
7,6	20,5
8,3	20,9
9,3	21,2
12,6	23,1
13,5	24,4
14,2	25,1
17,4	26,2
18,1	27,9
19,6	29,9

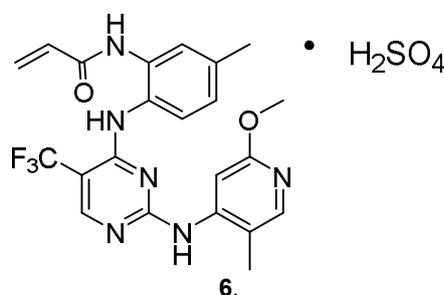
20 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **6** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, 7,6, y 23,1. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **6** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, 7,6, y 23,1. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **6** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, 7,6, y 23,1.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 72.

Los métodos para preparar la forma C del compuesto **6** se describen posteriormente.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**:



40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **6** amorfo.

45

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 21,4 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,2, aproximadamente 7,1 y aproximadamente 21,4 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto es de forma A.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 66**.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, aproximadamente 15,2 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,6, aproximadamente 15,2 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto es de forma B.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 70**.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,6 y aproximadamente 23,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,6 y aproximadamente 23,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto es de forma C.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **6**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 72**.

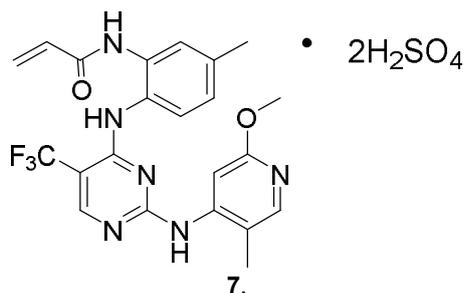
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto **6** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **6** o una composición del mismo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **6** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto 7 (sales bis-sulfato del compuesto 1)

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal bis-sulfato del compuesto **1**, representada por el compuesto **7**:



5 El experto en la materia apreciará que el ácido sulfúrico y el compuesto 1 se unen de forma iónica para formar el compuesto 7. Se contempla que el compuesto 7 pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto 7 puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto 7 está en forma sólida. Cuando el compuesto 7 está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto 7 sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido sulfúrico en exceso, compuesto 1 en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto 7. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto 7. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto 7.

15 Según una forma de realización, el compuesto 7 está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto 7 contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto 7 contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

25 La estructura representada para el compuesto 7 también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto 7. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del ámbito de esta invención.

30 En ciertas formas de realización, el compuesto 7 es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto 7 es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto 7 amorfo. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de compuesto 7 amorfo" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto 7 amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto 7 cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto 7 cristalino.

35 Se ha encontrado que el compuesto 7 puede existir en al menos una forma cristalina distinta. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto 7 denominada en el presente documento forma A.

40 En algunas formas de realización el compuesto 7 es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto 7 es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto 7 cristalino.

45 *Forma A del compuesto 7*

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto 7 tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 27 a continuación.

50 **Tabla 27 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 7**

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
7,3	20,5
8,7	20,7
9,6	21,0
11,4	22,2
11,5	23,5
14,1	24,3
17,9	24,3
18,2	27,5
19,0	28,6
19,2	31,1

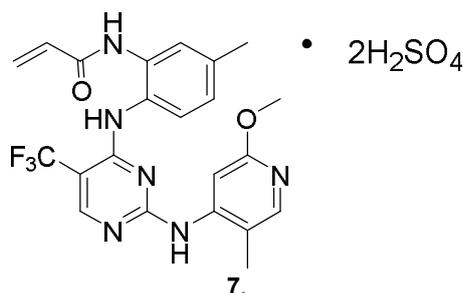
¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **7** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,3, 8,7, y 23,5. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **7** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,3, 8,7, y 23,5. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **7** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 7,3, 8,7, y 23,5.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 74.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **7** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**:



En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **7** amorfo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,3, aproximadamente 8,7 y aproximadamente 23,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 7,3, aproximadamente 8,7 y aproximadamente 23,5 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto es de forma A.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **7**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 74**.

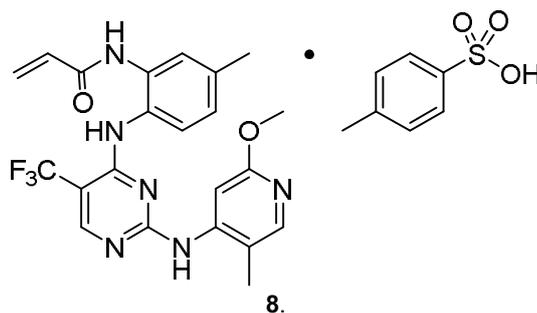
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **7** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **7** o una composición del mismo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **7** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto 8 (sales tosilato del compuesto 1)

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal tosilato del compuesto **1**, representada por el compuesto **8**:



Mediante "tosilato" se quiere decir *p*-toluenosulfonato, es decir, la forma iónica del ácido *p*-toluenosulfónico. El experto en la materia apreciará que el ácido *p*-toluenosulfónico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **8**. Se contempla que el compuesto **8** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **8** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **8** está en forma sólida. Cuando el compuesto **8** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido *p*-toluenosulfónico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **8**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **8**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **8**.

Según una forma de realización, el compuesto **8** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **8** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **8** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el compuesto **8** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **8**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del ámbito de esta invención.

Se ha encontrado que el compuesto **8** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los contemplados por la presente invención.

En ciertas formas de realización, el compuesto **8** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **8** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **8** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de compuesto **8** amorfo" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **8** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **8** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **8** cristalino.

En ciertas formas de realización, el compuesto **8** es un sólido amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **8** amorfo. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **8** amorfo.

Se ha encontrado que el compuesto **8** puede existir en al menos cuatro formas polimórficas distintas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **8** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **8** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **8** denominada en el presente documento forma C. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **8** denominada en el presente documento forma D.

En algunas formas de realización el compuesto **8** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **8** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **8** cristalino.

Forma A del compuesto **8**

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **8** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 28 a continuación.

Tabla 28 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto **8**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,6	19,1
9,0	20,0
12,4	20,5
12,8	22,9
13,4	23,5
16,1	23,7
16,4	23,8
16,6	24,8
17,0	27,8
17,9	30,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **8** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,0, 23,8, y 24,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **8** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,0, 23,8, y 24,8. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **8** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 9,0, 23,8, y 24,8.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 77.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **8** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto **8**

En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **8** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 29 a continuación.

Tabla 29 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto **8**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,6	20,1
8,9	23,1
12,2	23,4
16,2	23,6
16,5	24,6
16,9	24,7
17,2	25,1
17,9	26,3
19,0	27,6
19,1	28,2

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **8** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 23,4, y 27,6. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **8** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 23,4, y 27,6. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **8** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 23,4, y 27,6.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 79.

Los métodos para preparar la forma B del compuesto **8** se describen posteriormente.

Forma C del compuesto 8

En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **8** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 30 a continuación.

Tabla 30 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 8

Pico No.	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,8	23,1
9,5	23,8
12,5	24,2
13,3	24,6
14,2	25,2
16,9	26,3
17,4	30,3
17,8	31,1
18,9	31,8
20,1	38,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **8** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,8, 16,9, y 24,2. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **8** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,8, 16,9, y 24,2. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **8** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,8, 16,9, y 24,2.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 81.

Los métodos para preparar la forma C del compuesto **8** se describen posteriormente.

Forma D del compuesto 8

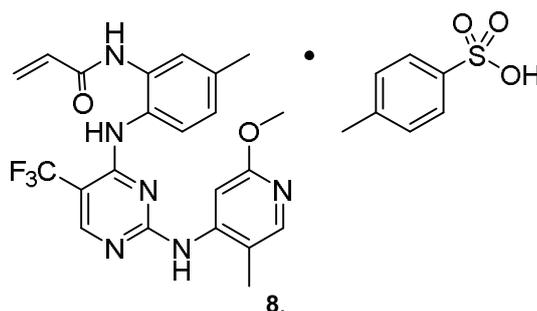
En algunas formas de realización, el compuesto **8** es un sólido amorfo. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el compuesto **8** es de forma D.

En ciertas formas de realización, la forma D del compuesto **8** se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar al de la figura 84.

En ciertas formas de realización, la forma D del compuesto **8** se caracteriza por tener una curva de TGA sustancialmente similar a la de la figura 84.

Los métodos para preparar la forma D del compuesto **8** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**:



En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto es cristalino.

5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **8** amorfo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,0, aproximadamente 23,8 y aproximadamente 24,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 9,0, aproximadamente 23,8 y aproximadamente 24,8 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto es de forma A.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 77**.

20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 23,4 y aproximadamente 27,6 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 23,4 y aproximadamente 24,6 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto es de forma B.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 79**.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,8, aproximadamente 16,9 y aproximadamente 24,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,8, aproximadamente 16,9 y aproximadamente 24,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto es de forma C.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 81**.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto tiene un termograma de DSC sustancialmente similar a ese representado en la **figura 84**. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **8**, en donde dicho compuesto es de forma D.

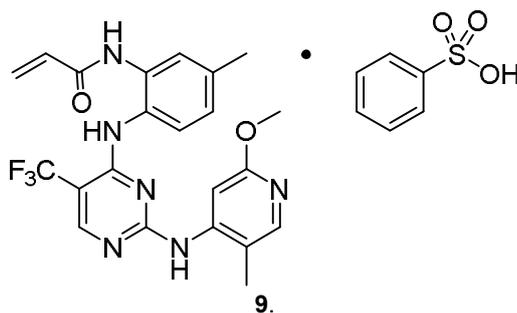
45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **8** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **8** o una composición del mismo.

50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **8** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto 9 (sales besilato del compuesto 1)

60 Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal besilato del compuesto **1**, representada por el compuesto **9**:



5 El experto en la materia apreciará que el ácido bencenosulfónico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **9**. Se contempla que el compuesto **9** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **9** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **9** está en forma sólida. Cuando el compuesto **9** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de impurezas” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido bencenosulfónico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **9**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **9**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **9**.

20 Según una forma de realización, el compuesto **9** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **9** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **9** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

30 La estructura representada para el compuesto **9** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **9**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del ámbito de esta invención.

35 Se ha encontrado que el compuesto **9** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos y formas amorfas tal como las contempladas por la presente invención.

40 En ciertas formas de realización, el compuesto **9** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **9** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **9** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de compuesto **9** amorfo” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **9** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **9** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **9** cristalino.

45 En ciertas formas de realización, el compuesto **9** es un sólido amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **9** amorfo. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **9** amorfo.

50 Se ha encontrado que el compuesto **9** puede existir en al menos dos formas distintas, una de las cuales es cristalina y una que es amorfa. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto **9** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma amorfa del compuesto **9** denominada en el presente documento forma B.

55 En algunas formas de realización el compuesto **9** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **9** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **9** cristalino.

Forma A del compuesto 9

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **9** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 31 a continuación.

5 **Tabla 31 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 9**

Pico No.	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,9	23,6
12,5	24,0
13,2	25,2
15,6	25,5
17,6	26,1
18,0	27,0
18,5	27,9
19,1	29,6
20,6	30,3
21,7	39,5

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

- 10 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **9** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 18,5, y 25,2. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **9** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 18,5, y 25,2. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **9** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 18,5, y 25,2.

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 85.

- 20 Los métodos para preparar la forma A del compuesto **9** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 9

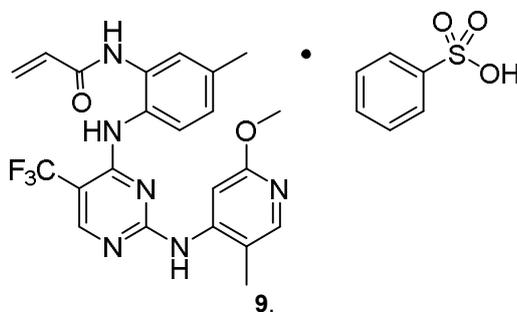
- 25 En algunas formas de realización, el compuesto **9** es un sólido amorfo. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el compuesto **9** es de forma B.

En ciertas formas de realización, la forma B del compuesto **9** se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar a ese de la figura 88.

- 30 En ciertas formas de realización, la forma B del compuesto **9** se caracteriza por tener una curva de TGA sustancialmente similar a esa de la figura 88.

Los métodos para preparar la forma B del compuesto **9** se describen posteriormente.

- 35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**:



- 40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto es cristalino.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **9** amorfo.

45

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 18,5 y aproximadamente 25,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 18,5 y aproximadamente 25,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto es de forma A.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 85**.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto tiene un termograma de DSC sustancialmente similar a ese representado en la **figura 88**. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **9**, en donde dicho compuesto es de forma B.

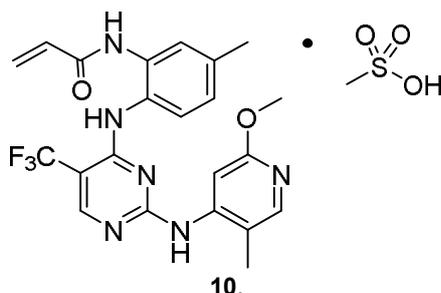
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **9** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **9** o una composición del mismo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **9** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto **10** (sales mesilato del compuesto **1**)

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal mesilato del compuesto **1**, representada por el compuesto **10**:



El experto en la materia apreciará que el ácido metanosulfónico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **10**. Se contempla que el compuesto **10** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **10** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **10** está en forma sólida. Cuando el compuesto **10** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido metanosulfónico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **10**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **10**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **10**.

Según una forma de realización, el compuesto **10** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **10** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de

HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **10** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

La estructura representada para el compuesto **10** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **10**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C también están dentro del ámbito de esta invención.

Se ha encontrado que el compuesto **10** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen formas parcialmente cristalinas y formas amorfas tal como las contempladas por la presente invención.

En ciertas formas de realización, el compuesto **10** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **10** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **10** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de compuesto **10** amorfo" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **10** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **10** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **10** cristalino.

En algunas formas de realización, el compuesto **10** es un sólido parcialmente cristalino.

En ciertas formas de realización, el compuesto **10** es un sólido amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **10** amorfo. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **10** amorfo.

Se ha encontrado que el compuesto **10** puede existir en al menos dos formas, una de las cuales es amorfa y la otra que es parcialmente cristalina. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma amorfa del compuesto **10** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma parcialmente cristalina del compuesto **10** denominada en el presente documento forma B.

En algunas formas de realización el compuesto **10** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **10** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **10** cristalino.

Forma A del compuesto 10

En algunas formas de realización, el compuesto **10** es un sólido amorfo. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el compuesto **10** es de forma A.

En ciertas formas de realización, la forma A del compuesto **10** se caracteriza por tener un termograma de DSC sustancialmente similar a ese de la figura 89.

En ciertas formas de realización, la forma A del compuesto **10** se caracteriza por tener una curva de TGA sustancialmente similar a esa de la figura 89.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **10** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 10

En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **10** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 32 a continuación.

Tabla 32 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 10

Posición ($^{\circ}2\theta$)
6,1
7,9
8,3
16,3
22,6

¹En esta y todas las tablas posteriores,

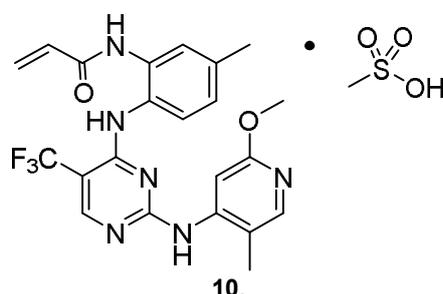
la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **10** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, 8,3 y 22,6. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **10** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, 8,3 y 22,6. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **10** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, 8,3 y 22,6.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 90.

Los métodos para preparar la forma B del compuesto **10** se describen posteriormente.

15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**:



20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto es cristalino. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto es parcialmente cristalino.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **10** amorfo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto tiene un termograma de DSC sustancialmente similar a ese representado en la **figura 89**. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto es de forma A.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, aproximadamente 8,3 y aproximadamente 22,6 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 6,1, aproximadamente 8,3 y aproximadamente 22,6 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto es de forma B.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 90**.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **10**, en donde dicho compuesto tiene un termograma de DSC sustancialmente similar a ese representado en la **figura 91**.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **10** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

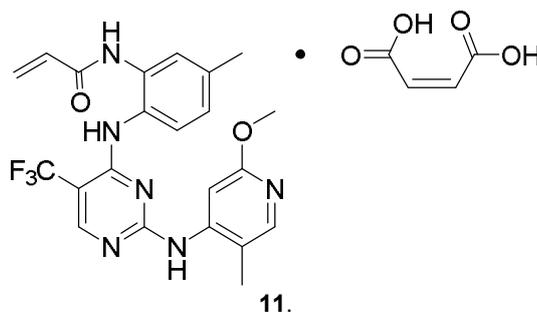
50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **10** o una composición del mismo.

55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **10** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia,

enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

5 **Compuesto 11 (sales maleato del compuesto 1)**

Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal maleato del compuesto 1, representada por el compuesto 11:



10 El experto en la materia apreciará que el ácido maleico y el compuesto 1 se unen de forma iónica para formar el compuesto 11. Se contempla que el compuesto 11 pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto 11 puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto 11 está en forma sólida. Cuando el compuesto 11 está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto 11 sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de impurezas” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido maleico en exceso, compuesto 1 en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto 11. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto 11. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto 11.

30 Según una forma de realización, el compuesto 11 está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto 11 contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto 11 contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

40 La estructura representada para el compuesto 11 también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto 11. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C también están dentro del ámbito de esta invención.

45 En ciertas formas de realización, el compuesto 11 es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto 11 es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto 11 amorfo. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de compuesto 11 amorfo” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto 11 amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto 11 cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto 11 cristalino.

50 Se ha encontrado que el compuesto 11 puede existir en al menos una forma cristalina distinta. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto 11 denominada en el presente documento forma A.

55 En algunas formas de realización el compuesto 11 es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto 11 es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto 11 cristalino.

Forma A del compuesto 11

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **11** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 33 a continuación.

5

Tabla 33 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 11

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,2	20,9
8,9	23,0
9,2	23,2
10,4	23,9
12,0	24,6
13,3	25,6
13,4	26,1
15,3	26,3
16,1	26,7
18,7	27,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

10

En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **11** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 9,2, y 16,1. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **11** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 9,2, y 16,1. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **11** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, 9,2, y 16,1.

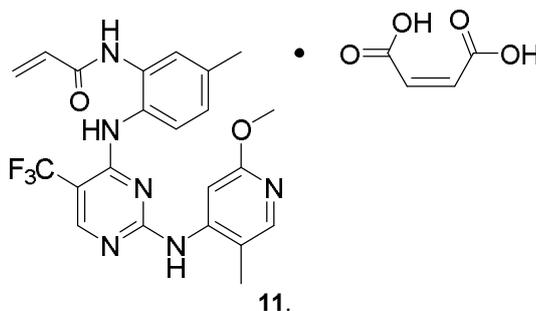
15

En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 92.

20

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **11** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**:



25

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto es cristalino.

30

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **11** amorfo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.

35

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 9,2 y aproximadamente 16,1 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 8,9, aproximadamente 9,2 y aproximadamente 16,2 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto es de forma A.

40

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **11**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 92**.

45

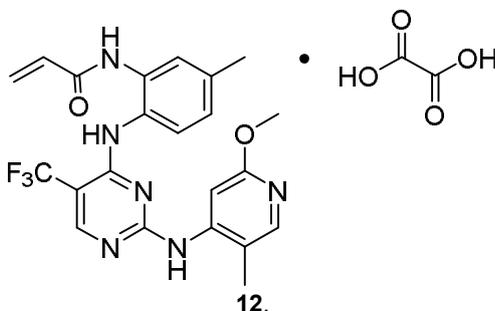
En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **11** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **11** o una composición del mismo.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **11** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Compuesto 12 (sales oxalato del compuesto 1)

20 Según una forma de realización, la presente invención proporciona una sal oxalato del compuesto **1**, representada por el compuesto **12**:



25 El experto en la materia apreciará que el ácido oxálico y el compuesto **1** se unen de forma iónica para formar el compuesto **12**. Se contempla que el compuesto **12** pueda existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, el compuesto **12** puede estar en solución, suspensión, o en forma sólida. En ciertas formas de realización, el compuesto **12** está en forma sólida. Cuando el compuesto **12** está en forma sólida, dicho compuesto puede ser amorfo, cristalino, o una mezcla de los mismos. Se describen formas sólidas ejemplares en más detalle posteriormente.

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12** sustancialmente libre de impurezas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre de impurezas" significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de materia extraña. Tal materia extraña puede incluir ácido oxálico en exceso, compuesto **1** en exceso, solventes residuales, o cualquier otra impureza que pueda resultar de la preparación, y/o el aislamiento, del compuesto **12**. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **12**. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **12**.

40 Según una forma de realización, el compuesto **12** está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 por ciento en peso donde los porcentajes se basan en el peso total de la composición. Según otra forma de realización, el compuesto **12** contiene no más de aproximadamente el 3,0 por ciento en área de HPLC de impurezas orgánicas totales y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 1,5 por ciento de área de HPLC de impurezas orgánicas totales relativa al área total del cromatograma de HPLC. En otras formas de realización, el compuesto **12** contiene no más de aproximadamente el 1,0% en área de HPLC de cualquier impureza individual; no más de aproximadamente el 0,6 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual y, en ciertas formas de realización, no más de aproximadamente el 0,5 por ciento de área de HPLC de cualquier impureza individual, relativo al área total del cromatograma de HPLC.

50 La estructura representada para el compuesto **12** también se pretende que incluya todas las formas tautoméricas del compuesto **12**. Además, también se pretende que las estructuras representadas aquí incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C también están dentro del ámbito de esta invención.

55 Se ha encontrado que el compuesto **12** puede existir en una variedad de formas sólidas. Tales formas ejemplares incluyen polimorfos tal como los contemplados por la presente invención.

5 En ciertas formas de realización, el compuesto **12** es un sólido cristalino. En otras formas de realización, el compuesto **12** es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **12** amorfo. Como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente libre de compuesto **12** amorfo” significa que el compuesto no contiene cantidad significativa de compuesto **12** amorfo. En ciertas formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 95% en peso de compuesto **12** cristalino. En aún otras formas de realización, está presente al menos aproximadamente el 99% en peso de compuesto **12** cristalino.

10 Se ha encontrado que el compuesto **12** puede existir en al menos tres formas polimórficas distintas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **12** denominada en el presente documento forma A. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **12** denominada en el presente documento forma B. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica del compuesto **12** denominada en el presente documento forma C.

15 En algunas formas de realización el compuesto **12** es amorfo. En algunas formas de realización el compuesto **12** es amorfo, y está sustancialmente libre de compuesto **12** cristalino.

Forma A del compuesto 12

20 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **12** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 34 a continuación.

Tabla 34 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 12

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,4	17,7
5,8	20,3
6,8	22,0
9,7	23,4
10,3	23,7
12,3	24,9
13,4	25,2
14,4	26,9
16,4	30,2
17,4	35,4

25 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

30 En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **12** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,4, 5,8, y 22,0. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **12** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,4, 5,8, y 22,0. En algunas formas de realización, la forma A del compuesto **12** se caracteriza en que tiene los tres picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,4, 5,8, y 22,0.

35 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 94.

Los métodos para preparar la forma A del compuesto **12** se describen posteriormente.

Forma B del compuesto 12

En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **12** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 35 a continuación.

45 **Tabla 35 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 12**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,0	17,4
5,8	20,3
8,3	21,7
9,1	24,8
9,9	25,3
12,5	26,3
13,4	26,8

14,8	28,1
15,2	29,2
16,7	30,6

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **12** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,0, 9,9, y 23,6. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **12** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,0, 9,9, y 23,6. En algunas formas de realización, la forma B del compuesto **12** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,0, 9,9, y 23,6.

10 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 96.

15 Los métodos para preparar la forma B del compuesto **12** se describen posteriormente.

Forma C del compuesto **12**

20 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **12** tiene al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pico(s) espectral(es) seleccionados de los picos enumerados en la tabla 36 a continuación.

Tabla 36 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 12

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,6	17,5
5,8	18,5
8,4	21,8
9,3	22,2
10,1	23,4
12,4	25,2
13,4	25,9
14,9	26,3
16,2	26,9
16,6	36,5

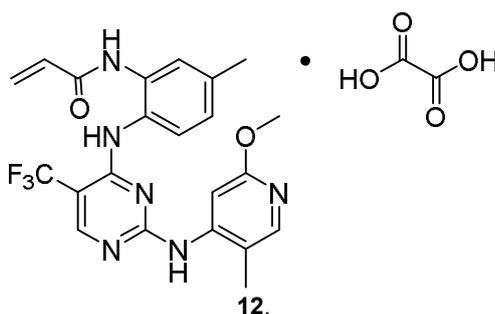
¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **12** se caracteriza en que tiene uno o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,6, 5,8, y 8,4. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **12** se caracteriza en que tiene dos o más picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,6, 5,8, y 8,4. En algunas formas de realización, la forma C del compuesto **12** se caracteriza en que tiene los tres picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo seleccionados de esos a aproximadamente 5,6, 5,8, y 8,4.

30 En ciertas formas de realización, el patrón de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente similar al XRPD proporcionado en la figura 98.

35 Los métodos para preparar la forma C del compuesto **12** se describen posteriormente.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**:



40

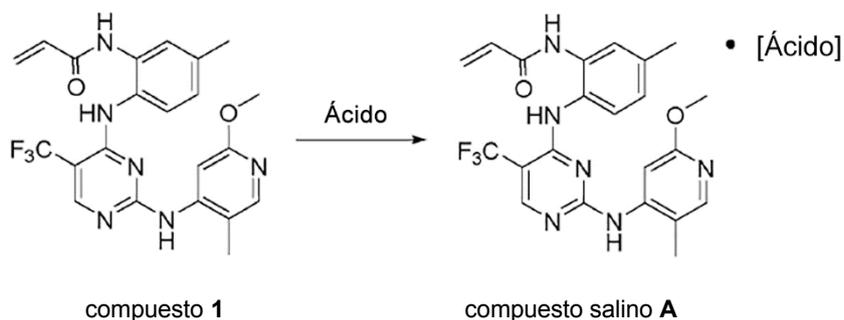
- En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto es cristalino.
- 5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto es un sólido cristalino sustancialmente libre de compuesto **12** amorfo.
- En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de impurezas.
- 10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,8 y aproximadamente 22,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,4, aproximadamente 5,8 y aproximadamente 22,0 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto es de forma A.
- 15 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 94**.
- 20 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,0, aproximadamente 9,9 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,0, aproximadamente 9,9 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto es de forma B.
- 25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 96**.
- 30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene uno o más picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,8 y aproximadamente 8,4 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,8 y aproximadamente 8,4 grados 2-theta. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto es de forma C.
- 35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuesto **12**, en donde dicho compuesto tiene un XRPD sustancialmente similar al representado en la **figura 98**.
- 40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende compuesto **12** y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **12** o una composición del mismo.
- 45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente compuesto **12** o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.
- 50 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de: compuesto **1**, forma A, compuesto **1**, forma B, compuesto **1**, forma C, compuesto **1**, forma D, compuesto **2**, forma A, compuesto **2**, forma B, compuesto **2**, forma C, compuesto **2**, forma D, compuesto **3**, forma A, compuesto **4**, forma A, compuesto **4**, forma B, compuesto **4**, forma C, compuesto **4**, forma D, compuesto **4**, forma E, compuesto **4**, forma F, compuesto **4**, forma G, compuesto **4**, forma H, compuesto **4**, forma I, compuesto **5**, forma A, compuesto **5**, forma B, compuesto **5**, forma C, compuesto **5**, forma D, compuesto **5**, forma E, compuesto **6**, forma A, compuesto **6**, forma B, compuesto **6**, forma C, compuesto **7**, forma A, compuesto **8**, forma A, compuesto **8**, forma B, compuesto **8**, forma C, compuesto **8**, forma D, compuesto **9**, forma A, compuesto **9**, forma B, compuesto **10**, forma A, compuesto **10**, forma B, compuesto **11**, forma A, compuesto **12**, forma A, compuesto **12**, forma B, y compuesto **12**, forma C. En alguna de tales formas de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende una de las formas de compuestos anteriores y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en
- 65

un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente una de las formas de compuestos anteriores o una composición del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente, el uso comprende administrar a dicho paciente una de las formas de compuestos anteriores o una composición del mismo. En algunas de tales formas de realización, el trastorno mediado por ERK1 o ERK2 se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.

10 **Métodos generales de proporcionar un compuesto salino**

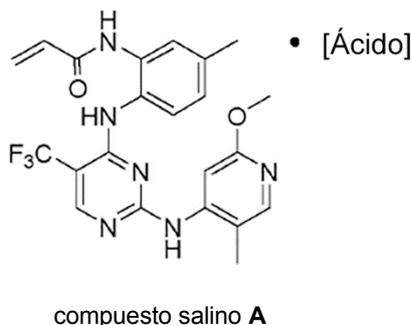
El compuesto 1 se prepara según los métodos descritos en detalle en la publicación '230. Los compuestos salinos de fórmula general A, fórmula que abarca, entre otros, los compuestos salinos 2 a 12, y/o formas particulares de los mismos, se preparan a partir del compuesto 1, según el esquema general siguiente.

15



20 Por ejemplo, cada uno de los compuestos 2 a 12, y formas de los mismos, se preparan a partir del compuesto 1, combinando el compuesto 1 con un ácido apropiado para formar una sal de dicho ácido. Por tanto, otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar los compuestos 2 a 12, y formas de los mismos.

25 Como se ha descrito en general anteriormente, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto salino de la fórmula general A:



30 que comprende las etapas de:
combinar el compuesto 1:



35 con un ácido adecuado y opcionalmente un solvente adecuado en condiciones adecuadas para formar un compuesto salino de la fórmula general A.

oxalato del compuesto **1**, es el compuesto **12**. En ciertas formas de realización, la sal oxalato del compuesto **1**, es la forma A del compuesto **12**. En ciertas formas de realización, la sal oxalato del compuesto **1**, es la forma B del compuesto **12**. En ciertas formas de realización, la sal oxalato del compuesto **1**, es la forma C del compuesto **12**.

5 Un solvente adecuado poder cualquier sistema solvente (por ejemplo, un solvente o una mezcla de solventes) en el que el compuesto **1** y/o un ácido sean solubles, o al menos parcialmente solubles.

Los ejemplos de solventes adecuados útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a solventes próticos, solventes apróticos, solvente aprótico polar, o mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, los solventes adecuados incluyen un éter, un éster, un alcohol, una cetona, o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, el solvente es uno o más alcoholes orgánicos. En algunas formas de realización, el solvente está clorado. En algunas formas de realización, el solvente es un solvente aromático.

15 En ciertas formas de realización, un solvente adecuado es metanol, etanol, isopropanol, o acetona en donde dicho solvente es anhidro o está en combinación con agua o heptano. En algunas formas de realización, los solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, glime (dimetoxietano), diglime (bis(2-metoxietil) éter), metil t-butil éter, t-butanol, n-butanol, y acetonitrilo. En algunas formas de realización, un solvente adecuado es etanol. En algunas formas de realización, un solvente adecuado es etanol anhidro. En algunas formas de realización, el solvente adecuado es MTBE.

20 En algunas formas de realización, un solvente adecuado es acetato de etilo. En algunas formas de realización, un solvente adecuado es una mezcla de metanol y cloruro de metileno. En algunas formas de realización, un solvente adecuado es una mezcla de acetonitrilo y agua. En ciertas formas de realización, un solvente adecuado es acetato de metilo, acetato de isopropilo, acetona, o tetrahidrofurano. En ciertas formas de realización, un solvente adecuado es éter dietílico. En ciertas formas de realización, un solvente adecuado es agua. En ciertas formas de realización, un solvente adecuado es metil etil cetona. En ciertas formas de realización, un solvente adecuado es tolueno.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto salino de la fórmula general **A**, que comprende una o más etapas de eliminar un solvente y añadir un solvente. En algunas formas de realización, un solvente añadido es el mismo que el solvente eliminado. En algunas formas de realización, un solvente añadido es diferente que el solvente eliminado. Los medios de eliminación de solvente se conocen en las técnicas químicas e incluyen, pero no están limitados a, cualquiera de los descritos en el presente documento y en la ejemplificación.

35 En algunas formas de realización, un método para preparar un compuesto salino de la fórmula general **A** comprende una o más etapas de calentar o enfriar una preparación.

En algunas formas de realización, un método para preparar un compuesto salino de la fórmula general **A** comprende una o más etapas de agitar o remover una preparación.

40 En algunas formas de realización, un método para preparar un compuesto salino de la fórmula general **A** comprende una etapa de añadir un ácido adecuado a una solución o suspensión del compuesto **1**.

45 En algunas formas de realización, un método para preparar un compuesto salino de la fórmula general **A** comprende una etapa de calentar.

50 En ciertas formas de realización un compuesto salino de fórmula **A** precipita de la mezcla. En otra forma de realización, un compuesto salino de fórmula **A** cristaliza de la mezcla. En otras formas de realización, un compuesto salino de fórmula **A** cristaliza de una solución después de la siembra de la solución (es decir, añadir cristales de un compuesto salino de fórmula **A** a la solución).

55 Un compuesto salino de fórmula **A** puede precipitar de la mezcla de reacción, o se puede generar por la eliminación de parte o todo del solvente mediante métodos tales como evaporación, destilación, filtración (ej. nanofiltración, ultrafiltración), ósmosis inversa, absorción y reacción, añadiendo un antisolvente tal como heptano, enfriando o por diferentes combinaciones de estos métodos.

60 Como se ha descrito en general anteriormente, un compuesto salino de fórmula **A** opcionalmente se aísla. Se apreciará que un compuesto salino de fórmula **A** puede aislarse por cualquier medio físico adecuado que conoce un experto en la materia. En ciertas formas de realización, el compuesto salino sólido precipitado de fórmula **A** se separa del sobrenadante por filtración. En otras formas de realización, el compuesto salino sólido precipitado de fórmula **A** se separa del sobrenadante por decantación del sobrenadante.

En ciertas formas de realización, un compuesto salino de fórmula **A** se separa del sobrenadante por filtración.

65 En ciertas formas de realización, un compuesto salino aislado de fórmula **A** se seca al aire. En otras formas de realización, un compuesto **2** aislado se seca a presión reducida, opcionalmente a temperatura elevada.

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

5 Como se ha descrito en general anteriormente, el compuesto **1**, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo
 10 descritas en el presente documento, es un inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2. Un experto en la materia
 reconocerá que ERK es uno de los componentes clave en la ruta de MAPK RAS-RAF-MEK-ERK y que ERK1 y ERK2
 son nodos posteriores en la ruta de MAPK. Sin querer estar obligado por la teoría, debido a la localización posterior
 de ERK1 y ERK2 en la ruta de MAPK, un inhibidor de ERK puede tratar una enfermedad o trastornos en los que la
 15 activación de la ruta de la MAPK a cualquier nivel (Ras-Raf-Mek-ERK) se sabe o sospecha que desempeña un papel,
 incluyendo una o ambas de ERK1 y ERK2, así como otros nodos en la ruta de la MAPK antes de ERK (tal como Ras,
 Raf y Mek). Además, puesto de ERK es una diana posterior, se cree que los inhibidores de ERK son capaces de
 superar, en algunos casos, la resistencia a fármacos inducida por inhibidores de dianas antes de ERK en la ruta de la
 MAPK. Por ejemplo, inhibidores de molécula pequeña de RAF o MEK utilizados en el tratamiento de tumores mutantes
 20 de K-RAS o B-RAF han producido tal resistencia a fármacos. De forma similar, la resistencia a fármacos se ha asociado
 con otros tumores dirigidos por hiperactivación de la ruta de la MAPK (tal como tumores mutantes de NF1). La
 selectividad de quinasa se alcanzó mediante el silenciamiento de la Cys selectiva en una combinación de las
 interacciones entre los inhibidores covalentes de la invención y aminoácidos únicos en el bolsillo de unión a ATP.
 Dirigirse a la Cys selectiva proporciona farmacodinámica prolongada en silenciar la actividad de ERK, así como
 menores dosis potenciales en el tratamiento del cáncer, comparados con los inhibidores reversibles.

20 La actividad del compuesto **1**, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como un inhibidor de una o ambas
 de una quinasa ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, se puede ensayar in vitro, in vivo o en una línea celular.
 Los ensayos in vitro incluyen determinar la inhibición de fosforilación posterior, cambios en la expresión génica,
 25 posteriores marcadores funcionales y consecuencias, y/o actividad quinasa de una o ambas de una quinasa ERK1 y
 ERK2 activada, o un mutante de las mismas. Ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del compuesto de
 prueba para unirse a una o ambas de ERK1 y ERK2. La unión del compuesto de prueba se puede medir por
 radiomarcaje del compuesto de prueba antes de la unión, aislamiento de uno o ambos del complejo compuesto/ERK1
 y el complejo compuesto/ERK2, y determinación de la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión
 30 del compuesto de prueba se puede determinar corriendo un experimento de competición donde los compuestos de
 prueba se incuban con una o ambas de la quinasa ERK1 y ERK2 unidas a radioligandos conocidos. La unión del
 compuesto de prueba se puede determinar por competición con una sonda covalente de ERK que es sensible a
 funcionalización adicional con una sonda de detección, tal como, por ejemplo, un fluoróforo, conjugado de biotina,
 radiomarcador, o cualquier otra sonda que facilita su cuantificación. Las condiciones detalladas para ensayar un
 compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2, o una mutante de las
 35 mismas, también se explican posteriormente y/o en los ejemplos de la publicación '230.

El término "inhibir mensurablemente", como se usa en el presente documento significa un cambio mensurable en una
 o ambas de la actividad proteínica quinasa de ERK1 y ERK2 entre una muestra que comprende una composición
 40 proporcionada, y una o ambas de una proteína quinasa ERK1 y ERK2 y una muestra equivalente que comprende una
 o ambas de una proteína quinasa ERK1 y ERK2 en ausencia de una composición proporcionada. Tales medidas de
 actividad proteínica quinasa las conoce un experto en la materia e incluyen esos métodos explicados en el presente
 documento posteriormente y/o en los ejemplos de la publicación '230.

45 Como se ha descrito anteriormente, en algunas formas de realización, el compuesto **1**, y sales farmacéuticamente
 aceptables del mismo, es un inhibidor de una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2, y ERK1 y ERK2 son
 dianas posteriores en la ruta de la MAPK. Sin querer estar obligado por ninguna teoría particular, tales compuestos y
 composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno
 en el que la activación de la ruta de la MAPK a cualquier nivel (Ras-Raf-Mek-ERK) se sabe o sospecha que desempeña
 50 un papel. Tal enfermedad, afección, o trastorno se puede denominar en el presente documento asociado con la ruta
 de la MAPK o alternativamente asociado con una o ambas de ERK1 y ERK2. Tales enfermedades, afecciones o
 trastornos también se pueden denominar en el presente documento una "enfermedad, afección o trastornos mediado
 por ERK1 o ERK2".

55 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar
 o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la activación de la ruta de la MAPK (a cualquier
 nivel en Ras-Raf-Mek-ERK), incluyendo una o ambas de las proteínas quinasas ERK1 y ERK2, está implicada en
 dicha enfermedad, afección, o trastorno, en donde dicho uso comprende administrar a un paciente en necesidad de
 ello un compuesto de la presente invención.

60 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en inhibir
 una o ambas de la actividad proteínica quinasa de ERK1 y ER2 en un paciente, el uso comprende la etapa de administrar
 a dicho paciente una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

65 En otras formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar una
 enfermedad, afección, o trastorno mediado por una o ambas de las quinasas ERK1 y ERK2, o un mutante de las

mismas, en un paciente en necesidad de ello, el uso comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición de la presente invención.

5 En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en superar la resistencia a fármacos a inhibidores de Raf o MEK, el uso comprende la etapa de administrar a un paciente un compuesto inhibidor de una o ambas de ERK1 y ERK2, tal como un compuesto de la presente invención. En ciertas formas de realización, el mecanismo de la resistencia a fármacos es mediante mutación de una proteína diana o reactivación de la ruta de MAPK.

10 Como se usa en el presente documento, el término “resistencia” se puede referir a cambios en una secuencia de ácido nucleico de tipo salvaje que codifica una proteína diana, y/o a la secuencia de aminoácidos de la proteína diana y/o a la secuencia de aminoácidos en otra proteína, cambios que, disminuyen o anulan el efecto inhibidor sobre la proteína diana. El término “resistencia” también se puede referir a la sobreexpresión o silenciamiento de una proteína diferente de una proteína diana que puede reactivar la ruta de la MAPK u otras rutas de supervivencia.

15 Como se usan en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refiere a revertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir la evolución de una enfermedad o un trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento se administra después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras formas de realización, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores de susceptibilidad genéticos u otros). El tratamiento también se sigue después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir, retrasar o disminuir la gravedad de su recurrencia.

25 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar, estabilizar o disminuir la gravedad o evolución de una o más enfermedades o trastornos asociados con una o ambas de ERK1 y ERK2, el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

30 Las enfermedades, afecciones o trastornos generales tratadas por un compuesto de la presente invención incluyen cáncer, un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, enfermedad hepática, un trastorno cardíaco, esquizofrenia, o un trastorno de huesos.

35 En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno seleccionado de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas, en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención.

40 En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención. En algunas formas de realización, el cáncer es recurrente. En ciertas formas de realización, el cáncer es resistente. En algunas formas de realización, el cáncer es metastásico. En algunas formas de realización, el cáncer es localmente avanzado.

45 En ciertas formas de realización, el cáncer es un cáncer resistente a inhibidor de RAF. En algunas de tales formas de realización, el cáncer resistente a inhibidor de RAF es un cáncer resistente a inhibidor de BRAF.

50 En ciertas formas de realización, el cáncer es un cáncer resistente a inhibidor de MEK.

En ciertas formas de realización, el cáncer es un cáncer mediado por la ruta de la MAPK.

55 En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer mutado en BRAF. En ciertas formas de realización el cáncer mutado en BRAF es un cáncer mutado en BRAF^{V600}, tal como BRAF^{V600E}, BRAF^{V600K}, BRAF^{V600R}, y BRAF^{V600D}.

60 En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer mutado en RAS. En ciertas formas de realización, el RAS mutado implica los codones 12, 13 o 61. En ciertas formas de realización, el cáncer mutado en RAS es un cáncer mutado en KRAS incluyendo, pero no limitado a, KRAS^{G12C/D/V}, KRAS^{G13C/D}, o KRAS^{Q61L/H/R}. En ciertas formas de realización, el cáncer mutado en RAS es un cáncer mutado en NRAS incluyendo, pero no limitado a, NRAS^{Q61R}, NRAS^{Q61K}, NRAS^{Q61L}, o NRAS^{Q61H}. En ciertas formas de realización, el cáncer mutado en RAS es un cáncer mutado en HRAS incluyendo, pero no limitado a, HRAS^{G12V}, HRAS^{Q61R}, and HRAS^{G12S}.

65 En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende

un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer se selecciona de mieloma múltiple, mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, aparato urogenital, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago (gástrico), piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, pulmón, hueso, colon, tiroides, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma (incluyendo melanoma uveal), sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático (por ejemplo, carcinoma hepatocelular (HCC)) y carcinoma de conducto biliar), carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, carcinoma colorrectal, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, endometrial, mieloma múltiple (MM), próstata, LMA y leucemia. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es recidivante. En algunas formas de realización, el cáncer es resistente. En algunas formas de realización, el cáncer es localmente avanzado. En algunas formas de realización, el cáncer es metastásico.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer se selecciona de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia. En algunas formas de realización, un sarcoma es un sarcoma de tejido blando. En algunas formas de realización, un linfoma es un linfoma no de Hodgkin. En algunas formas de realización, un linfoma es un linfoma inmunoblástico de células grandes. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de adenocarcinoma; adenoma; cáncer corticosuprarrenal; cáncer de vejiga; cáncer de huesos; cáncer cerebral; cáncer de mama; cáncer de la cavidad bucal; cáncer cervical; cáncer de colon; cáncer colorrectal; carcinoma endometrial o uterino; carcinoma epidermoide; cáncer esofágico; cáncer ocular; carcinoma folicular; cáncer de vesícula biliar; próstata, LMA, mieloma múltiple (MM), cáncer gastrointestinal, tal como, por ejemplo, tumor estromal gastrointestinal; cáncer del aparato urogenital; glioblastoma; carcinoma de células pilosas; varios tipos de cáncer de cabeza y cuello; carcinoma hepático; cáncer hepatocelular; enfermedad de Hodgkin; queratoacantoma; cáncer de riñón; carcinoma de células grandes; cáncer del intestino grueso; cáncer de laringe; cáncer de hígado; cáncer de pulmón, tal como, por ejemplo, adenocarcinoma del pulmón, carcinoma anaplásico del pulmón, adenocarcinoma pulmonar papilar, cáncer de pulmón microcítico, carcinoma escamoso del pulmón, cáncer de pulmón no microcítico; melanoma y cáncer de piel no melanoma; trastornos linfoides; trastornos mieloproliferativos tal como, por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), síndrome hipereosinofílico, enfermedad de células cebadas sistemática, LMC atípica, LMA, o leucemia mielomonocítica juvenil; plasmacitoma; mieloma múltiple; neuroblastoma; cáncer ovárico; carcinoma papilar; cáncer pancreático; cáncer del peritoneo; cáncer de próstata, incluyendo hiperplasia prostática benigna; cáncer rectal; carcinoma de glándulas salivares; sarcoma; seminoma; cáncer de células escamosas; carcinoma células pequeñas; cáncer del intestino delgado; cáncer del estómago; cáncer testicular; cáncer de tiroides; carcinoma indiferenciado; y cáncer vulval. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es recidivante. En algunas formas de realización, el cáncer es resistente. En algunas formas de realización, el cáncer es localmente avanzado. En algunas formas de realización, el cáncer es metastásico.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer se selecciona de melanoma, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer ovárico, carcinoma hepatocelular (HCC), mieloma múltiple (MM), y leucemia. En algunas formas de realización, una leucemia es una leucemia aguda. En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia mieloide aguda. En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia linfoblástica aguda.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer se selecciona de melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón o pancreático.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es melanoma. En ciertas formas de realización el melanoma es melanoma uveal. En algunas formas de realización, el melanoma es melanoma de la piel. En ciertas formas de realización, el melanoma es localmente avanzado. En algunas formas de realización el melanoma es metastásico. En algunas formas de realización el melanoma es recurrente. En algunas formas de realización, el melanoma es melanoma mutado en BRAF^{v600}. En ciertas formas de realización, el melanoma es un melanoma mutado en RAS. En algunas formas de realización, el melanoma es melanoma mutado en NRAS. En ciertas formas de realización, el melanoma es de tipo salvaje para KRAS, NRAS o BRAF. En ciertas formas de realización, el melanoma es un melanoma resistente a inhibidor de BRAF (por ejemplo, resistente a Vermufenib, resistente a dabrafenib, etc.). En ciertas formas de realización el cáncer es un melanoma mutado en BRAF VemR (es decir, resistente a Vermufenib). En algunas formas de realización, el melanoma es recidivante. En algunas formas de realización el melanoma es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer colorrectal. En ciertas formas de realización, el cáncer colorrectal es localmente avanzado. En ciertas formas de realización el cáncer colorrectal es metastásico. En ciertas formas de realización el cáncer colorrectal es un cáncer colorrectal mutado en BRAF. En ciertas formas de realización el cáncer colorrectal es un cáncer colorrectal mutado en BRAF^{v600}. En ciertas formas de realización el cáncer colorrectal es un cáncer colorrectal mutado en RAS. En ciertas formas de realización el cáncer colorrectal es un cáncer colorrectal mutado en KRAS. En ciertas formas de realización el cáncer colorrectal es un cáncer colorrectal mutado en NRAS. En algunas formas de realización, el cáncer colorrectal es recidivante. En algunas formas de realización, el cáncer colorrectal es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer pancreático. En ciertas formas de realización, el cáncer pancreático es localmente avanzado. En ciertas formas de realización, el cáncer pancreático es metastásico. En ciertas formas de realización, el cáncer pancreático es un adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). En ciertas formas de realización, el cáncer pancreático es un cáncer pancreático mutado en RAS. En ciertas formas de realización, el cáncer pancreático es un cáncer pancreático mutado en KRAS. En ciertas formas de realización, el cáncer pancreático es un cáncer pancreático mutado en KRAS incluyendo, pero no limitado a, KRAS^{G12C/D/V}, KRAS^{G13C/D}, o KRAS^{Q61L/H/R}. En algunas formas de realización, el cáncer pancreático es recidivante. En algunas formas de realización, el cáncer pancreático es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer tiroideo papilar. En ciertas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es localmente avanzado. En ciertas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es metastásico. En ciertas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es recurrente. En algunas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es cáncer tiroideo papilar mutado en BRAF. En algunas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es cáncer tiroideo papilar mutado en BRAF^{v600}. En algunas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es recidivante. En algunas formas de realización el cáncer tiroideo papilar es resistente. En algunas formas de realización el cáncer tiroideo papilar incluye histología indiferenciada o desdiferenciada.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es cáncer de pulmón. En ciertas formas de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). En ciertas formas de realización, el cáncer de pulmón es localmente avanzado. En ciertas formas de realización, el cáncer de pulmón es metastásico. En ciertas formas de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón mutado en RAS. En ciertas formas de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón mutado en KRAS. En ciertas formas de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón mutado en KRAS incluyendo, pero no limitado a, KRAS^{G12C/D/V}, KRAS^{G13C/D}, o KRAS^{Q61L/H/R}. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón es recidivante. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es una leucemia. En algunas formas de realización, una leucemia es una leucemia crónica. En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia mieloide crónica. En algunas formas de realización, una leucemia es una leucemia aguda. En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia mieloide aguda (LMA). En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia monocítica aguda (LMA o LMA-M5). En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia linfoblástica aguda (LLA). En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia aguda de células T. En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia mielomonoblástica. En ciertas formas de realización, una leucemia es leucemia de precursores de células B humanas. En ciertas formas de realización, una leucemia tiene una mutación o reorganización en Flt3. En algunas formas de realización, la leucemia es recidivante. En algunas formas de realización, la leucemia es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es un cáncer del SNC, por ejemplo, tumores en el SNC. En ciertas formas de realización, un tumor del SNC es un glioblastoma o glioblastoma multiforme (GBM). En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar tumores y cánceres del estómago (gástrico) y esofágicos.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es mieloma múltiple (MM). En ciertas formas de realización, el mieloma múltiple es localmente avanzado. En ciertas formas de realización, el mieloma múltiple es

metastásico. En ciertas formas de realización, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple mutado en RAS. En ciertas formas de realización, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple mutado en KRAS. En ciertas formas de realización, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple mutado en KRAS incluyendo, pero no limitado a, KRAS^{G12C/D/V}, KRAS^{G13C/D}, o KRAS^{Q61L/H/R}. En algunas formas de realización, el mieloma múltiple es recidivante. En algunas formas de realización, el mieloma múltiple es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En ciertas formas de realización, el HCC es localmente avanzado. En ciertas formas de realización, el HCC es metastásico. En ciertas formas de realización, el HCC es un HCC mutado en RAS. En ciertas formas de realización, el HCC es un HCC mutado en KRAS. En ciertas formas de realización, el HCC es un HCC mutado en KRAS incluyendo, pero no limitado a, KRAS^{G12C/D/V}, KRAS^{G13C/D}, o KRAS^{Q61L/H/R}. En algunas formas de realización, el carcinoma hepatocelular es recidivante. En algunas formas de realización, el carcinoma hepatocelular es resistente.

En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en tratar un cáncer en donde el uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una composición que comprende un compuesto de la presente invención, en donde el cáncer se selecciona de mama, colorrectal, endometrial, hematológico, leucemia (por ejemplo, LMA), hígado, pulmón, melanoma, ovárico, pancreático, próstata, o tiroideo.

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones, según los usos de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención preferiblemente se formulan en una forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad física discreta de agente apropiada para tratar al paciente. Sin embargo, se entenderá, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención la decidirá el médico dentro del ámbito del juicio médico sólido. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la artes médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales, por vía oral, rectal, parenteral, intrascisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, pomadas, o gotas), yugal, como un espray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal de sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tal como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida que usa agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solvente aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites no volátiles estériles, se usan convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este fin cualquier aceite no volátil suave se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tal como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

5 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral se logra
10 disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas en depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan atrapando el
15 compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o soportes no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la
20 temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte farmacéuticamente aceptable, inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tal como
25 almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes disgregantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardante de solución tal como parafina, f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes de humedecimiento tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes
30 tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsula de gelatina blandas y duras rellenas usando tales excipientes como lactosa o lactosa, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y caparazones tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden
40 ser de una composición que libera el/los ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsula de gelatina blandas y duras rellenas usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y caparazones tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo se puede mezclar con la menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros auxiliares de compresión tal como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender
50 agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el/los ingrediente(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, espráis, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contemplan formulación oftálmica, gotas de oídos y gotas oculares como que están dentro del ámbito de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar
65 potenciadores de absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar

o bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

5 Según una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en inhibir la actividad proteínica quinasa en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

10 Según otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de la actividad quinasa de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica, el uso comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en inhibir irreversiblemente una o ambas de la actividad quinasa de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica, el uso comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

15 El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

20 La inhibición de una o ambas de la actividad quinasa de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que conoce un experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no están limitados a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas, y ensayos biológicos.

25 Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto o composición para uso en inhibir la actividad proteínica quinasa en un paciente, el uso comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

30 Según otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en inhibir una o ambas de la actividad quinasa de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en un paciente, el uso comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. Según ciertas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto o composición para uso en inhibir irreversiblemente una o ambas de la actividad quinasa de ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en un paciente, el uso comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas formas de realización, la actividad se inhibe irreversiblemente modificando covalentemente la Cys 183 de ERK1. En ciertas formas de realización, la actividad se inhibe irreversiblemente modificando covalentemente la Cys 166 de ERK2. En ciertas formas de realización, la actividad se inhibe irreversiblemente modificando covalentemente la Cys 183 de ERK1 y la Cys 166 de ERK2. En otras formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición para uso en tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por una o ambas de la quinasa ERK1 y ERK2, o un mutante de las mismas, en un paciente en necesidad de ello, el uso comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos se describen en detalle en el presente documento.

45 Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención se aplican a todos los otros aspectos *mutatis mutandis*.

50 Para que la invención descrita en el presente documento se pueda entender más completamente, se muestran los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son para fines ilustrativos solo y no se deben considerar como limitantes de esta invención en modo alguno.

Ejemplificación

55 Como se representa en los ejemplos siguientes, en ciertas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos que conoce el experto en la materia, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

60 **Procedimientos generales**

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recogieron en uno de dos instrumentos, un difractómetro de rayos X de polvo PANanalytical Empyrean o un Rigaku XRD, ambos con radiación de CuK α . El instrumento PANanalytical Empyrean estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del generador de rayos X se ajustaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia se ajustaron a 1/16° y 1/18°, y las ranuras receptoras se ajustaron a 1/16°. La radiación difractada se midió usando un detector Pixel 2D. Un barrido continuo

theta-dos theta se ajustó al tamaño de etapa 0,013 o 0,026 de 3° a 40° 2θ con la velocidad de rotación de la muestra de 4. Se usó un estándar de alúmina sinterizada para comprobar las posiciones de los picos. Los patrones de difracción medidos en el sistema Rigaku se obtuvieron en un Rigaku XRD; SmartLab con radiación de CuKα y detector D/teX Ultra.

5 Las muestras de polvo se depositaron en un soporte de muestra de silicio pulido de fondo cero y se rotaron durante la medida. Las medidas se realizaron como sigue: potencia del tubo 40 kV/44 mA, tamaño de etapa 0,02° 2θ, 4 o 5° 2θ/min, e intervalo de barrido 3-40° 2θ.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) se obtuvieron en un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE-300 MHz. Se usó DMSO deuterado como solvente.

15 Los datos de DSC se obtuvieron en un DSC TA Instruments Q1000, Q2000, o Serie Discover. Las muestras se pesaron en platos de aluminio, plegados con tapas de aluminio con un agujero de alfiler, y se calentaron a una velocidad de 10°C/min. Se usó indio como el estándar de calibración.

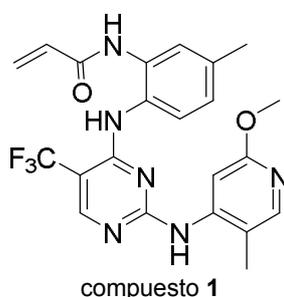
Los análisis de TGA se realizaron en un instrumento TA Q500 o Discovery Series TGA. Se añadieron aproximadamente de 2 a 10 mg a un plato de muestra de aluminio y se calentó a una velocidad de 10°C/min.

20 Los datos de TGA/DSC se obtuvieron en un Mettler Toledo TGA/DSC 1 Star System. Las muestras se cargaron en un plato de muestra de aluminio y se calentaron a una velocidad de 10°C/min.

25 La higroscopicidad se determinó en un analizador Surface Measurement Systems DVS-1 o DVS-Advantage Dynamic Vapor Sorption. Se cargó un tamaño de muestra típico de 5 a 20 mg en el plato de muestra del instrumento de DVS y la muestra se analizó en un analizador de sorción automatizado de DVS a temperatura ambiente. La humedad relativa (HR) se aumentó desde el 0 o 5% al 90 o 95% de HR en etapas del 5 o 10% de HR. La HR se disminuyó después de una manera similar para lograr un ciclo completo de absorción/desorción. En algunos casos se realizó un segundo ciclo de absorción/desorción.

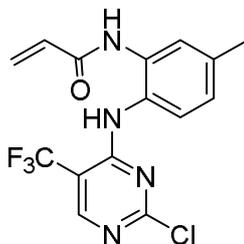
30 Ejemplo A

Preparación general del compuesto 1



El compuesto del título se preparó según las etapas e intermedios descritos a continuación y en la publicación '230.

40 Etapa 1: N-(2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)5-metilfenil)acrilamida (Intermedio 1)



45 A una solución agitada de N-(2-amino-5-metilfenil)acrilamida (22,2 mmol) en dimetilacetamida (25 ml) se añadió carbonato de potasio (46,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción, se añadió 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (22,2 mmol) y la agitación siguió a 60°C durante 1 h. Tras completar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2x50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto crudo. Este crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y posteriormente se purificó por HPLC prep para obtener el **intermedio 1** deseado.

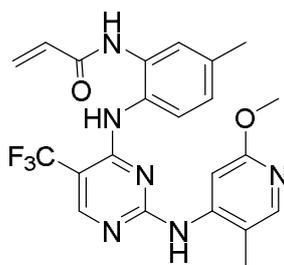
Etapa 2: Método de acoplamiento catalizado por ácido

5 A una solución del intermedio **1** (2,923 mmol) en solución de PTSA 0,04 M en 1,4 dioxano (20 ml) se añadió 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina (3,5076 mmol), y la mezcla se agitó a 95°C durante 16 h. Tras completar, la mezcla de reacción se absorbió directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna. El producto resultante se agitó en una mezcla de DCM:EtOAc:éter dietílico (10 ml:10 ml:30 ml) durante 10 min, después se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado.

10 MS m/z 459,2 (ES+, M+H). ¹HRMN (DMSO-*d*₆) δ 2.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.78 (dd, 1H, J = 2.0, 10.0 Hz), 6.28 (dd, 1H, J = 2.0, 16.8 Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 10.6, 16.8 Hz), 7.09 (br t, 3 H, J = 8.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.79 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

Etapa 2 alternativa: método de acoplamiento catalizado por Pd

15 Alternativamente, la etapa 2 se puede llevar a cabo añadiendo intermedio **1** a un compañero de acoplamiento adecuado en presencia de Na₂CO₃, un solvente desgasificado (por ejemplo, alcohol tert-amílico), un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, tris-dibencilamino dipaladio) y un ligando de fosfina adecuado (por ejemplo, Dave Phos) en condiciones adecuadas para efectuar el acoplamiento.

Ejemplo 1**Preparación de las formas base libre A-D del compuesto 1**

25 **Compuesto 1**

El compuesto **1** se prepara según el método descrito en detalle en el ejemplo 94 de la publicación '230.

Forma A del compuesto 1

La forma A del compuesto **1** se preparó como sigue.

35 Procedimiento A: La forma B del compuesto **1** se dispersó en acetato de etilo a 30°C. Después de agitación vigorosa durante la noche, la reacción se filtró y secó.

Procedimiento B: La forma B del compuesto **1** se calentó a una temperatura de 170°C, después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se convirtieron a la forma A a una temperatura de 145°C.

40 La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra.

La tabla 1, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **1**.

45 **Tabla 1 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 1**

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
8,6	21,2
9,0	21,5
11,6	21,9
14,1	22,9
15,3	23,40
15,4	23,9
17,2	25,3
18,5	25,8
20,4	26,1

20,6	27,0
------	------

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 1** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **1**.

La **figura 2** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **1**.

La **figura 3** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **1**.

Forma B del compuesto 1

La forma B del compuesto **1** se preparó como sigue.

Procedimiento A: El compuesto **1** se dispersó en 10 volúmenes de metanol durante 8 horas a 20°C, se filtró y secó.

Procedimiento B: El compuesto **1** se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ (11,20 mg/ml), se secó con purga de nitrógeno, después se dispersó en MeOH durante la noche, se filtró y secó en un horno de vacío a temperatura ambiente hasta el análisis.

La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina.

La tabla 2, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **1**.

Tabla 2 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 1

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
4,6	17,7
7,2	18,7
8,3	21,0
9,3	21,3
11,6	23,2
13,6	23,5
14,4	24,4
16,5	27,5

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 4** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **1**.

La **figura 5** representa un termograma de DSC de la forma B del compuesto **1**.

La **figura 6** representa una curva de TGA de la forma B del compuesto **1**.

Análisis elemental – Calculado. C 57,64; H 4,62; N 18,33; determinado: C 57,46; H 4,58; N 18,36.

Titulación de Karl Fisher: 0%.

Forma C del compuesto 1

La forma C del compuesto **1** se preparó como sigue.

Procedimiento A: La forma A del compuesto **1** se dispersó en acetato de metilo, acetona o tetrahidrofurano durante siete días a temperatura ambiente.

Procedimiento B: 6,8 g de la forma B base libre se cargaron a 41 ml de acetato de isopropilo y se dispersaron a 20°C durante aproximadamente 1 hora. El lote de filtró, se lavó con 7 ml de acetato de isopropilo y se secó a presión reducida para dar 6,4 g.

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina, anhidra.

La tabla 3, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **1**.

Tabla 3 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 1

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,6	20,1
8,8	21,0
9,6	22,8
11,7	23,4
12,3	23,8
14,5	24,7
15,3	25,2
15,9	25,5
17,5	26,4
18,0	27,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 La **figura 7** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **1**.

La **figura 8** representa un termograma de DSC de la forma C del compuesto **1**.

La **figura 9** representa una curva de TGA de la forma C del compuesto **1**.

10

Forma D del compuesto 1

La forma D del compuesto **1** se preparó como sigue.

15 Procedimiento: La forma B del compuesto **1** (400 mg) se cargó a un vial con 1,7 ml de tetrahidrofurano y 0,3 ml de agua y se agitó vigorosamente. Después de 24 horas, la suspensión se filtró y secó en un horno de vacío a 45°C.

La caracterización del material resultante demostró una forma D cristalina, anhidra.

20 La tabla 4, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma D del compuesto **1**.

Tabla 4 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 1

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,2	21,1
8,9	22,0
9,5	22,4
9,6	23,7
10,6	24,7
15,0	25,2
17,3	25,9
17,7	26,5
19,1	28,6
20,2	35,1

25

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 10** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **1**.

30 La **figura 11** representa un termograma de DSC de la forma D del compuesto **1**.

La **figura 12** representa una curva de TGA de la forma D del compuesto **1**.

35

Suspensiones competitivas de base libre:

Se realizaron tres experimentos de suspensiones competitivas:

1: Forma A (20,0 mg) + Forma C (20,4 mg) en 0,4 ml de acetato de etilo

2: Forma B (15,7 mg) + Forma C (15,6 mg) en 0,3 ml de acetato de etilo

40

3: Forma A (13,3 mg) + Forma B (11,5 mg) en 0,3 ml de acetato de etilo

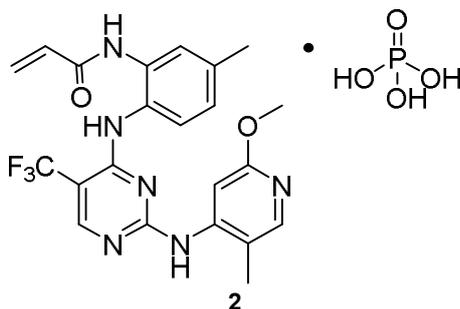
Las tres suspensiones se agitaron vigorosamente durante tres días. Los sólidos se filtraron después y se secaron. XRPD y DSC mostraron la conversión a la forma C para los tres experimentos.

5 Se agitaron aproximadamente 20 mg de forma C en metanol (~2 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron. XRPD y DSC mostraron sólidos convertidos a la forma B.

10 La forma B del compuesto **1** se calentó a 5°C/min en un instrumento de XRD-DSC. Se registraron tanto XRPD como DSC simultáneamente, indicando que la forma B experimentaba una transición sólido-sólido entre 153°C y 160°C, produciendo la forma A, que se fundía a aproximadamente 222°C y recristalizaba para volverse la forma C, que se fundía a aproximadamente 235°C.

Ejemplo 2

15 Preparación de las formas A-D del compuesto 2



20 Forma A del compuesto 2

La forma A del compuesto **2** se preparó como sigue.

25 Procedimiento A: El compuesto **1** se disolvió en tetrahidrofurano 15x. Se cargó un equivalente molar de ácido fosfórico 2 molar en acetonitrilo. El lote se dispersó a 20°C durante 1 a 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetona durante aproximadamente 16 horas a 20°C, se filtraron y se secaron.

30 Procedimiento B: El compuesto **1** se disolvió en THF. Se cargó equivalente molar igual de ácido fosfórico 1,08 M en acetonitrilo. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetona con una varilla de agitación a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y se secaron en horno de vacío a 30°C durante la noche.

35 Procedimiento C: El compuesto **1** se disolvió en THF (20x vol) a 20°C. Se cargaron semillas de la forma A del compuesto **2** (5% en peso). Se cargó una solución 1 M de ácido fosfórico (1 eq. mol) en etanol. El lote se dejó con agitación vigorosa durante dos horas. Se llevó a cabo intercambio de solvente a acetato de isopropilo con una destilación a volumen constante a presión reducida, con la temperatura sin superar 40°C. El lote se enfrió a 20°C. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. El lote se filtró, lavó dos veces con acetato de isopropilo y se secó en un horno de vacío a ~40°C durante la noche, con vacío con evacuación de nitrógeno.

40 Procedimiento D: El compuesto **1** se disolvió en 9X vol THF/H₂O (95:5 vol). Una solución de H₃PO₄ (1,2 eq. mol) en etanol se cargó en un segundo matraz, se cargaron semillas de la forma A del compuesto **2** (5%) y se inició agitación vigorosa. La solución del compuesto **1** se cargó a la solución de H₃PO₄ (adición inversa) a lo largo de una hora. La suspensión de envejeció durante una hora. Se inició el intercambio de solvente a etanol (destilación a vacío a volumen constante con adición continua de etanol, THF NMT final del 0,5%). El lote se enfrió a 20°C, se filtró y se secó en un horno de vacío a ~40°C durante la noche, con vacío con evacuación de nitrógeno.

45 Procedimiento E: El compuesto **1** se disolvió en 10X vol THF/H₂O (95:5 vol). Se cargó alcohol isopropílico (5x vol). Se inició destilación a volumen constante, con adición continua de alcohol isopropílico a presión atmosférica. El intercambio de solvente se llevó a cabo hasta que el contenido en THF estuvo por debajo del 5%. El compuesto **1** recristalizó durante el intercambio de solvente. El lote se enfrió a 30°C. Se cargó una solución 1M de H₃PO₄ en IPA a lo largo de 2 horas. Se cargaron después semillas de la forma A del compuesto **2** (1%). El lote se agitó vigorosamente durante la noche. El lote se filtró y se secó en un horno de vacío a ~40°C durante la noche, con vacío con evacuación de nitrógeno.

50 Procedimiento F: El compuesto **1** se disolvió en 9X vol THF/H₂O (95:5 vol). Después de filtración de pulido, se realizó destilación para reducir el volumen de 9x a 5x, seguido por adición de acetato de etilo 8X para llevar el volumen total a 13x. Se llevó a cabo intercambio de solvente a acetato de etilo, con destilación a volumen constante (THF NMT final

55

2%). La temperatura se redujo después a 30°C. Se cargaron después semillas del compuesto **2** (1% en peso). A continuación, se dosificó una solución 1M de H₃PO₄ (1,2 eq. mol) en etanol (5x) en más de 2 horas. La temperatura se redujo a 20°C, el lote se envejeció durante 12 horas con agitación vigorosa, después se filtró, se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó en un horno de vacío a ~40°C durante la noche, con vacío con evacuación de nitrógeno.

Procedimiento G: El compuesto **1** se cargó a un reactor, después se cargaron etanol (4x vol) y acetato de etilo (6x). El lote se agitó a 30°C. Se cargó una solución 1M de H₃PO₄ (1,2 eq. mol) en etanol (2x vol) durante 2 horas. Se cargaron semillas de la forma A del compuesto **2** (1%). El lote se filtró, se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó en un horno de vacío a ~40°C durante la noche, con vacío con evacuación de nitrógeno.

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto **2**. Se observó hasta el 3,8% de absorción de agua para esta forma a una humedad relativa del 95%.

La tabla 5, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **2**.

Tabla 5 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 2

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
5,9	21,3
6,3	22,2
6,8	23,0
9,8	23,3
10,1	23,6
11,1	24,0
13,8	24,7
14,4	25,5
15,4	26,0
16,0	26,8
16,6	27,4
17,3	27,9
17,9	28,4
18,9	29,2
19,2	30,5
19,7	31,3
20,3	31,8
20,8	

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

La **figura 13** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **2**.

La **figura 14** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **2**.

La **figura 15** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **2**.

La **figura 16** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **2**.

Análisis elemental – Calculado; C 47,49; H 4,35; N 15,10; P 5,57; Determinado: C 47,09; H 4,33; N 14,90; P 5,57.

Titulación del Karl Fisher: 0,22%.

Forma B del compuesto 2

La forma B del compuesto **2** se preparó como sigue.

Procedimiento: La sal fosfato del compuesto **1** se disolvió en tetrahidrofurano o etanol y se filtró usando un filtro de jeringa. La solución se evaporó a temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno.

La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina del compuesto **2** en forma de un hidrato.

La tabla 6, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **2**.

Tabla 6 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 2

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
3,6	22,9
7,3	23,4
8,6	24,1
9,5	24,9
10,7	25,3
12,0	25,7
13,5	26,3
14,6	26,9
15,0	27,8
15,7	28,7
16,6	29,5
18,2	30,2
19,2	31,8
19,9	34,2
20,3	36,1
21,6	37,1
22,0	38,8
22,5	39,3

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5 La **figura 17** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **2**.

La **figura 18** representa un termograma de DSC de la forma B del compuesto **2**.

La **figura 19** representa una curva de TGA de la forma B del compuesto **2**.

10

La **figura 20** representa un gráfico de DVS de la forma B del compuesto **2**.

Contenido en fosfato: 17,8% en peso

15

Titulación de Karl Fisher: 3,1%.

Forma C del compuesto 2

La forma C del compuesto **2** se preparó como sigue.

20

Procedimiento: La sal fosfato del compuesto **1** se disolvió en etanol a temperatura ambiente y se filtró usando un filtro de jeringa. Se añadieron de tres a cinco volúmenes de acetonitrilo como antisolvente. La mezcla se enfrió en una nevera. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración y se secaron al aire.

25

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina del compuesto **2**.

La tabla 7, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **2**.

30

Tabla 7 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 2

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
4,2	16,5
6,8	18,7
8,4	19,4
9,3	20,5
11,6	22,0
12,5	22,7
12,7	24,5
13,7	25,2
15,3	26,2
15,8	32,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 21** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **2**.

La **figura 22** representa un termograma de DSC de la forma C del compuesto **2**.

5 La **figura 23** representa una curva de TGA de la forma C del compuesto **2**.

La **figura 24** representa un gráfico de DVS de la forma C del compuesto **2**.

Contenido en fosfato: 16,8% en peso

10 Titulación de Karl Fisher: 0,14%.

Forma D del compuesto 2

15 La forma D del compuesto **2** se preparó como sigue.

Procedimiento: La sal fosfato del compuesto **1** (es decir, el compuesto **2**, forma C) se calentó a 140°C para obtener la forma D del compuesto **2**. Alternativamente, la base libre del compuesto **1** (3 g) se disolvió en aproximadamente 60 ml de THF. Se cargó ácido fosfórico (1 equiv. molar, 1 M en agua). La solución se agitó durante una hora seguido por la eliminación del solvente a presión reducida. Se cargó acetona (10 volúmenes) al sólido aislado y la suspensión se agitó durante la noche después de lo cual los sólidos se recogieron y se secaron a presión reducida a aproximadamente 40°C.

25 La caracterización del material resultante demostró una forma D cristalina del compuesto **2**.

La tabla 8, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma D del compuesto **2**.

Tabla 8 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 2

30

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	21,0
8,1	22,1
9,1	22,7
10,4	24,5
10,6	25,1
11,2	26,4
12,9	27,4
13,9	27,8
15,8	28,7
16,4	29,1
17,2	31,0
17,7	31,5
18,7	33,8
19,0	36,3
20,2	37,0
20,7	38,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

35 La **figura 25** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **2**.

La **figura 26** representa un termograma de DSC de la forma D del compuesto **2**.

La **figura 27** representa una curva de TGA de la forma D del compuesto **2**.

40 *Interconversiones de fosfato*

Del cribado de polimorfos:

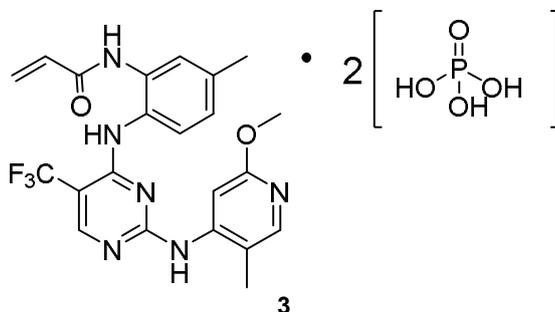
Forma(s) de partida	Solvente/Condición	Temperatura/Condición	Resultado de XRPD
Forma B	suspensión en MeOH	RT, 5 días	Base libre (forma B)
Forma B	suspensión en EtOH	RT, 5 días	Forma A + base libre (forma C)
Forma B	suspensión en acetona	RT, 5 días	Forma A
Forma B	suspensión en MeCN	RT, 5 días	Forma A

Forma B	suspensión en MeCN/agua (1:1)	RT, 5 días	Base libre (forma D)
---------	-------------------------------	------------	----------------------

Ejemplo 3

Preparación de la forma A del compuesto 3

5



Forma A del compuesto 3

10

La forma A del compuesto **3** se preparó como sigue.

Procedimiento: El compuesto **1** se disolvió en 20 volúmenes de isopropanol. Se cargaron ocho equivalentes molares de ácido fosfórico. La reacción se calentó a 60°C durante 24 horas, después se enfrió a 20°C, se filtró, se lavó con 10 volúmenes de isopropanol, y se secó a presión reducida a 40°C.

15

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto **3**.

La tabla 9, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **3**.

20

Tabla 9 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 3

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
5,7	17,7
7,1	18,4
8,9	19,4
10,3	19,9
11,0	20,6
11,4	20,8
13,2	22,1
14,2	22,5
14,5	24,3
17,2	25,5

25

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

La **figura 28** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **3**.

30

La **figura 29** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **3**.

La **figura 30** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **3**.

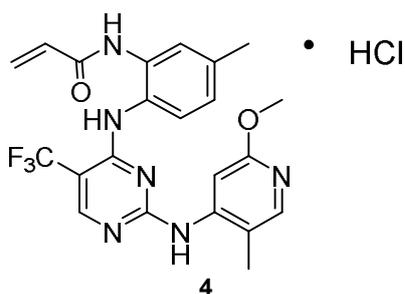
La **figura 31** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **3**.

35 Análisis elemental – Calculado: C 40,38; H 4,16; N 12,84; P 9,47; Determinado: C 40,01; H 4,15; N 12,61; P 9,69.

Ejemplo 4

Preparación de las formas A-I del compuesto 4

40



Forma A del compuesto 4

5

La forma A del compuesto **4** se preparó como sigue.

Procedimiento A: Dos gramos de la sal clorhidrato del compuesto **1** se disolvieron en 10 ml de metanol y se pasaron a través de un filtro de 0,22 µm. La solución se redujo en volumen a aproximadamente 3 ml y se agitó durante aproximadamente 16 horas a 23°C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración por succión y se secaron bajo una corriente de nitrógeno.

Procedimiento B: Se mezclaron 507 mg del compuesto **1** con 8 ml de MeOH/CH₂Cl₂ (1/1, v/v, premezclado), seguido por la adición de 1,1 ml de HCl 1 N (en éter dietílico). la solución se agitó durante 1 hora para que se volviera una solución transparente. La solución se secó en una campana de humos con purga de nitrógeno. A continuación, se añadió 1 ml de metanol al vial, que se agitó con vórtex hasta que se observó precipitación. El vial se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se recuperaron mediante filtración y se secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente.

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina del compuesto **4** en forma de un hidrato.

La tabla 10, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **4**.

25

Tabla 10 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 4

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
7,5	22,6
9,3	22,8
11,2	23,4
11,9	24,6
14,2	24,8
15,0	25,2
15,3	26,4
15,7	26,8
21,4	30,5
21,9	34,1

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

La **figura 32** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **4**.

La **figura 33** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **4**.

La **figura 34** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **4**.

35

La **figura 35** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **4**.

Análisis elemental – Calculado: C 51,52; H 4,72; Cl 6,91; N 16,38; Determinado: C 51,89; H 4,51; Cl 7,11; N 16,52.

40 Titulación de Karl Fisher: 2,56%

Forma B del compuesto 4

La forma B del compuesto **4** se preparó como sigue.

45

Procedimiento: El compuesto **1** se disolvió en tetrahidrofurano. Se cargó un equivalente molar igual de HCl 1 M en éter dietílico. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetonitrilo con una varilla de agitación a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró y secó en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina del compuesto **4**.

La tabla 11, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **4**.

Tabla 11 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,0	20,4
8,4	20,9
9,1	23,7
11,0	23,9
11,8	24,7
12,7	25,4
16,2	25,6
17,2	25,9
17,8	29,2
18,9	30,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 36** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **4**.

La **figura 37** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **4**.

Forma C del compuesto 4

La forma C del compuesto **4** se preparó como sigue.

Procedimiento: La forma B del compuesto **4** se dispersó en acetona durante 5 días a temperatura ambiente.

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina del compuesto **4**.

La tabla 12, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **4**.

Tabla 12 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,7	16,4
8,2	18,4
9,0	21,0
9,5	21,3
10,2	23,1
12,1	23,4
12,4	23,7
12,6	24,2
13,5	25,5
15,3	25,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 38** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **4**.

La **figura 39** representa un termograma de DSC de la forma C del compuesto **4**.

Forma D del compuesto 4

La forma D del compuesto **4** se preparó como sigue.

5 Procedimiento: El compuesto **1** (3 g, 6,5 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo de 150 ml. Se cargó metanol (15X). Se cargó una solución de HCl (3,27 ml, 6,54 mmol; 2 M en éter dietílico) al matraz. Los sólidos se disolvieron por completo. La solución se agitó durante la noche, después se transfirió a una placa de cristalización para la evaporación lenta del solvente. Los sólidos se colocaron después para secarse en un horno de vacío con evacuación de nitrógeno a 40°C.

La caracterización del material resultante demostró una forma D cristalina del compuesto **4**.

10 La tabla 13, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma D del compuesto **4**.

Tabla 13 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	22,0
9,1	22,4
11,2	22,8
12,7	23,7
14,0	24,8
14,4	25,3
14,6	25,5
17,0	28,0
17,2	34,2
21,7	35,7

15 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 40** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **4**.

20 La **figura 41** representa un termograma de DSC de la forma D del compuesto **4**.

La **figura 42** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma D del compuesto **4**.

25 La **figura 43** representa un gráfico de DVS de la forma D del compuesto **4**.

Titulación de Karl Fisher: 1,21%.

Forma E del compuesto 4

30 La forma E del compuesto **4** se preparó como sigue.

Procedimiento: La forma B del compuesto **4** se dispersó en acetonitrilo/agua (1:1) durante cinco días a temperatura ambiente.

35 La caracterización del material resultante demostró una forma E cristalina del compuesto **4**.

La tabla 14, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma E del compuesto **4**.

40 **Tabla 14 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma E del compuesto 4**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,7	23,1
9,0	24,4
10,7	24,6
14,4	25,0
15,5	27,0
17,1	27,3
18,2	28,1
19,8	30,9
20,4	31,2
21,5	37,6

¹En esta y todas las tablas posteriores,

la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 44** representa un patrón de XRPD de la forma E del compuesto **4**.

5 La **figura 45** representa un termograma de DSC de la forma E del compuesto **4**.

Forma F del compuesto 4

La forma F del compuesto **4** se preparó como sigue.

10 Procedimiento: La forma B del compuesto **4** se dispersó en isopropanol durante cinco días a temperatura ambiente.

La caracterización del material resultante demostró una forma F cristalina del compuesto **4**.

15 La tabla 15, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma F del compuesto **4**.

Tabla 15 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma F del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
6,1	22,6
7,7	22,9
11,3	23,1
12,4	23,6
13,8	24,9
15,4	25,7
16,9	26,1
17,7	30,2
18,6	34,2
19,5	35,0

20 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 46** representa un patrón de XRPD de la forma F del compuesto **4**.

25 La **figura 47** representa un termograma de DSC de la forma F del compuesto **4**.

Forma G del compuesto 4

La forma G del compuesto **4** se preparó como sigue.

30 Procedimiento: La forma B del compuesto **4** se dispersó en acetonitrilo durante cinco días a temperatura ambiente.

La caracterización del material resultante demostró una forma G cristalina del compuesto **4**.

35 La tabla 16, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma G del compuesto **4**.

Tabla 16 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma G del compuesto 4

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,2	21,9
8,5	22,2
8,7	23,3
10,5	25,7
14,8	27,0
15,6	27,4
19,0	29,6
19,5	30,7
20,7	31,3
21,0	

40 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 48** representa un patrón de XRPD de la forma G del compuesto **4**.

La **figura 49** representa un termograma de DSC de la forma G del compuesto **4**.

5 *Forma H del compuesto 4*

La forma H del compuesto **4** se preparó como sigue.

10 Procedimiento: 1 g de la sal clorhidrato del compuesto **1** se disolvió en metanol (4 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa. El solvente se evaporó lentamente bajo una corriente de nitrógeno hasta que la mezcla de reacción estuvo ligeramente turbia. La solución salina se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se secó a temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno durante 15 minutos.

15 La caracterización del material resultante demostró una forma H cristalina del compuesto **4**.

La tabla 17, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma H del compuesto **4**.

20 **Tabla 17 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma H del compuesto 4**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,2	21,0
8,5	21,7
9,1	22,5
10,2	23,3
13,1	24,2
14,5	24,6
15,8	25,3
18,1	25,8
18,8	28,8
20,5	29,9

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 La **figura 50** representa un patrón de XRPD de la forma H del compuesto **4**.

La **figura 51** representa un termograma de DSC de la forma H del compuesto **4**.

Forma I del compuesto 4

30 La forma I del compuesto **4** se preparó como sigue.

Procedimiento: La forma H del compuesto **4** se dispersó en agua durante dos horas a temperatura ambiente.

35 La caracterización del material resultante demostró una forma I cristalina del compuesto **4**.

La tabla 18, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma I del compuesto **4**.

40 **Tabla 18 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma I del compuesto 4**

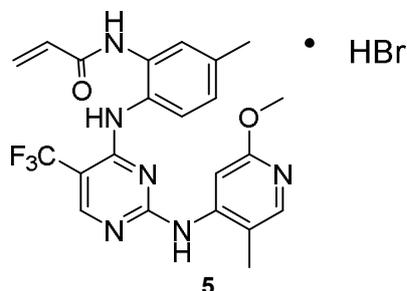
Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
4,7	20,3
7,1	21,1
9,3	22,2
10,8	23,1
11,9	23,5
14,1	24,2
15,0	25,4
16,7	26,0
18,8	29,1

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 52** representa un patrón de XRPD de la forma I del compuesto **4**.

Ejemplo 5**Preparación de las formas A-E del compuesto 5**

5

**Forma A del compuesto 5**

10

La forma A del compuesto 5 se preparó como sigue.

15

Procedimiento A: Se disolvieron 4,1 g del compuesto 1 en tetrahidrofurano (15X). Se cargó ácido bromhídrico (1 equivalente molar de HBr al 48% diluido a 2 M en acetonitrilo) y se agitó durante 2 horas a 20°C. El solvente se eliminó a presión reducida y los sólidos resultantes se dispersaron en acetona durante 16 horas a 20°C, se filtraron y secaron para dar 4,89 g de producto.

20

Procedimiento B: El compuesto 1 se disolvió en tetrahidrofurano. Se cargó equivalente molar igual de HBr 8,84 M en agua. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetonitrilo (o acetona) con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto 5.

25

La tabla 19, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto 5.

Tabla 19 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,5	20,9
9,5	21,6
11,3	22,6
13,0	23,2
14,3	23,7
14,7	24,8
15,0	26,0
15,7	28,8
17,3	30,5
20,3	33,8

30

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 53** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto 5.

35

La **figura 54** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto 5.

La **figura 55** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto 5.

40

La **figura 56** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto 5.

Análisis elemental – Calculado: C 48,99; H 4,11; Br 14,81; N 15,58; Determinado: C 48,37; H 4,19; Br 15,34; N 15,28.

Titulación de Karl Fisher: 0,35%.

45

Forma B del compuesto 5

La forma B del compuesto **5** se preparó como sigue.

5 Procedimiento: El compuesto **1** se disolvió en tetrahidrofurano. Se cargó equivalente molar igual de HBr 8,84 M en agua. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metil etil cetona o tolueno con agitación magnética a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

10 La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina del compuesto **5**.

La tabla 20, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **5**.

15 **Tabla 20 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 5**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,3	20,8
11,8	21,1
12,3	23,8
14,2	24,5
16,2	25,5
17,9	25,7
18,7	26,3
18,9	29,2
20,3	30,7
20,5	31,9

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

20 La **figura 57** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **5**.

La **figura 58** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **5**.

Forma C del compuesto 5

25 La forma C del compuesto **5** se preparó como sigue.

30 Procedimiento: El compuesto **1** (0,5 g, 1,091 mmol) se disolvió en THF (5 ml, 61,0 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió HBr (0,148 ml, 1,309 mmol) a la solución para formar una solución ligeramente opaca, que se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadió acetonitrilo (5 ml). Se pasó una corriente de nitrógeno sobre la solución opaca hasta que el solvente se evaporó por completo. Se formó un sólido amarillo pálido. El producto se cargó con acetonitrilo (5 ml), se dispersó durante la noche, se filtró y secó.

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina del compuesto **5**.

35 La tabla 21, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **5**.

Tabla 21 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,46x	22,6
8,4	23,2
10,5	24,2
15,4	24,5
15,8	25,9
17,4	26,6
20,1	29,0
20,8	31,8
22,1	33,8
22,3	37,7

40 ¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 59** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **5**.

La **figura 60** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **5**.

5 *Forma D del compuesto 5*

La forma D del compuesto **5** se preparó como sigue.

10 Procedimiento: El compuesto **1** (3,0 g, 6,54 mmol) se disolvió en 60 ml de tetrahidrofurano. Se cargó HBr (al 48% diluido a 1 M con agua) en una proporción 1:1. La solución se agitó durante una hora después de lo cual el solvente se evaporó a presión reducida. Se cargó acetonitrilo (10x) y la suspensión se agitó vigorosamente durante la noche. Los sólidos se filtraron y secaron en un horno de vacío a 40°C con evacuación de nitrógeno.

15 La caracterización del material resultante demostró una forma D cristalina del compuesto **5**.

La tabla 22, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma D del compuesto **5**.

20 **Tabla 22 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma D del compuesto 5**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,2	23,7
9,4	24,3
10,8	24,7
11,8	25,5
15,1	26,1
16,9	29,0
18,9	30,3
20,4	30,6
21,6	32,1
22,3	35,2

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

25 La **figura 61** representa un patrón de XRPD de la forma D del compuesto **5**.

La **figura 62** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma D del compuesto **5**.

Forma E del compuesto 5

30 La forma E del compuesto **5** se preparó como sigue.

35 Procedimiento: El compuesto **1** (3 g, 6,54 mmol) se disolvió en ~60 ml de tetrahidrofurano. Se cargó HBr (al 48% diluido a ~1 M con agua) en una proporción 1:1. La solución se agitó durante una hora después de lo cual el solvente se evaporó a presión reducida. Se cargó acetonitrilo (10x) y la suspensión se agitó vigorosamente durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. Se cargó tetrahidrofurano (20X). La suspensión se agitó vigorosamente, después el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida para facilitar la eliminación de agua. Se cargó acetonitrilo (10X) y la suspensión se agitó otra vez vigorosamente durante la noche. Los sólidos se filtraron y secaron en un horno de vacío a 40°C con evacuación de nitrógeno.

40 La caracterización del material resultante demostró una forma E cristalina del compuesto **5**.

La tabla 23, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma E del compuesto **5**.

45 **Tabla 23 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma E del compuesto 5**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,8	23,8
8,7	24,3
10,0	25,2
11,6	25,8
15,0	28,8
16,4	29,1
17,5	30,3

18,7	31,7
21,5	33,7
22,8	36,8

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 63** representa un patrón de XRPD de la forma E del compuesto **5**.

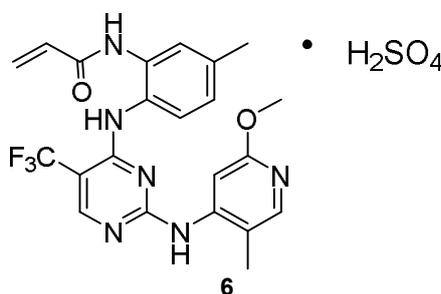
5

La **figura 64** representa un termograma de DSC de la forma E del compuesto **5**.

La **figura 65** representa un gráfico de DVS de la forma E del compuesto **5**.

10 Ejemplo 6

Preparación de las formas A-C del compuesto **6**



15

Forma A del compuesto **6**

La forma A del compuesto **6** se preparó como sigue.

20

Procedimiento A: Se disolvió compuesto **1** (4,1 g, 8,94 mmol) en tetrahidrofurano 15X. Se cargó un equivalente molar de ácido sulfúrico 2 M en acetonitrilo. Los sólidos precipitaron según se cargaba el ácido. La suspensión se agitó durante 2 horas a 20°C, después el solvente se eliminó a presión reducida. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetato de etilo a 20°C durante aproximadamente 16 horas, se filtraron y secaron.

25

Procedimiento B: Se disolvió compuesto **1** en tetrahidrofurano. Se cargó un equivalente molar de H₂SO₄ 1,18 M en acetonitrilo. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetato de etilo con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

30

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto **6**.

La tabla 24, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **6**.

35

Tabla 24 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto **6**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
6,2	21,4
7,1	23,4
9,9	23,9
14,2	24,3
14,7	24,8
19,4	25,3
19,5	26,0
20,1	26,9
20,2	28,7
20,7	29,8

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

40

La **figura 66** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **6**.

La **figura 67** representa un termograma de DSC de la forma A del compuesto **6**.

La **figura 68** representa una curva de TGA de la forma A del compuesto **6**.

5 La **figura 69** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **6**.

Análisis elemental – Calculado: C 47,48; H 4,17; N 15,10; S 5,76; Determinado: C 46,89; H 4,31; N 14,73; S 6,05.

Titulación de Karl Fisher: 0,69%

10

Forma B del compuesto 6

La forma B del compuesto **6** se preparó como sigue.

15 Procedimiento A: Se disolvió compuesto **1** (3 g, 6,54 mmol) en ~60 ml de tetrahidrofurano. Se cargó H₂SO₄ (95% diluido a ~1 M con agua). La solución se agitó durante más de una hora, después de lo cual el solvente se eliminó a presión reducida. Se cargó acetato de etilo (10x). La suspensión se agitó vigorosamente durante la noche, después de lo cual los sólidos se filtraron y secaron en un horno de vacío a 40°C con evacuación de nitrógeno.

20 Procedimiento B: Se disolvió compuesto **1** en tetrahidrofurano. Se cargó equivalente molar igual de H₂SO₄ 1,18 M en acetonitrilo. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetona con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

25 La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina del compuesto **6**.

La tabla 25, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **6**.

30

Tabla 25 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 6

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
7,1	18,7
7,6	18,7
10,1	20,3
11,4	21,7
11,6	22,9
12,4	24,1
13,7	25,4
15,2	26,0
17,3	29,7
17,8	34,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

35 La **figura 70** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **6**.

La **figura 71** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **6**.

Forma C del compuesto 6

40

La forma C del compuesto **6** se preparó como sigue.

45 Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** (3 g, 6,54 mmol) en tetrahidrofurano. Se cargó equivalente equimolar de H₂SO₄ 1,18 M en acetonitrilo. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metanol con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina del compuesto **6**.

50 La tabla 26, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **6**.

Tabla 26 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 6

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,1	20,2
7,6	20,5
8,3	20,9
9,3	21,2
12,6	23,1
13,5	24,4
14,2	25,1
17,4	26,2
18,1	27,9
19,6	29,9

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

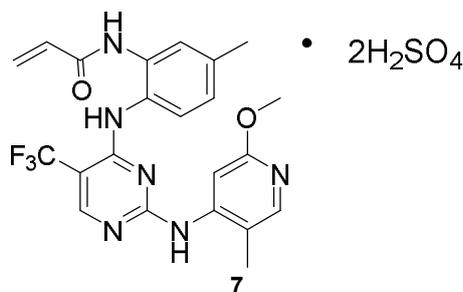
La **figura 72** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **6**.

5

La **figura 73** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **6**.

Ejemplo 7

10 Preparación de la forma A del compuesto 7



15 Forma A del compuesto 7

La forma A del compuesto **7** se preparó como sigue.

20 Procedimiento: Se diluyeron 0,22 g de ácido sulfúrico al 98% en 10 ml de acetonitrilo. Se cargaron 0,5 g de compuesto **1** en la solución de ácido sulfúrico y se agitó a 22°C durante 2 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron tres veces, cada una con 2 ml de acetonitrilo, y se secaron a presión reducida a 40°C para dar 0,61 g de la sal bis-sulfato.

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto **7**.

25 La tabla 27, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **7**.

Tabla 27 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 7

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
7,3	20,5
8,7	20,7
9,6	21,0
11,4	22,2
11,5	23,5
14,1	24,3
17,9	24,3
18,2	27,5
19,0	28,6
19,2	31,1

30

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 74** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **7**.

La **figura 75** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **7**.

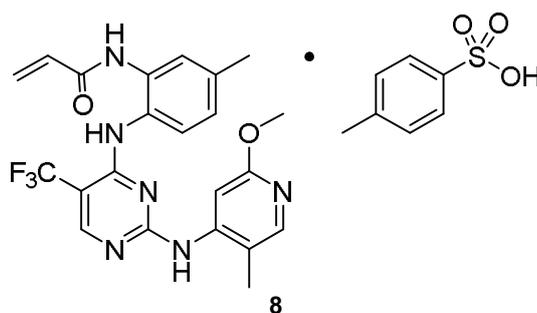
La **figura 76** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **7**.

5 Análisis elemental – Calculado: C 40,37; H 3,85; N 12,84; S 9,80; Determinado: C 40,27; H 3,92; N 12,69; S 9,63.

Ejemplo 8

Preparación de las formas A-D del compuesto **8**

10



Forma A del compuesto **8**

15

La forma A del compuesto **8** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en tetrahidrofurano. Se cargó un equivalente molar igual de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato 1,3 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetonitrilo con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

20

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina del compuesto **8**.

25

La tabla 28, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **8**.

30

Tabla 28 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto **8**

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,6	19,1
9,0	20,0
12,4	20,5
12,8	22,9
13,4	23,5
16,1	23,7
16,4	23,8
16,6	24,8
17,0	27,8
17,9	30,7

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 77** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **8**.

35

La **figura 78** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **8**.

Forma B del compuesto **8**

La forma B del compuesto **8** se preparó como sigue.

40

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en tetrahidrofurano. Se cargó un equivalente molar igual de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato 1,3 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetona con una varilla

agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina del compuesto **8**.

La tabla 29, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **8**.

Tabla 29 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 8

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,6	20,1
8,9	23,1
12,2	23,4
16,2	23,6
16,5	24,6
16,9	24,7
17,2	25,1
17,9	26,3
19,0	27,6
19,1	28,2

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 79** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **8**.

La **figura 80** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **8**.

Forma C del compuesto 8

La forma C del compuesto **8** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en tetrahidrofurano. Se cargó un equivalente molar igual de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato 1,3 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metiletil cetona con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina, anhidra del compuesto **8**.

La tabla 30, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **8**.

Tabla 30 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 8

Pico No.	Posición ($^{\circ}2\theta$)
8,8	23,1
9,5	23,8
12,5	24,2
13,3	24,6
14,2	25,2
16,9	26,3
17,4	30,3
17,8	31,1
18,9	31,8
20,1	38,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 81** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **8**.

La **figura 82** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **8**.

La **figura 83** representa un gráfico de DVS de la forma C del compuesto **8**.

Análisis elemental – Calculado: C 55,23; H 4,64; N 13,33; S 5,08; Determinado: C 54,78; H 4,58; N 13,18; S 5,35.

Forma D del compuesto 8

5

La forma D del compuesto 8 se preparó como sigue.

10

Procedimiento: Se disolvió compuesto 1 en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato 0,31 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metanol con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche. No se obtuvieron sólidos. La solución se secó con purga de nitrógeno, después se añadió metil tert-butil éter, y la solución se dispersó durante la noche. No se obtuvieron sólidos. La solución se secó después, se añadió hexano, y la solución se dispersó durante la noche, después se secó en un horno de vacío.

15

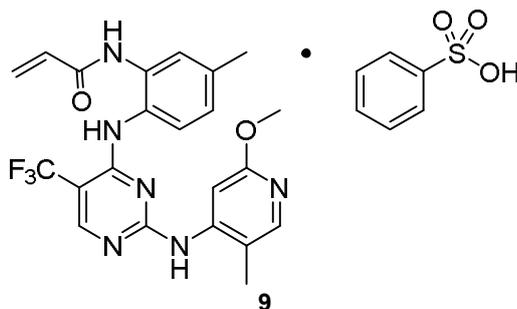
La caracterización del material resultante demostró una forma D amorfa del compuesto 8.

La figura 84 representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma D del compuesto 8.

20

Ejemplo 9

Preparación de las formas A-B del compuesto 9



25

Forma A del compuesto 9

30

La forma A del compuesto 9 se preparó como sigue.

35

Procedimiento: Se disolvió compuesto 1 en tetrahidrofurano. Se cargó un equivalente molar igual de ácido benzenosulfónico 1,25 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metil etil cetona (o acetona) con una varilla agitadora a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a 30°C durante la noche.

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto 9.

40

La tabla 31, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto 9.

Tabla 31 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 9

Pico No.	Posición (°2θ)
8,9	23,6
12,5	24,0
13,2	25,2
15,6	25,5
17,6	26,1
18,0	27,0
18,5	27,9
19,1	29,6
20,6	30,3
21,7	39,5

45

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

La **figura 85** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **9**.

La **figura 86** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **9**.

La **figura 87** representa un gráfico de DVS de la forma A del compuesto **9**.

Análisis elemental – Calculado: C 54,54; H 4,41; N 13,63; S 5,20; Determinado: C 54,20; H 4,38; N 13,60; S 5,59.

Forma B del compuesto **9**

La forma B del compuesto **9** se preparó como sigue.

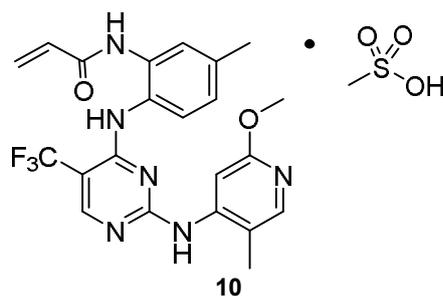
Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido benzenosulfónico 0,14 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metanol a temperatura ambiente durante la noche, no se obtuvieron sólidos. Así se secó con purga de nitrógeno, después se añadió metil tert-butil éter, y se dispersó durante la noche, después se secó en un horno de vacío.

La caracterización del material resultante demostró una forma B amorfa del compuesto **9**.

La **figura 88** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **9**.

Ejemplo 10

Preparación de las formas A-B del compuesto **10**



Forma A del compuesto **10**

La forma A del compuesto **10** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido metanosulfónico 0,31 M en acetonitrilo. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en metanol a temperatura ambiente durante la noche, no se obtuvieron sólidos. El material se secó con purga de nitrógeno, seguido por la adición de metil tert-butil éter, suspensión durante la noche, filtración y secado en un horno de vacío.

La caracterización del material resultante demostró una forma A amorfa del compuesto **10**.

La **figura 89** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **10**.

Forma B del compuesto **10**

La forma B del compuesto **10** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido metanosulfónico 0,31 M en acetonitrilo. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Se cargó acetonitrilo/agua (1/1 v/v) y se dispersó durante la noche, no se obtuvieron sólidos. Se secó y dispersó en hexano durante la noche y después se secó en horno de vacío.

La caracterización del material resultante demostró una forma B parcialmente cristalina del compuesto **10**.

La tabla 32, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **10**.

Tabla 32 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 10

Posición ($^{\circ}2\theta$)
6,1
7,9
8,3
16,3
22,6

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

5

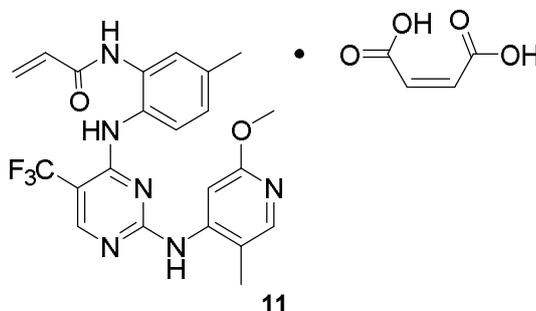
La **figura 90** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **10**.

10

La **figura 91** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **10**.

Ejemplo 11

Preparación de la forma A del compuesto 11



15

Forma A del compuesto 11

20 La forma A del compuesto **11** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido maleico 0,25 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetato de etilo a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente.

25

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto **11**.

30 La tabla 33, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **11**.

Tabla 33 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 11

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,2	20,9
8,9	23,0
9,2	23,2
10,4	23,9
12,0	24,6
13,3	25,6
13,4	26,1
15,3	26,3
16,1	26,7
18,7	27,0

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

35

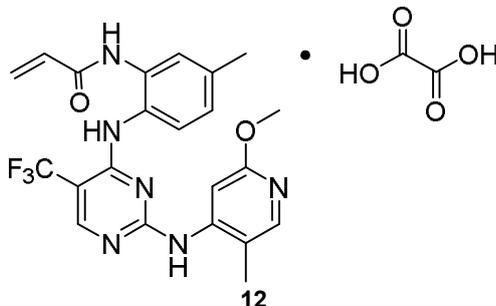
La **figura 92** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **11**.

La **figura 93** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **11**.

Análisis elemental – Calculado: C 54,54; H 4,41; N 13,63; S 5,20; Determinado: C 54,20; H 4,38; N 13,60; S 5,59.

5 Ejemplo 12

Preparación de las formas A-C del compuesto 12



10

Forma A del compuesto 12

La forma A del compuesto **12** se preparó como sigue.

15

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido oxálico 0,15 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetonitrilo a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente.

20

La caracterización del material resultante demostró una forma A cristalina, anhidra del compuesto **12**.

La tabla 34, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma A del compuesto **12**.

25

Tabla 34 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma A del compuesto 12

Posición (°2θ)	Posición (°2θ)
5,4	17,7
5,8	20,3
6,8	22,0
9,7	23,4
10,3	23,7
12,3	24,9
13,4	25,2
14,4	26,9
16,4	30,2
17,4	35,4

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de ± 0,2.

30

La **figura 94** representa un patrón de XRPD de la forma A del compuesto **12**.

La **figura 95** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma A del compuesto **12**.

35 Forma B del compuesto 12

La forma B del compuesto **12** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido oxálico 0,15 M en MeOH. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se llevaron a suspensión en acetona a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente.

40

La caracterización del material resultante demostró una forma B cristalina del compuesto **12**.

45

La tabla 35, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma B del compuesto **12**.

Tabla 35 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma B del compuesto 12

5

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,0	17,4
5,8	20,3
8,3	21,7
9,1	24,8
9,9	25,3
12,5	26,3
13,4	26,8
14,8	28,1
15,2	29,2
16,7	30,6

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

La **figura 96** representa un patrón de XRPD de la forma B del compuesto **12**.

10

La **figura 97** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma B del compuesto **12**.

Forma C del compuesto 12

15 La forma C del compuesto **12** se preparó como sigue.

Procedimiento: Se disolvió compuesto **1** en MeOH/CH₂Cl₂ (1/1 v/v, premezclado). Se cargó un equivalente molar igual de ácido oxálico 0,15 M en metanol. La muestra se agitó a temperatura ambiente a 200 RPM durante 1 hora. El solvente se eliminó con purga de nitrógeno. Los sólidos resultantes se dispersaron en acetato de etilo a temperatura ambiente durante la noche, después se filtraron y secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente.

20

La caracterización del material resultante demostró una forma C cristalina, anhidra del compuesto **12**.

La tabla 36, anteriormente, se reproduce a continuación y muestra los picos de difracción de rayos X observados para la forma C del compuesto **12**.

25

Tabla 36 – Posiciones de los picos de XRPD de la forma C del compuesto 12

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Posición ($^{\circ}2\theta$)
5,6	17,5
5,8	18,5
8,4	21,8
9,3	22,2
10,1	23,4
12,4	25,2
13,4	25,9
14,9	26,3
16,2	26,9
16,6	36,5

¹En esta y todas las tablas posteriores, la posición 2θ está dentro de $\pm 0,2$.

30

La **figura 98** representa un patrón de XRPD de la forma C del compuesto **12**.

La **figura 99** representa un termograma de DSC y una curva de TGA de la forma C del compuesto **12**.

35

Ejemplo 13

Solubilidad en agua a temperatura ambiente

40 Se pesaron cada uno de los compuestos **1** a **9** en viales de vidrio transparente de 8 ml separados. Después de la adición de 3,2 ml de agua, los viales se taparon y agitaron en un agitador orbital a 300 RPM a temperatura ambiente durante 24 horas. Las muestras se retiraron del agitador y se midió el pH de cada una usando un pH-metro calibrado.

5 A continuación, se sacó una porción de cada muestra y se filtró usando un filtro de jeringa de membrana de PVDF. El filtrado se analizó usando HPLC/UV con dilución apropiada. La solubilidad se describió como valor equivalente de la base libre porque la base libre se usó como el estándar para el análisis por HPLC. El resto de las muestras se agitaron durante otras 24 horas para una medida de solubilidad de 48 horas usando el mismo procedimiento. Después de haber corrido las pruebas de solubilidad de 48 horas, los residuos sólidos se recuperaron mediante filtración usando filtros de tubo de centrifuga con membrana de nailon de 0,22 μm a 14000 RPM durante 5 min y se analizaron usando XRPD.

10 Para el complejo bis-fosfato y la sal bis-sulfato, las medidas solo se realizaron en el punto de 24 horas. Los resultados se muestran en la tabla 37, a continuación.

Tabla 37 – Solubilidad en agua a temperatura ambiente

Muestra	Conc. ($\mu\text{g/ml}$) a las 24 horas	Conc. ($\mu\text{g/ml}$) a las 48 horas	pH a las 48 horas
Compuesto 1 (base libre)	0,07	0,05	6,33
Compuesto 2 (sal fosfato)	19,40	91,69	2,48
Compuesto 3 (complejo bis-fosfato)	113	No Determinada	No Determinado
Compuesto 4 (sal HCl)	162,33	134,08	2,29
Compuesto 5 (sal HBr)	190,63	207,42	2,27
Compuesto 6 (sal sulfato)	560,02	409,83	1,98
Compuesto 7 (sal bis-sulfato)	1170	No Determinada	No Determinado
Compuesto 8 (sal tosilato)	218,34	184,83	2,00
Compuesto 9 (sal besilato)	173,63	143,49	2,10

15 Ejemplo 14

Un estudio farmacocinético (PK) de una única dosis oral en perros con varias formas de sal y base libre del compuesto 1.

20 La farmacocinética del compuesto 1 (base libre, administrado al grupo de dosis 1), compuesto 2 (sal fosfato, administrado al grupo de dosis 4), compuesto 4 (sal clorhidrato, administrado al grupo de dosis 2), compuesto 5 (sal bromuro, administrado al grupo de dosis 5), y compuesto 6 (sal sulfato, administrado al grupo de dosis 3) se evaluaron en perros (2/sexo/grupo) en un estudio de diseño paralelo. Además, también se evaluó el efecto del alimento en la exposición sistémica a los compuestos 1, 2, 4, 5 y 6. Los compuestos 1, 2, 4, 5 y 6 se administraron por vía oral a 15 mg/kg a perros en un estado de ayuno (ayuno durante la noche) el día 1 y se administraron en condiciones de alimentación (se suministró una comida una hora antes de la dosis) el día 9. Las dosis se administraron como una suspensión en Captisol al 5%/Tween 80 al 0,2%/tampón citrato 0,05 M (compuesto 1) y Captisol al 5%/Tween 80 al 0,2% (compuestos 2, 4, 5 y 6). Los animales se habituaron (días 2 a 8) a consumir su ración diaria entera (~ 400 g) en 1 hora. Las muestras farmacocinéticas se recogieron los días 1 y 9 a las 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. El resumen de los parámetros farmacocinéticos se muestra en la tabla 38 a continuación.

Tabla 38 – Parámetros farmacocinéticos en perros Media (DE)

Tipo de sal	Día 1 (Ayunas)	Día 9 (Alimentado)
-------------	----------------	--------------------

	C_{max}	AUC_{last}	C_{max}	AUC_{last}
	ng/ml	(ng·h/ml)	ng/ml	(ng·h/ml)
Compuesto 1, Forma C	98,1 (51,9)	286 (162)	293 (112)	1890 (980)
Compuesto 4, Forma A	323 (135)	856 (285)	818 (47)	3350 (839)
Compuesto 2, Forma A	345 (78)	1080 (511)	790 (218)	3880 (1250)
Compuesto 6, Forma A	364 (204)	1120 (597)	740 (433)	5590 (2480)
Compuesto 5, Forma A	393 (171)	1680 (1210)	826 (211)	5030 (1020)

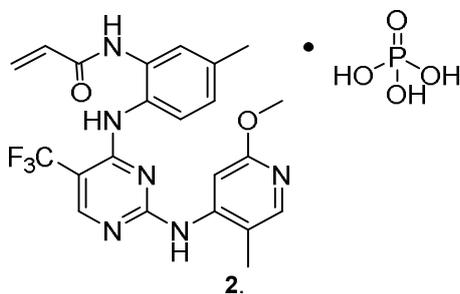
5 Los compuestos 2, 4, 5 y 6 demostraron biodisponibilidad oral aumentada en perros comparados con el compuesto 1 en condiciones tanto de ayunas como alimentados aumentando su exposición sistémica media (AUC_{last}) respecto al compuesto 1 en aproximadamente de 3 a 6 veces (en ayunas; véase la figura 100(a)) o de 2 a 3 veces (alimentados; véase la figura 100(b)).

10 En perros, se observó un efecto positivo del alimento tanto con la base libre (compuesto 1) como con las formas salinas (compuestos 2, 4, 5 y 6). La exposición sistémica aumentó en aproximadamente de 3 a 7 veces en condiciones de alimentación comparado con las condiciones en ayunas.

15 Mientras que hemos descrito un número de formas de realización de esta invención, es aparente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras formas de realización que utilizan los compuestos y usos de esta invención. Por tanto, se apreciará que el ámbito de esta invención se debe definir por las reivindicaciones adjuntas más que por las formas de realización específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto 2:



2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es cristalino.

3. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, que tiene uno o más picos en su XRPD seleccionado de esos a $6,8 \pm 0,2$ grados 2-theta, $10,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $20,8 \pm 0,2$ grados 2-theta, preferiblemente:

que tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a $6,8 \pm 0,2$ grados 2-theta, $10,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $20,8 \pm 0,2$ grados 2-theta, más preferiblemente en donde dicho compuesto está **caracterizado por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
5,9	21,3
6,3	22,2
6,8	23,0
9,8	23,3
10,1	23,6
11,1	24,0
13,8	24,7
14,4	25,5
15,4	26,0
16,0	26,8
16,6	27,4
17,3	27,9
17,9	28,4
18,9	29,2
19,2	30,5
19,7	31,3
20,3	31,8
20,8	

4. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, que tiene uno o más picos en su XRPD seleccionado de esos a $3,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, $7,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $15,0 \pm 0,2$ grados 2-theta, preferiblemente:

que tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a $3,6 \pm 0,2$ grados 2-theta, $7,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $15,0 \pm 0,2$ grados 2-theta, más preferiblemente en donde dicho compuesto está **caracterizado por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
3,6	22,9
7,3	23,4
8,6	24,1
9,5	24,9
10,7	25,3
12,0	25,7
13,5	26,3
14,6	26,9
15,0	27,8
15,7	28,7

16,6	29,5
18,2	30,2
19,2	31,8
19,9	34,2
20,3	36,1
21,6	37,1
22,0	38,8
22,5	39,3

5. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, que tiene uno o más picos en su XRPD seleccionado de esos a $8,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, $9,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $16,5 \pm 0,2$ grados 2-theta, preferiblemente:

5 que tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a $8,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, $9,3 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $16,5 \pm 0,2$ grados 2-theta, más preferiblemente en donde dicho compuesto está **caracterizado por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

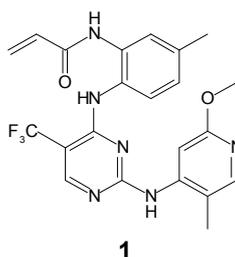
Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
4,2	16,5
6,8	18,7
8,4	19,4
9,3	20,5
11,6	22,0
12,5	22,7
12,7	24,5
13,7	25,2
15,3	26,2
15,8	32,0

- 10 6. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, que tiene uno o más picos en su XRPD seleccionado de esos a $9,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, $10,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $25,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, preferiblemente:

15 que tiene al menos dos picos en su XRPD seleccionados de esos a $9,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, $10,4 \pm 0,2$ grados 2-theta, y $25,1 \pm 0,2$ grados 2-theta, más preferiblemente en donde dicho compuesto está **caracterizado por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
7,1	21,0
8,1	22,1
9,1	22,7
10,4	24,5
10,6	25,1
11,2	26,4
12,9	27,4
13,9	27,8
15,8	28,7
16,4	29,1
17,2	31,0
17,7	31,5
18,7	33,8
19,0	36,3
20,2	37,0
20,7	38,0

- 20 7. Compuesto 1:



- 5 en donde dicho compuesto es una forma sólida **caracterizada por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
4,6	17,7
7,2	18,7
8,3	21,0
9,3	21,3
11,6	23,2
13,6	23,5
14,4	24,4
16,5	27,5

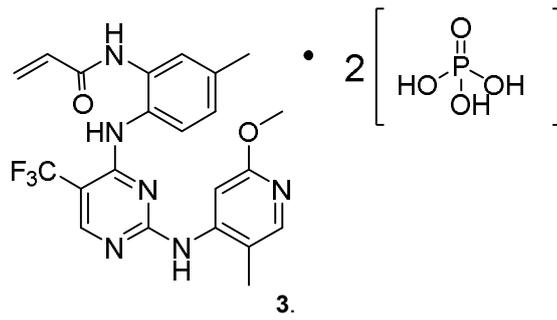
- 10 o:
en donde dicho compuesto es una forma sólida **caracterizada por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
7,6	20,1
8,8	21,0
9,6	22,8
11,7	23,4
12,3	23,8
14,5	24,7
15,3	25,2
15,9	25,5
17,5	26,4
18,0	27,7

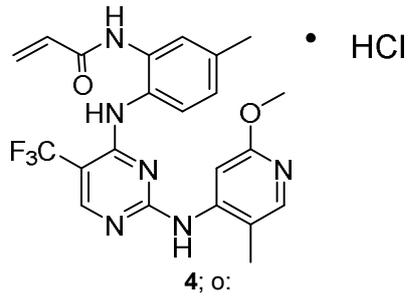
- 15 o:
en donde dicho compuesto es una forma sólida **caracterizada por** los siguientes picos en su patrón de difracción de rayos X de polvo:

Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)	Posición ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$)
8,2	21,1
8,9	22,0
9,5	22,4
9,6	23,7
10,6	24,7
15,0	25,2
17,3	25,9
17,7	26,5
19,1	28,6
20,2	35,1

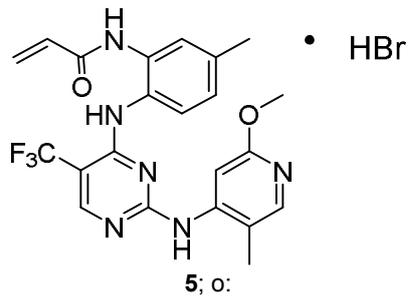
- 20 8. Compuesto 3:



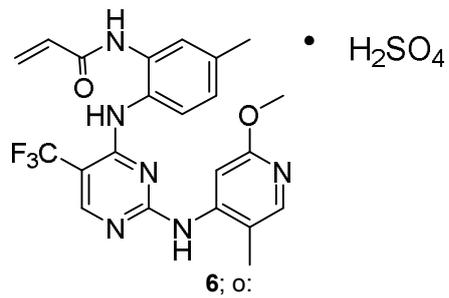
5 9. Compuesto **4**:



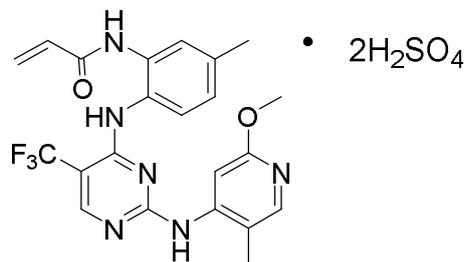
10 Compuesto **5**:



15 Compuesto **6**:

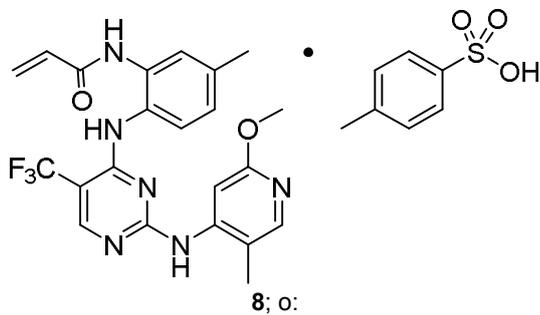


20 Compuesto **7**:

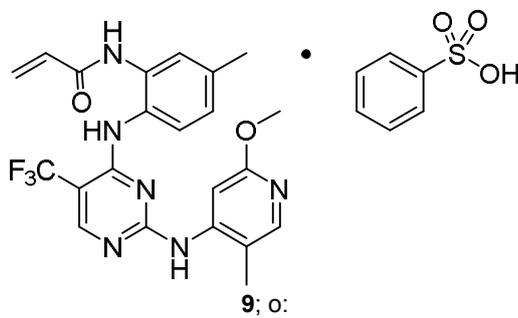


7; o:

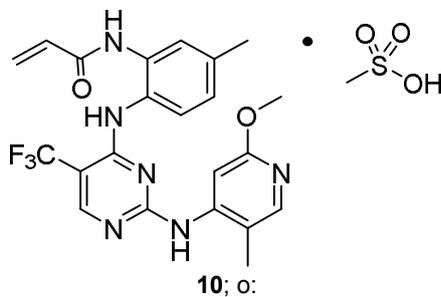
Compuesto 8:



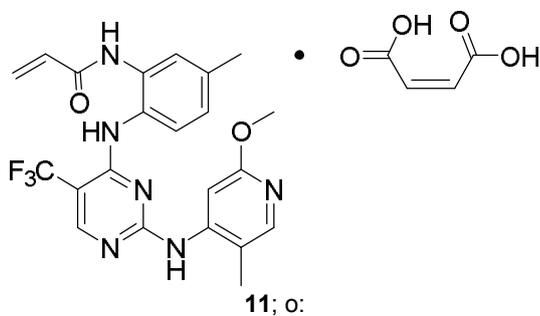
Compuesto 9:



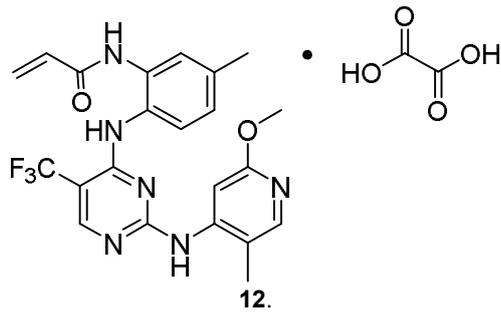
Compuesto 10:



Compuesto 11:



Compuesto 12:



- 5
10. Una composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición del mismo para uso en inhibir una o ambas de ERK1 y ERK2 en una muestra biológica.
- 10
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una composición del mismo para uso en tratar un trastorno mediado por ERK1 o ERK2 en un paciente; en donde el trastorno se selecciona de cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas.
- 15
13. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición comprende al menos el 95% en peso de compuesto 2 cristalino.
- 20

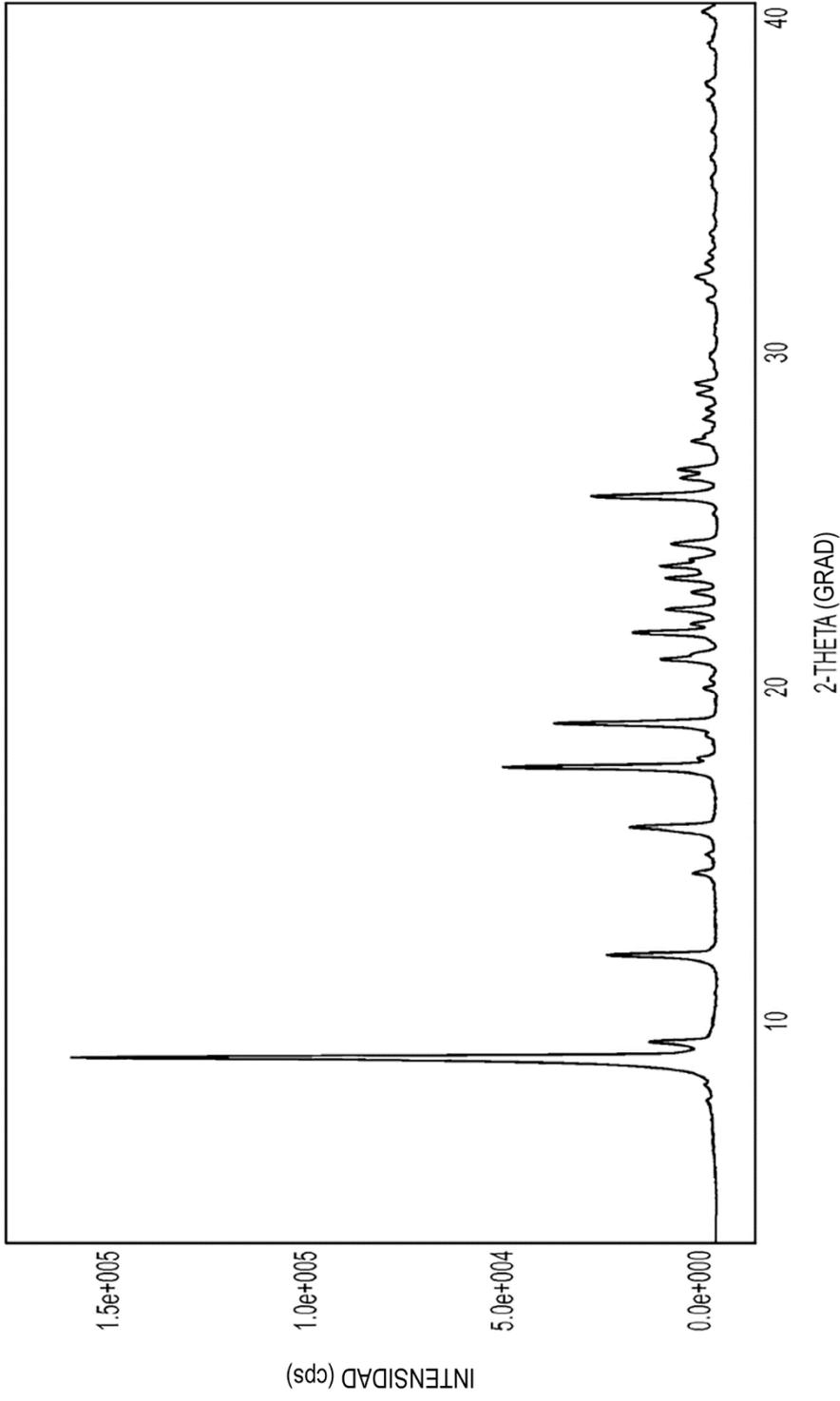


FIG. 1

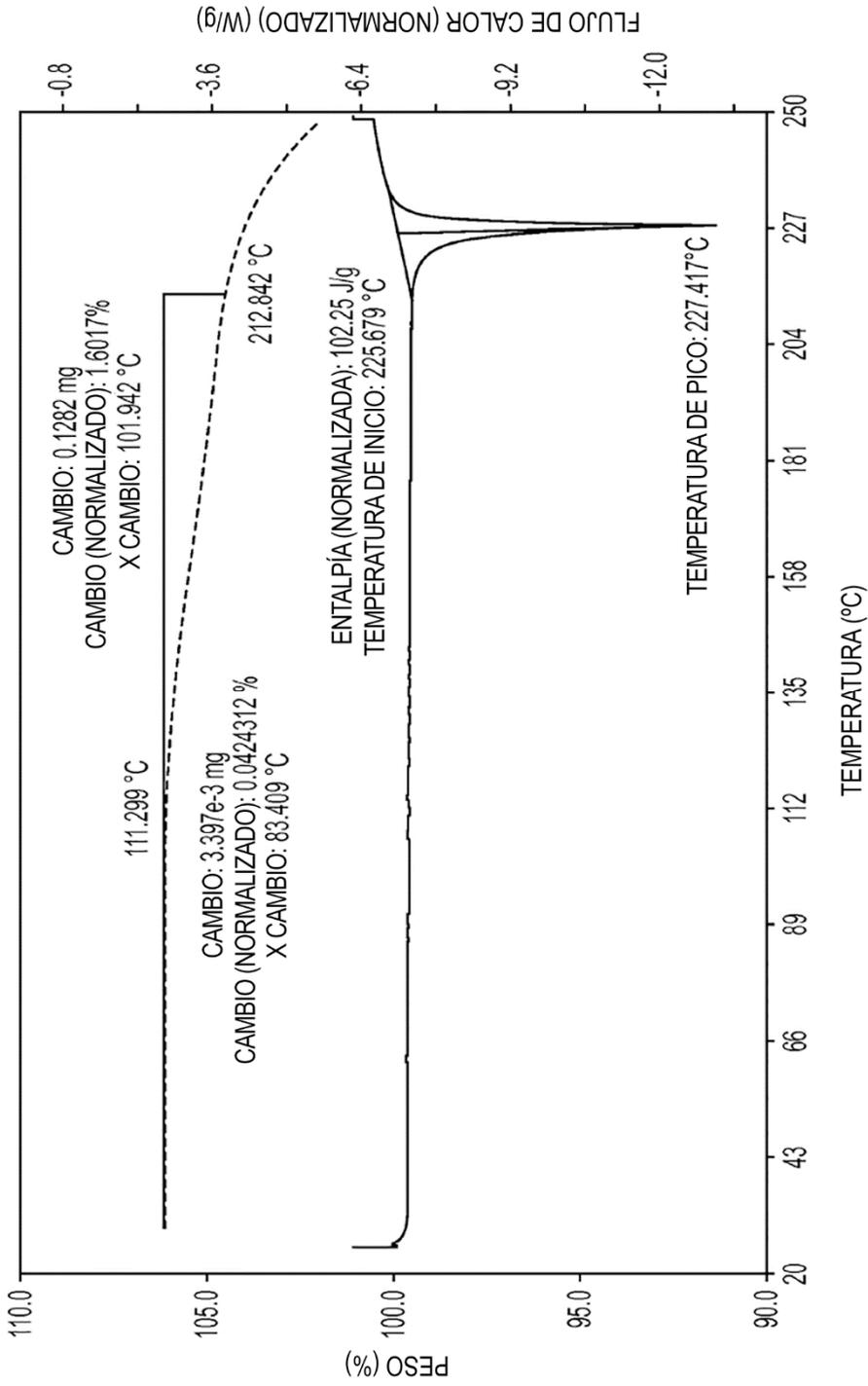


FIG. 2

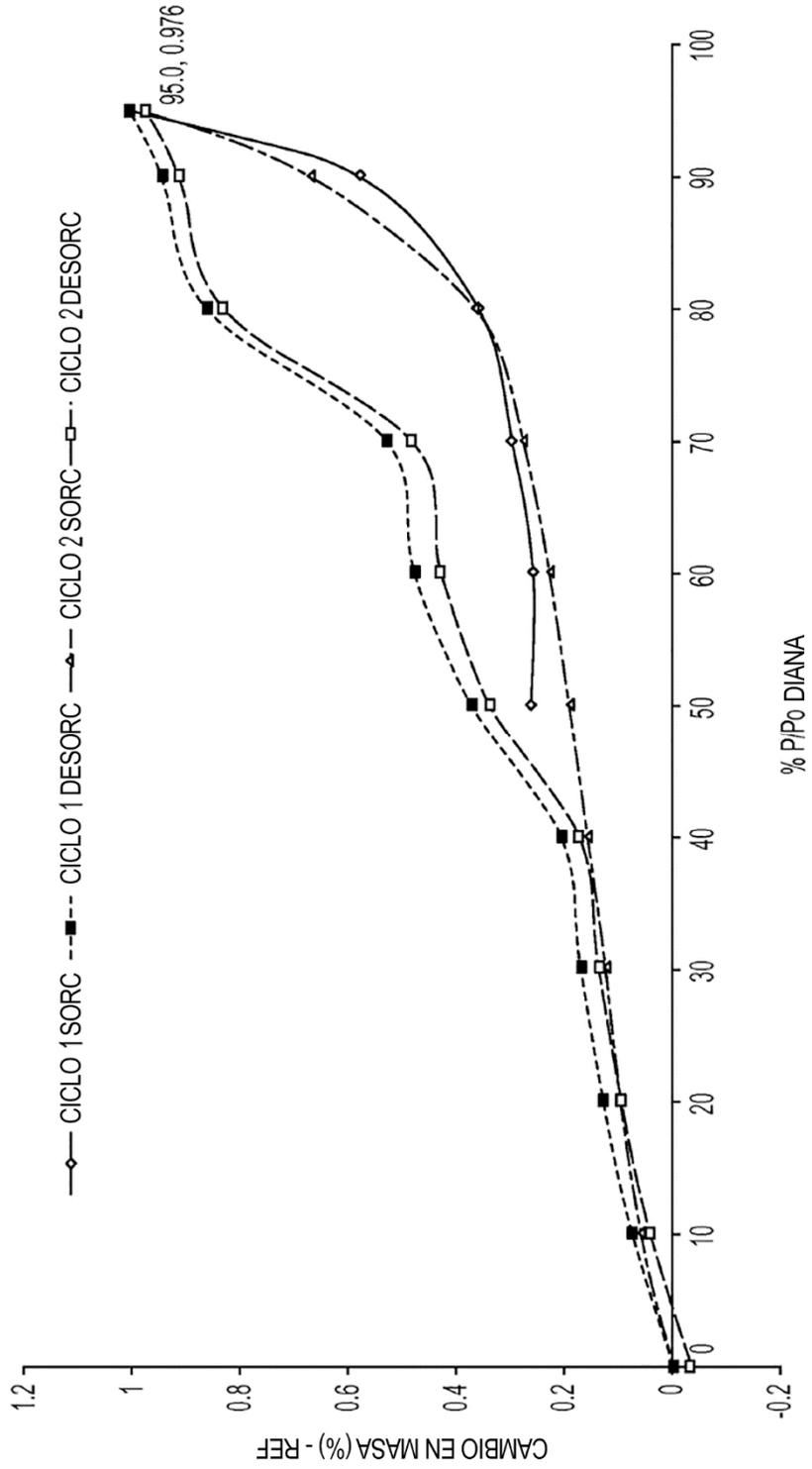


FIG. 3

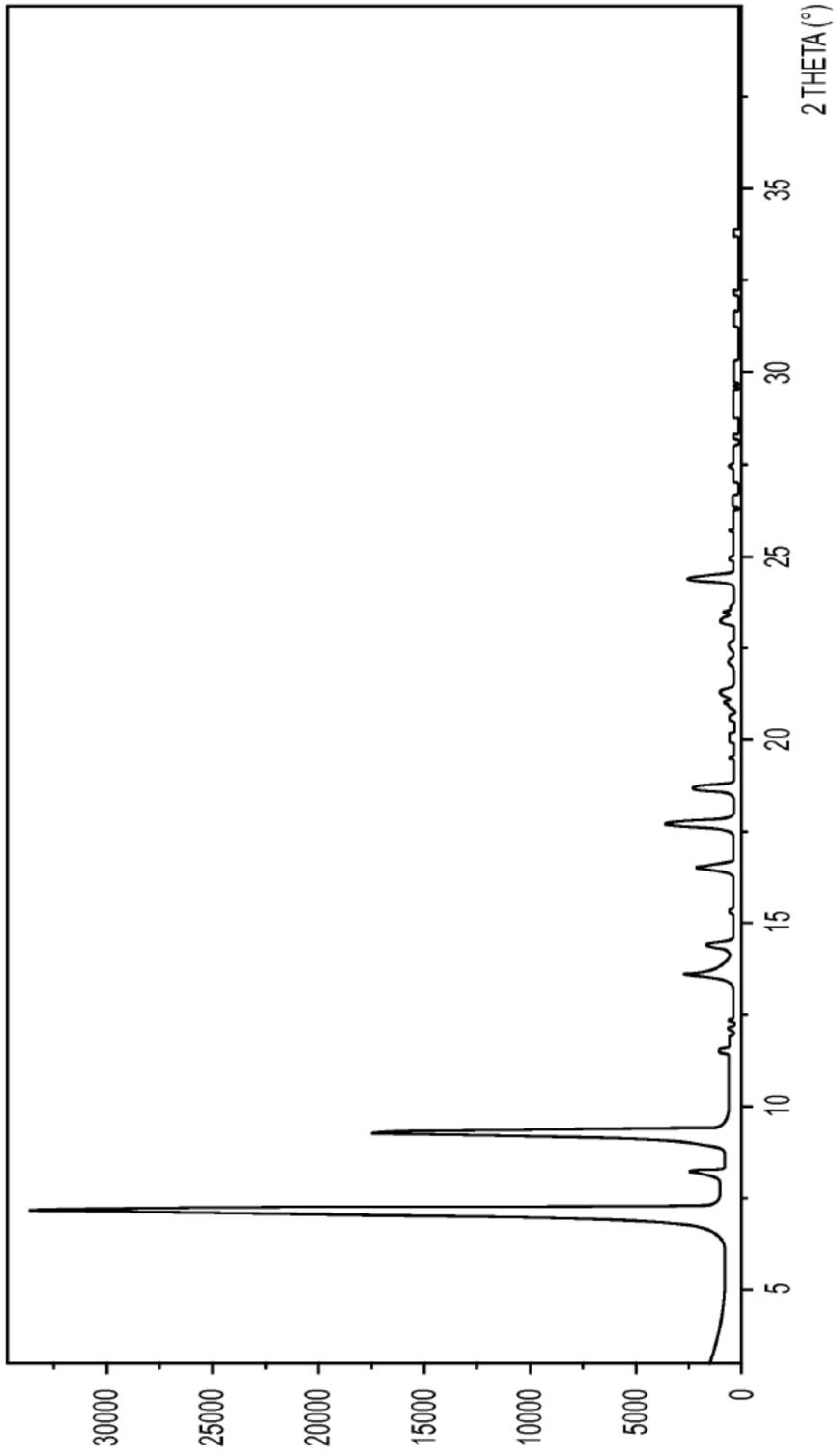


FIG. 4

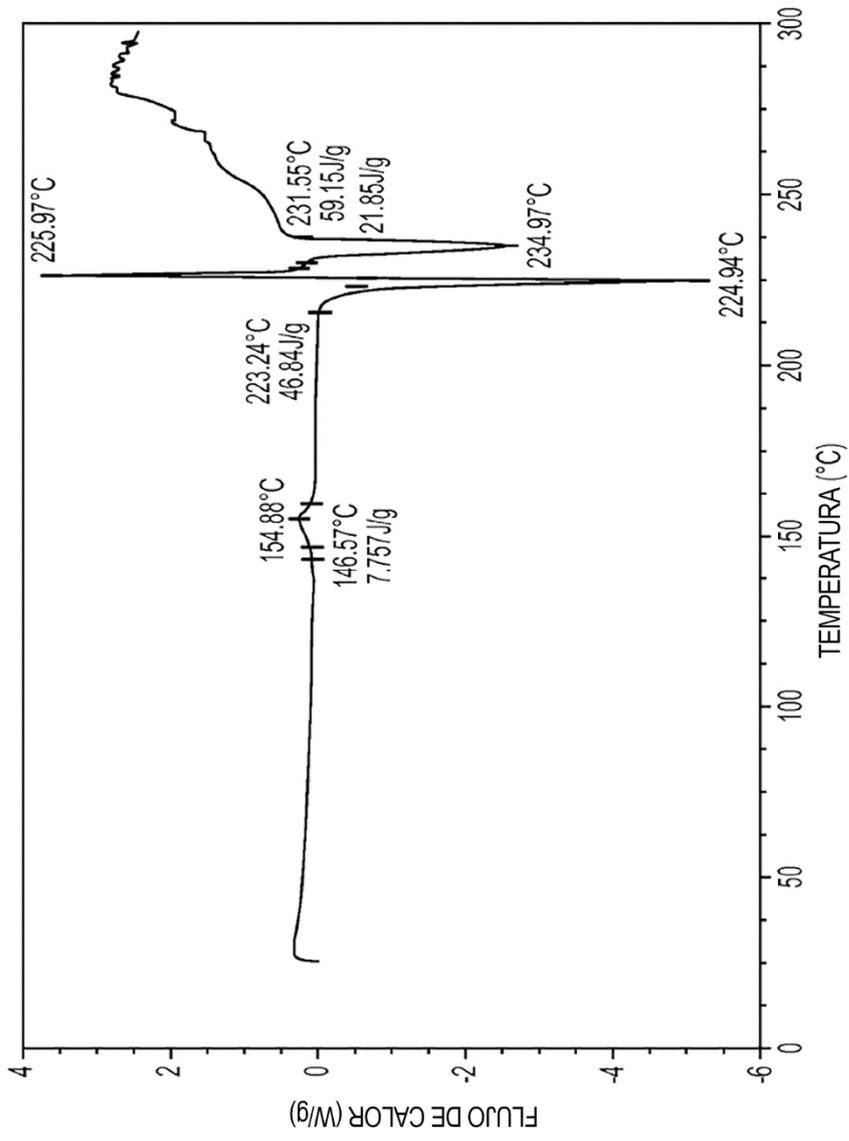


FIG. 5

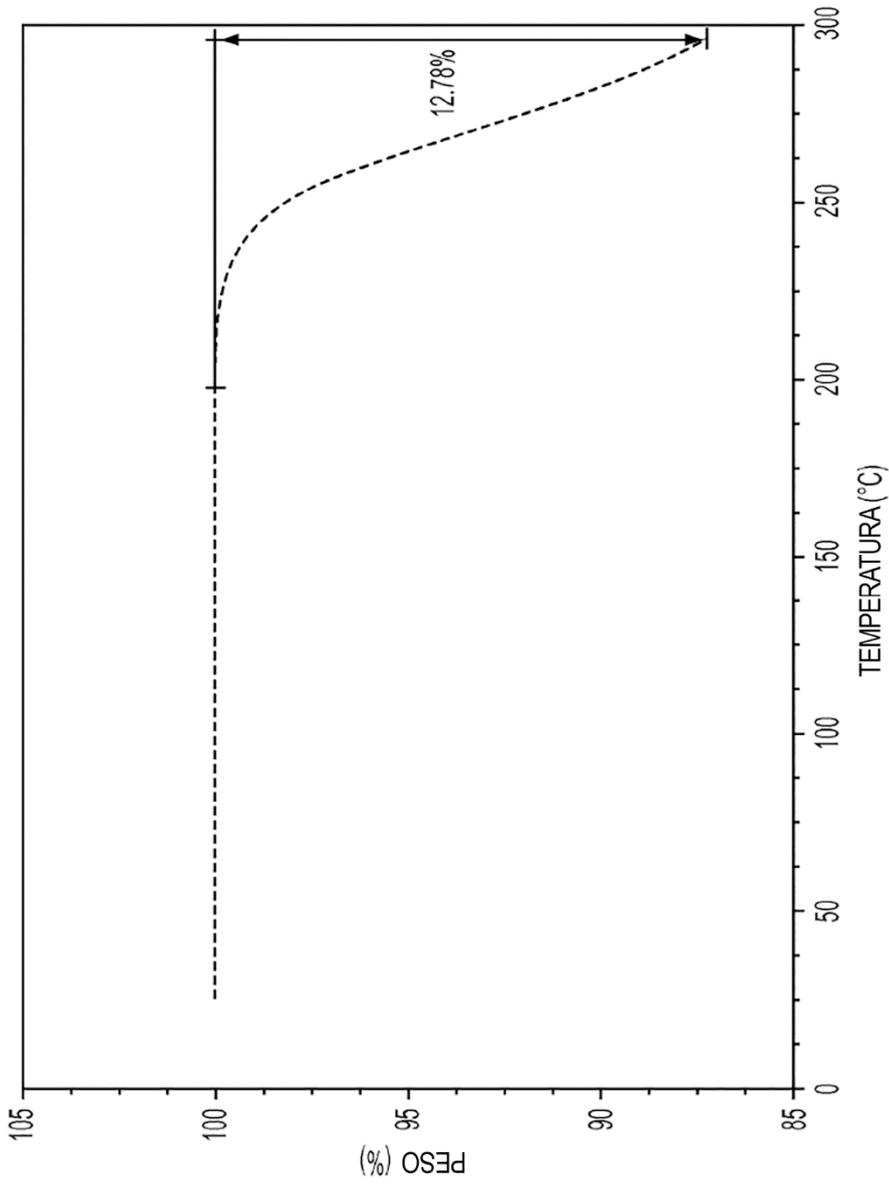


FIG. 6

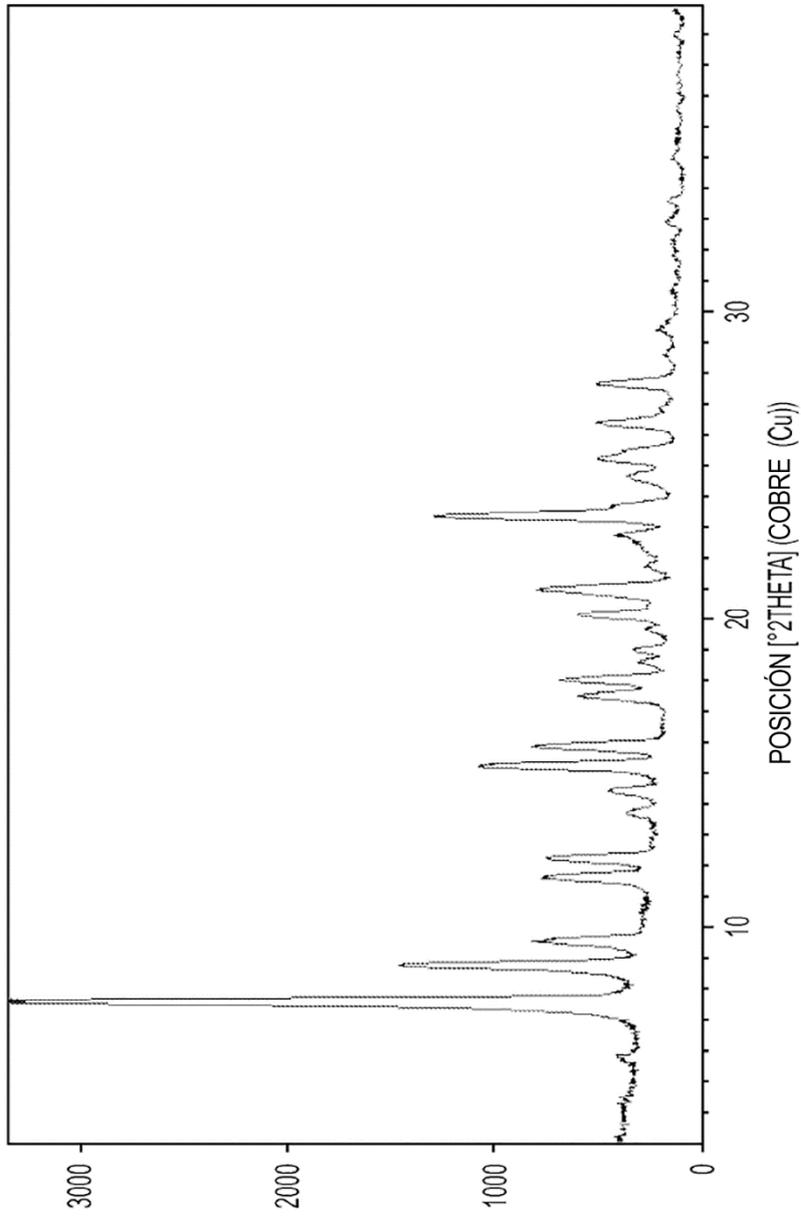


FIG. 7

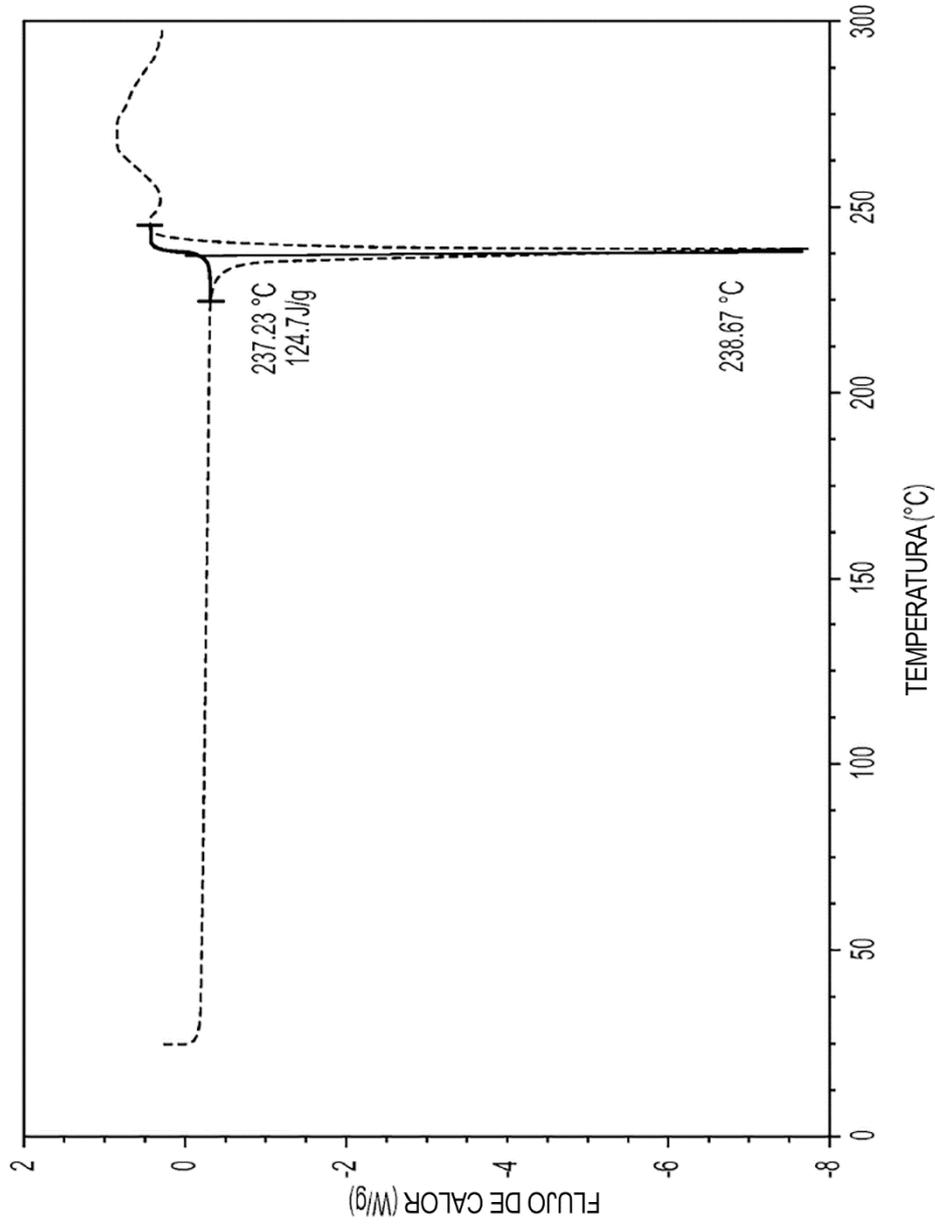


FIG. 8

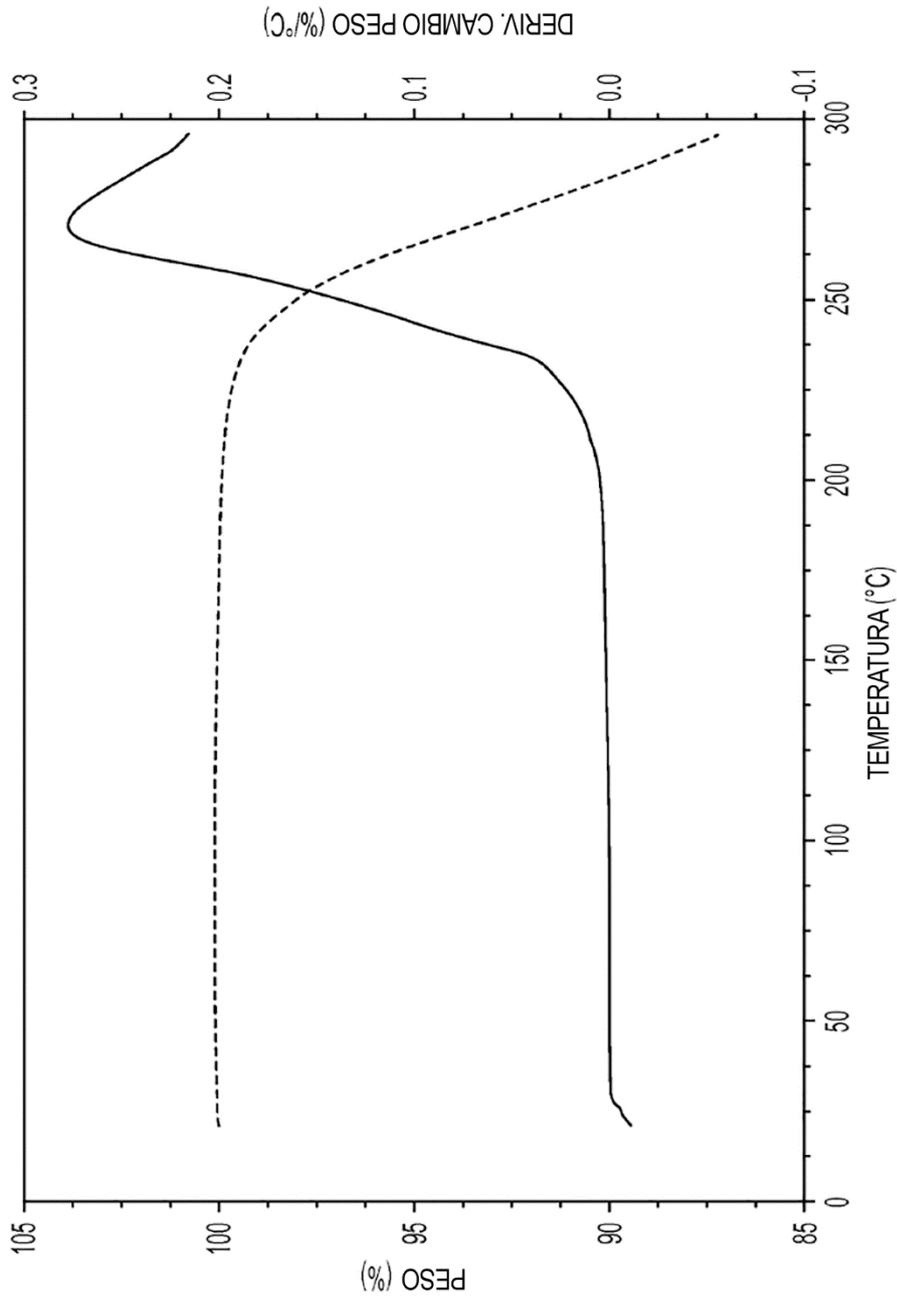


FIG. 9

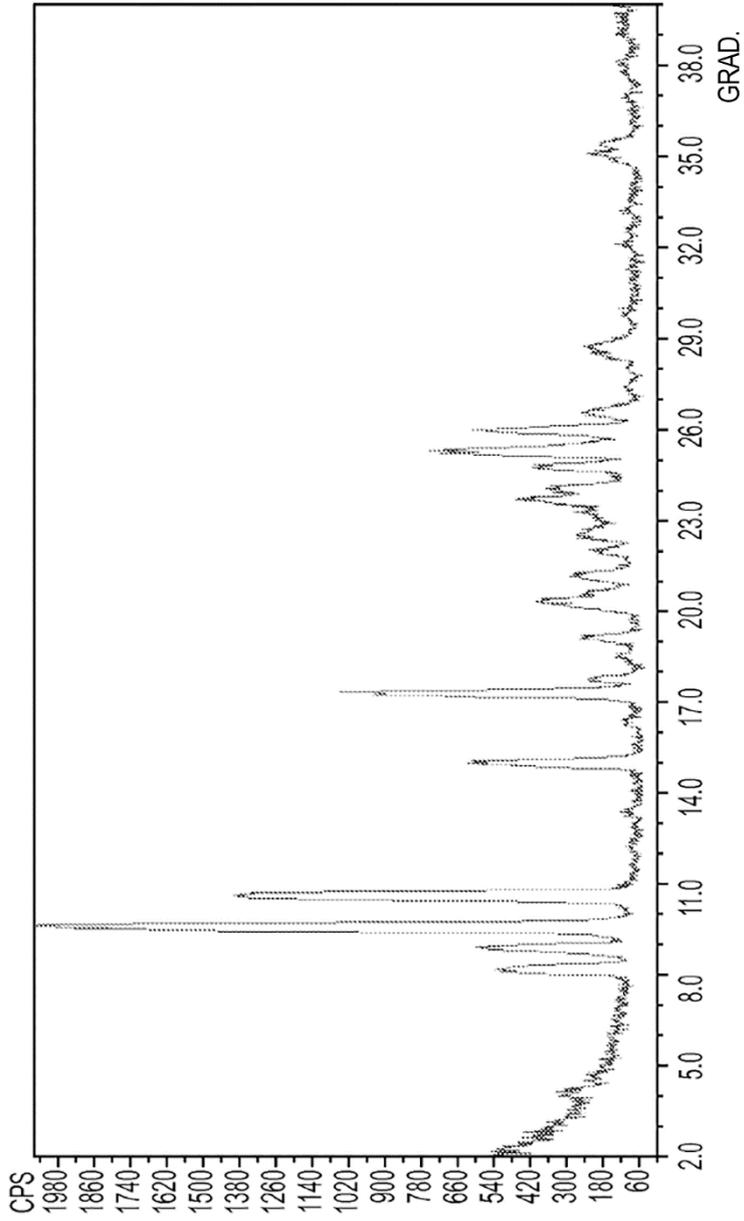


FIG. 10

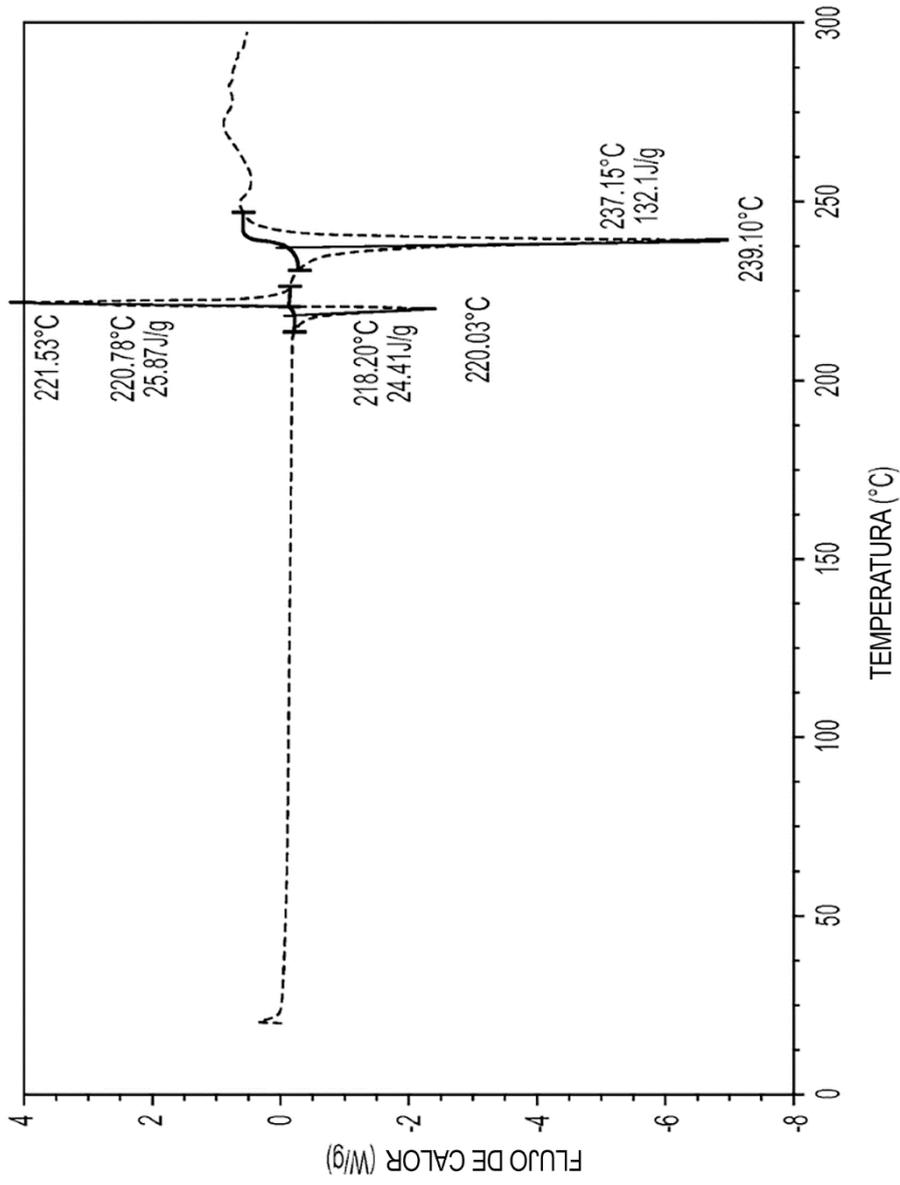


FIG. 11

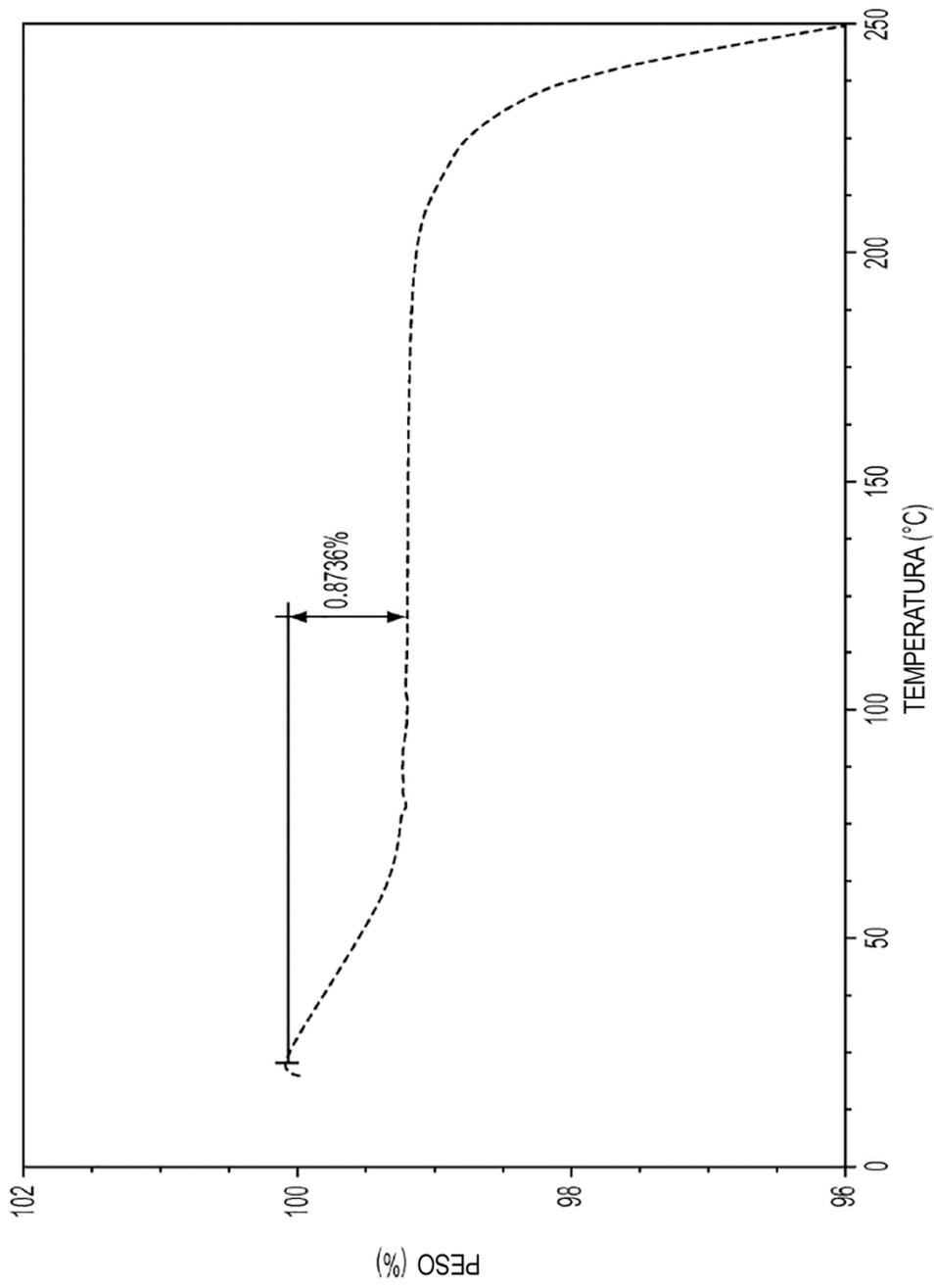


FIG. 12

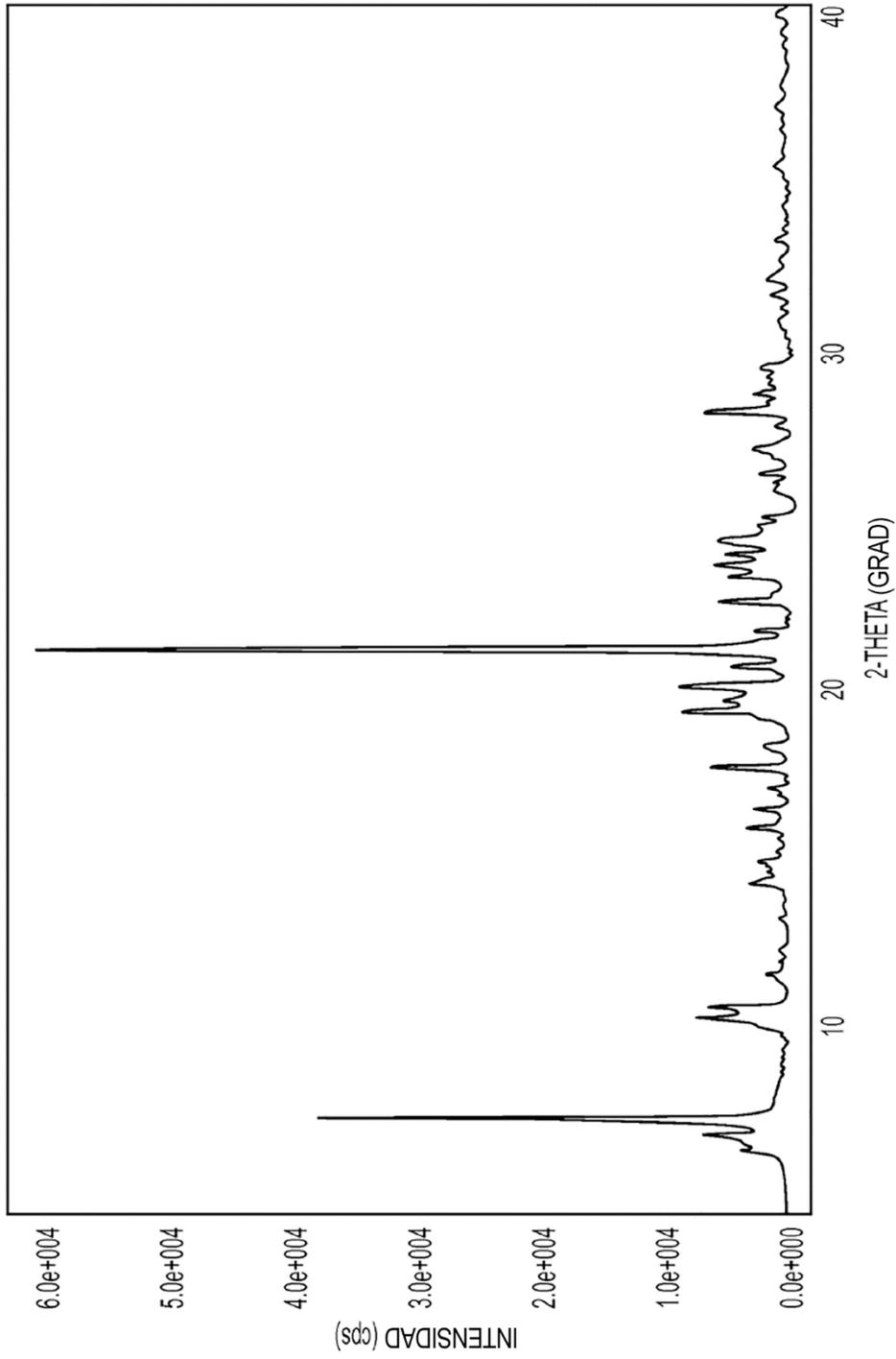


FIG. 13

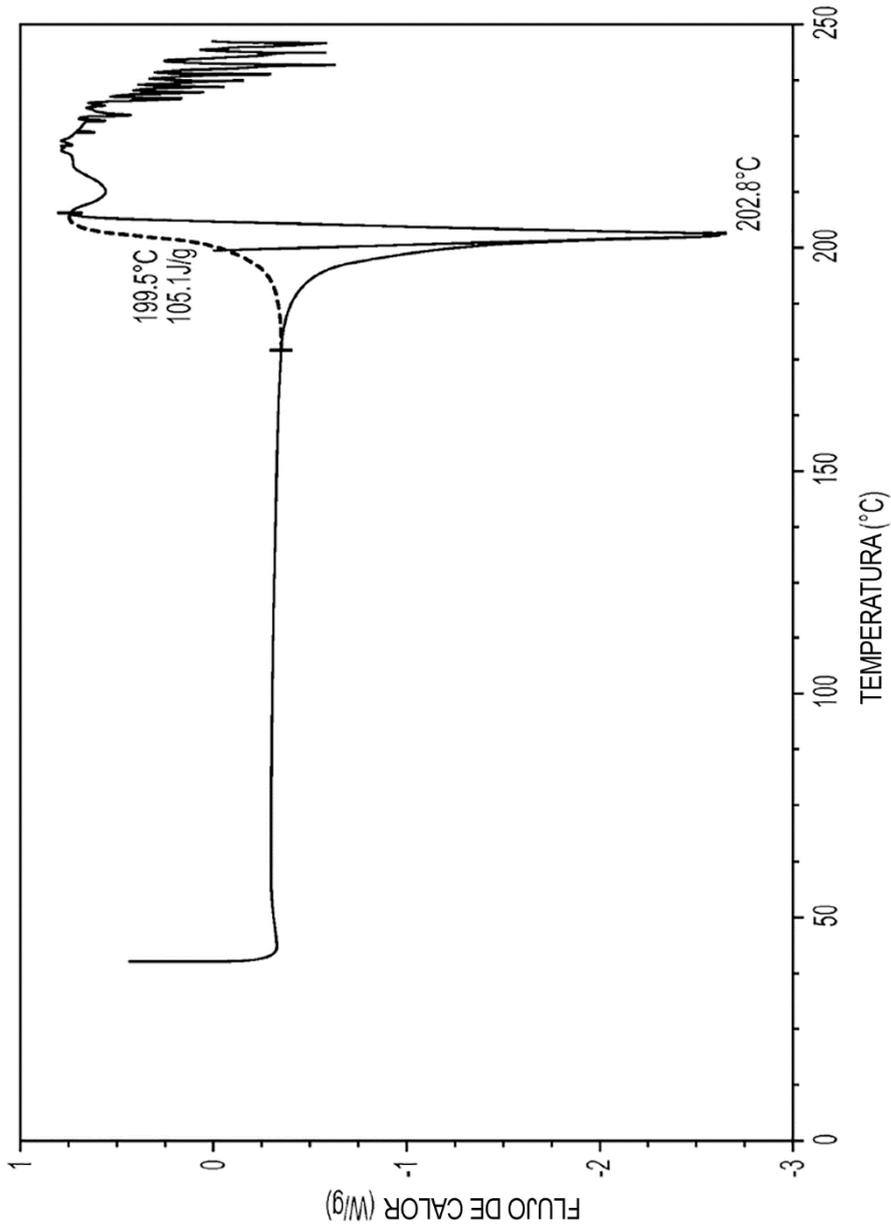


FIG. 14

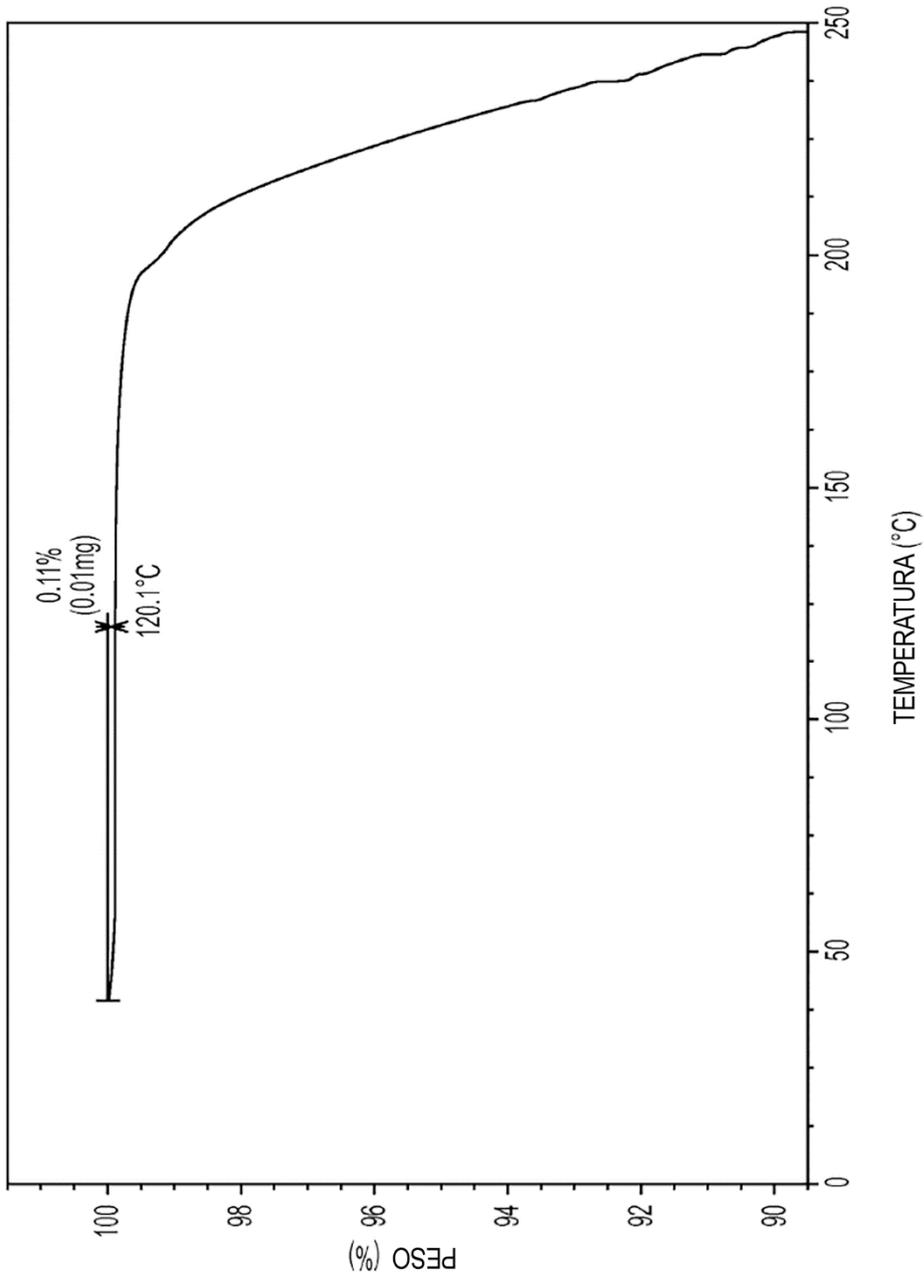


FIG. 15

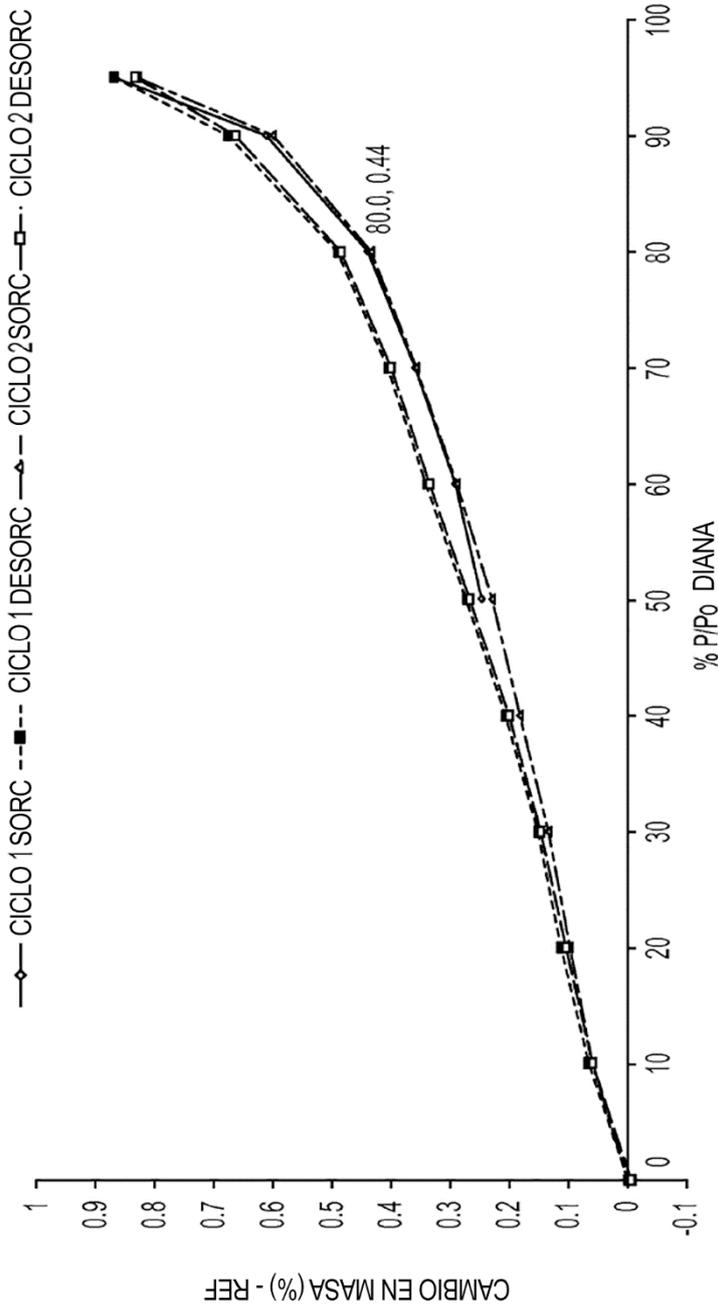


FIG. 16

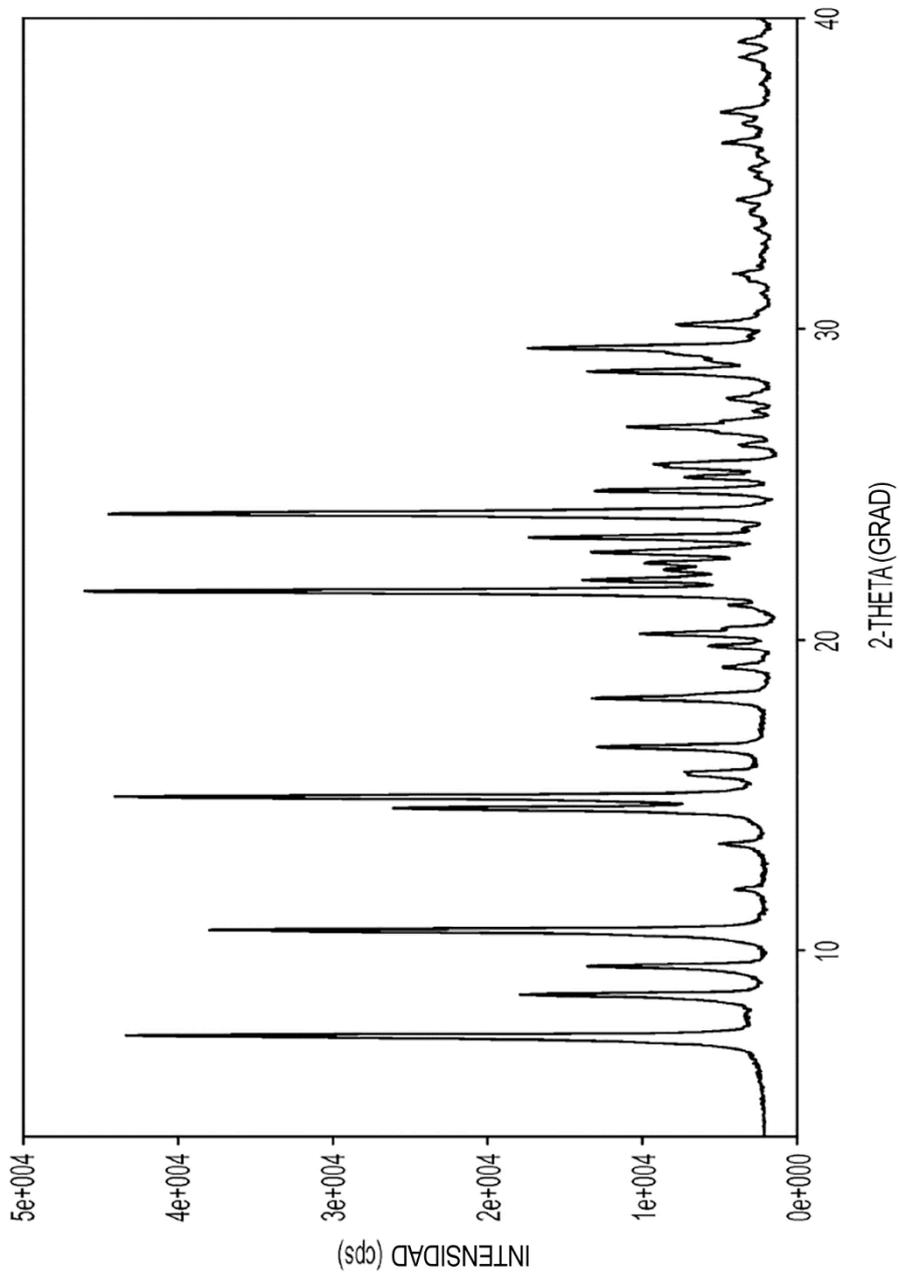


FIG. 17

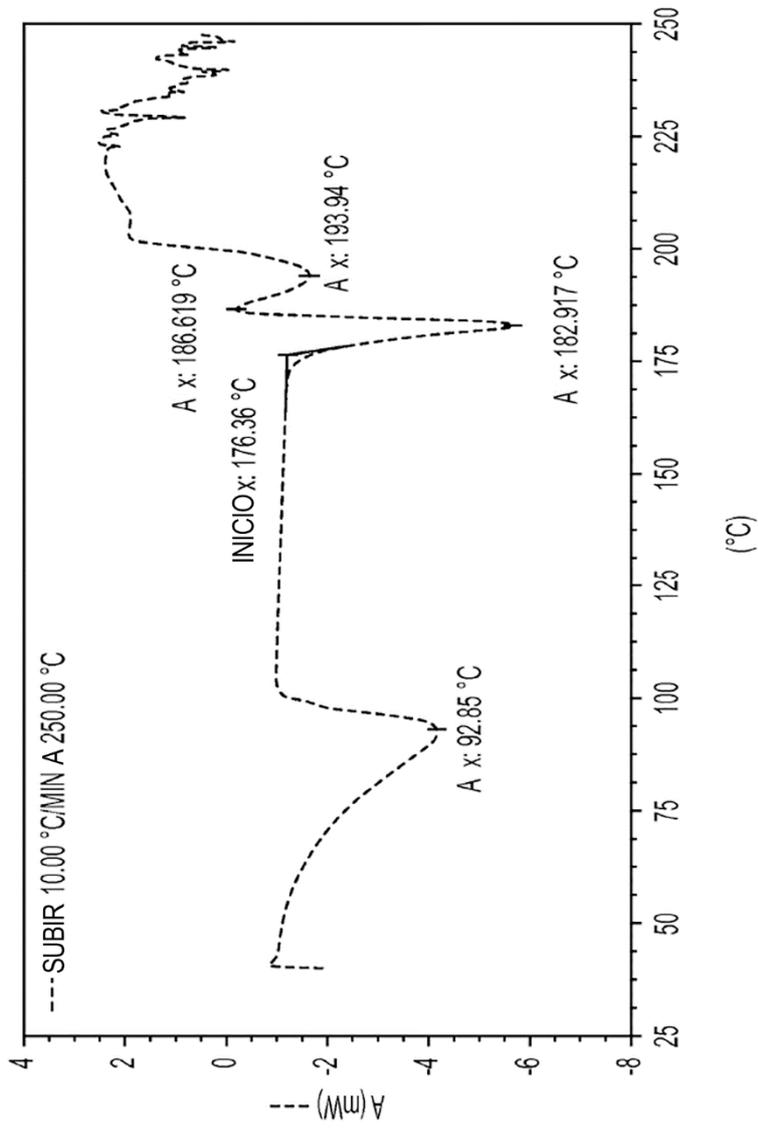


FIG. 18

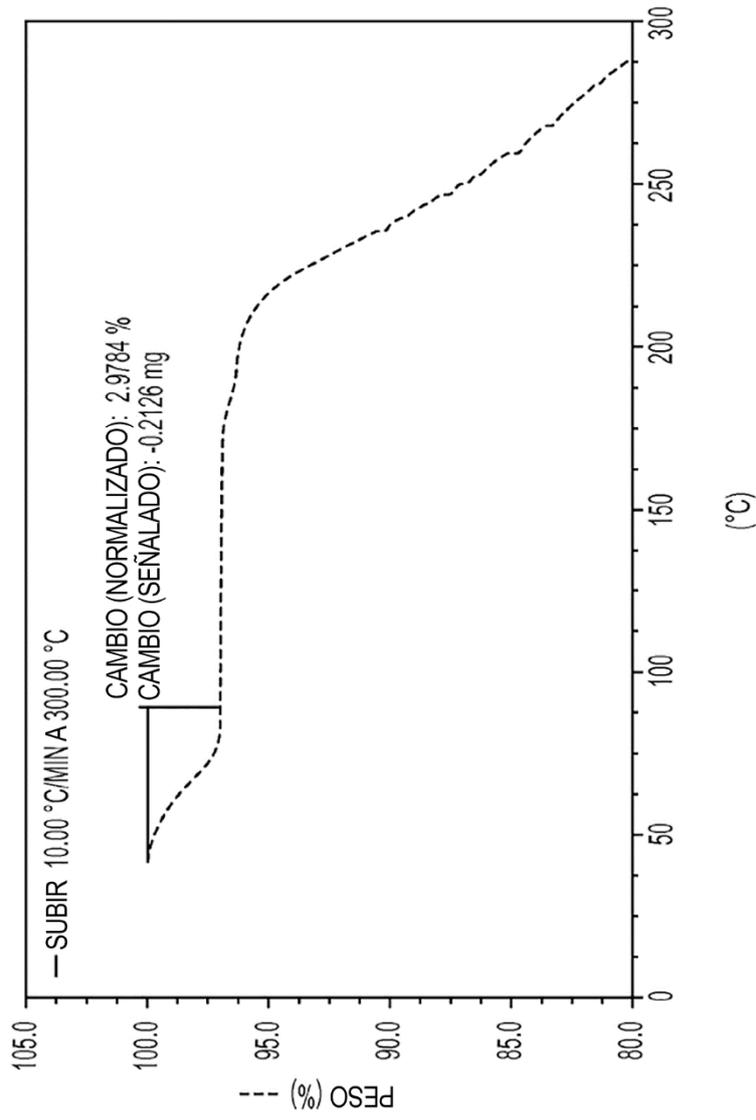


FIG. 19

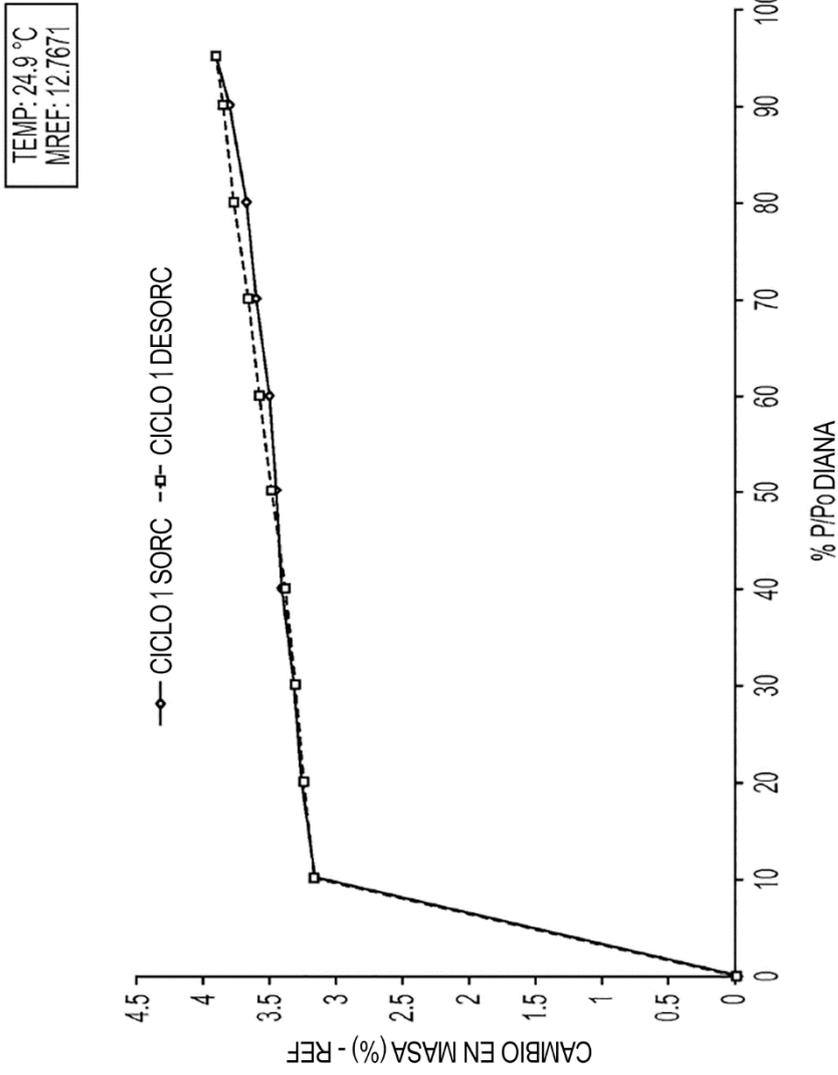


FIG. 20

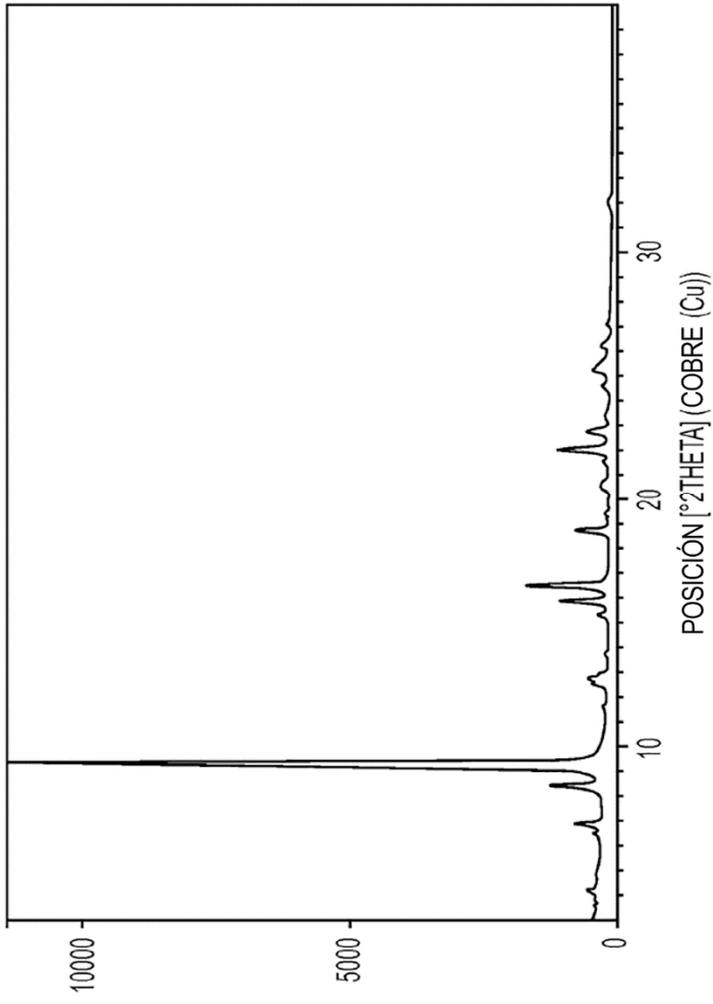


FIG. 21

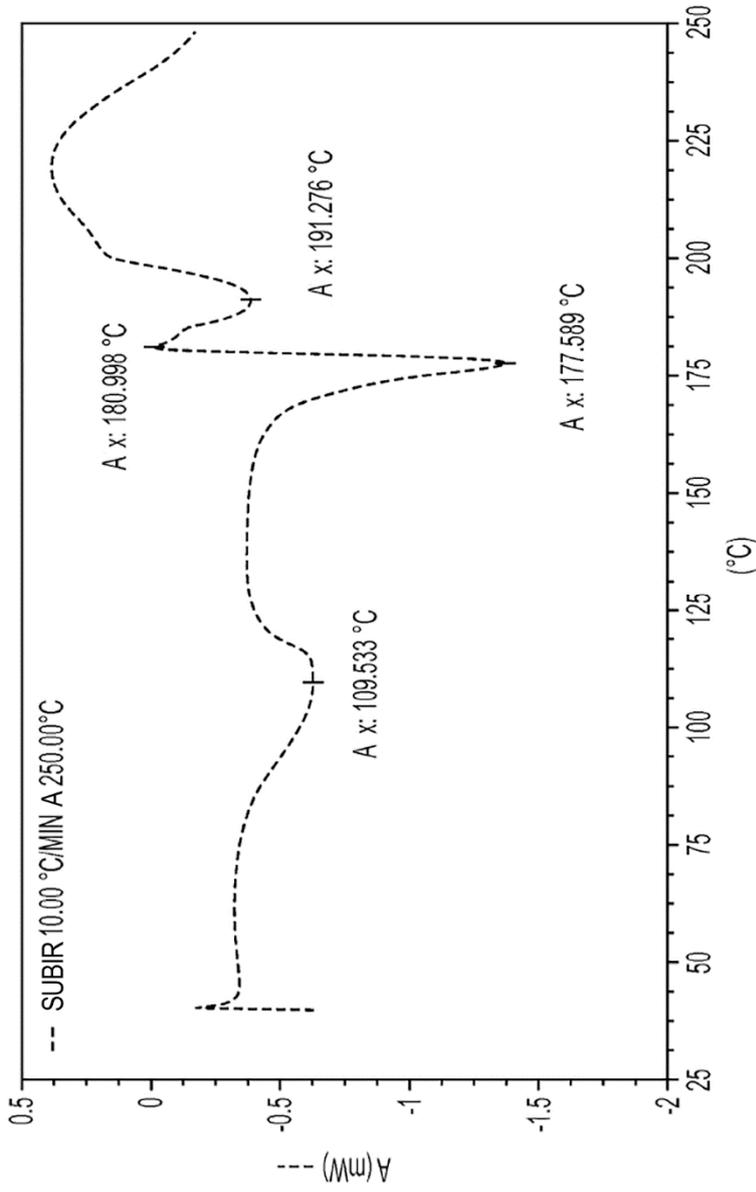


FIG. 22

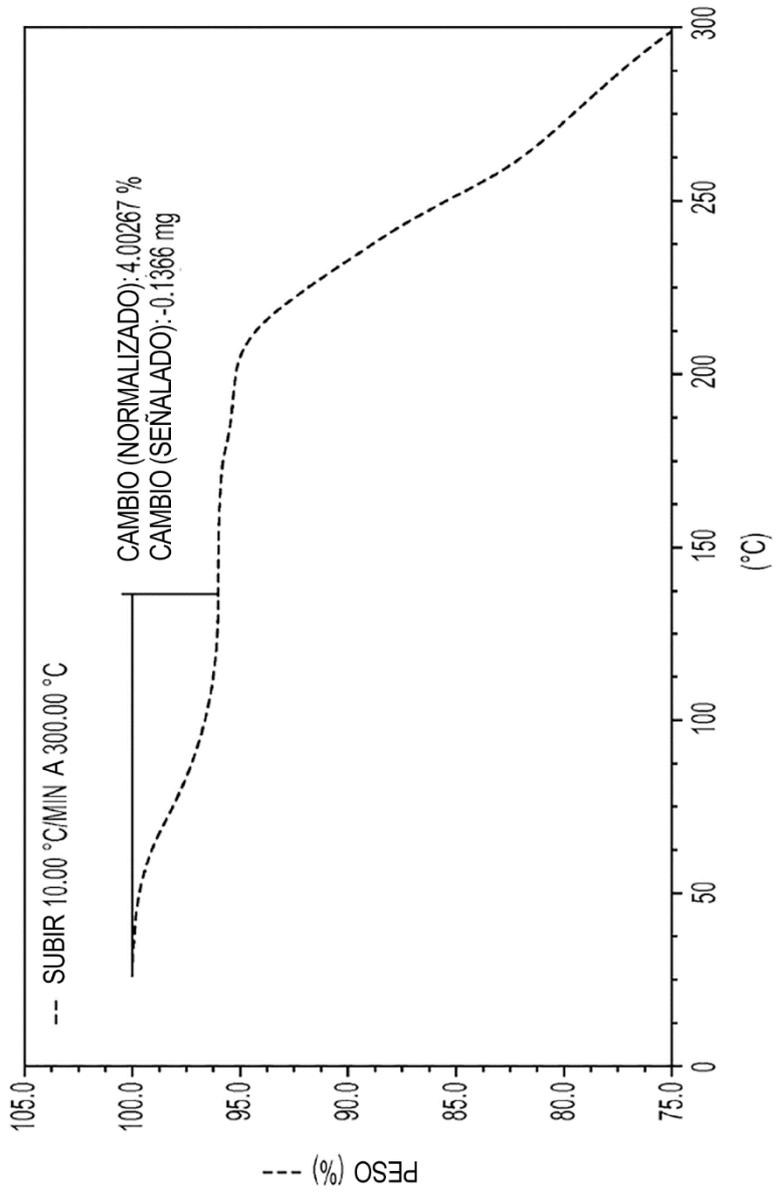
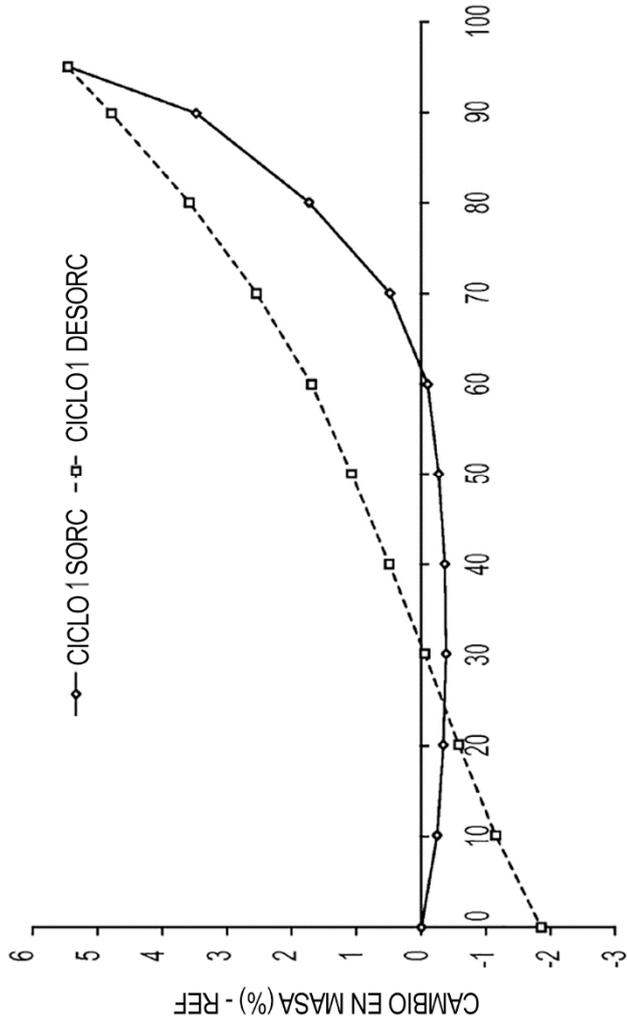
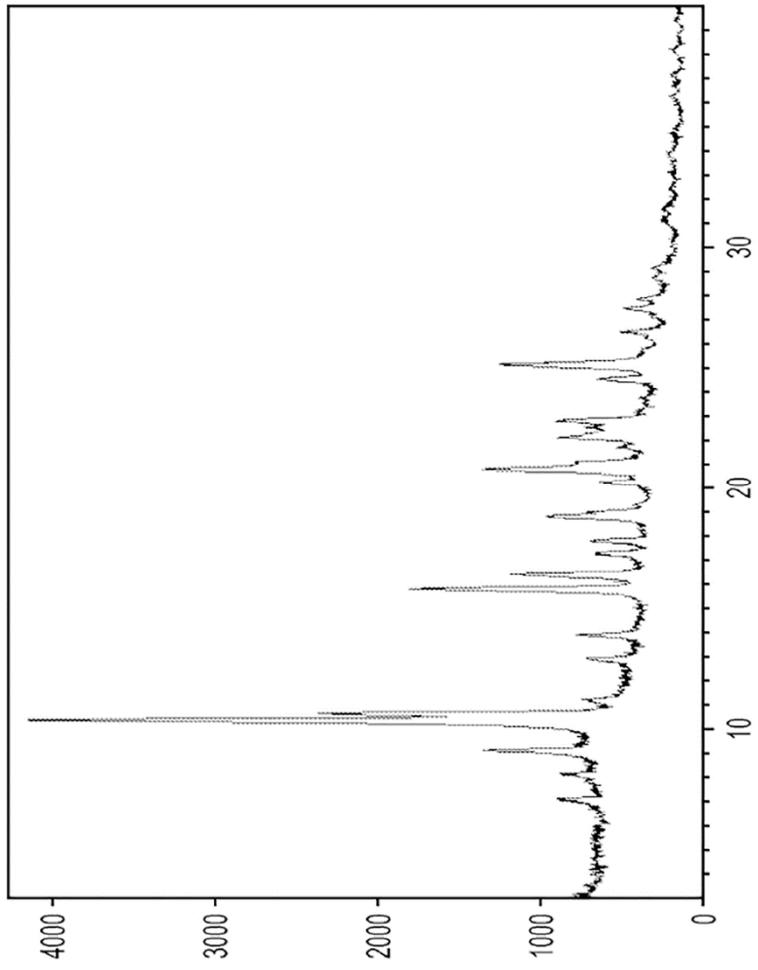


FIG. 23

TEMP: 24.9 °C
MREF: 4.3104



% PIPo DIANA
FIG. 24



POSICIÓN [°2THETA] (COBRE (Cu))

FIG. 25

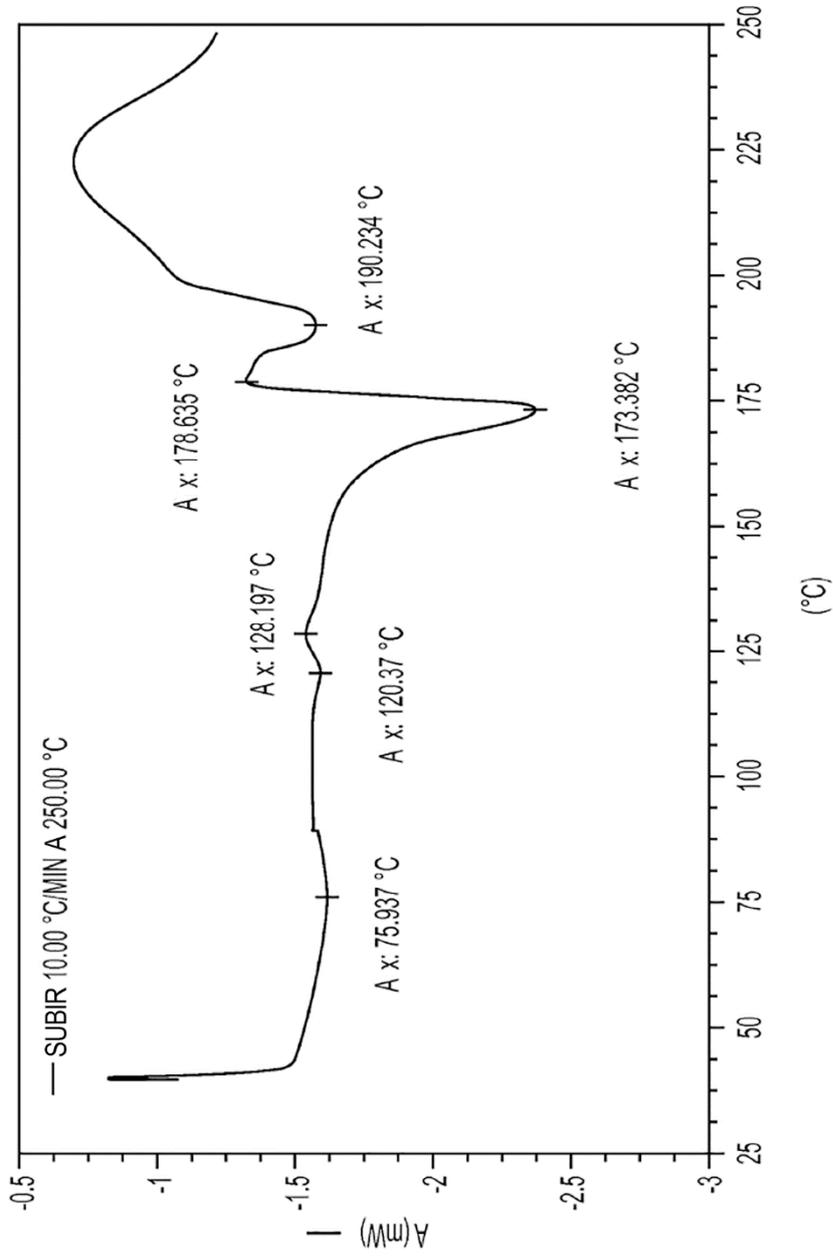


FIG. 26

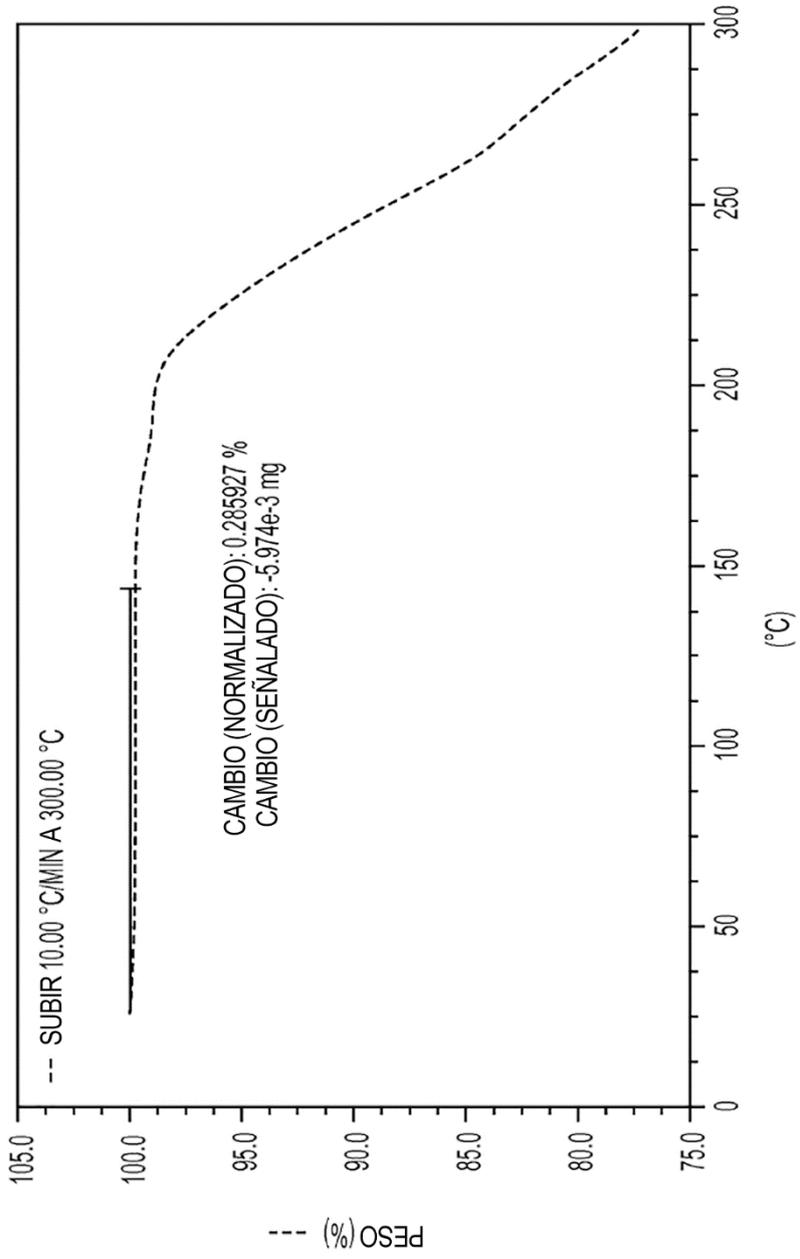


FIG. 27

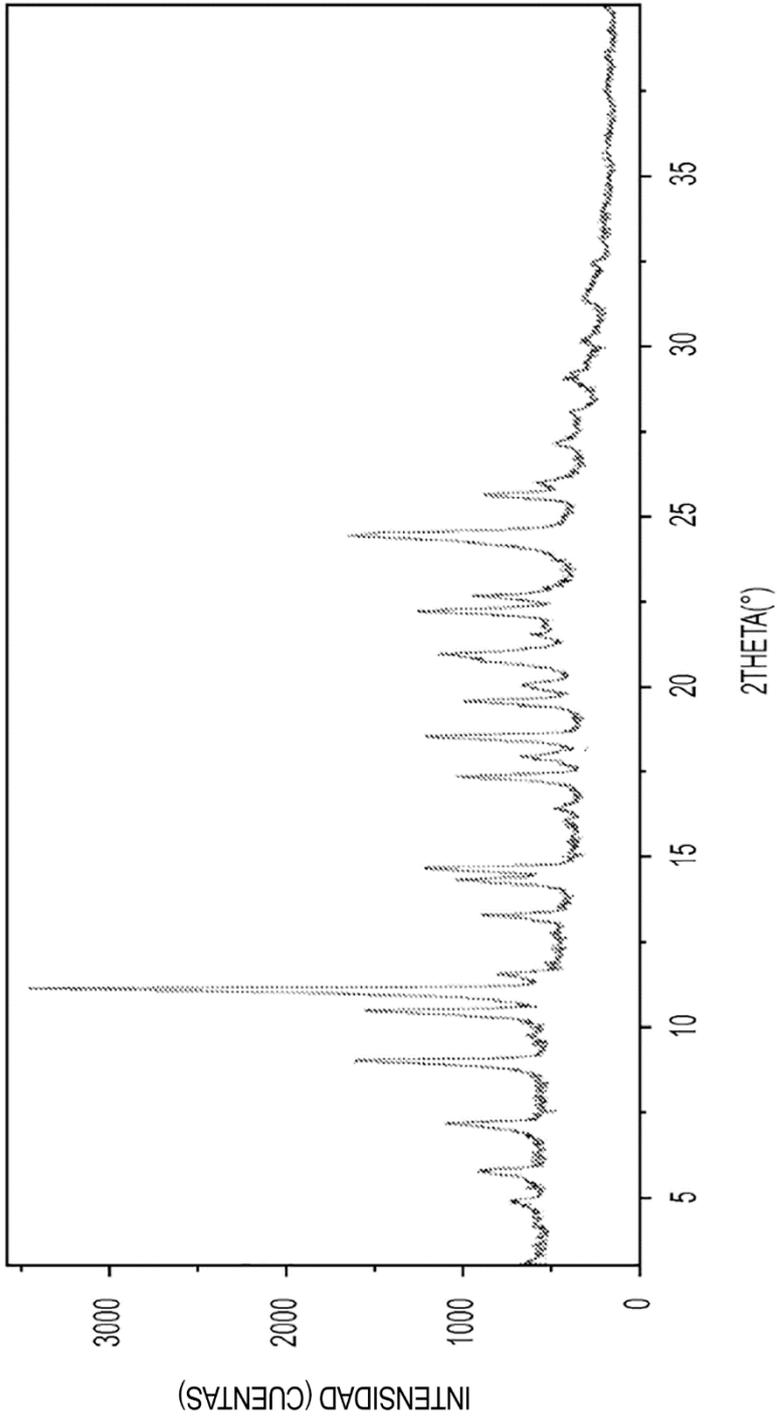


FIG. 28

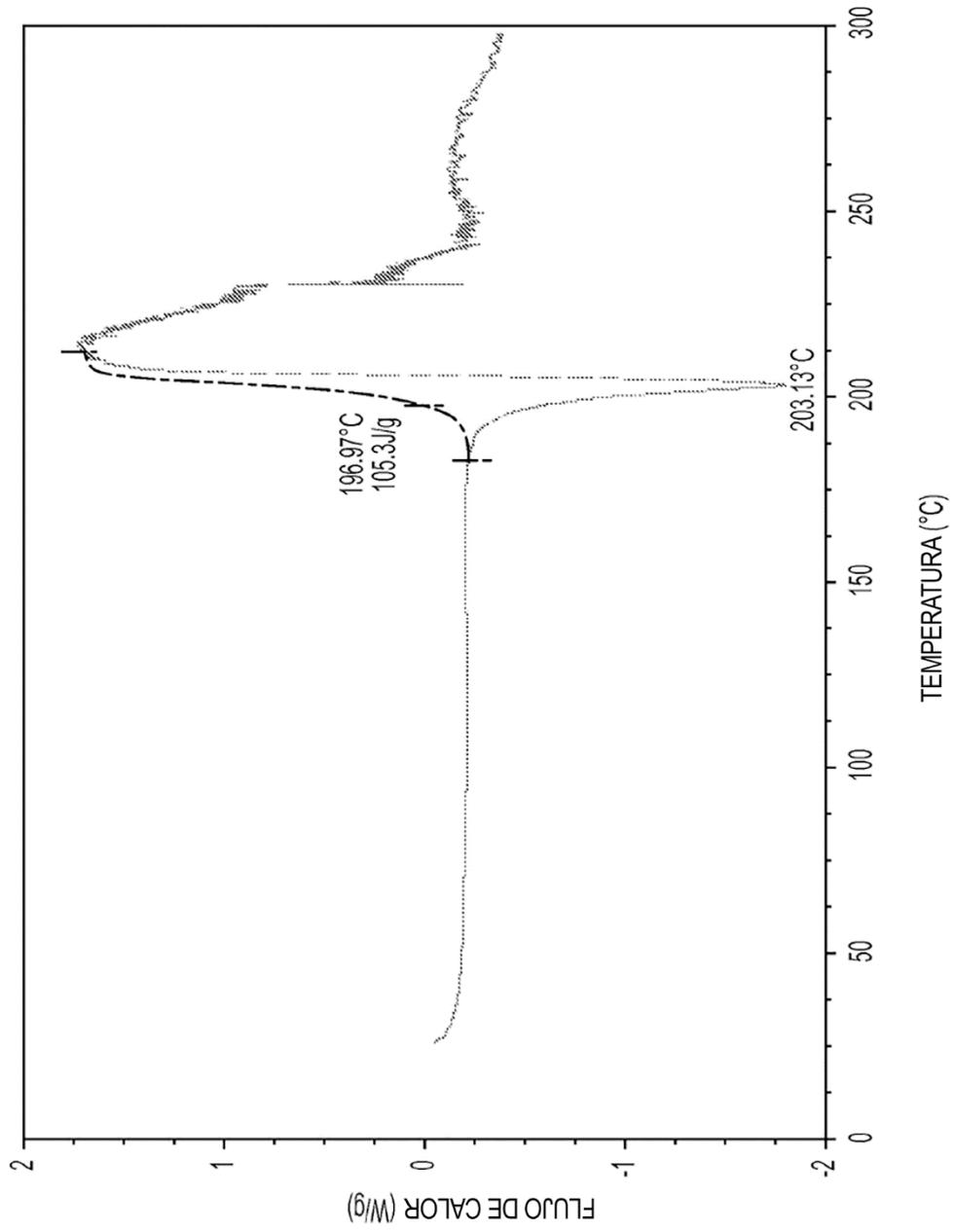


FIG. 29

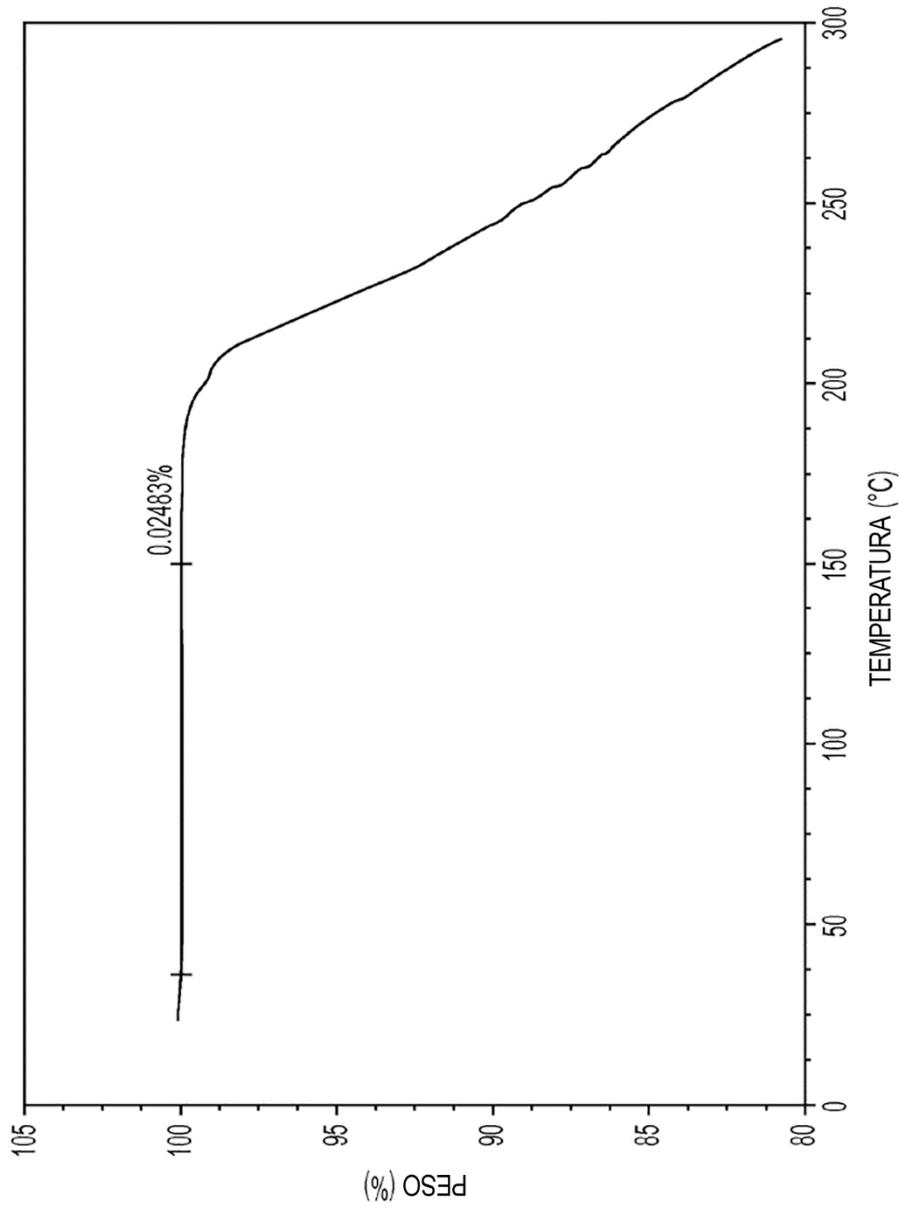


FIG. 30

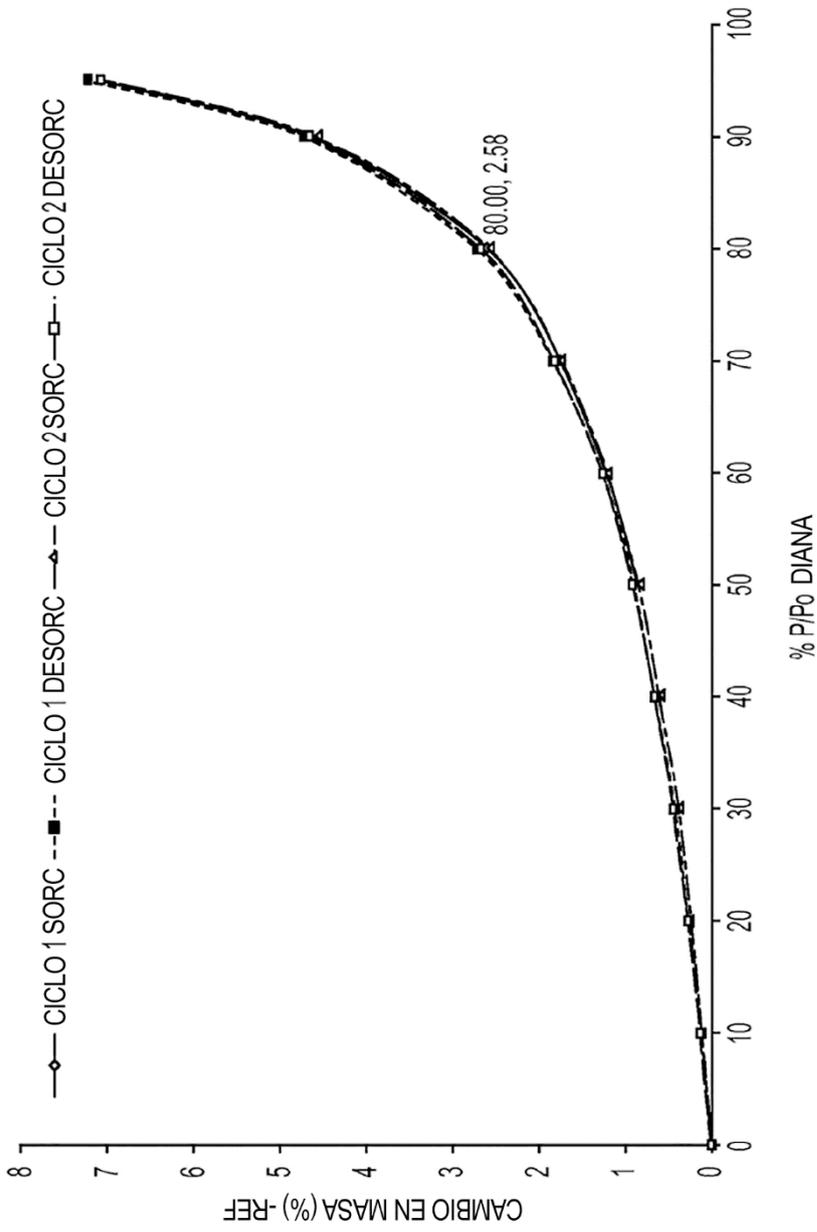


FIG. 31

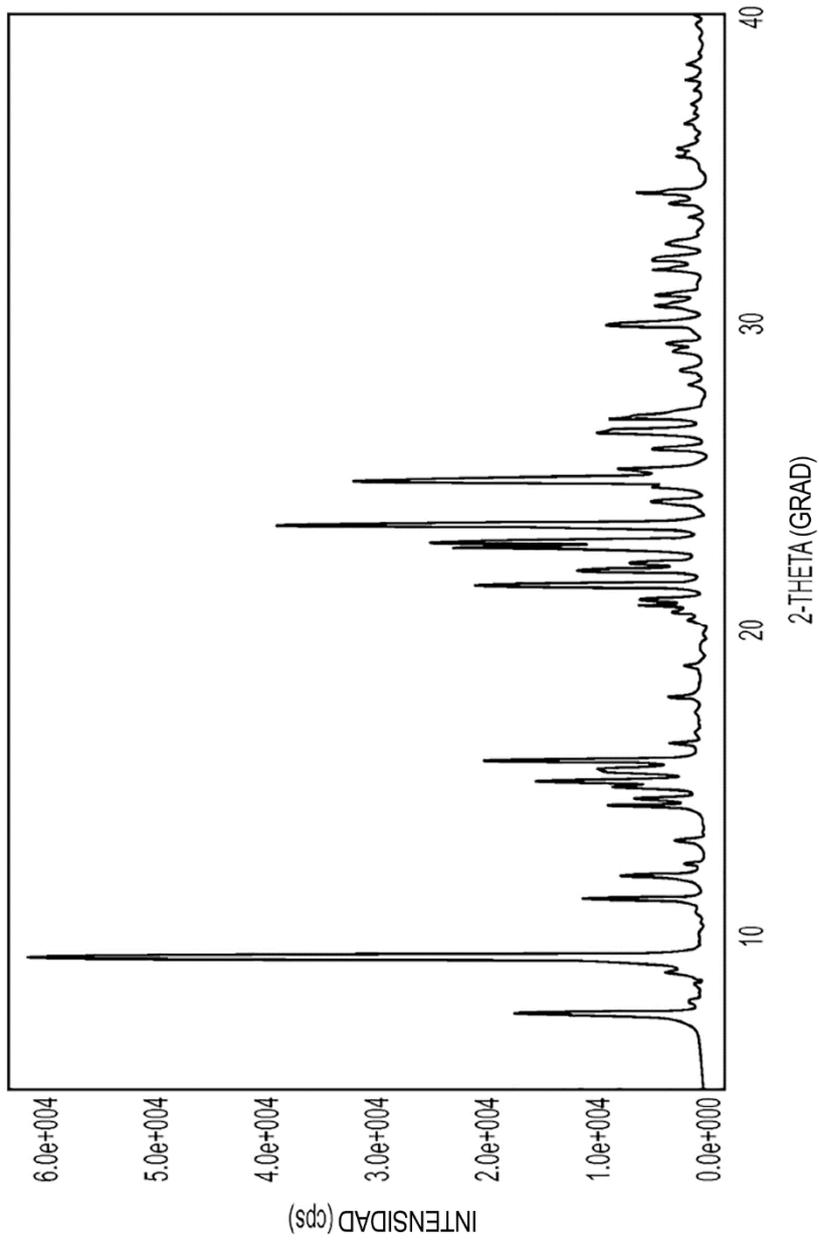


FIG. 32

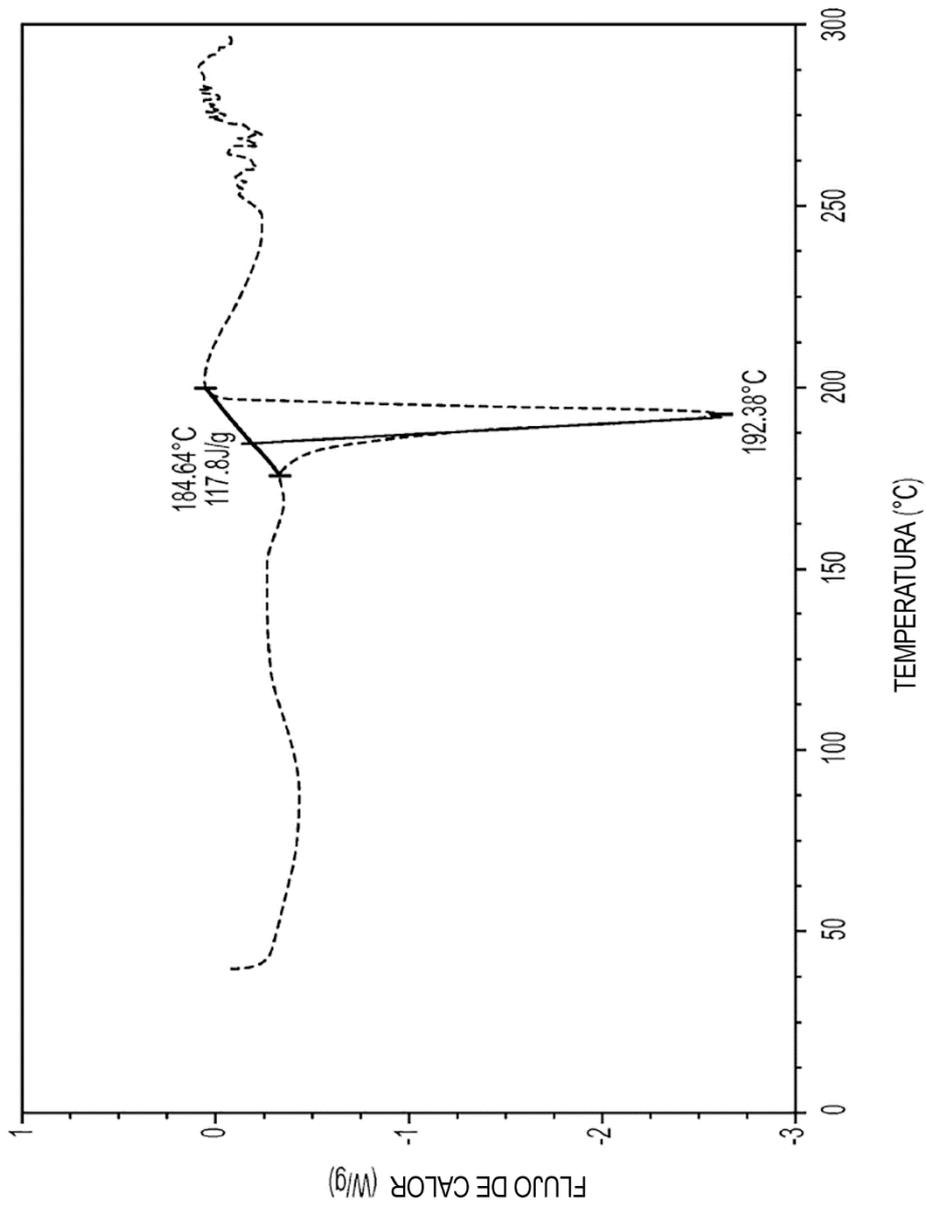


FIG. 33

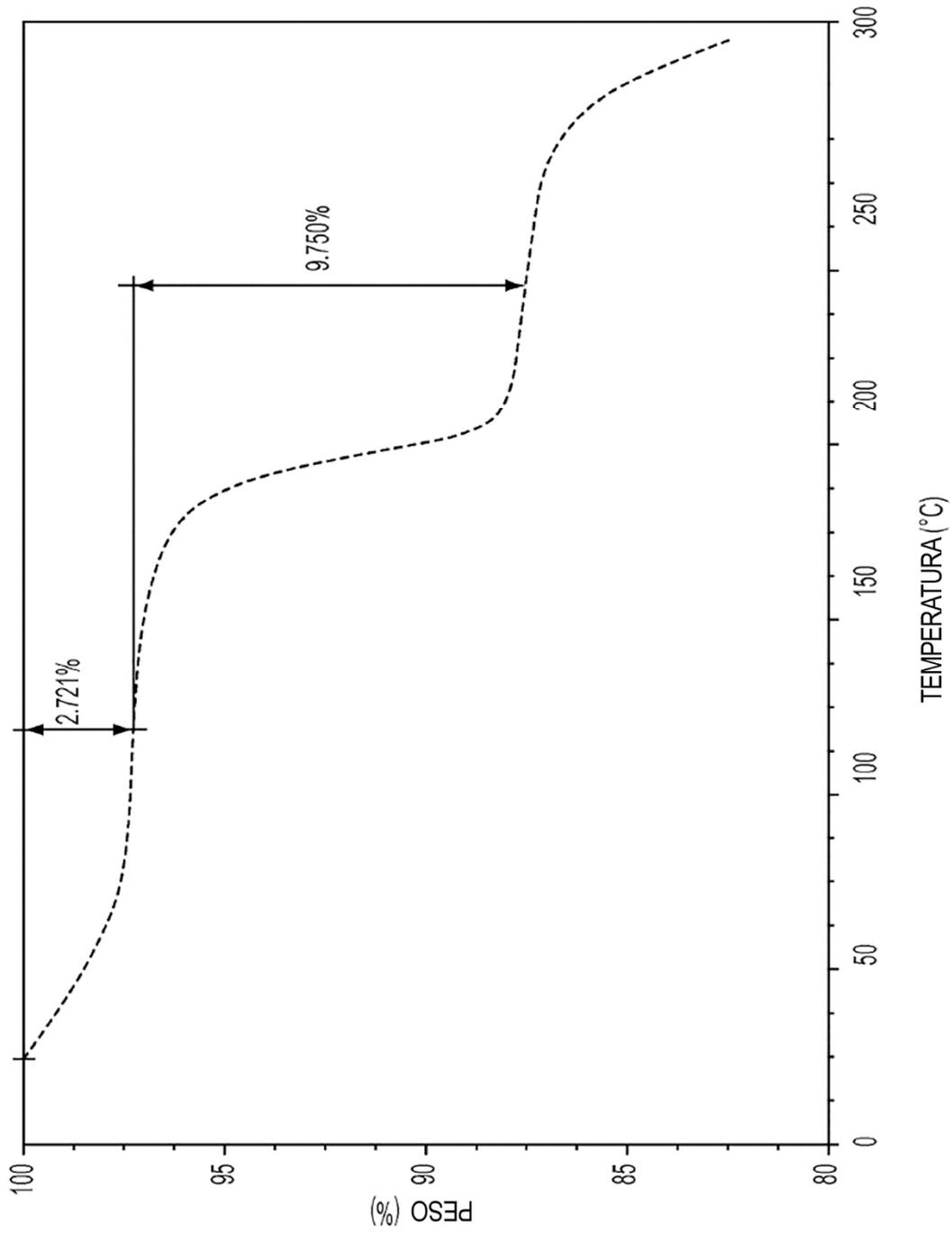


FIG. 34

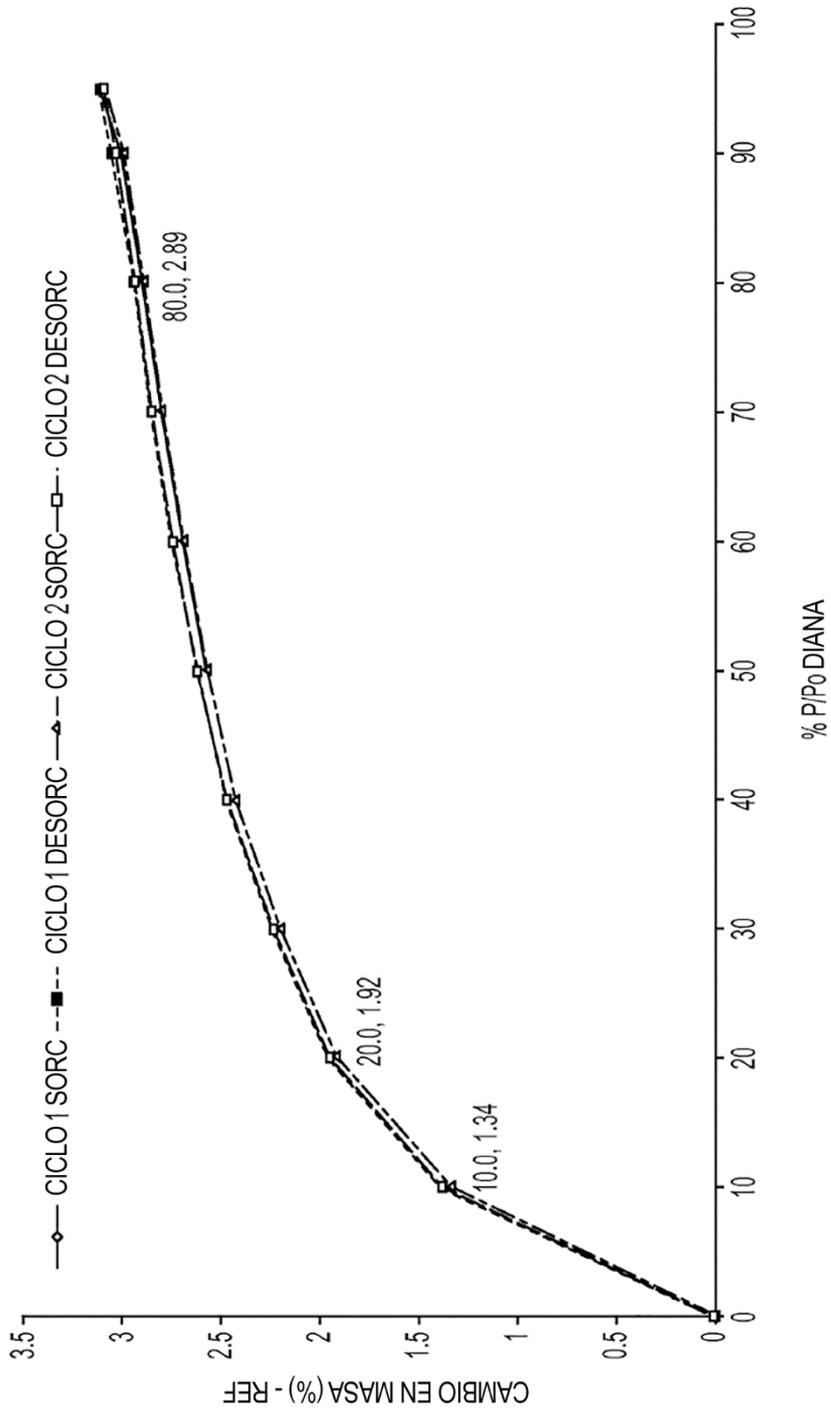


FIG. 35

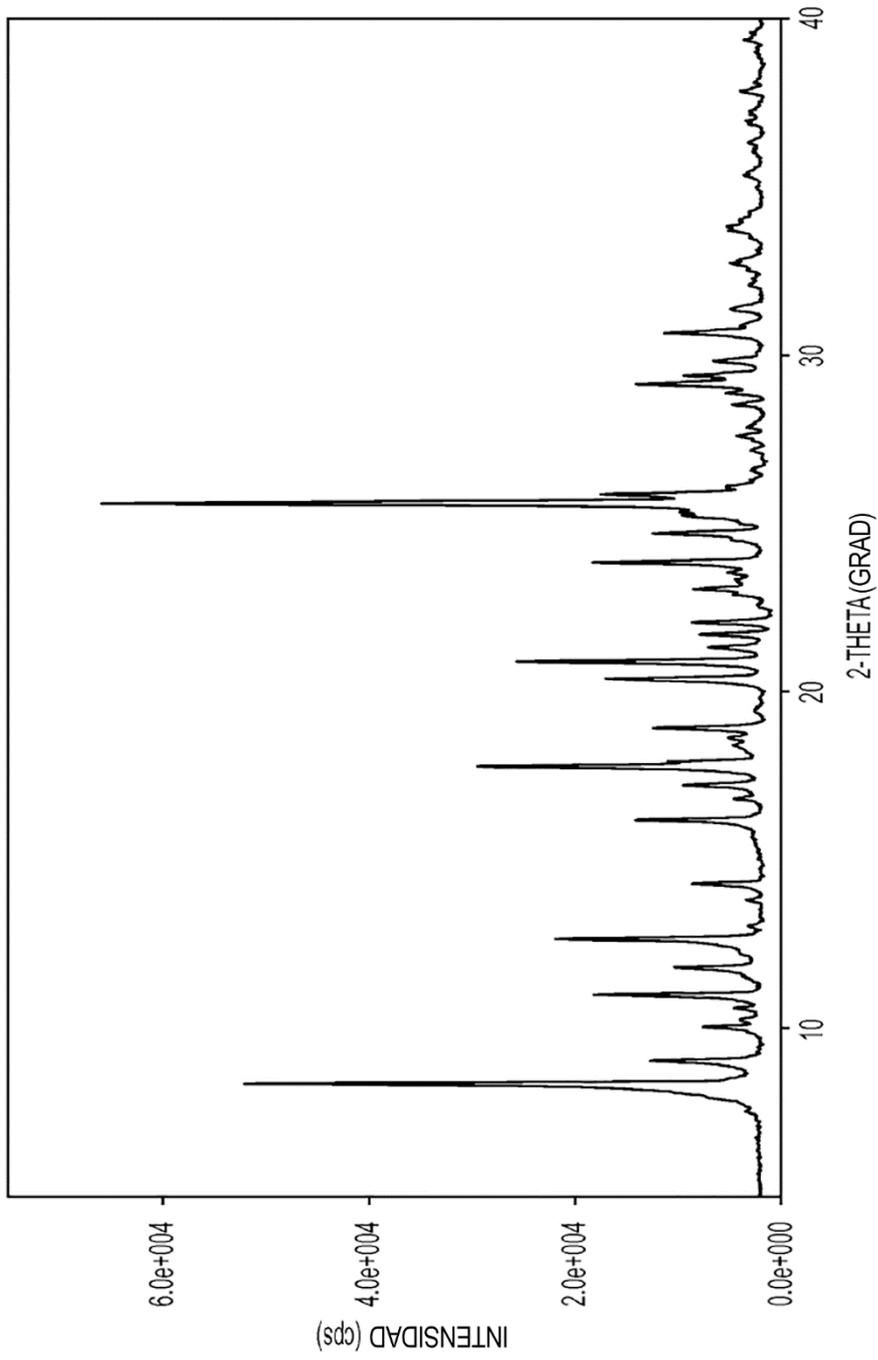


FIG. 36

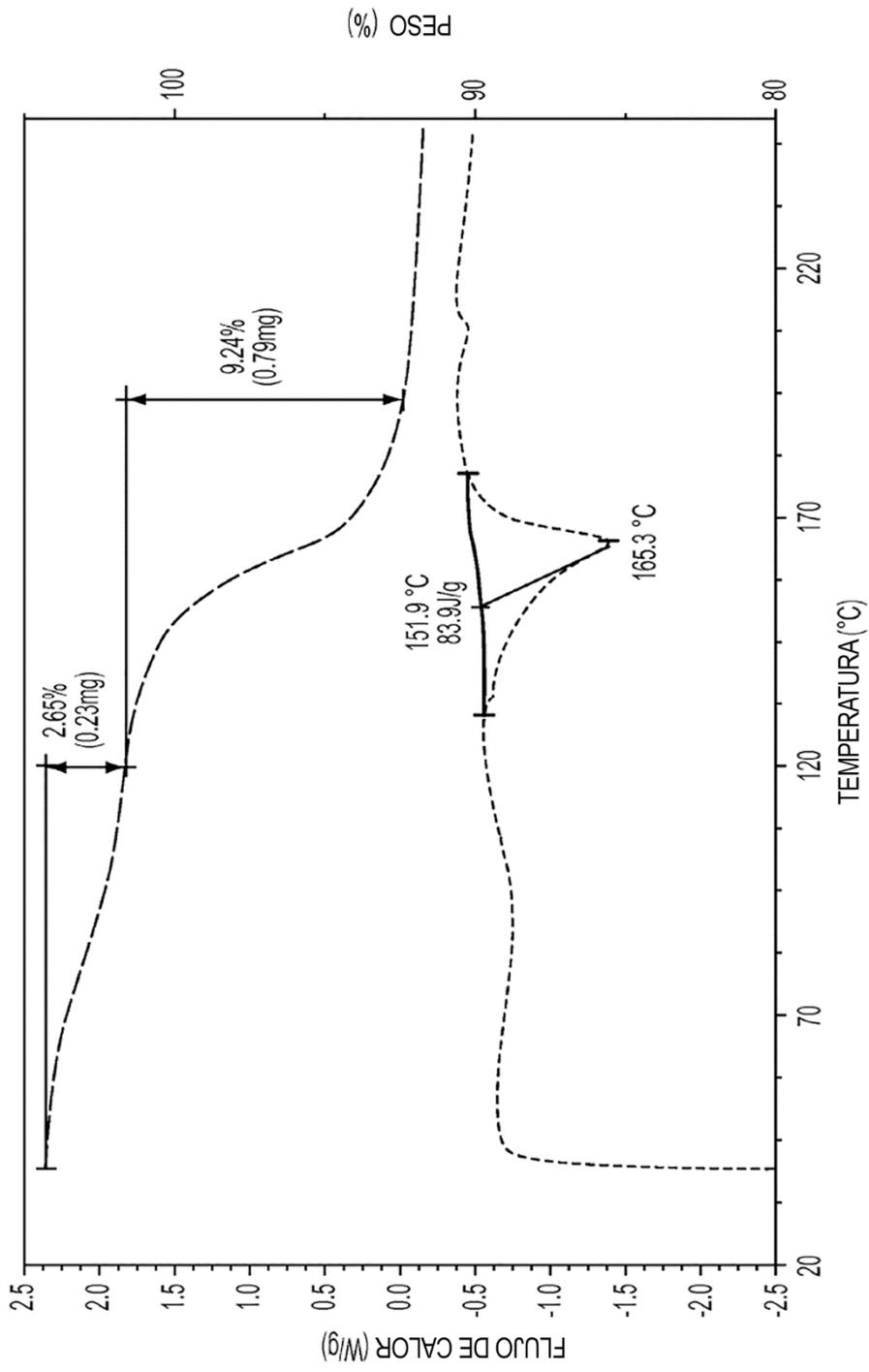


FIG. 37

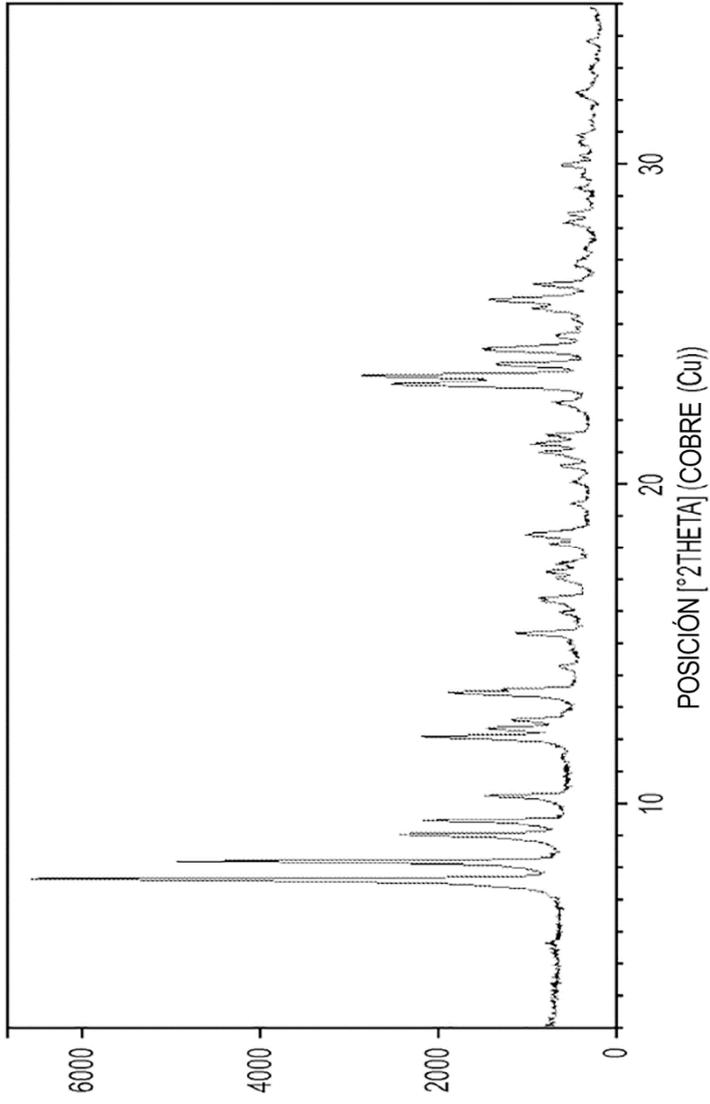


FIG. 38

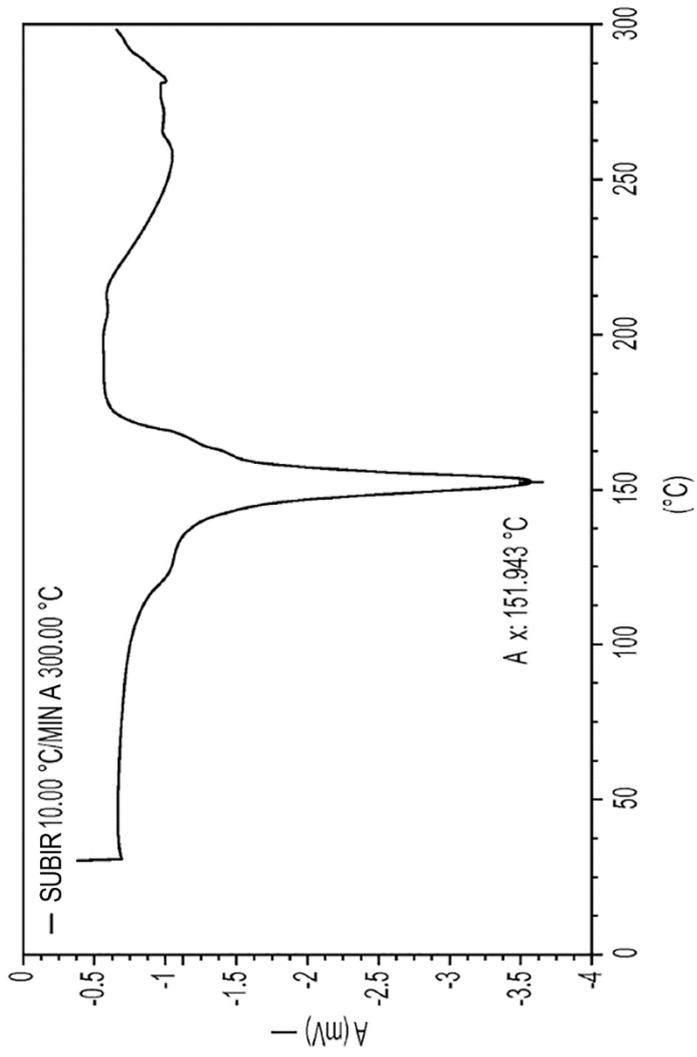


FIG. 39

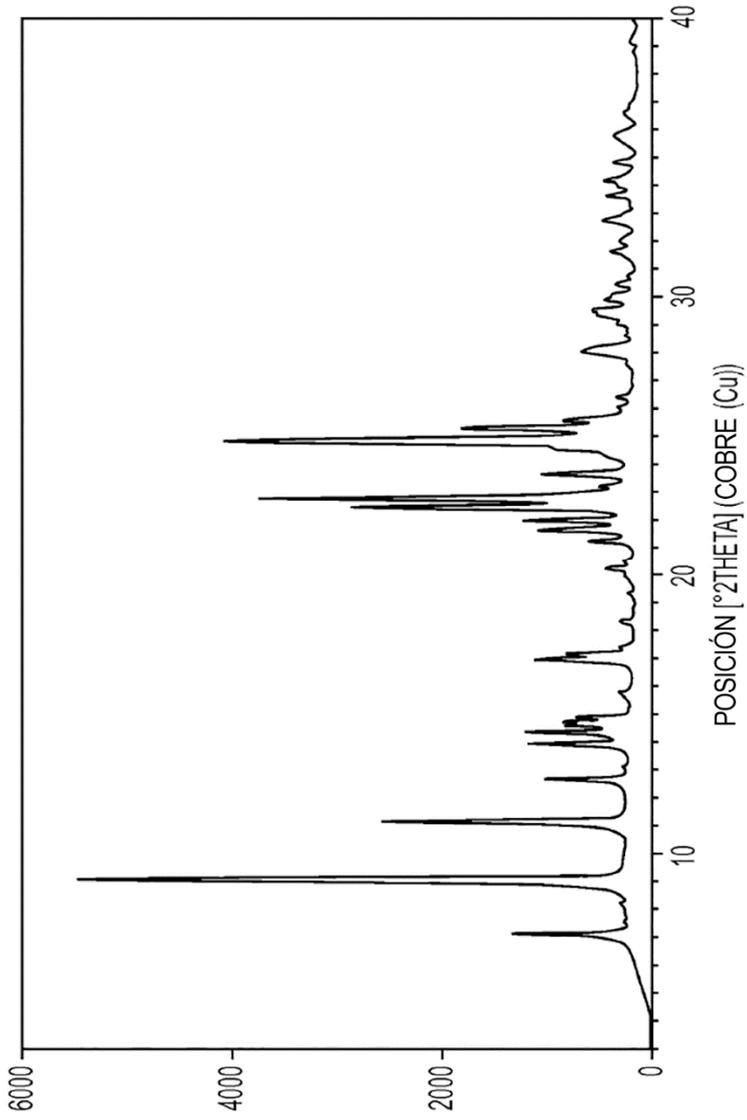


FIG. 40

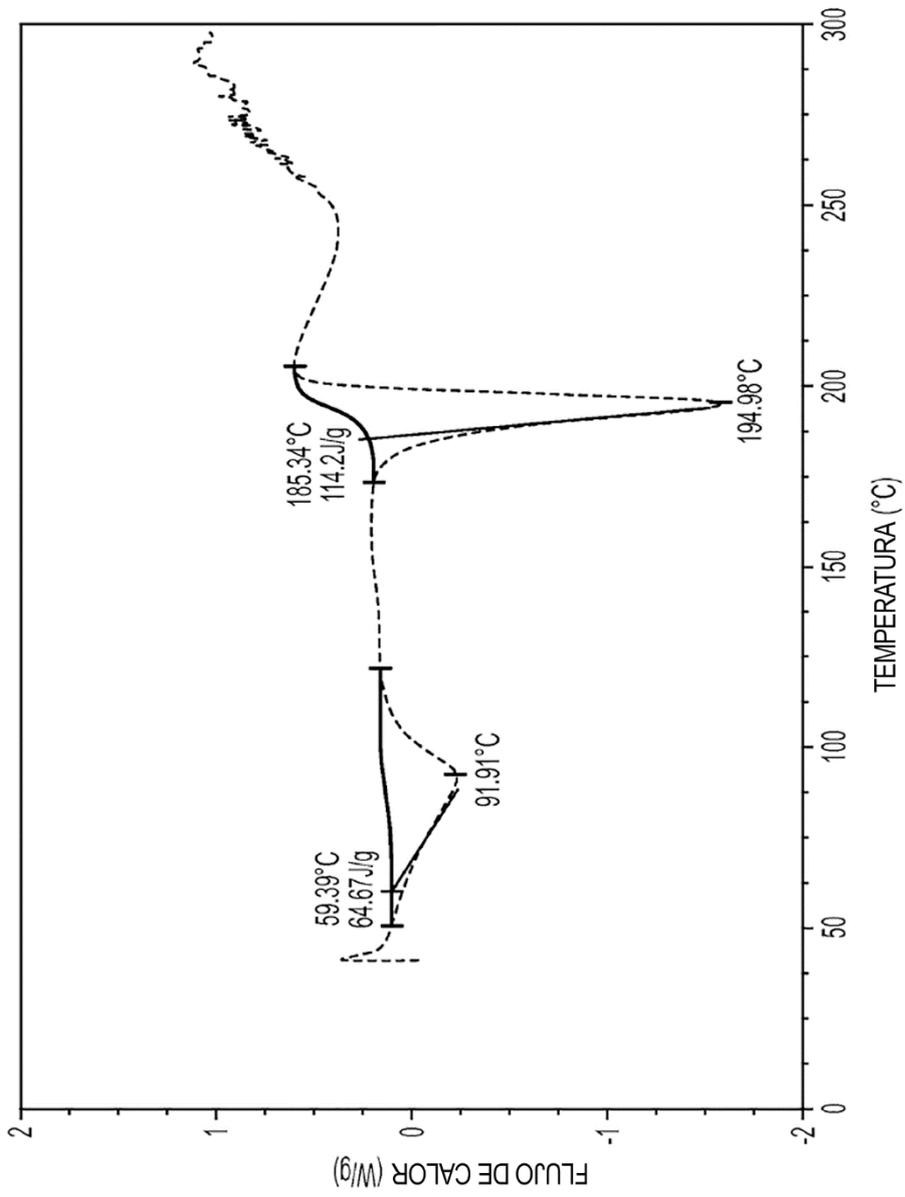


FIG. 41

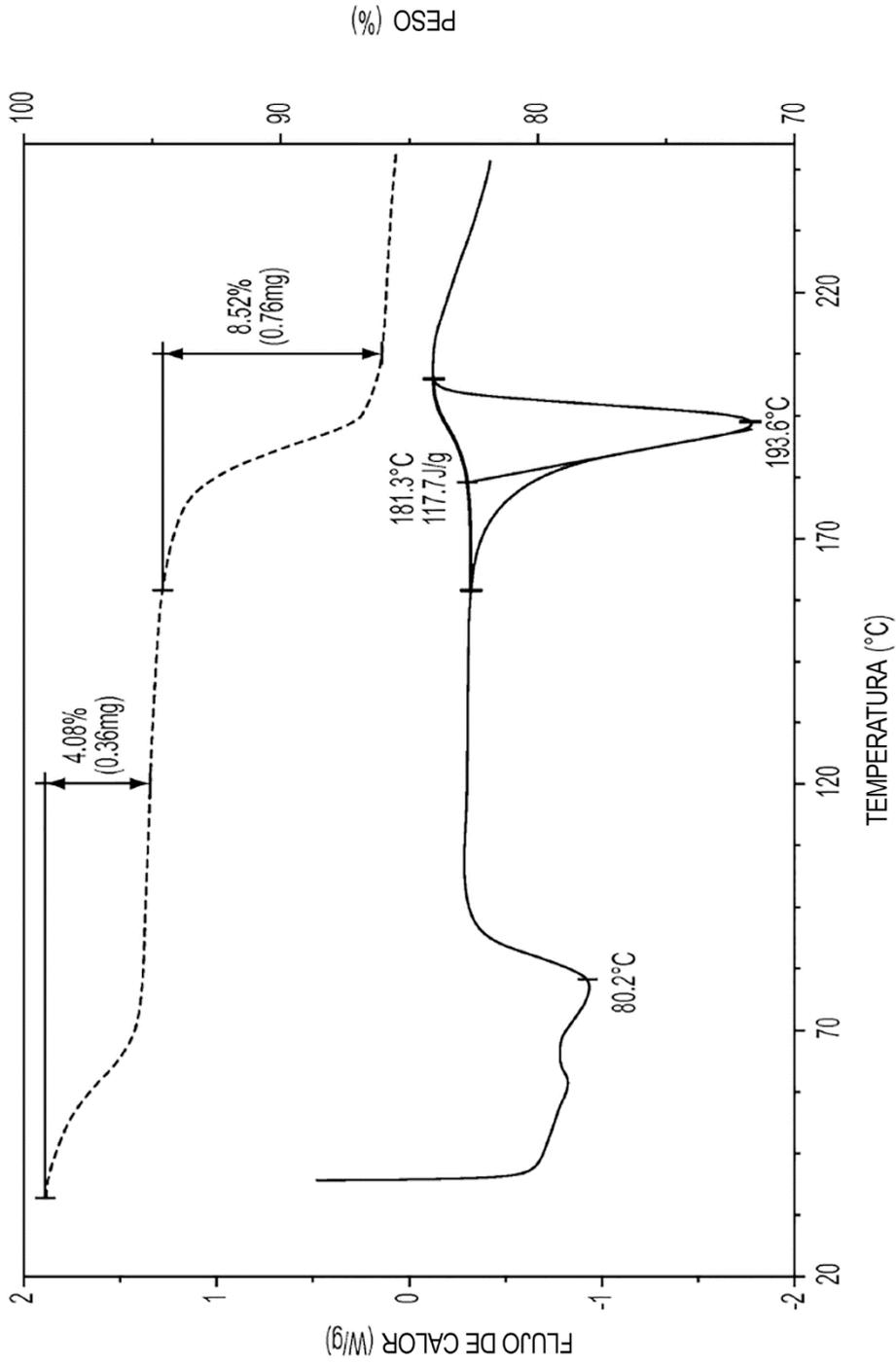


FIG. 42

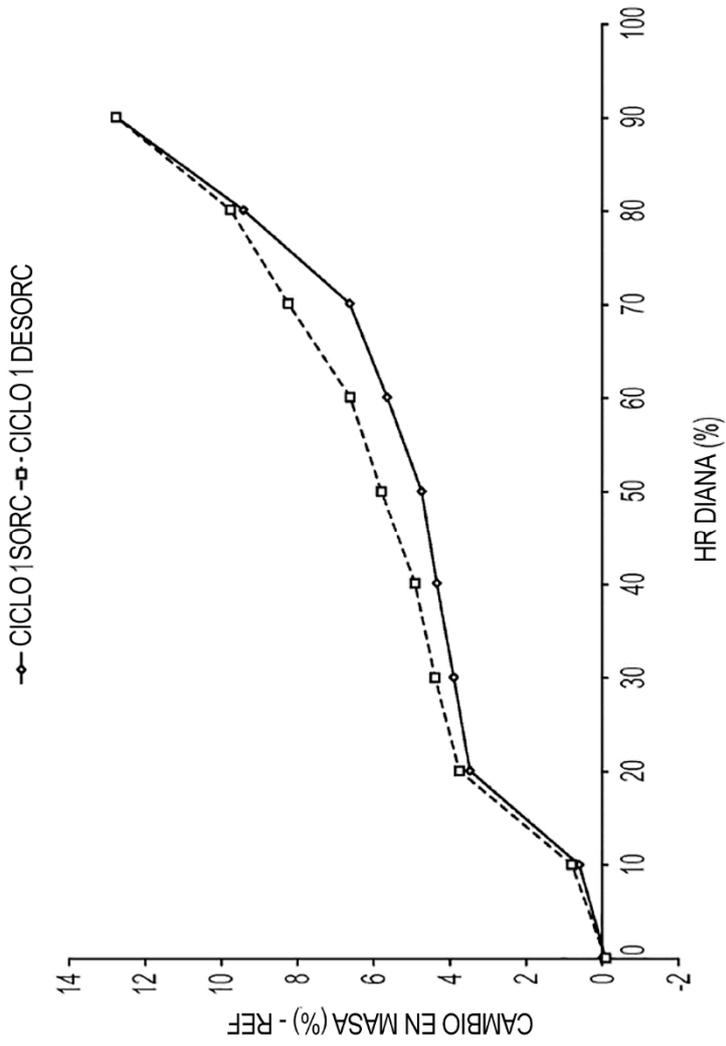


FIG. 43

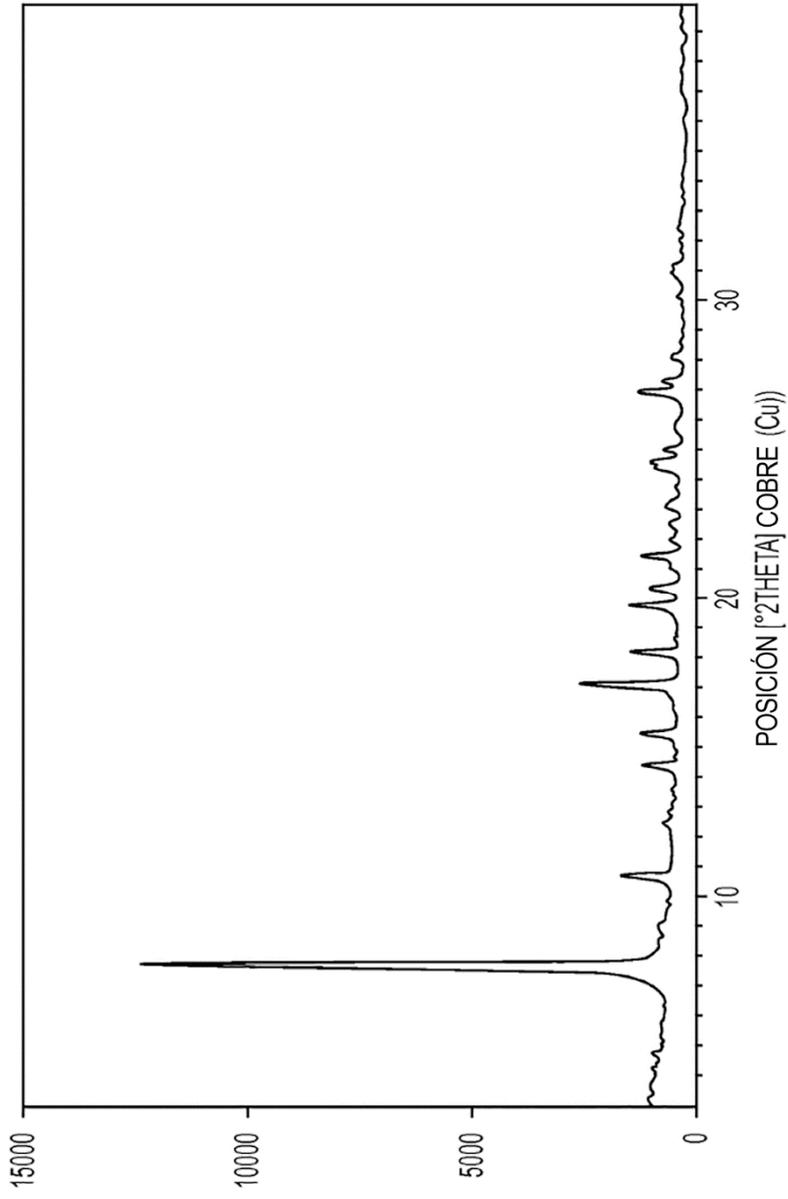


FIG. 44

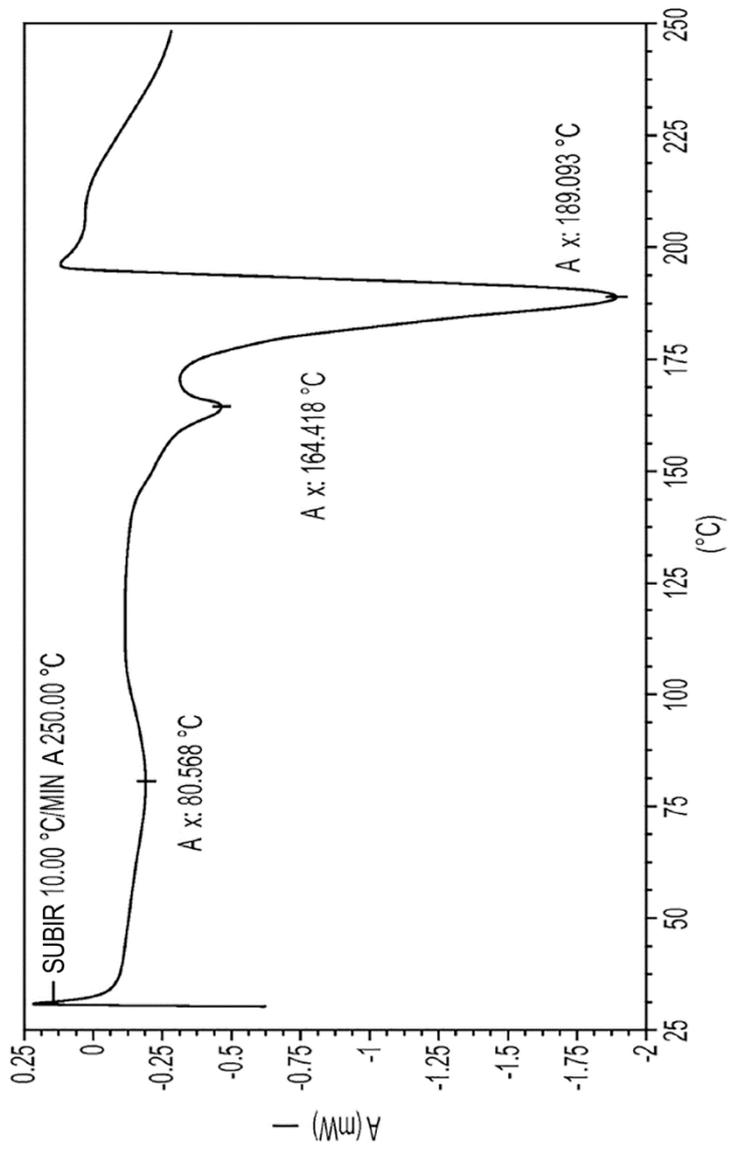


FIG. 45

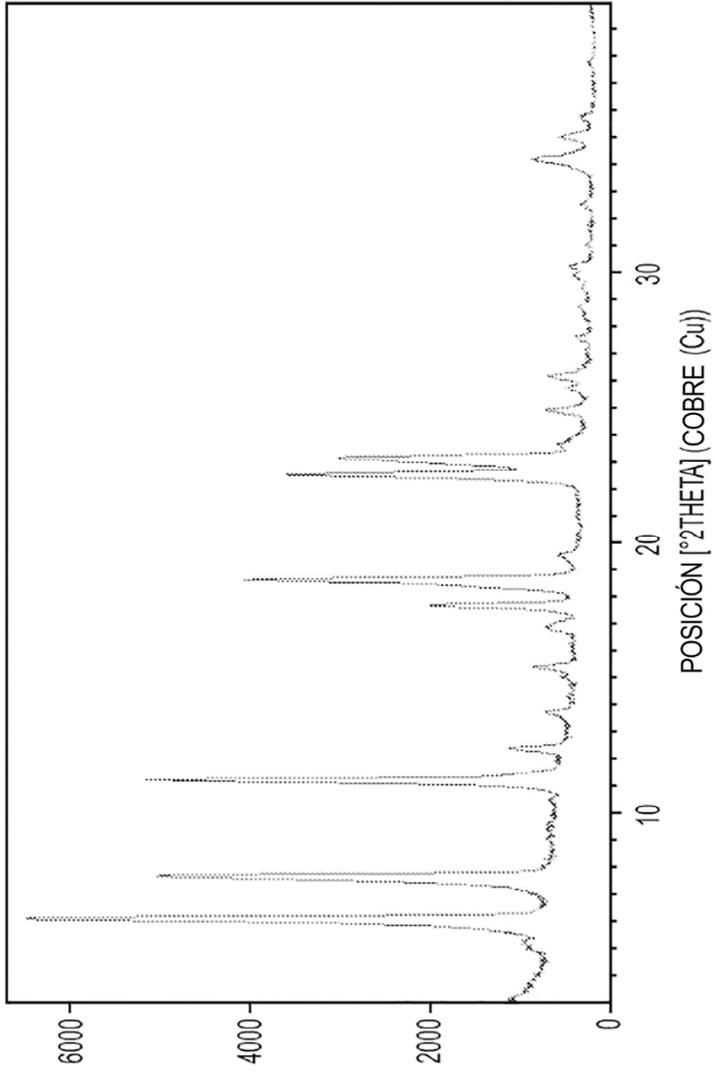


FIG. 46

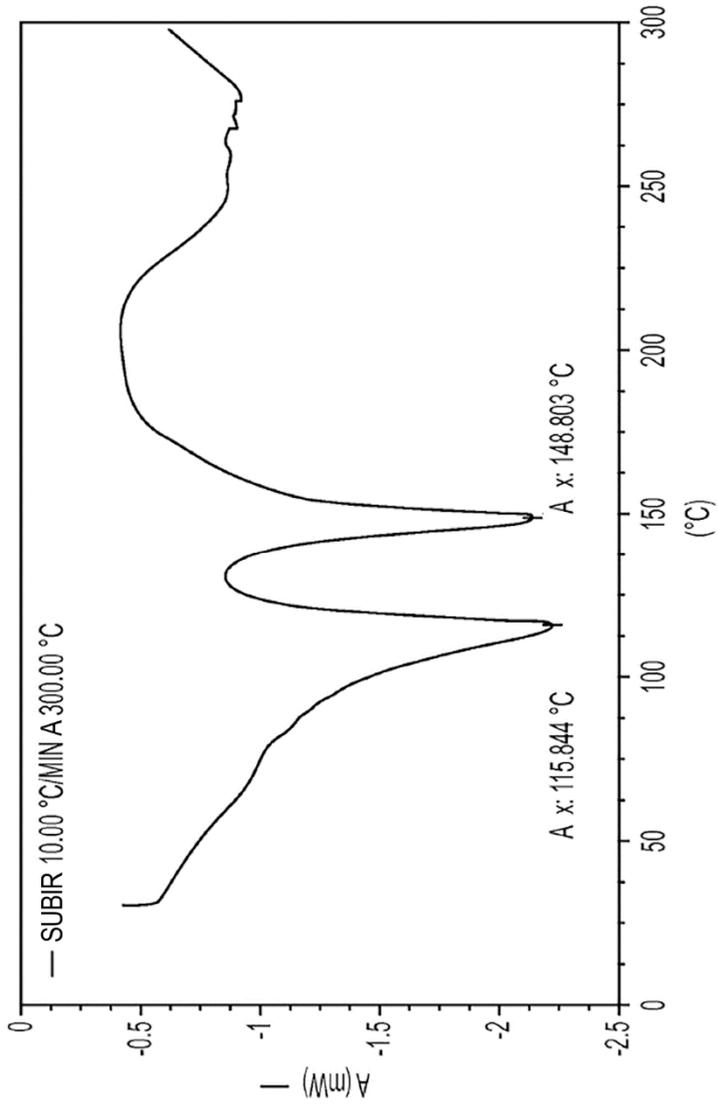


FIG. 47

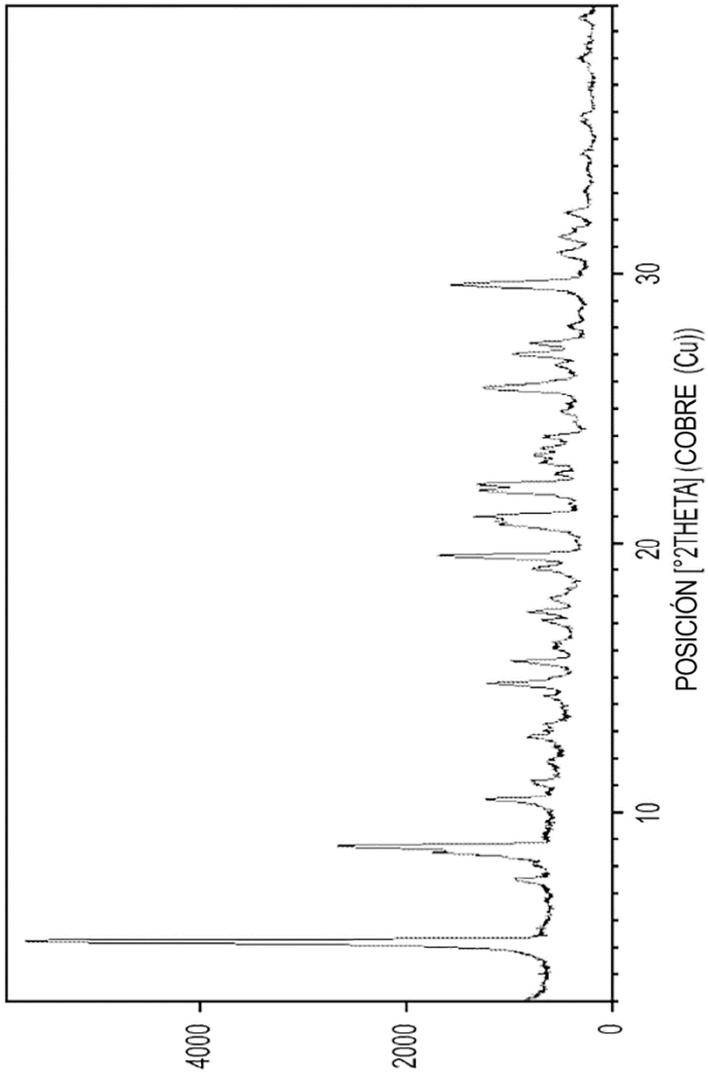


FIG. 48

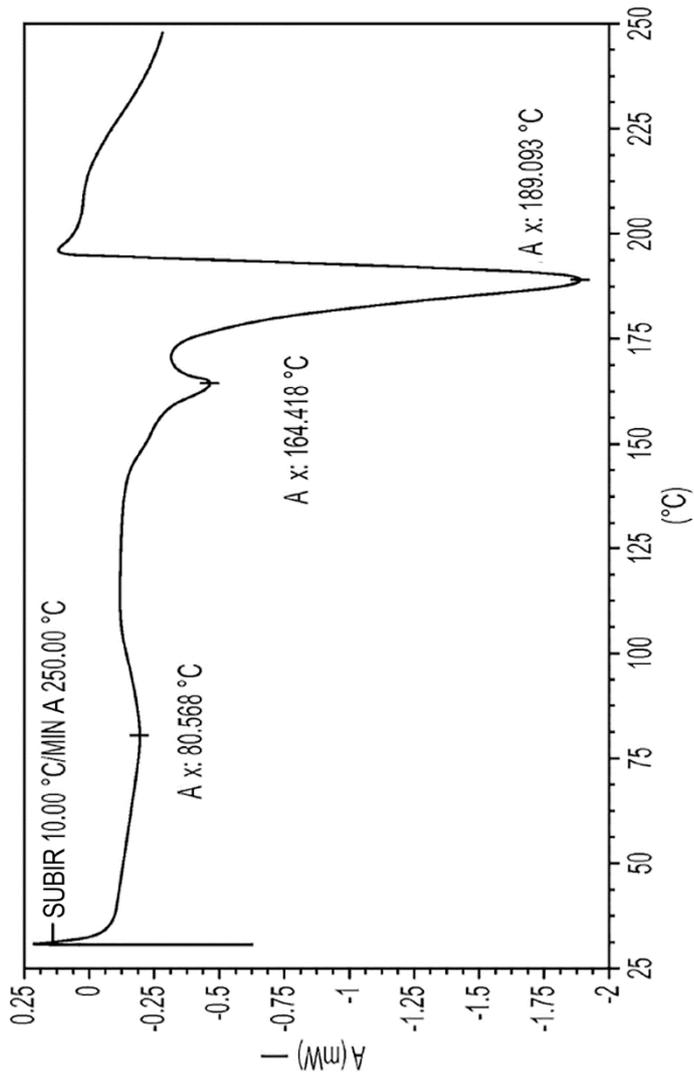


FIG. 49

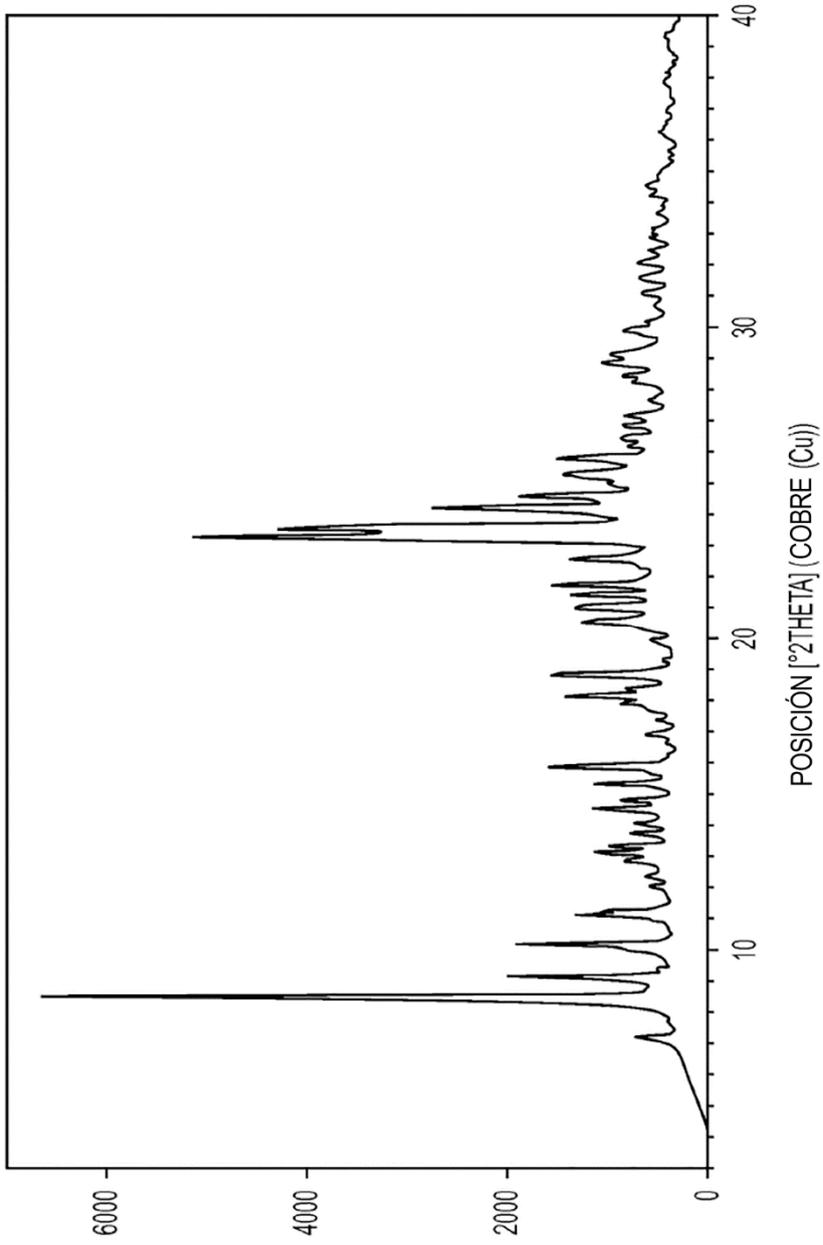


FIG. 50

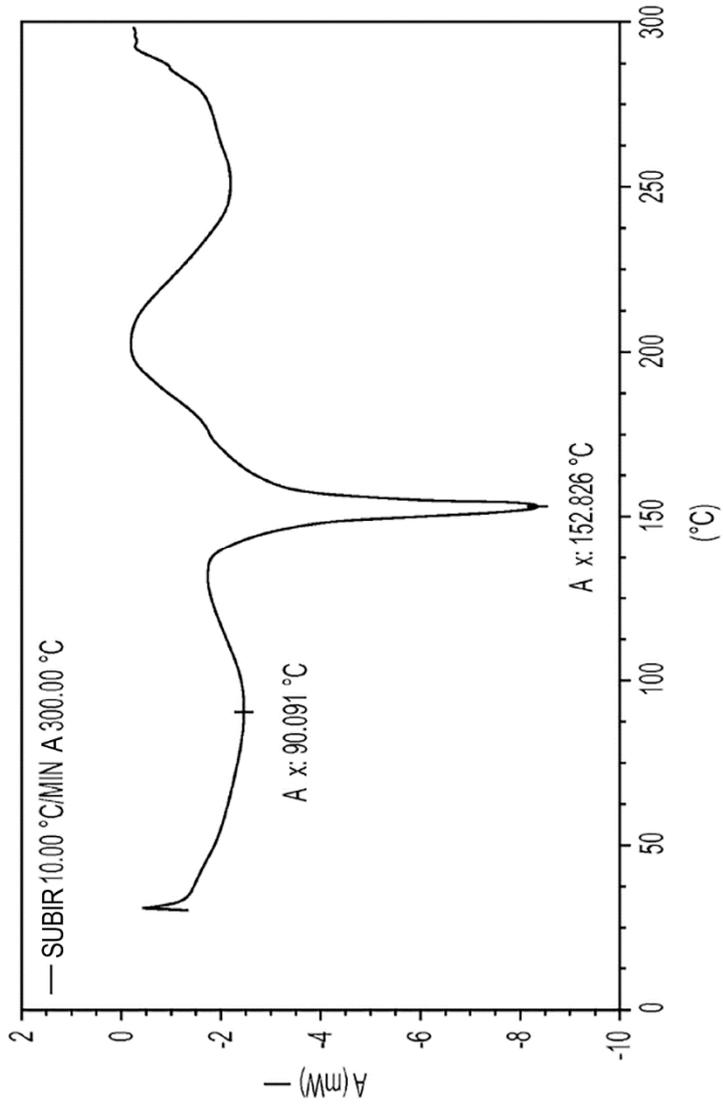


FIG. 51

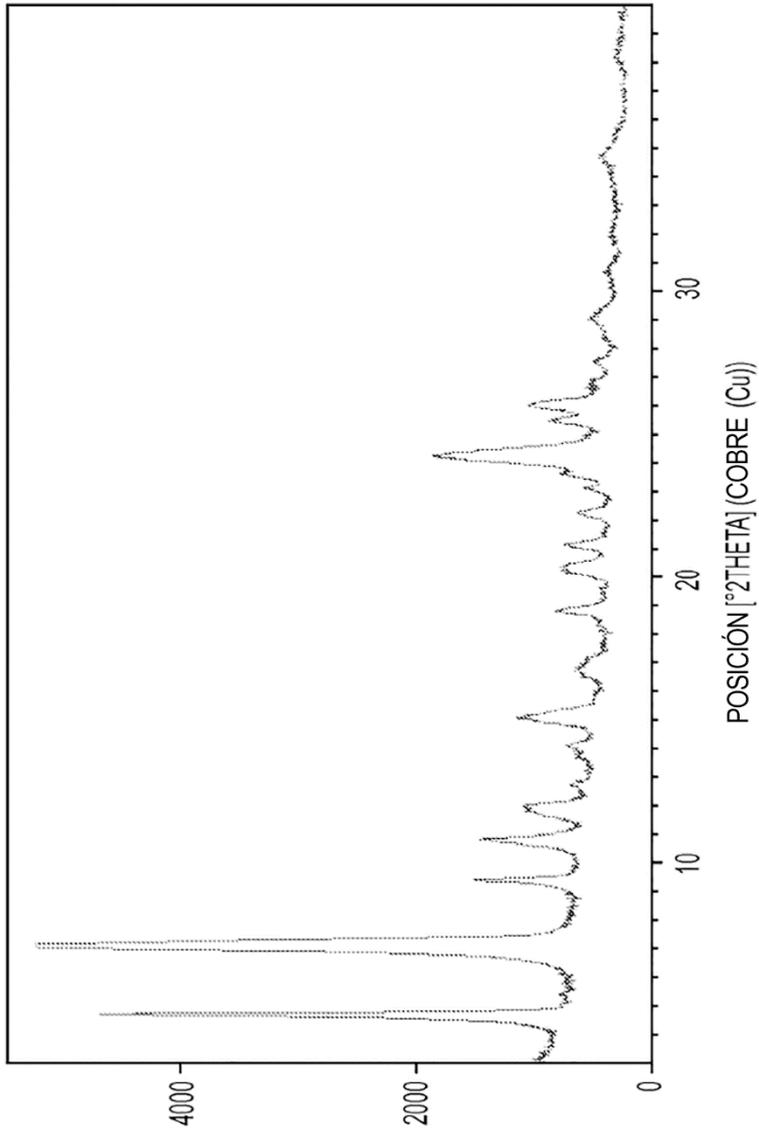


FIG. 52

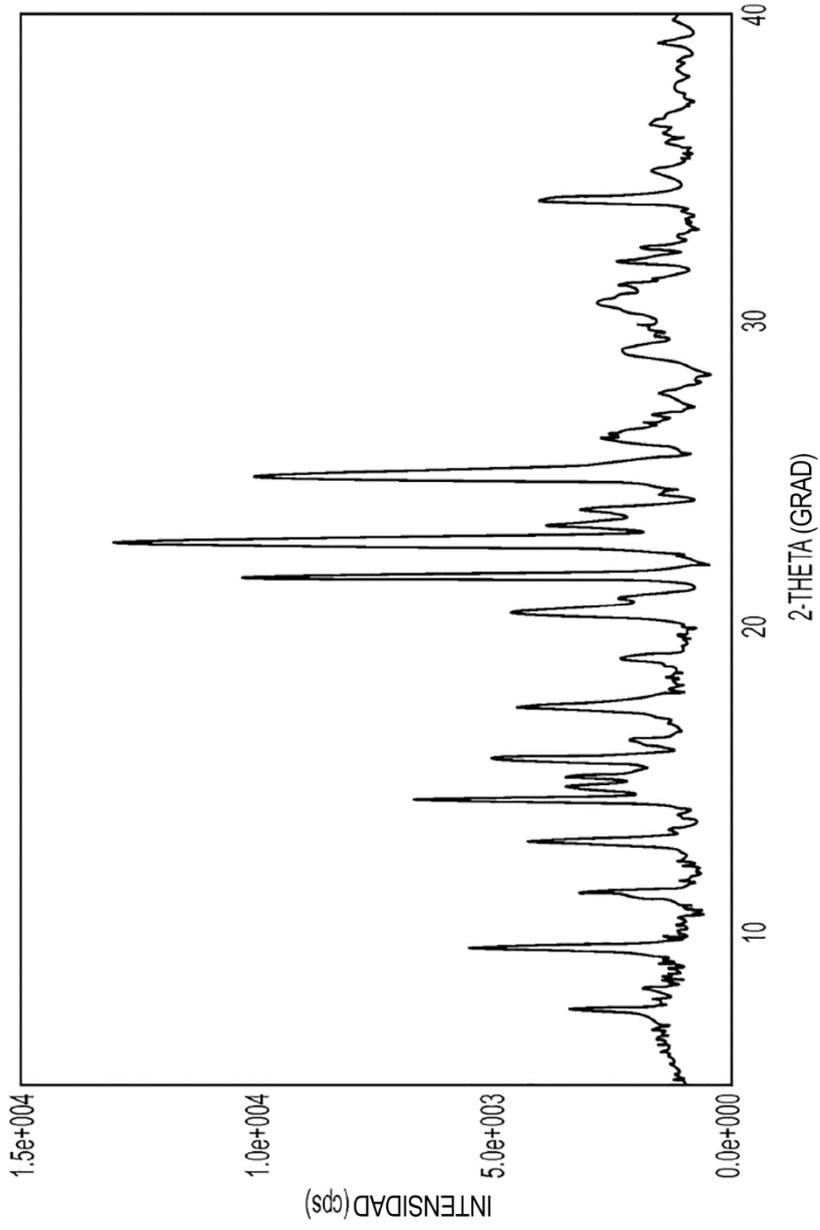


FIG. 53

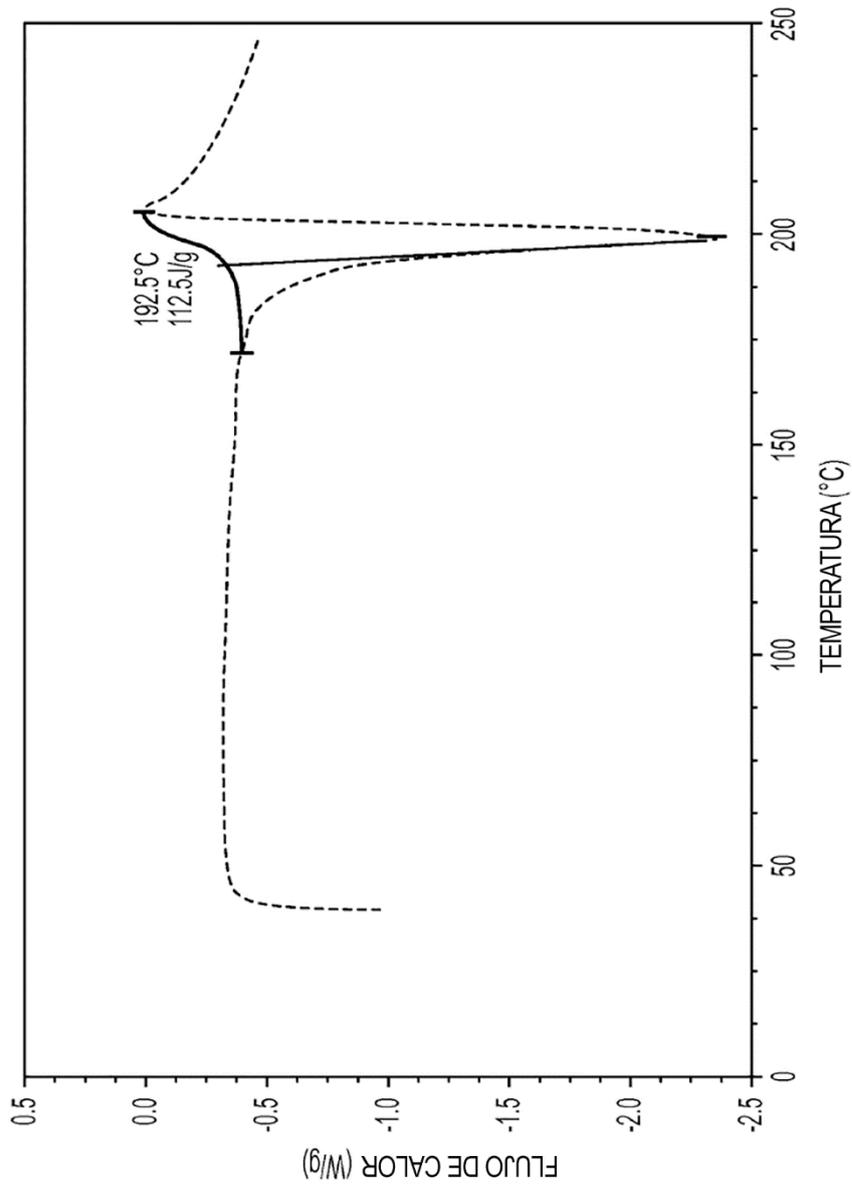


FIG. 54

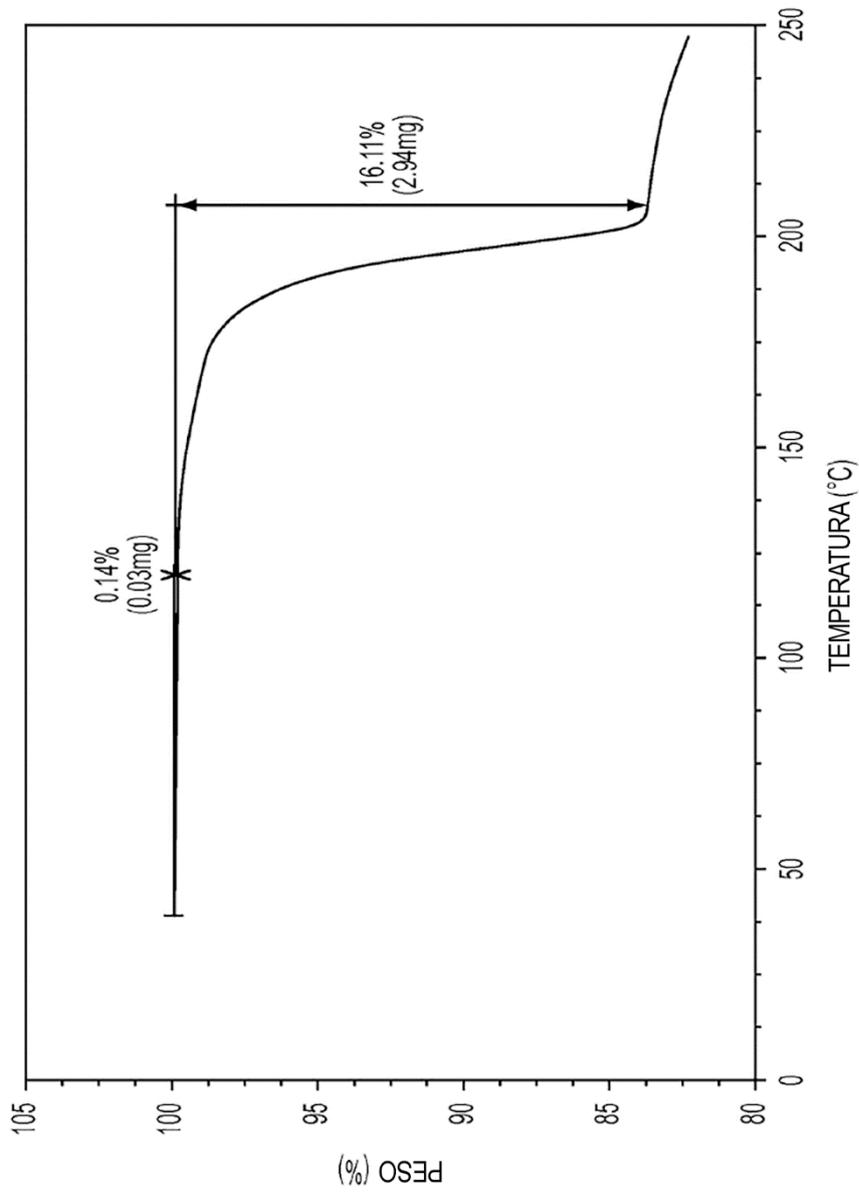


FIG. 55

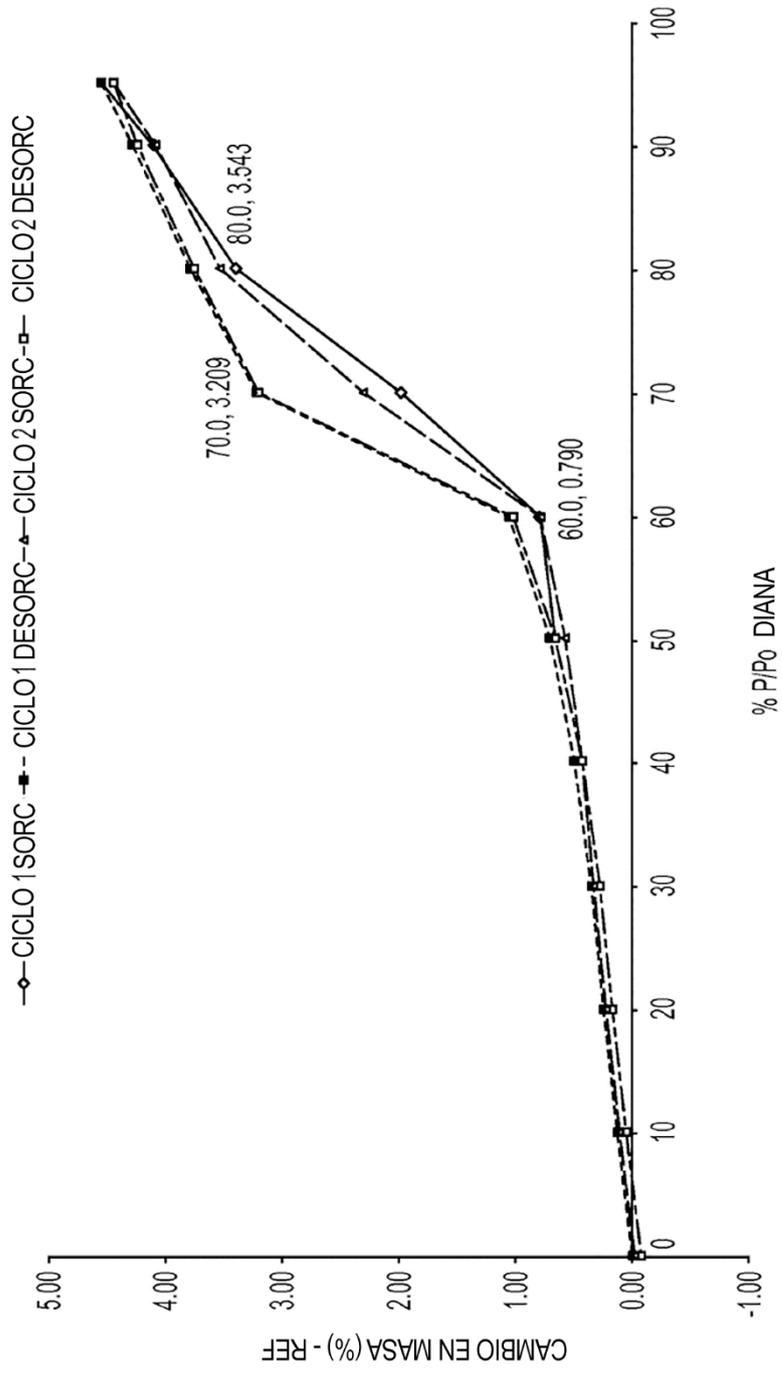


FIG. 56

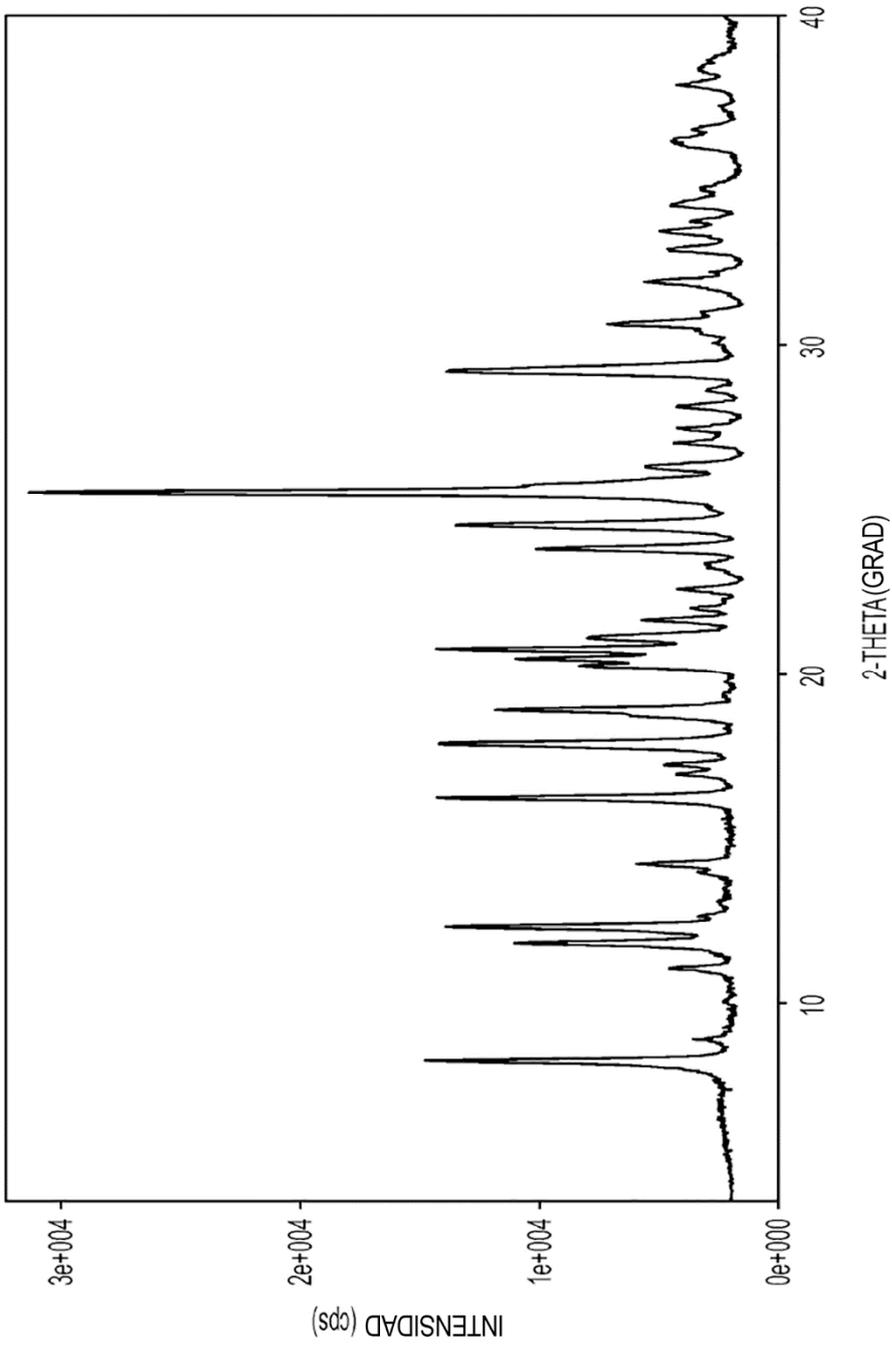


FIG. 57

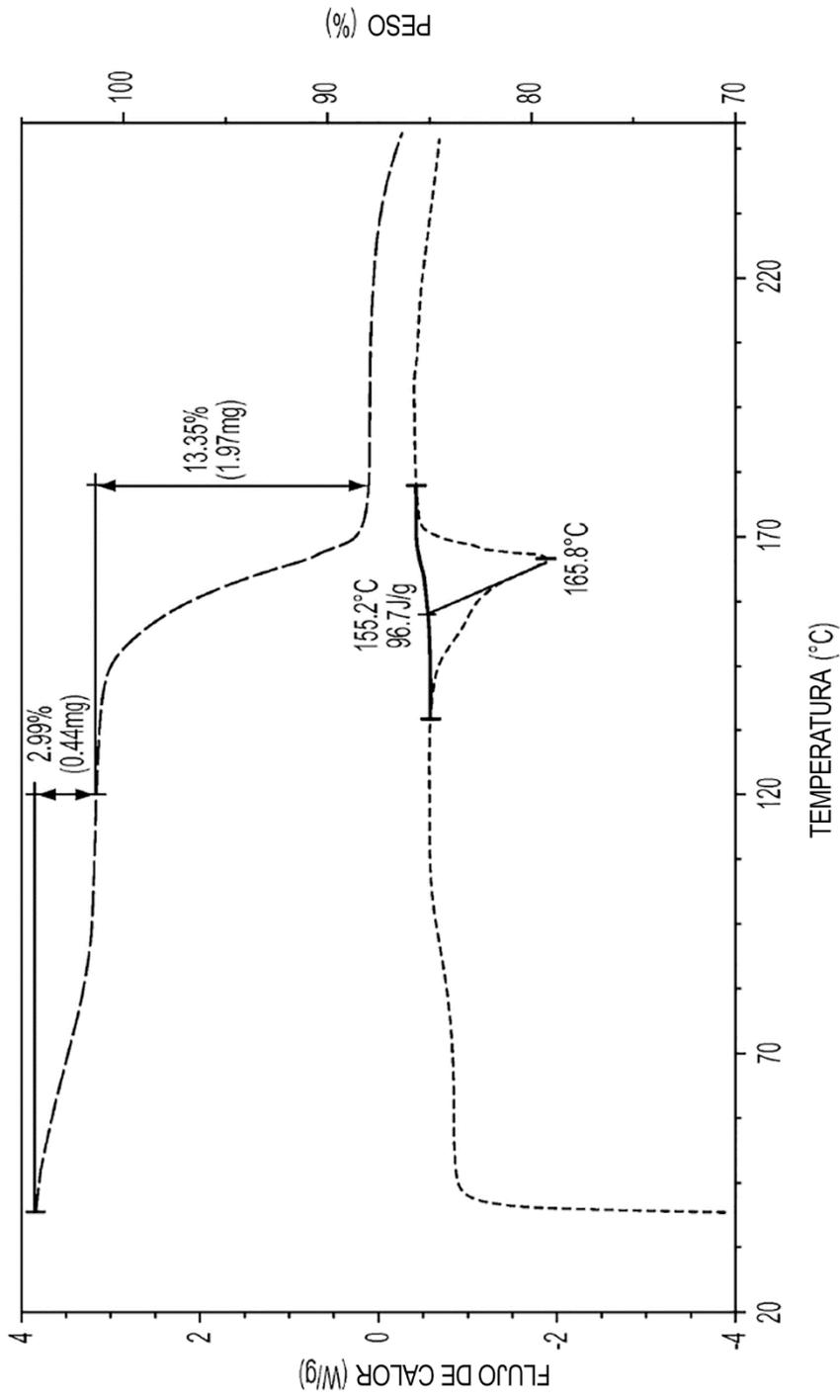


FIG. 58

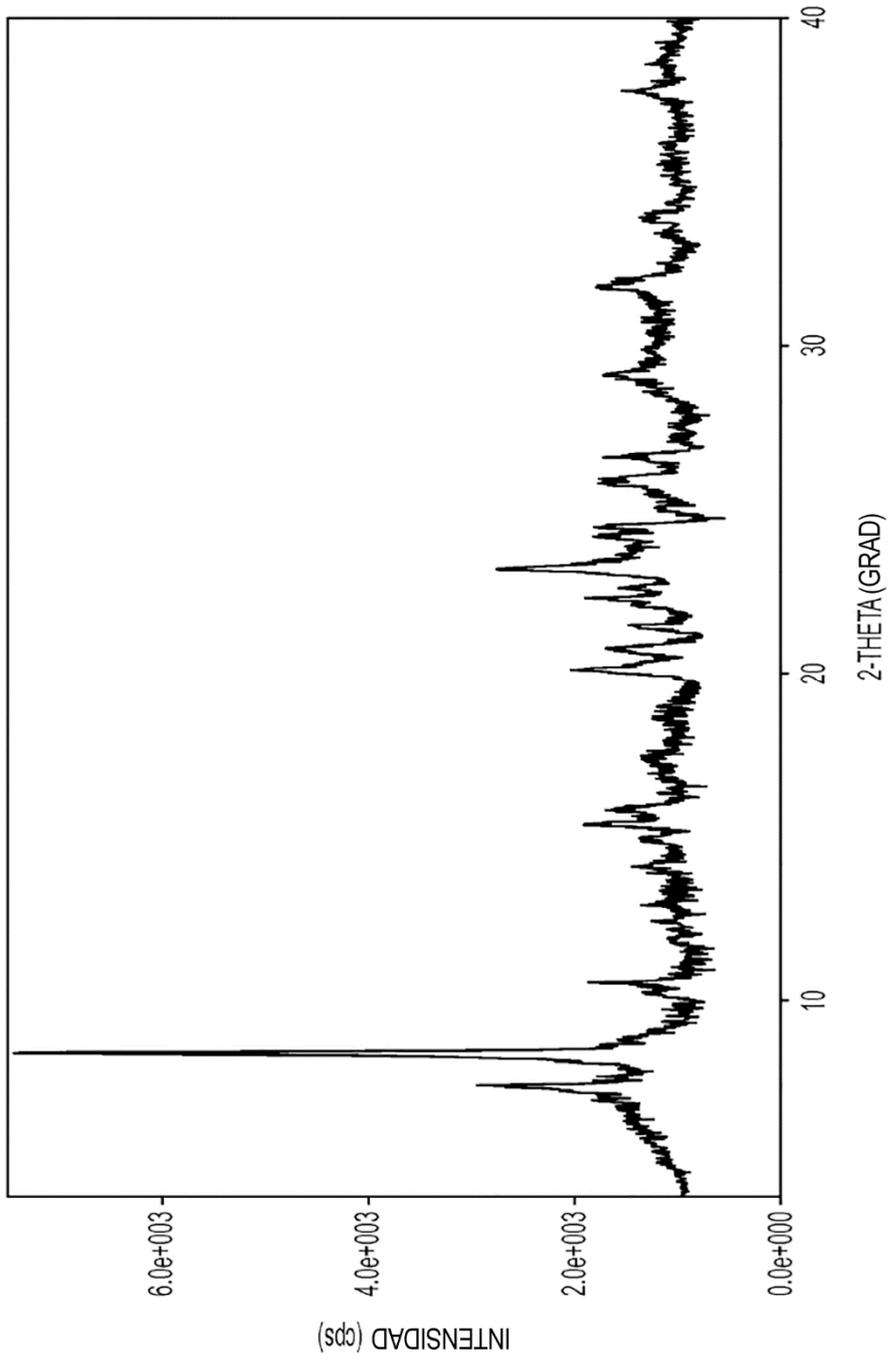


FIG. 59

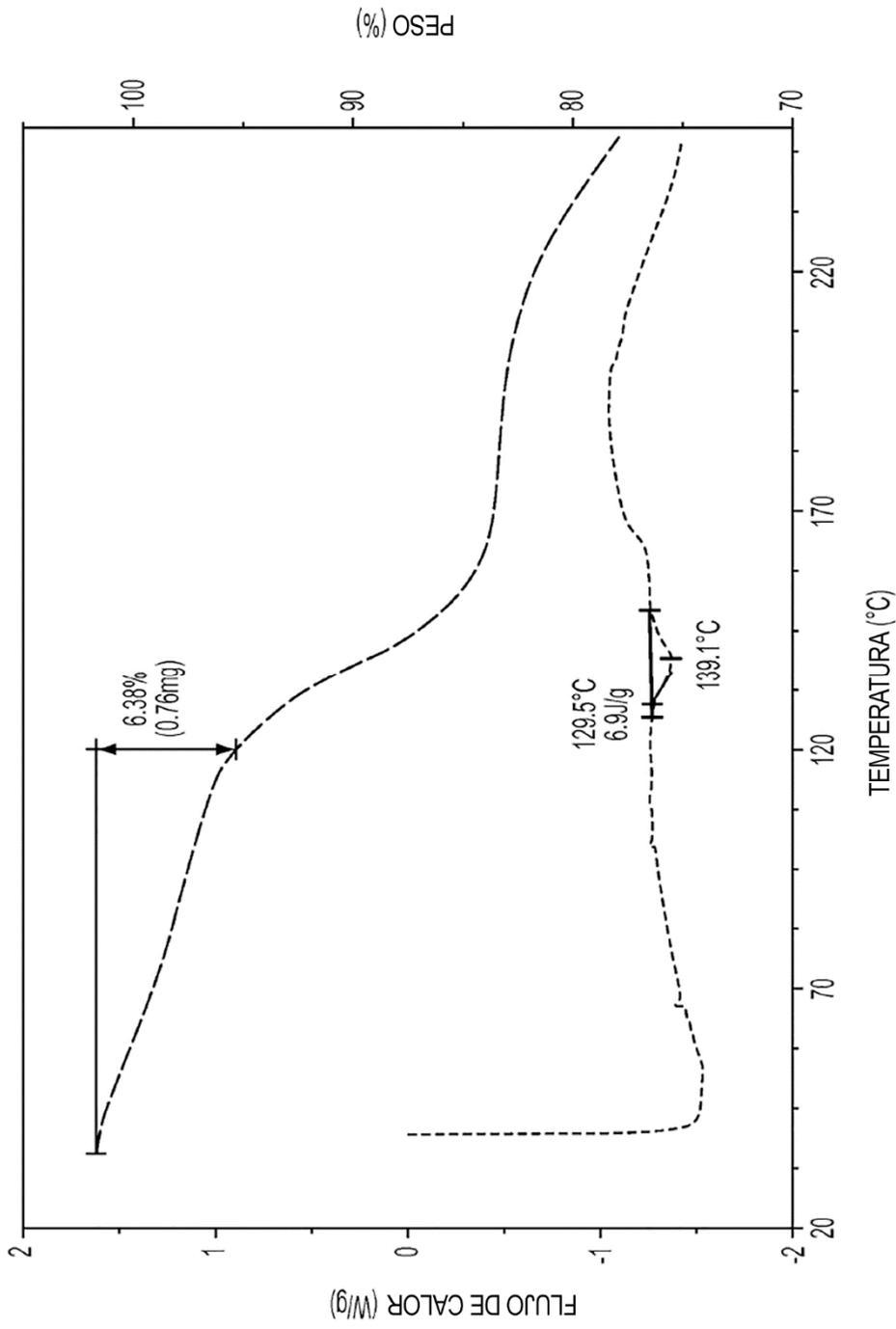


FIG. 60

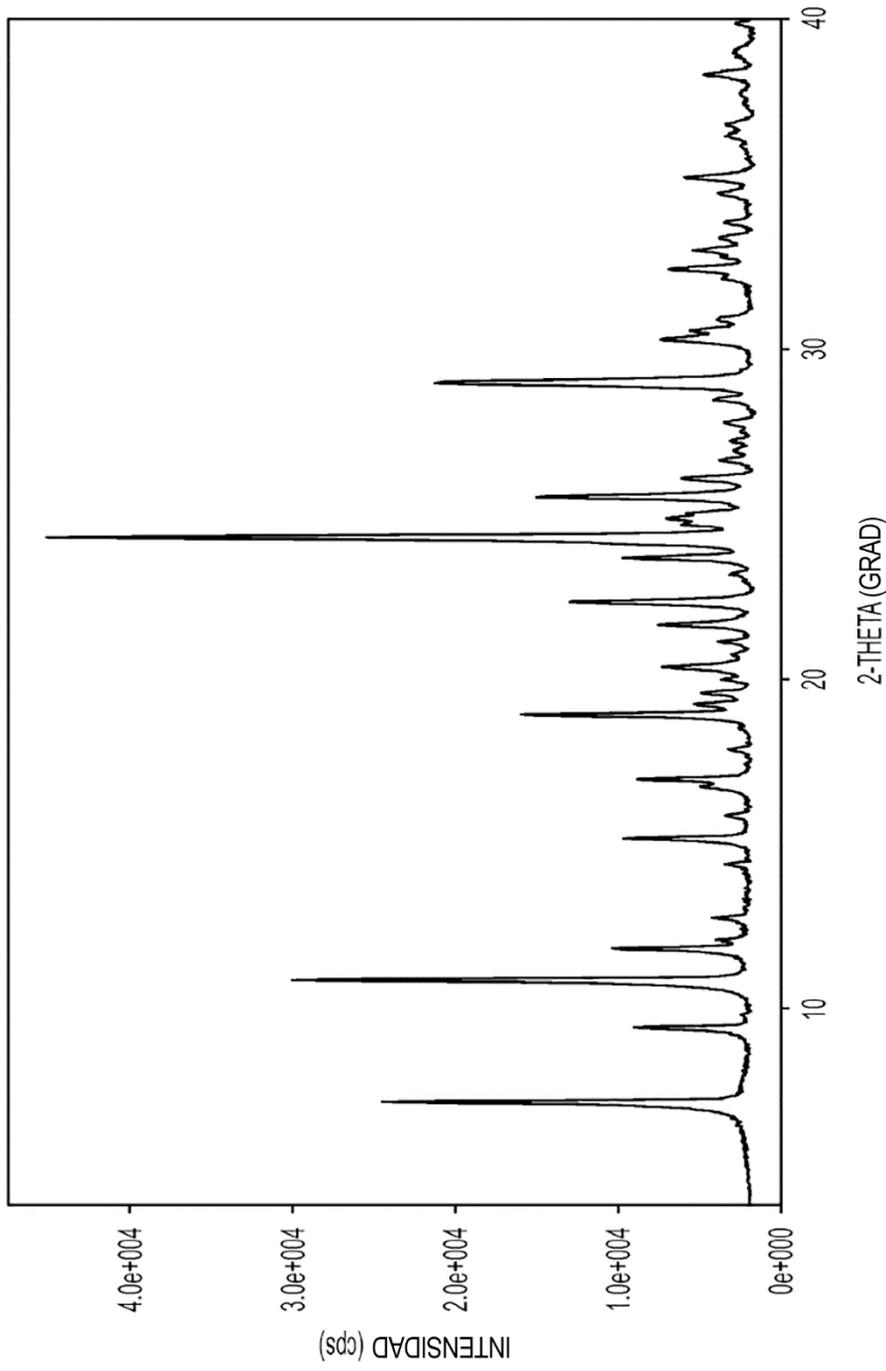


FIG. 61

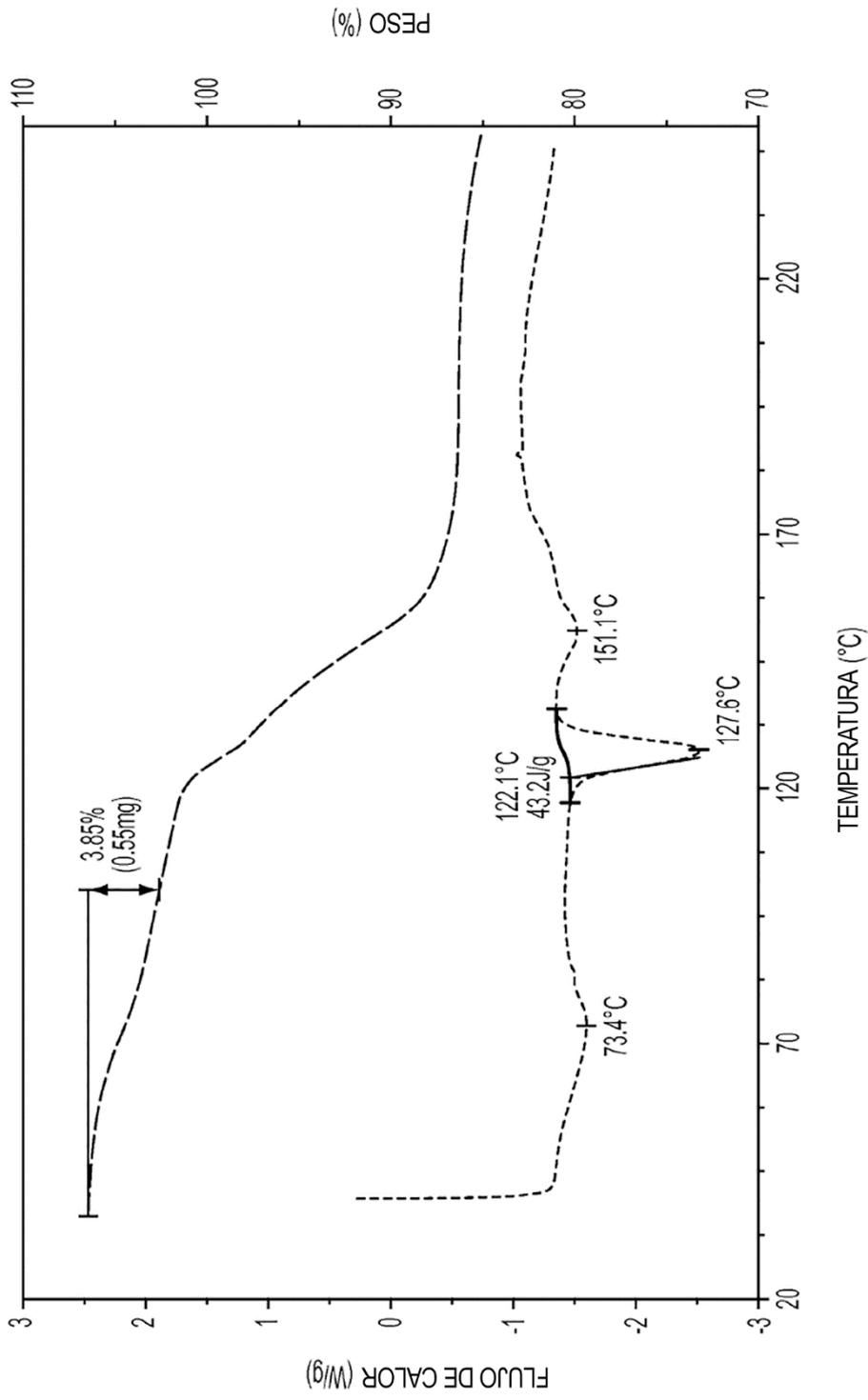


FIG. 62

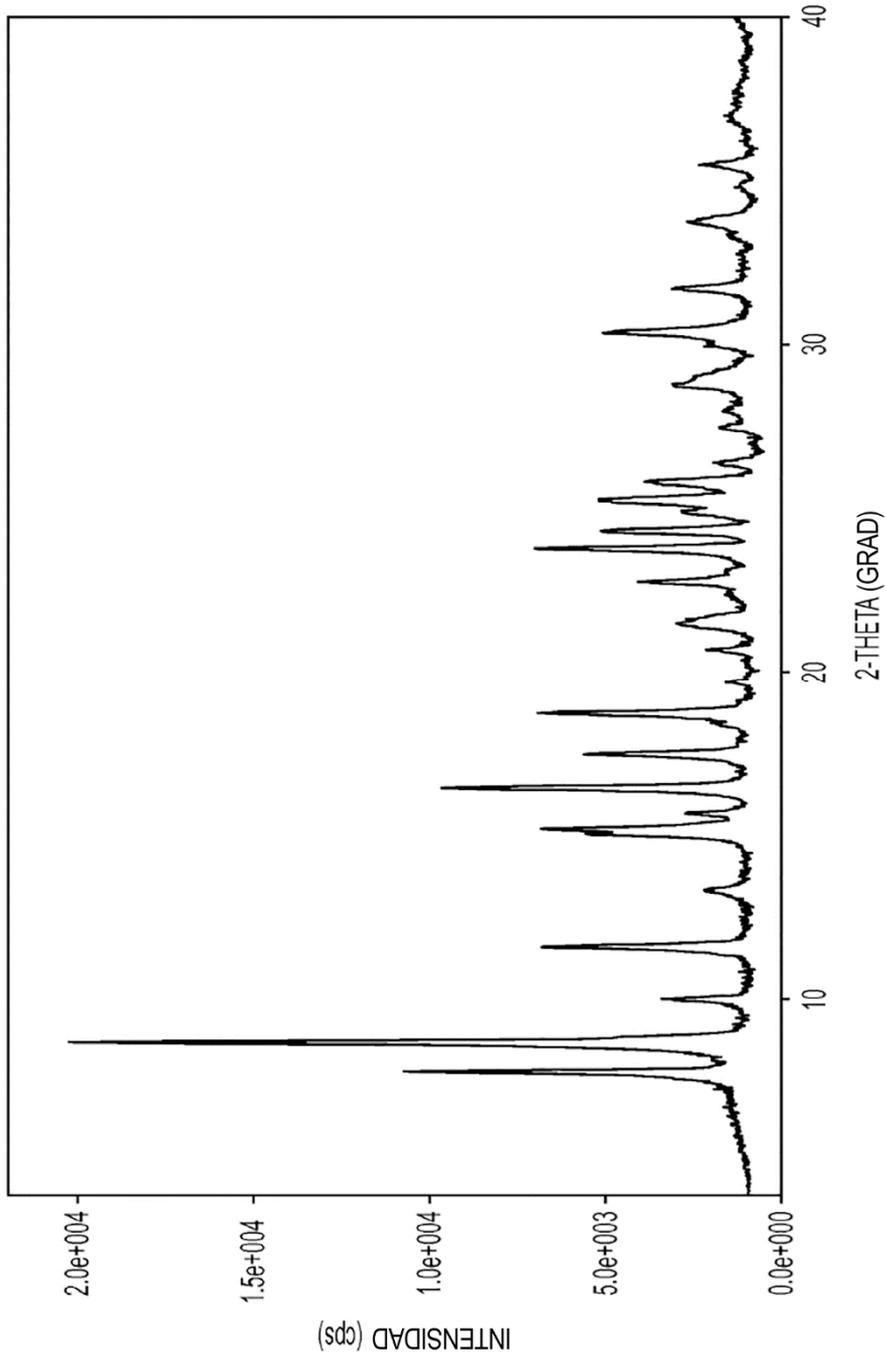


FIG. 63

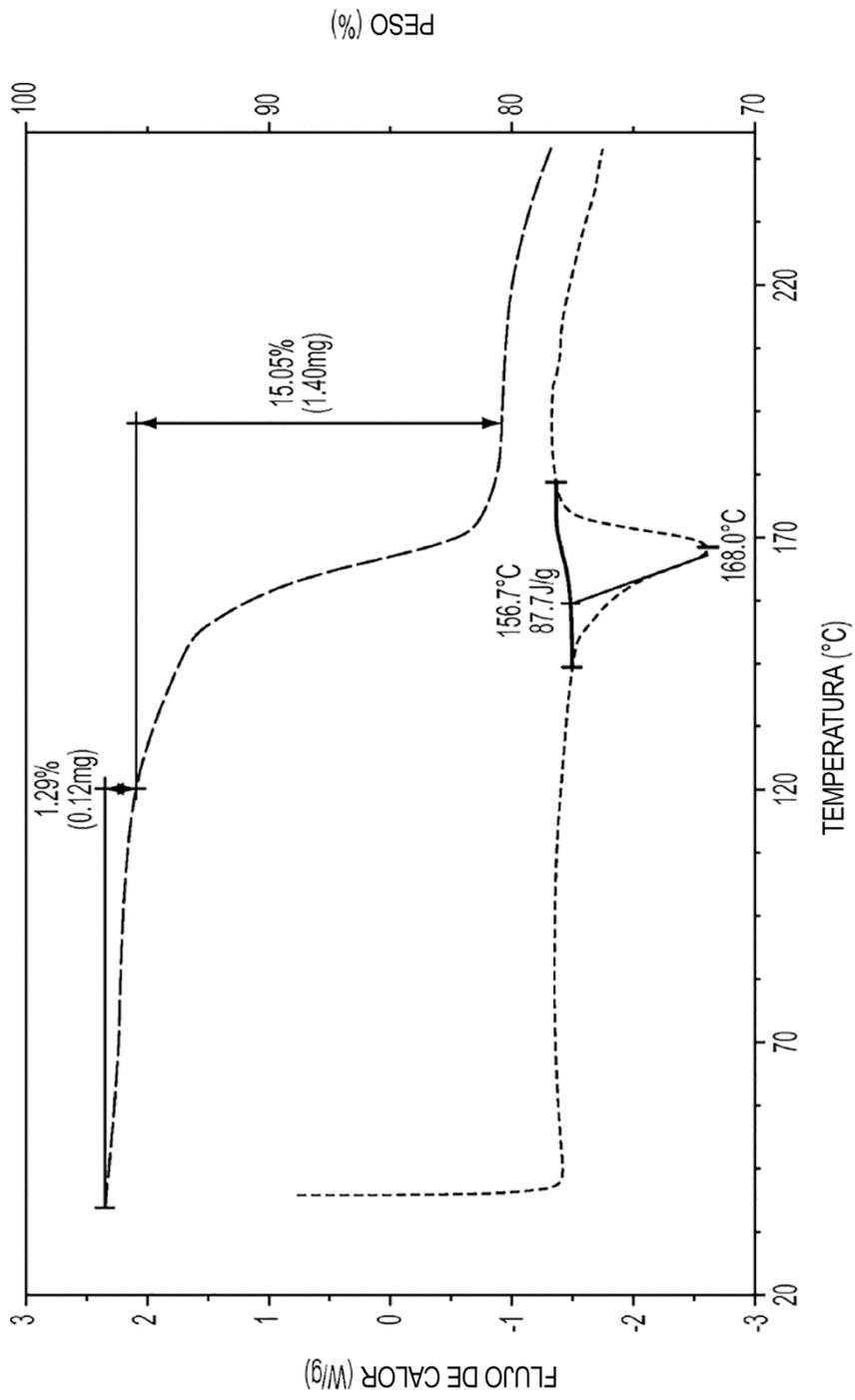


FIG. 64

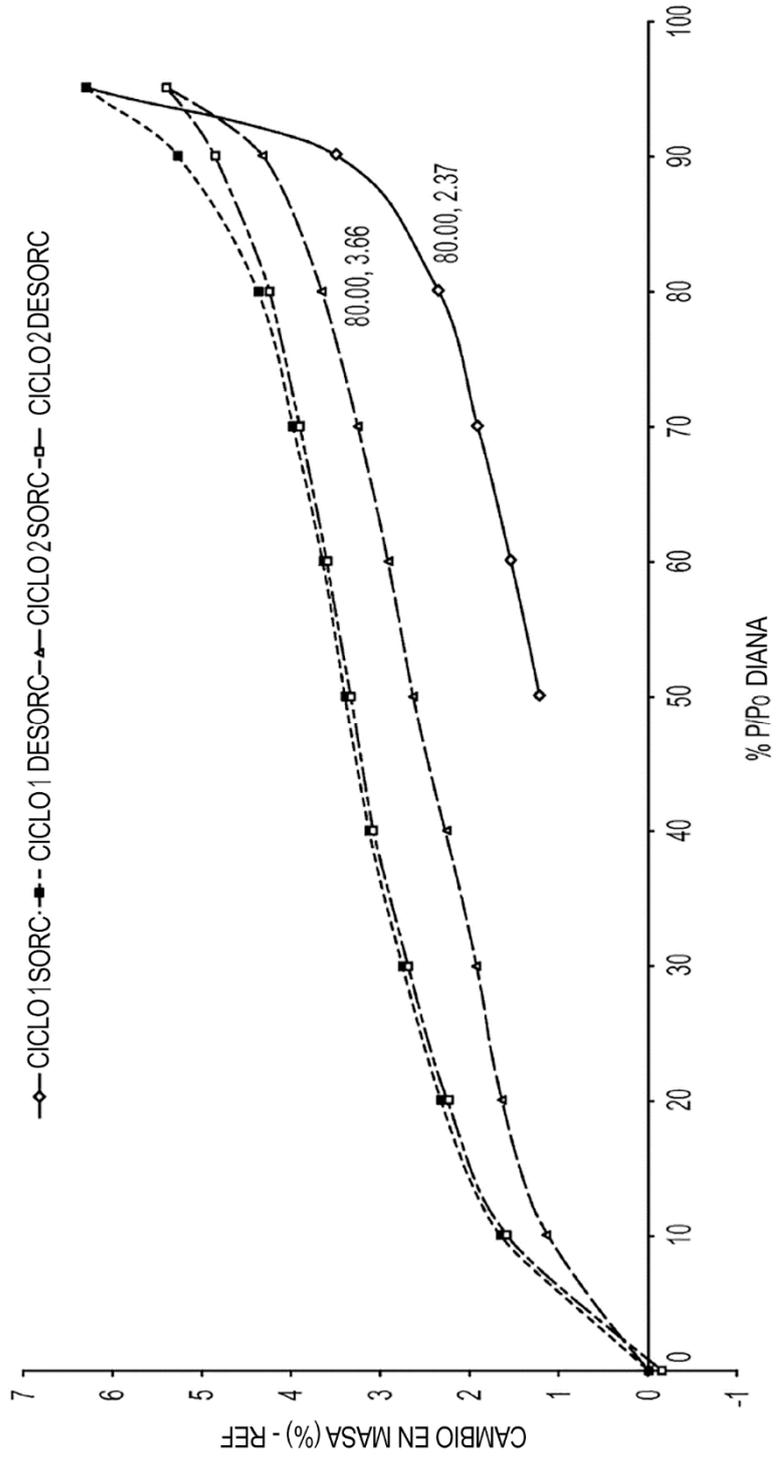


FIG. 65

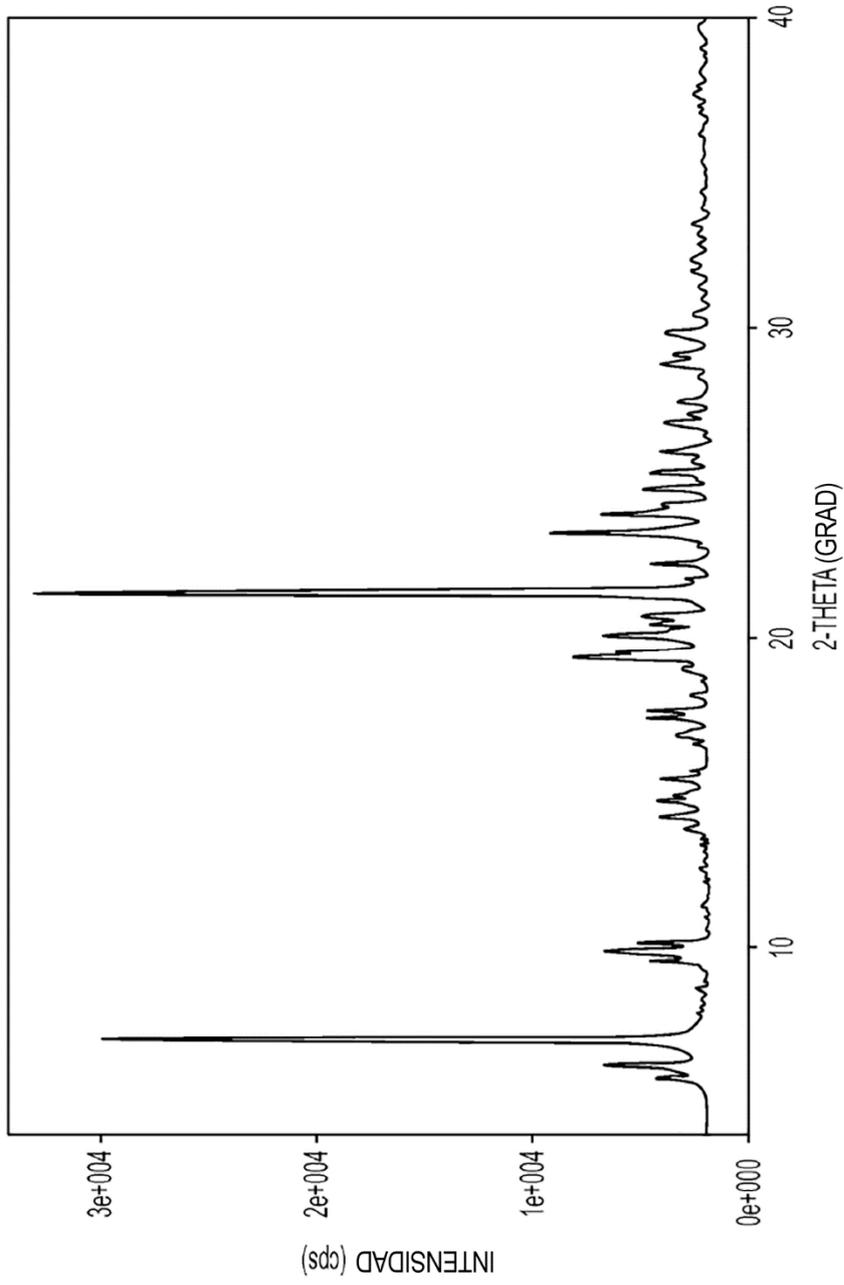


FIG. 66

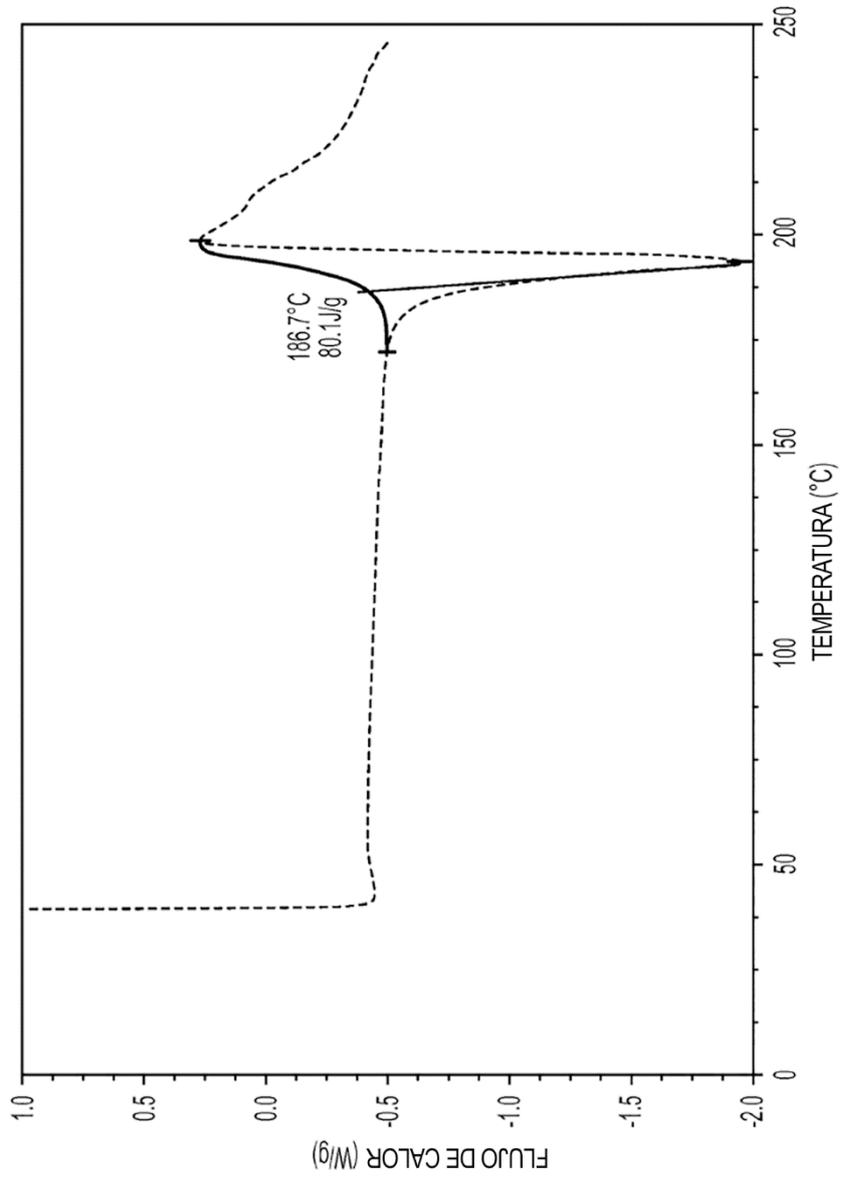


FIG. 67

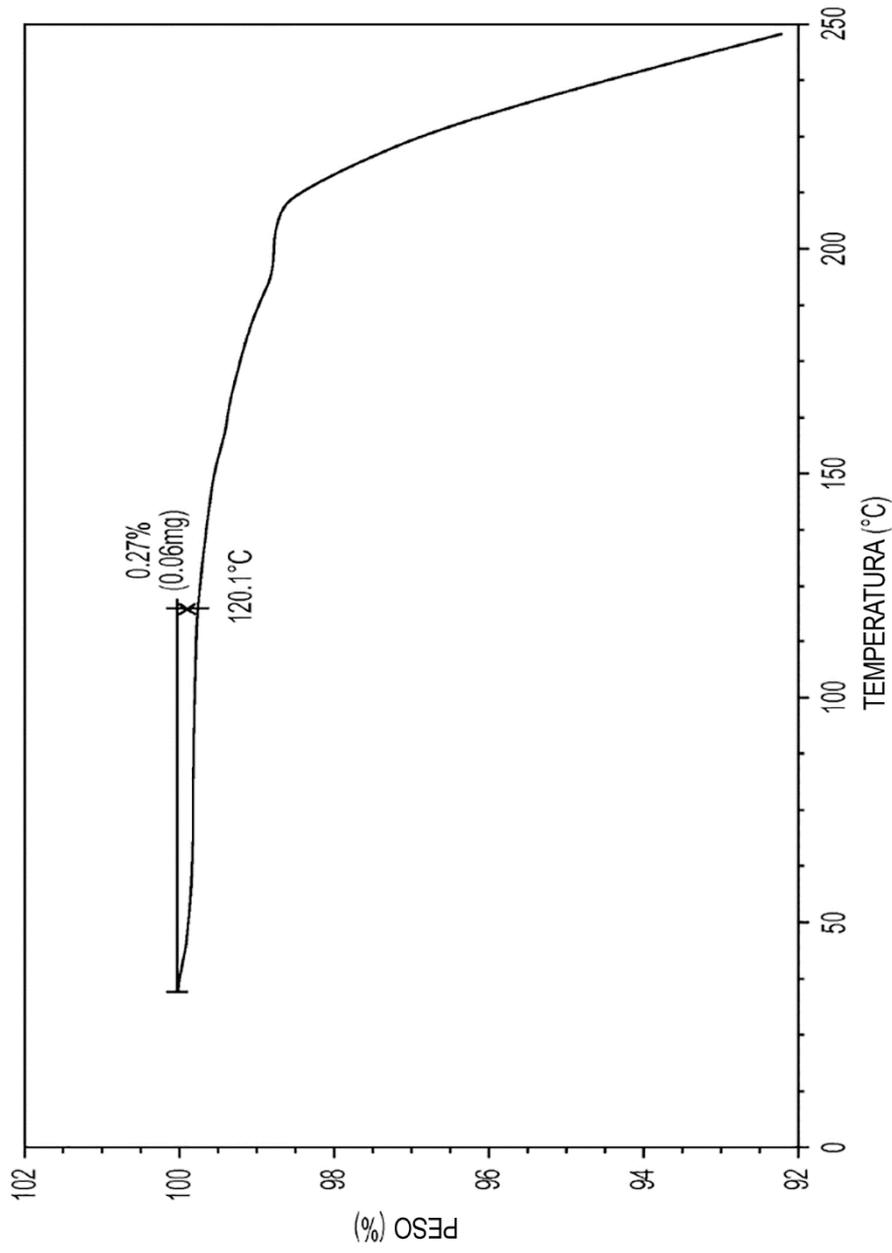


FIG. 68

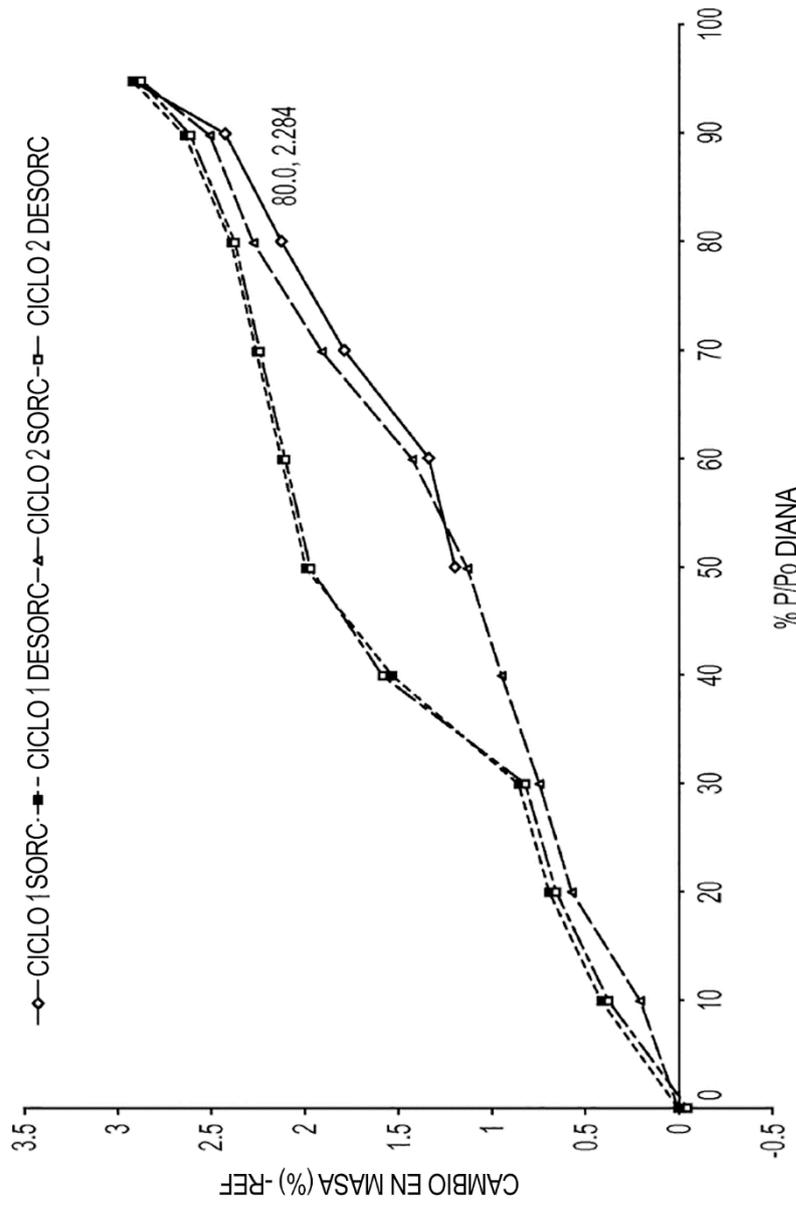


FIG. 69

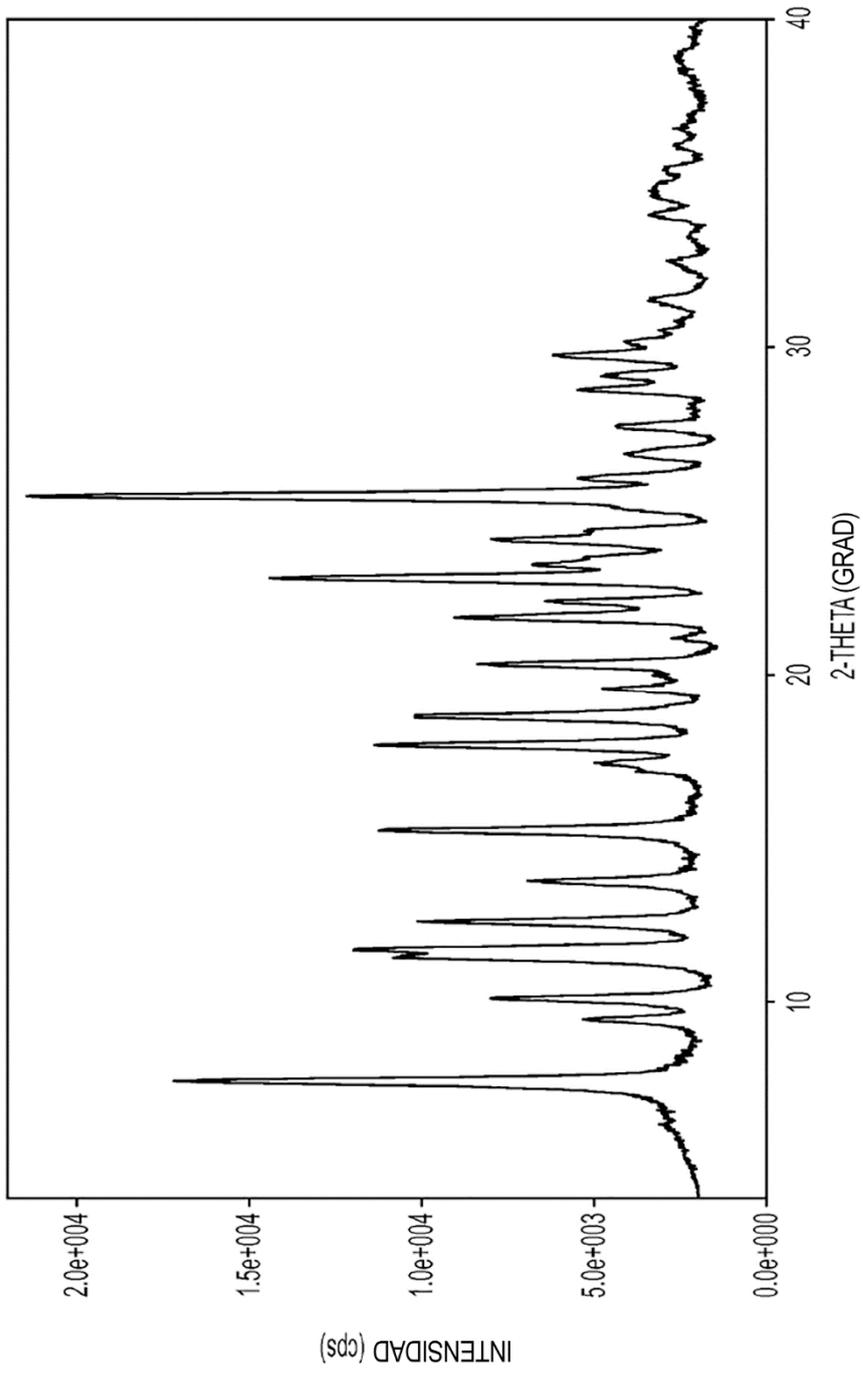


FIG. 70

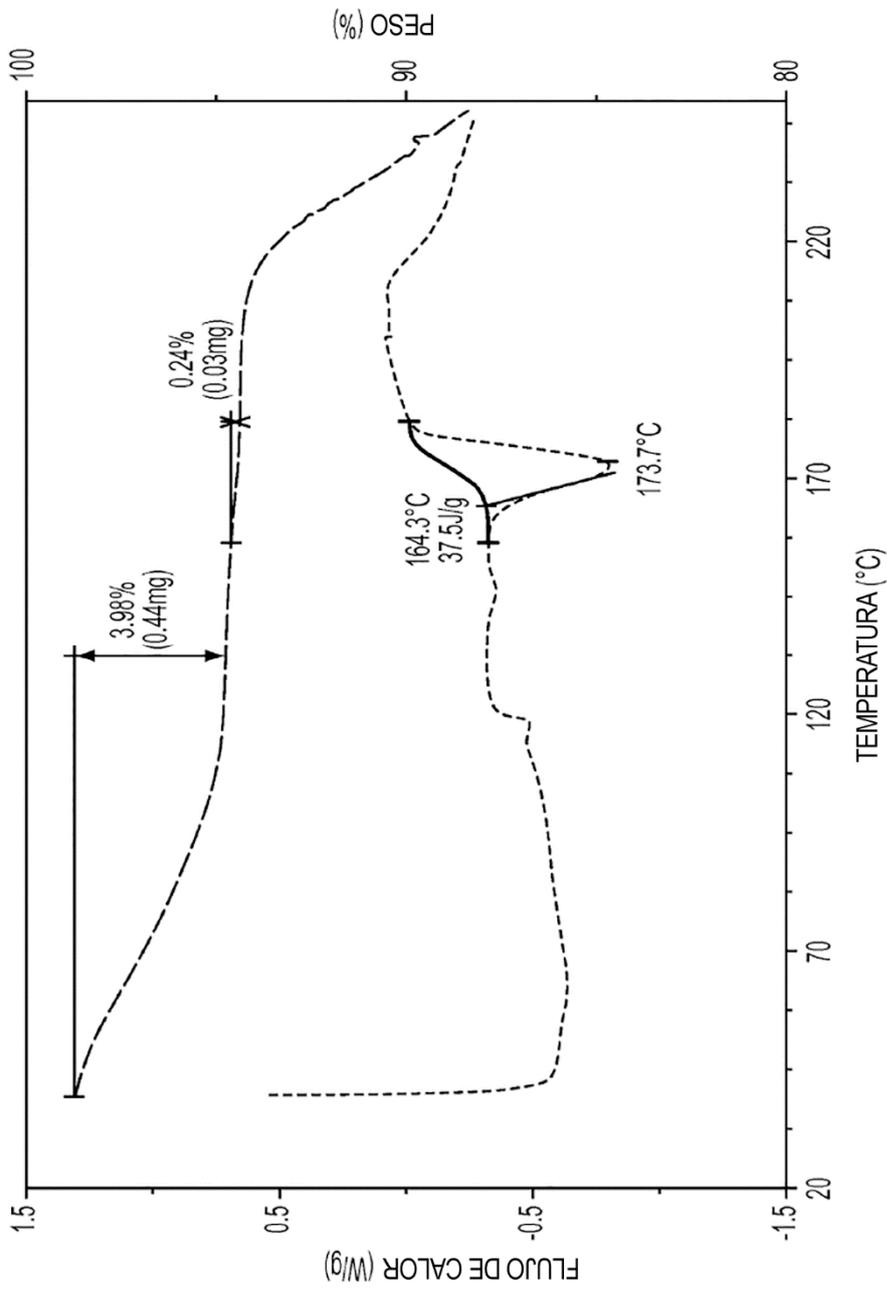


FIG. 71

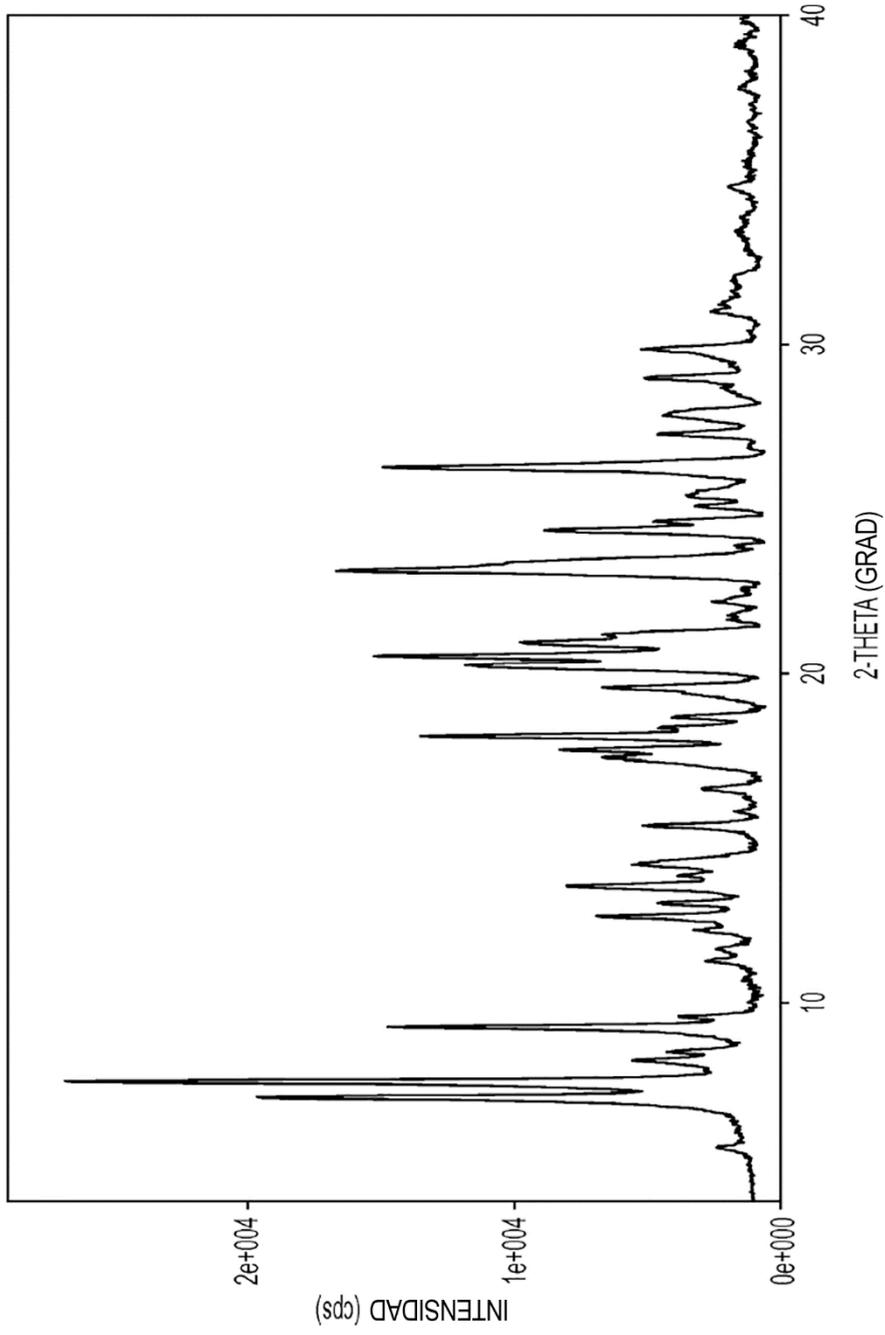


FIG. 72

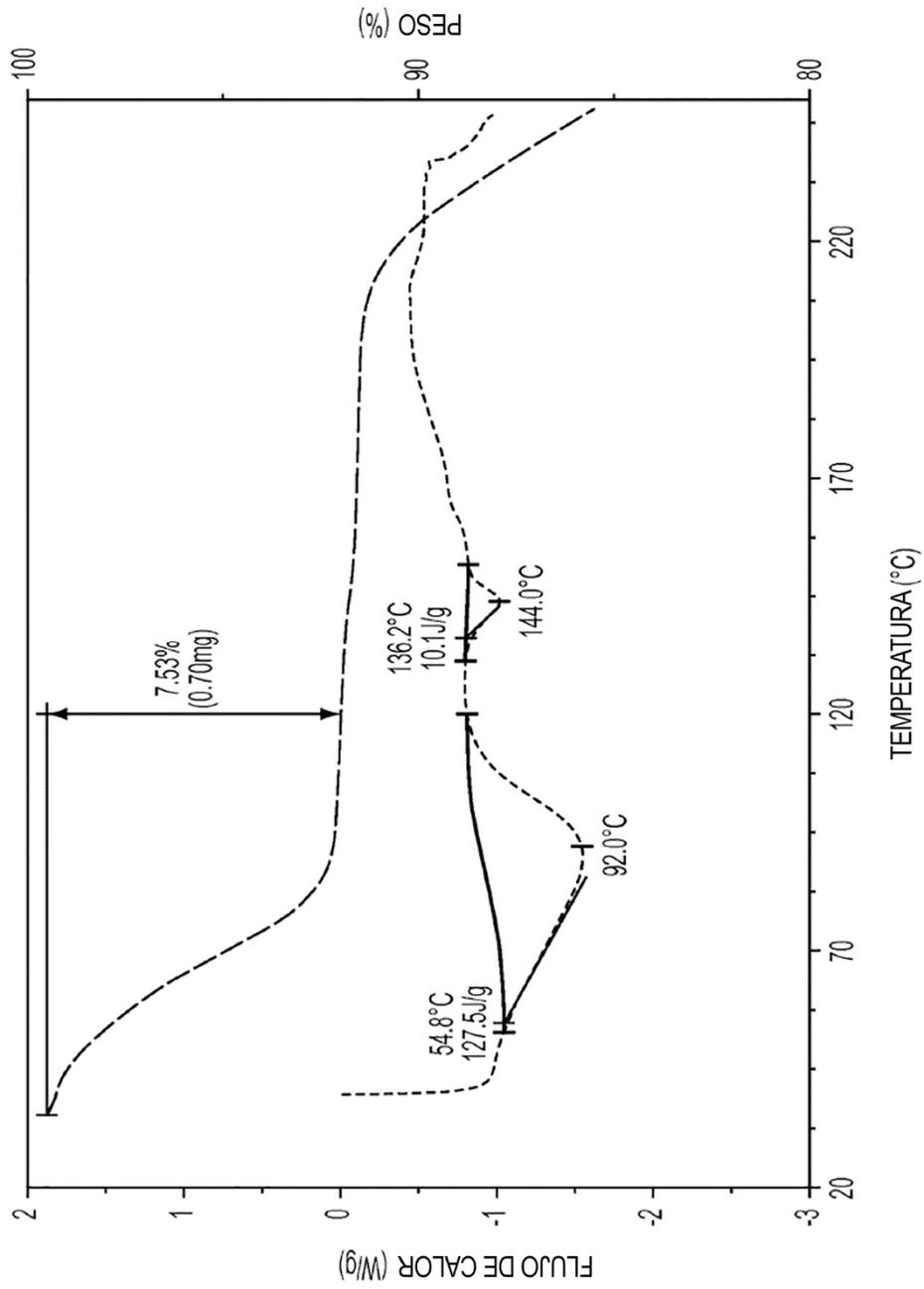


FIG. 73

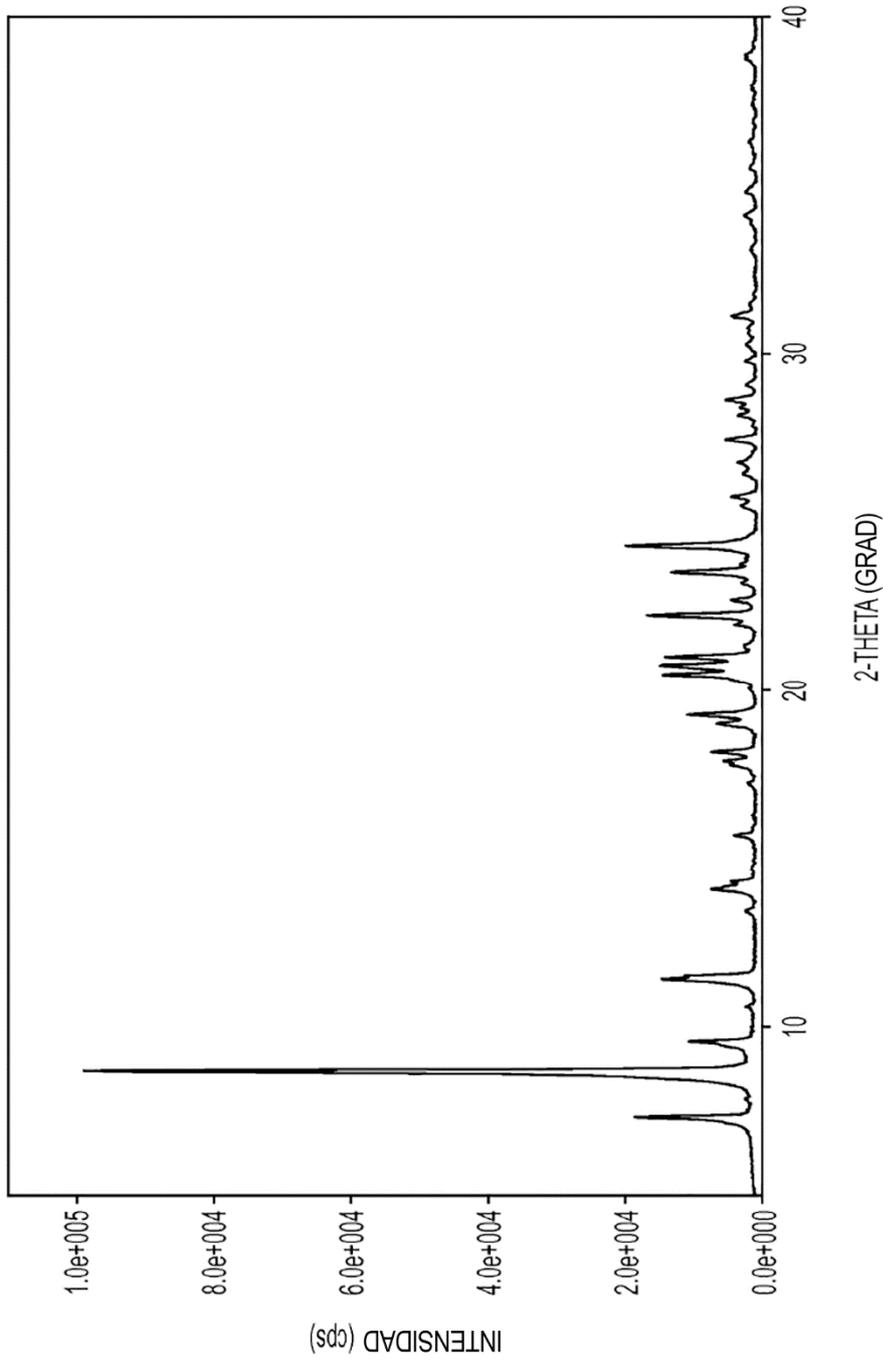


FIG. 74

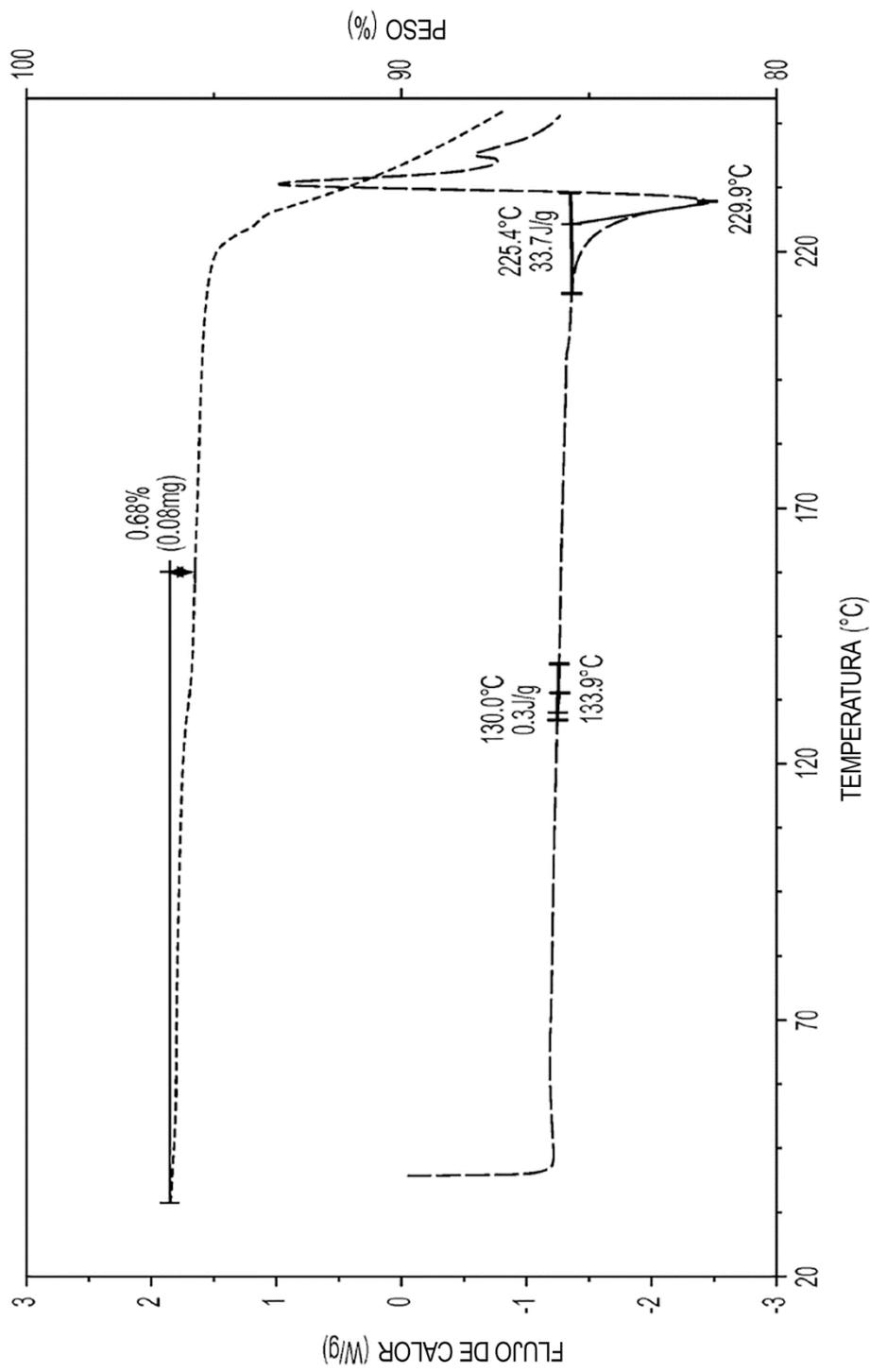


FIG. 75

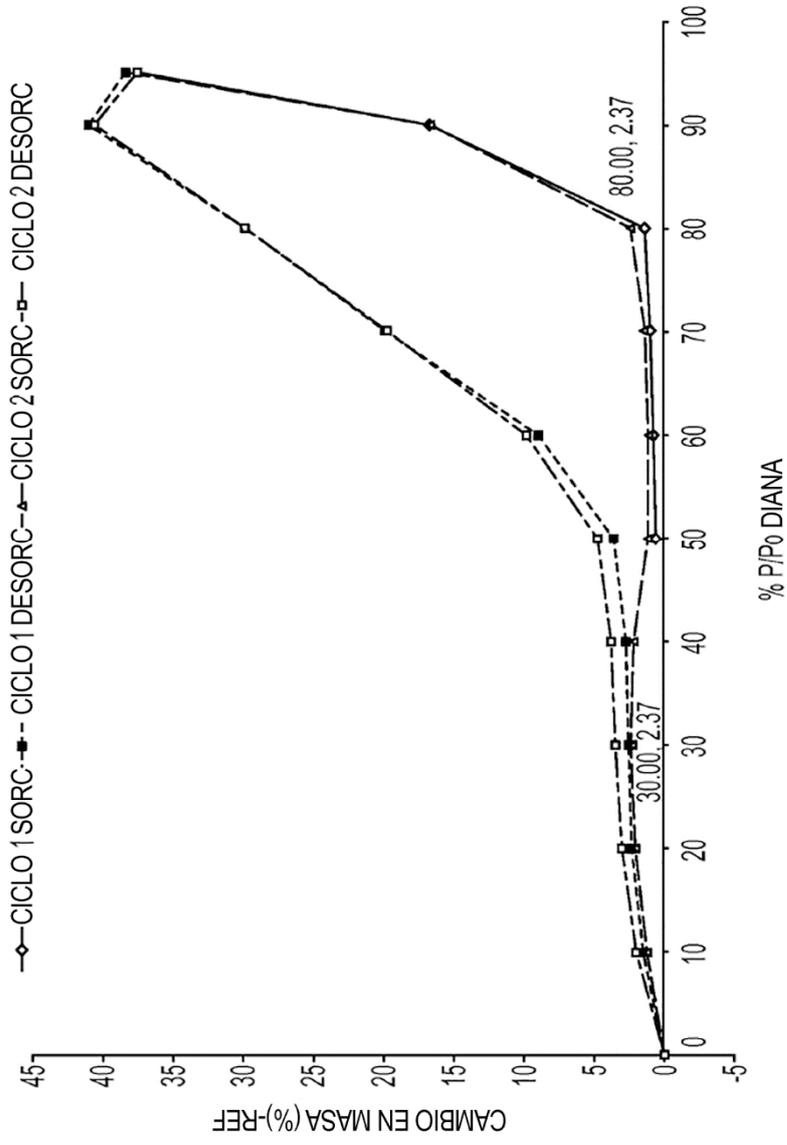


FIG. 76

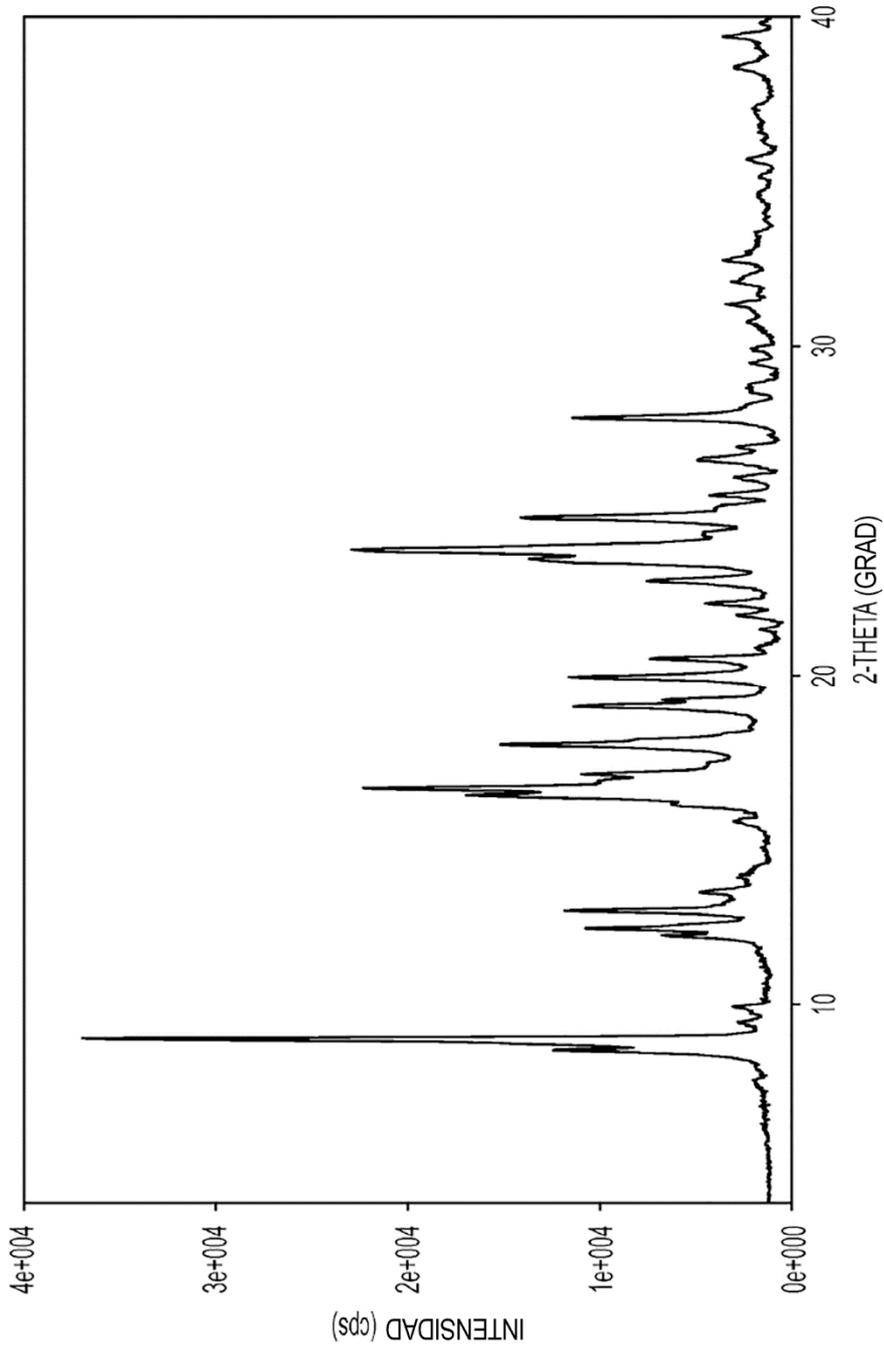


FIG. 77

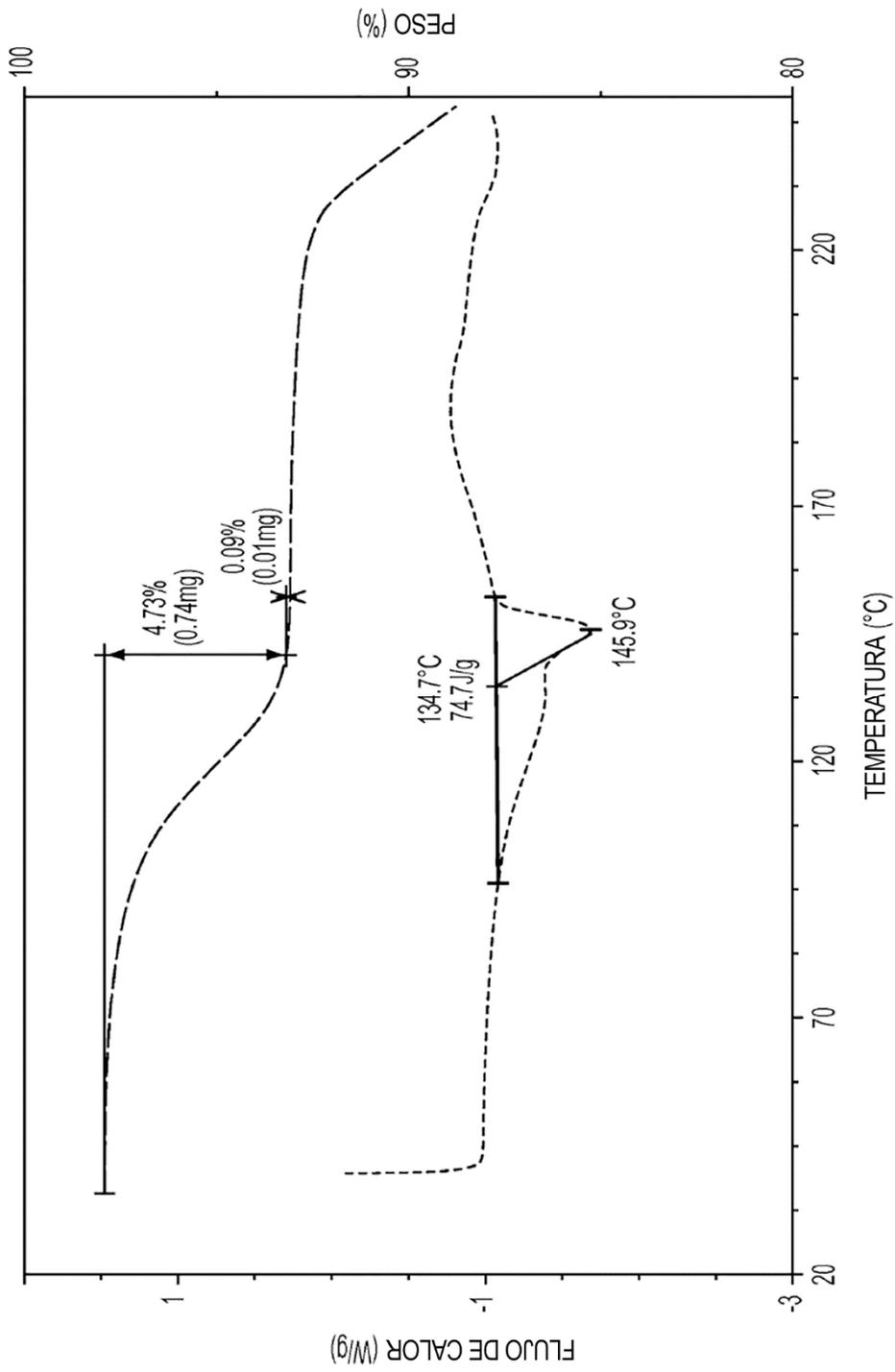


FIG. 78

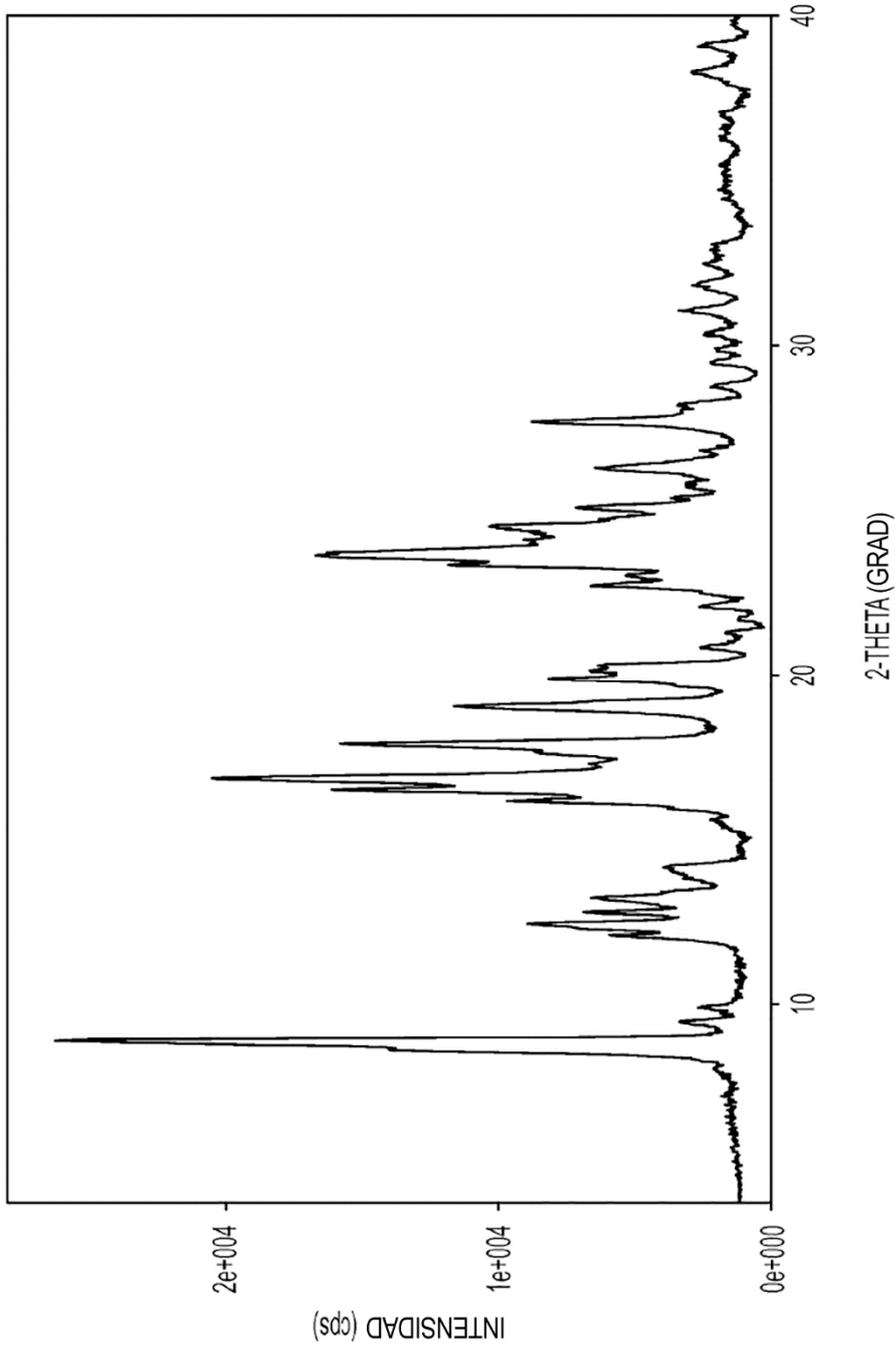


FIG. 79

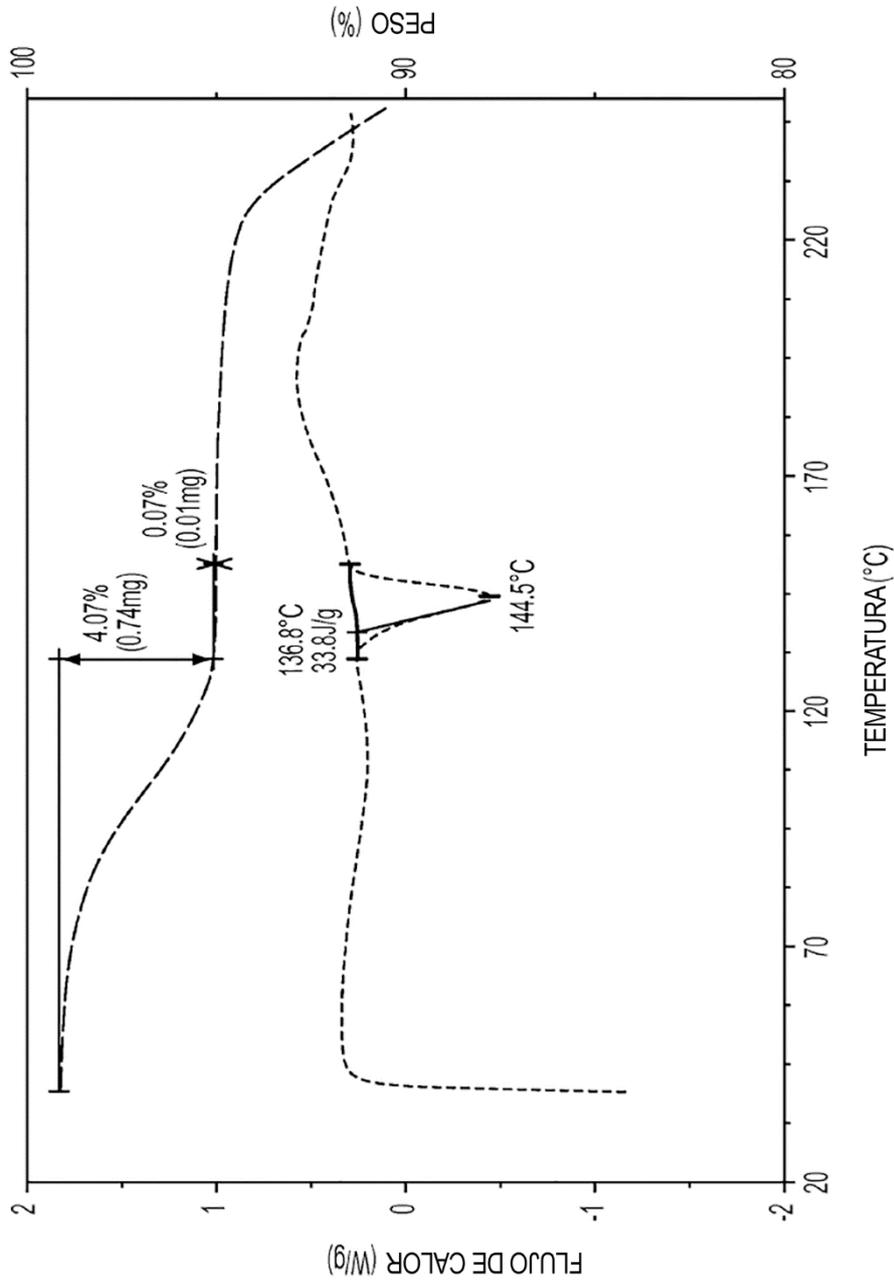


FIG. 80

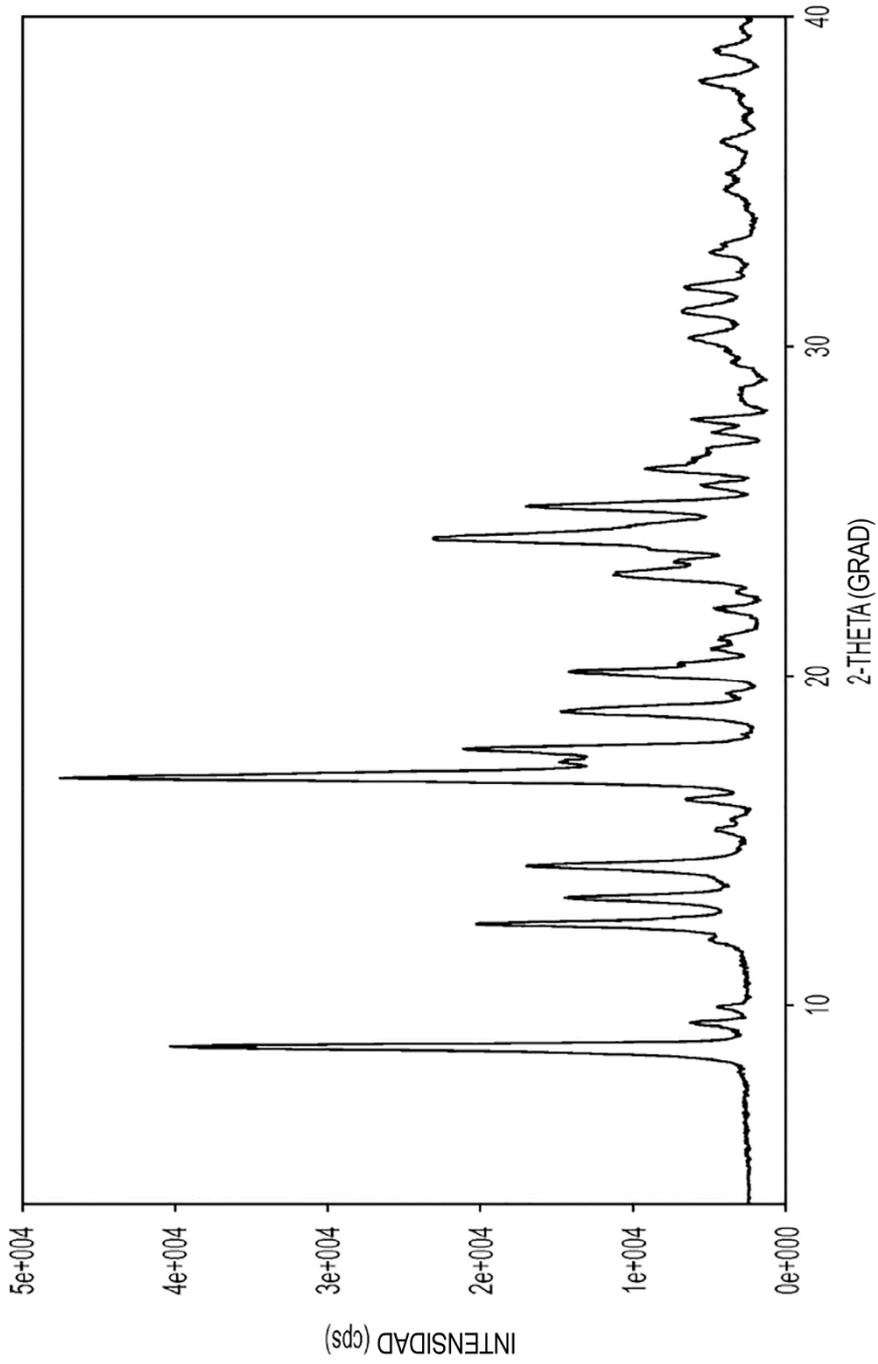


FIG. 81

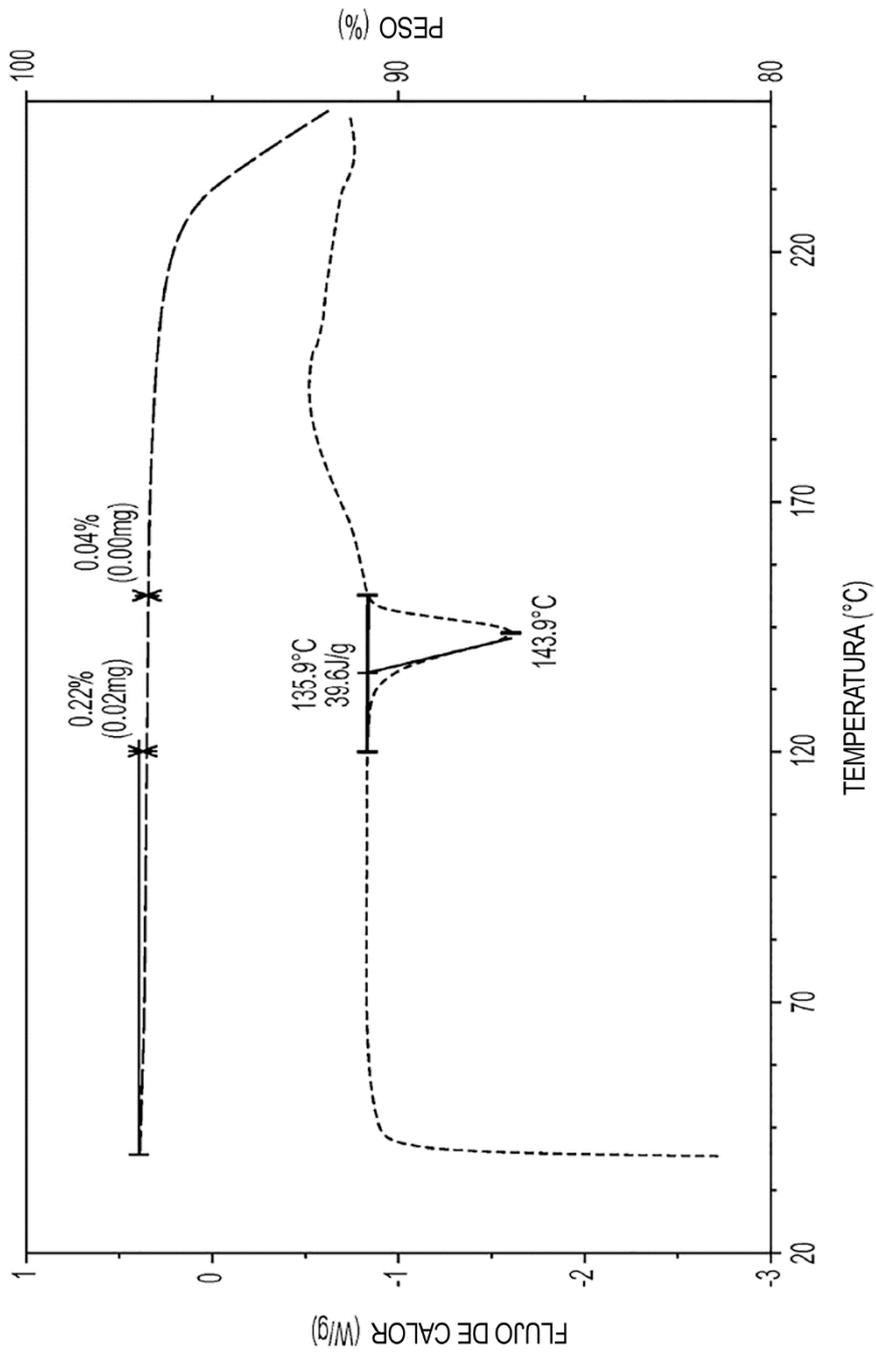


FIG. 82

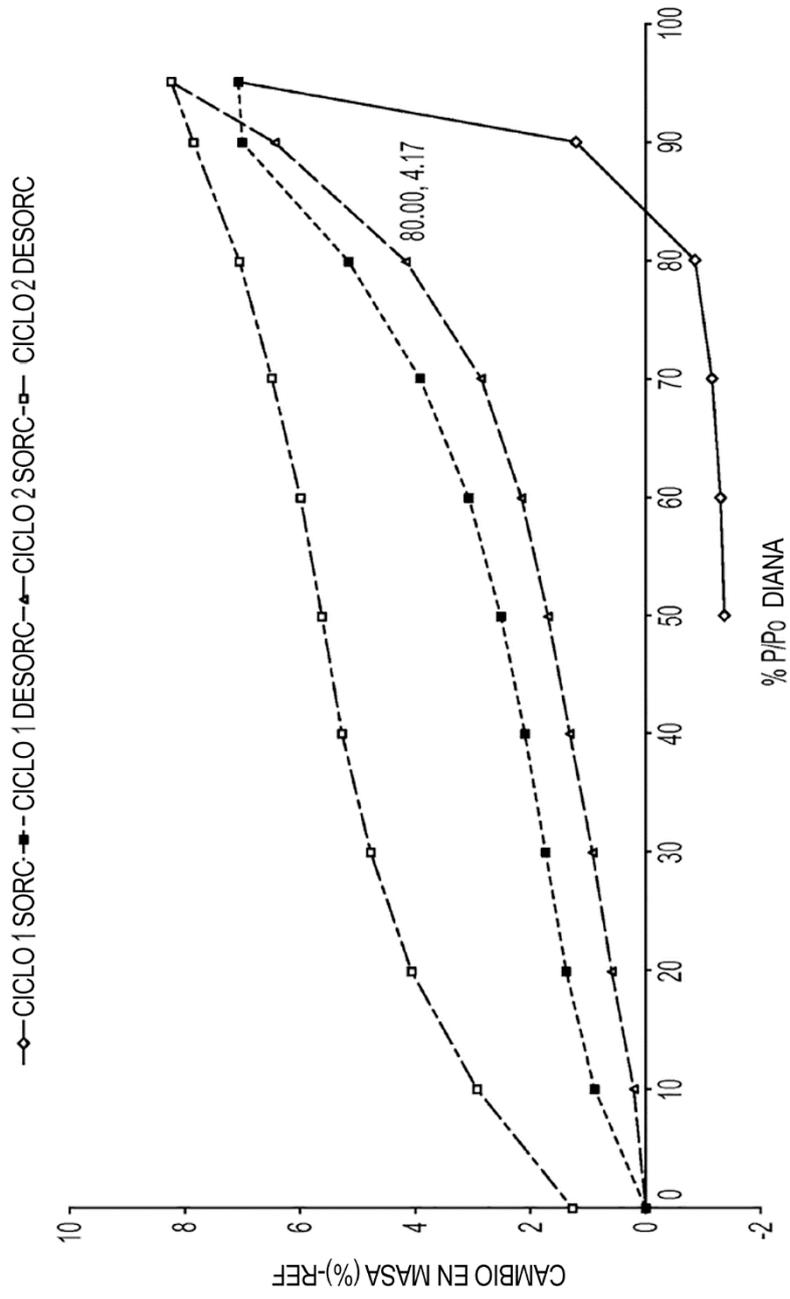


FIG. 83

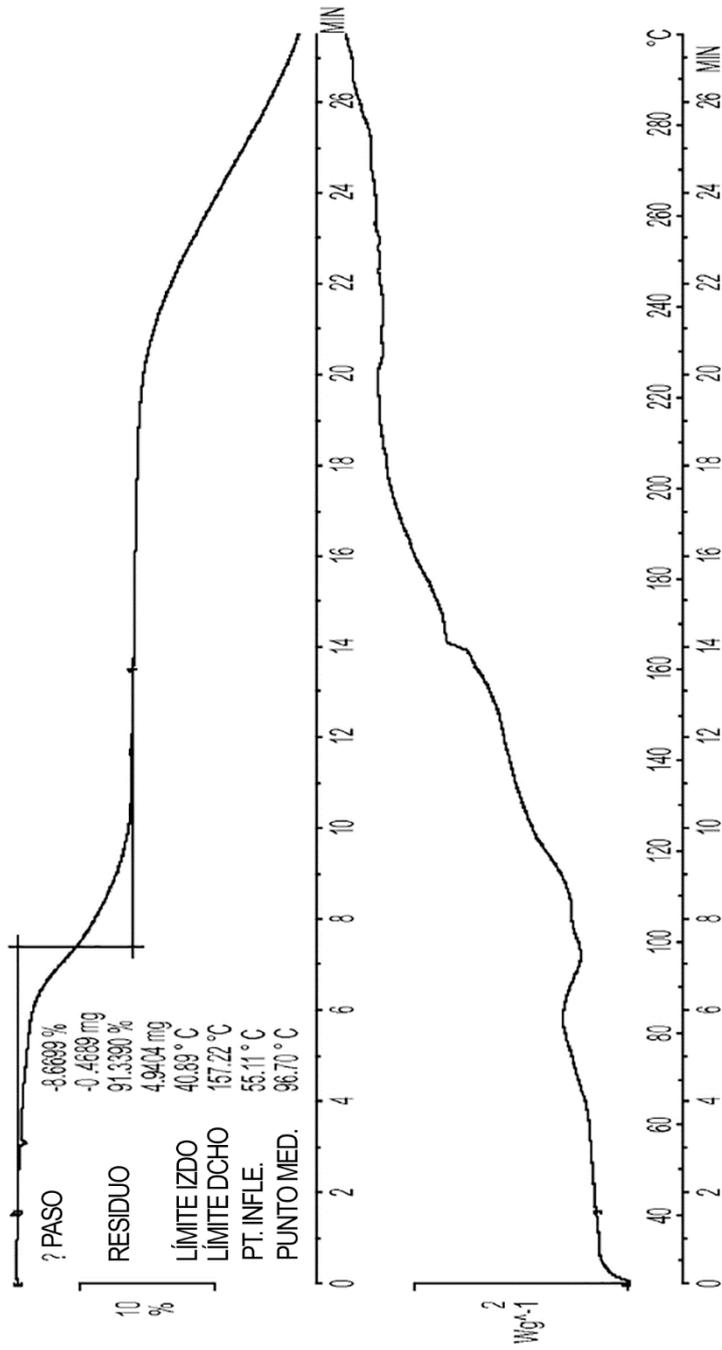


FIG. 84

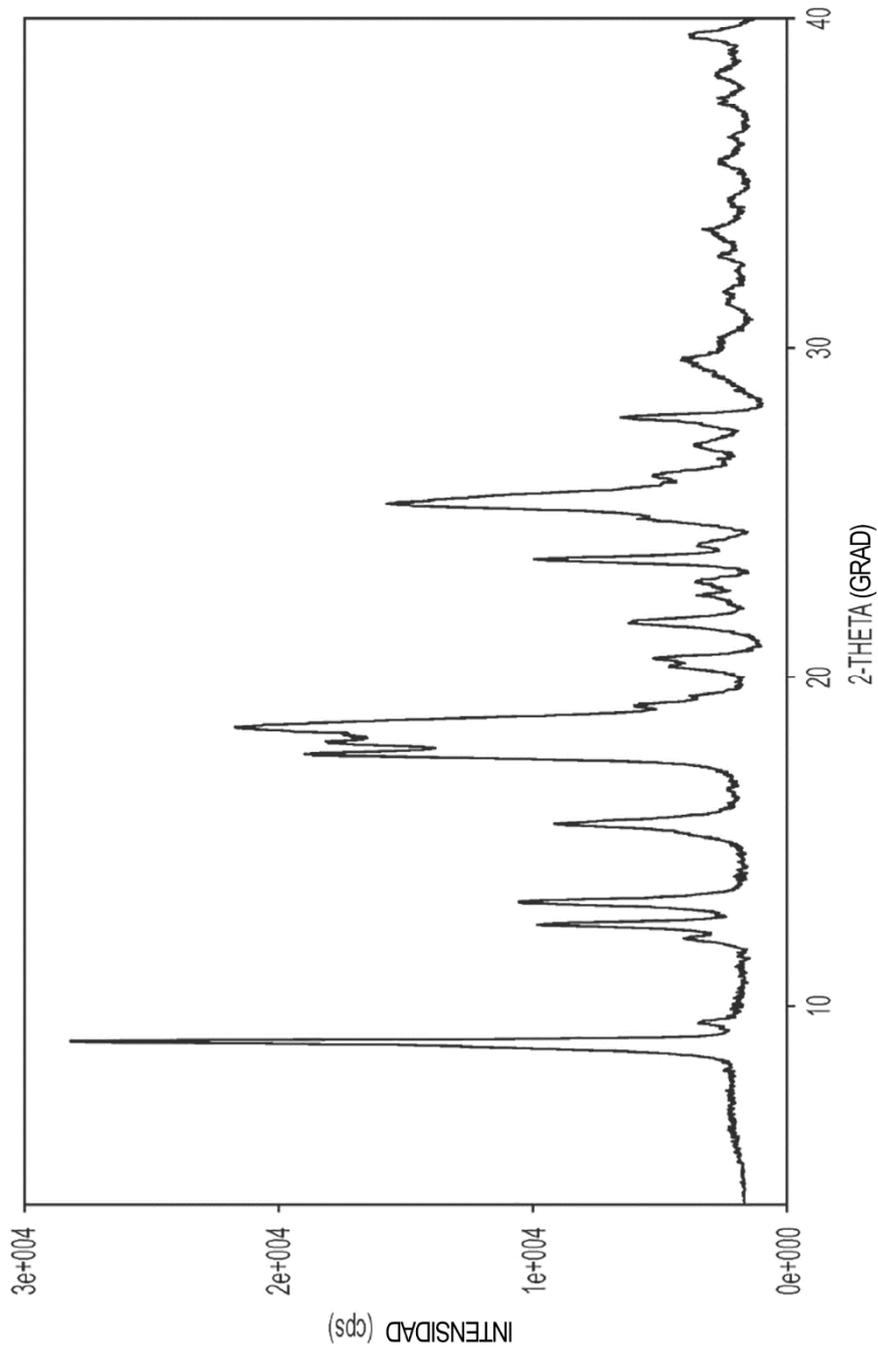


FIG. 85

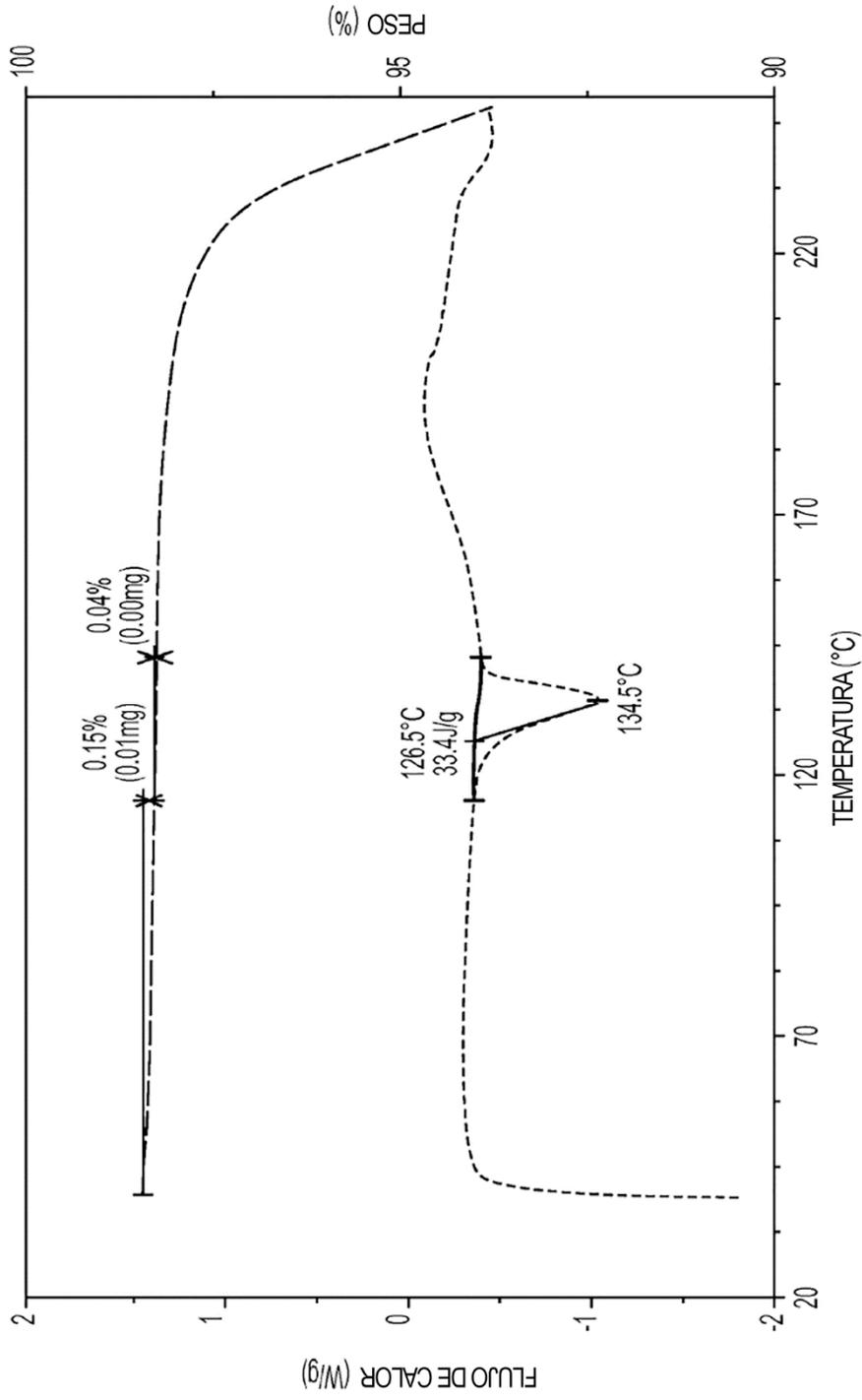
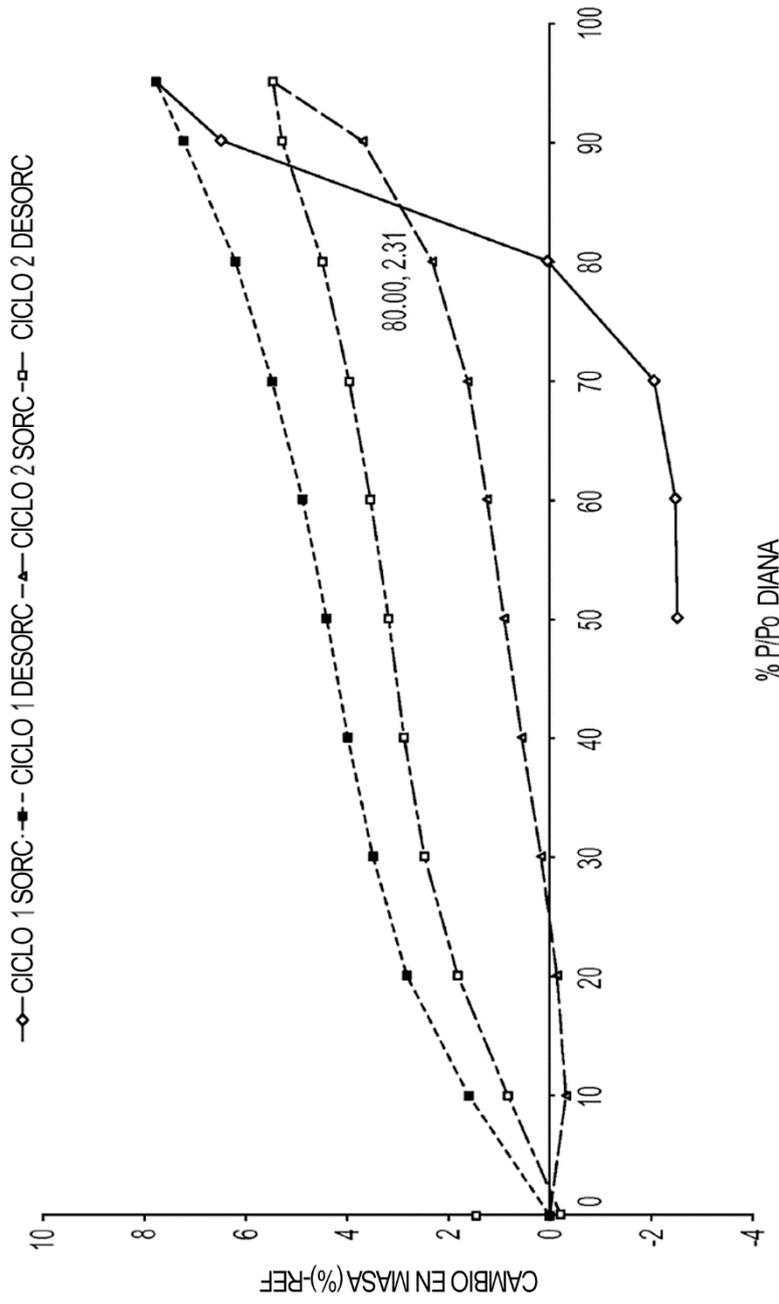


FIG. 86



% PIP0 DIANA

FIG. 87

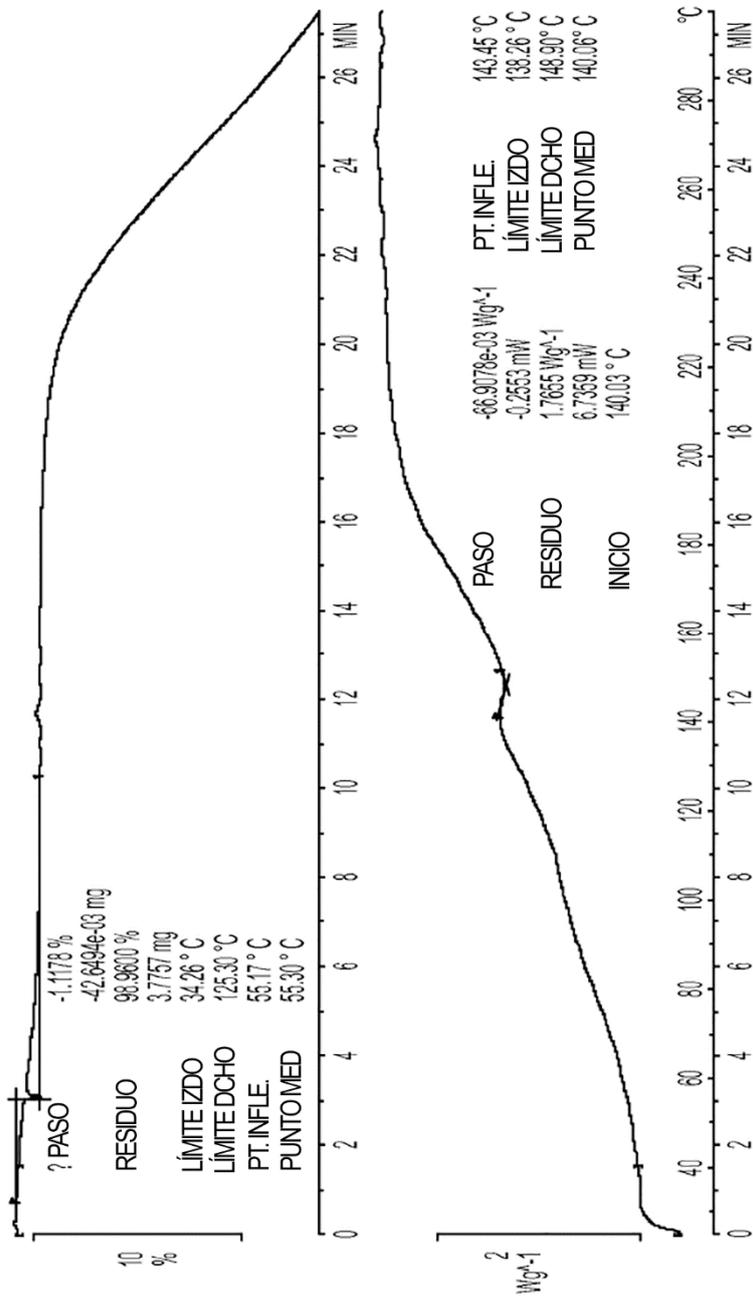


FIG. 88

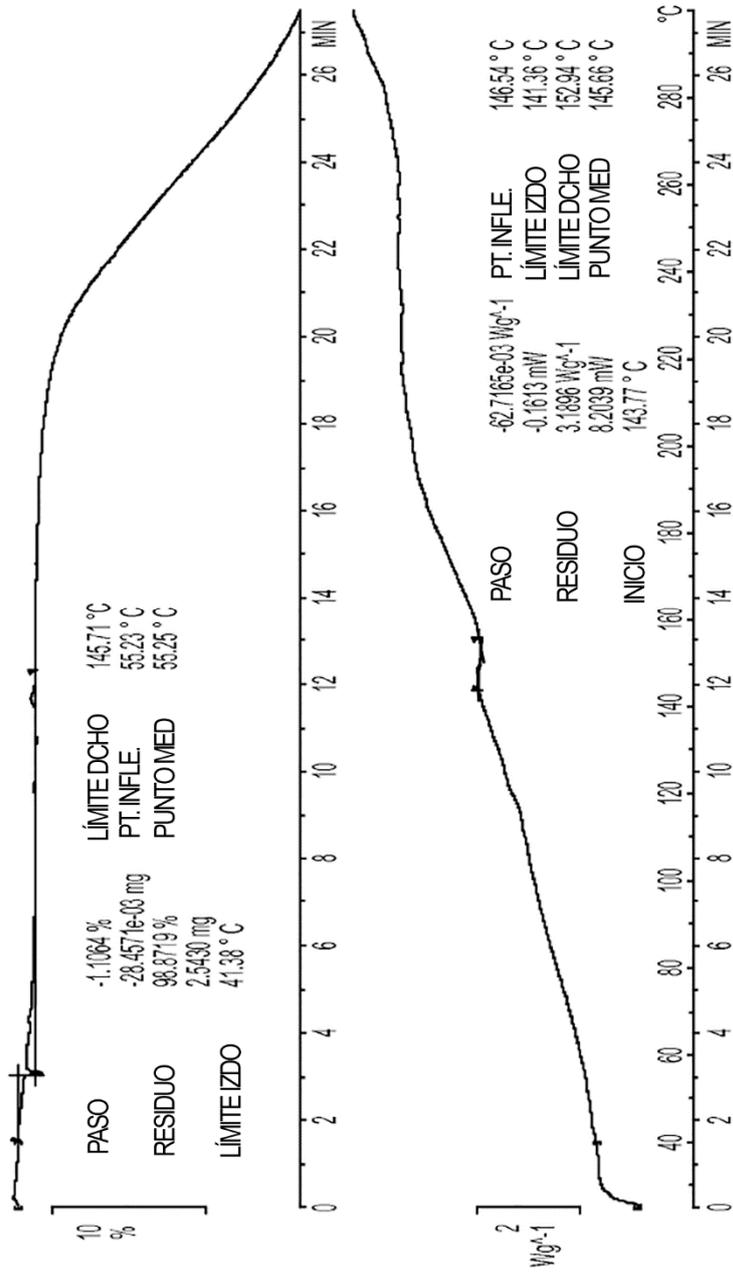


FIG. 89

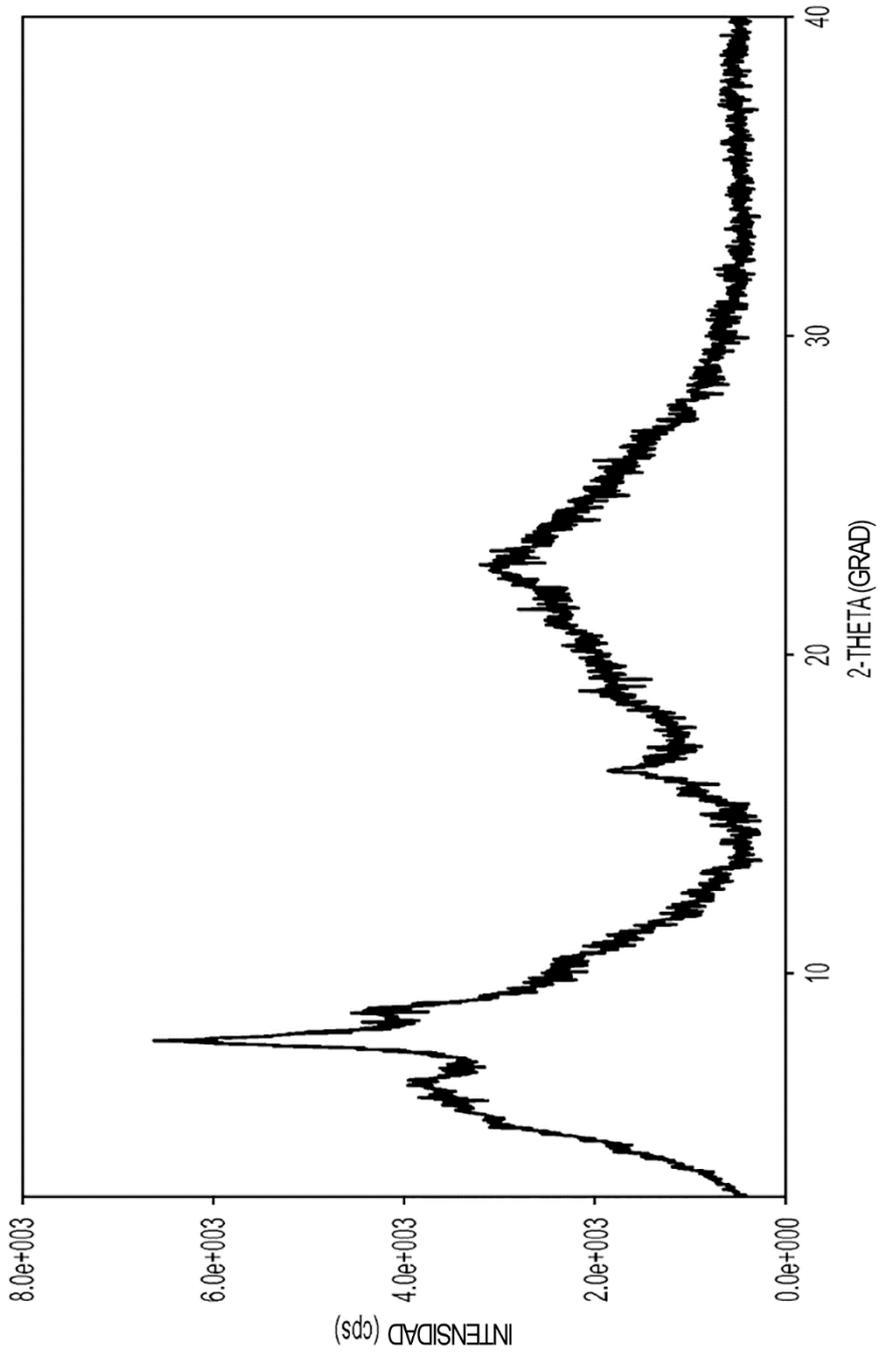


FIG. 90

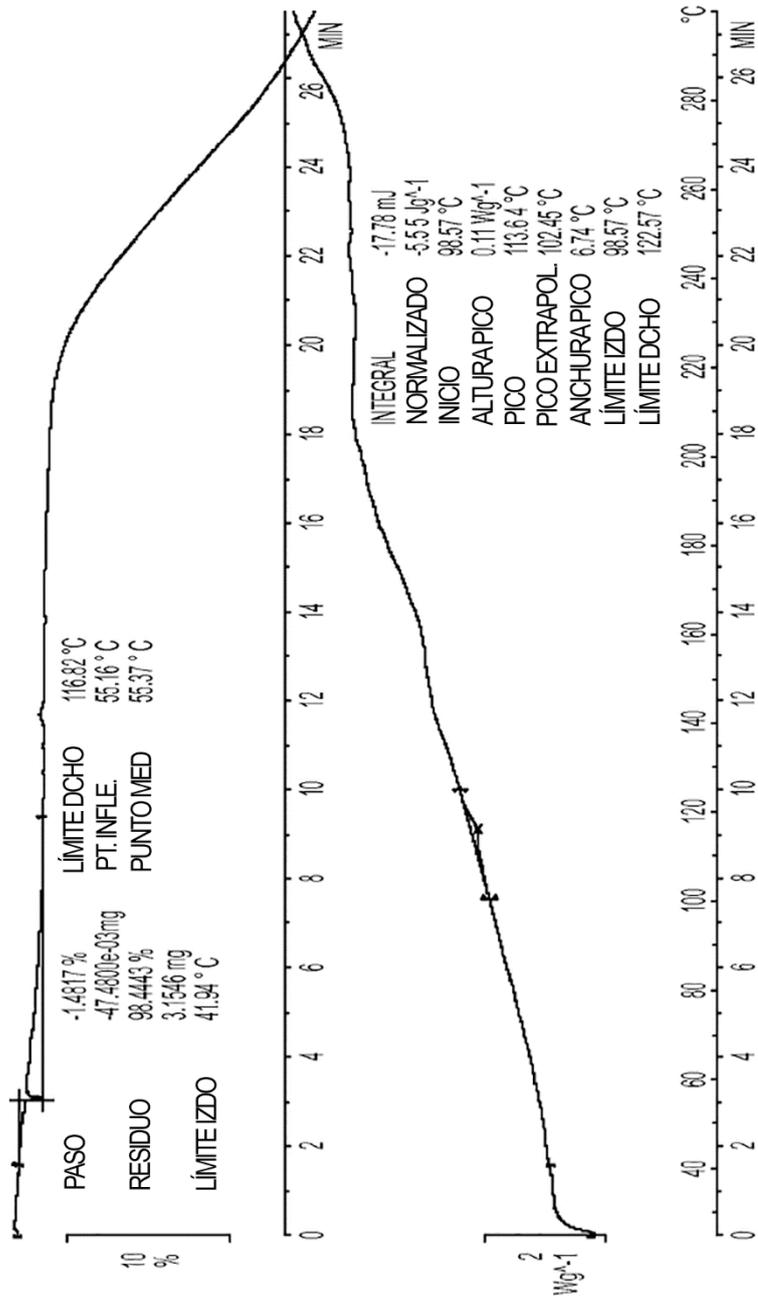


FIG. 91

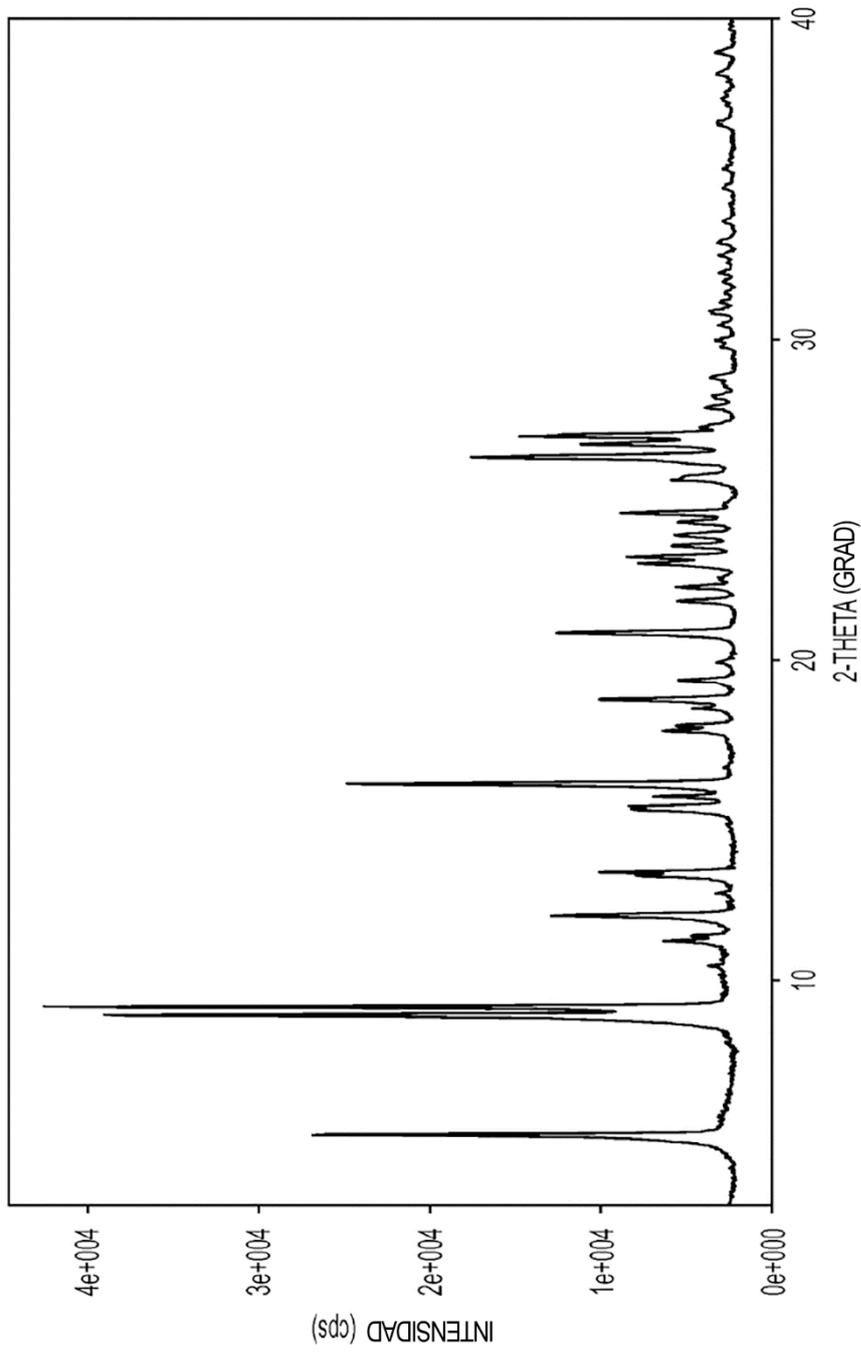


FIG. 92

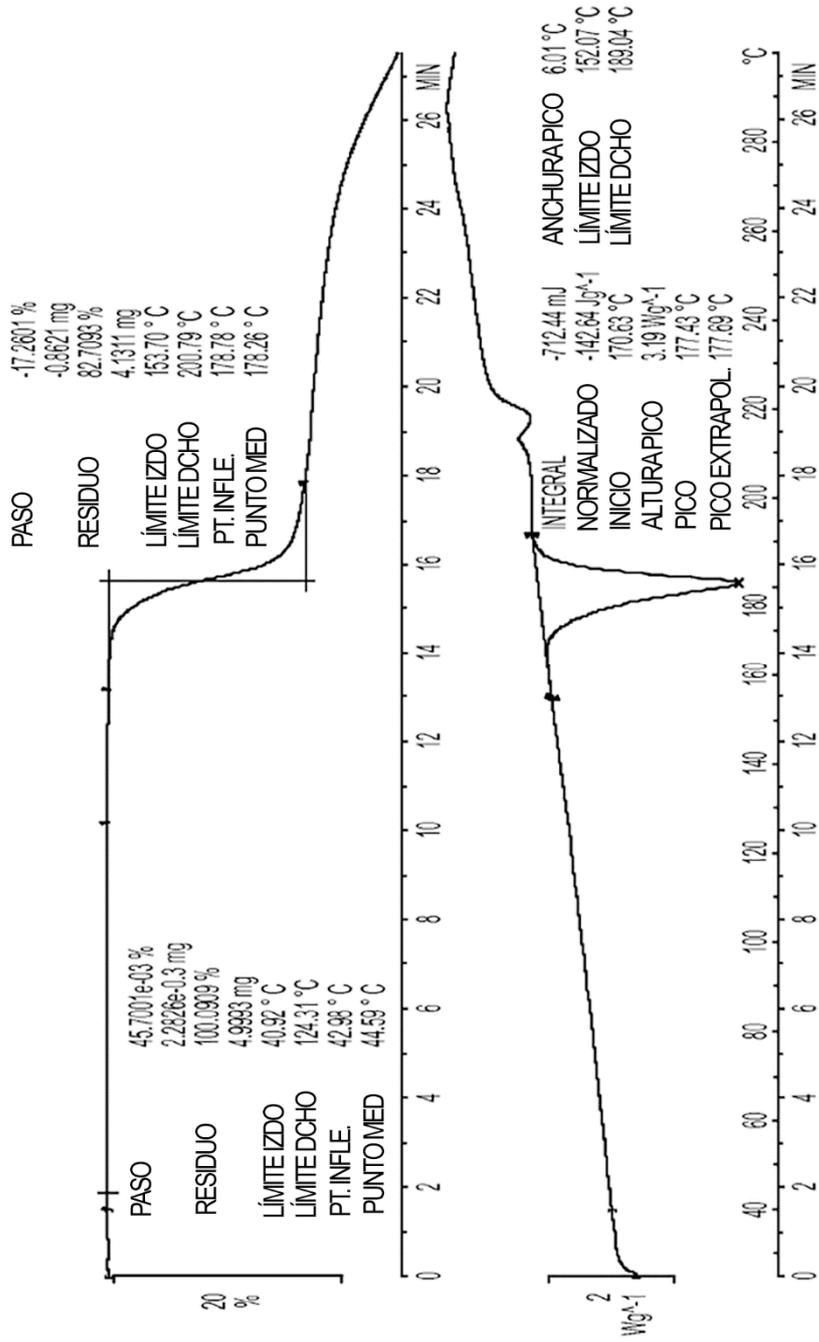


FIG. 93

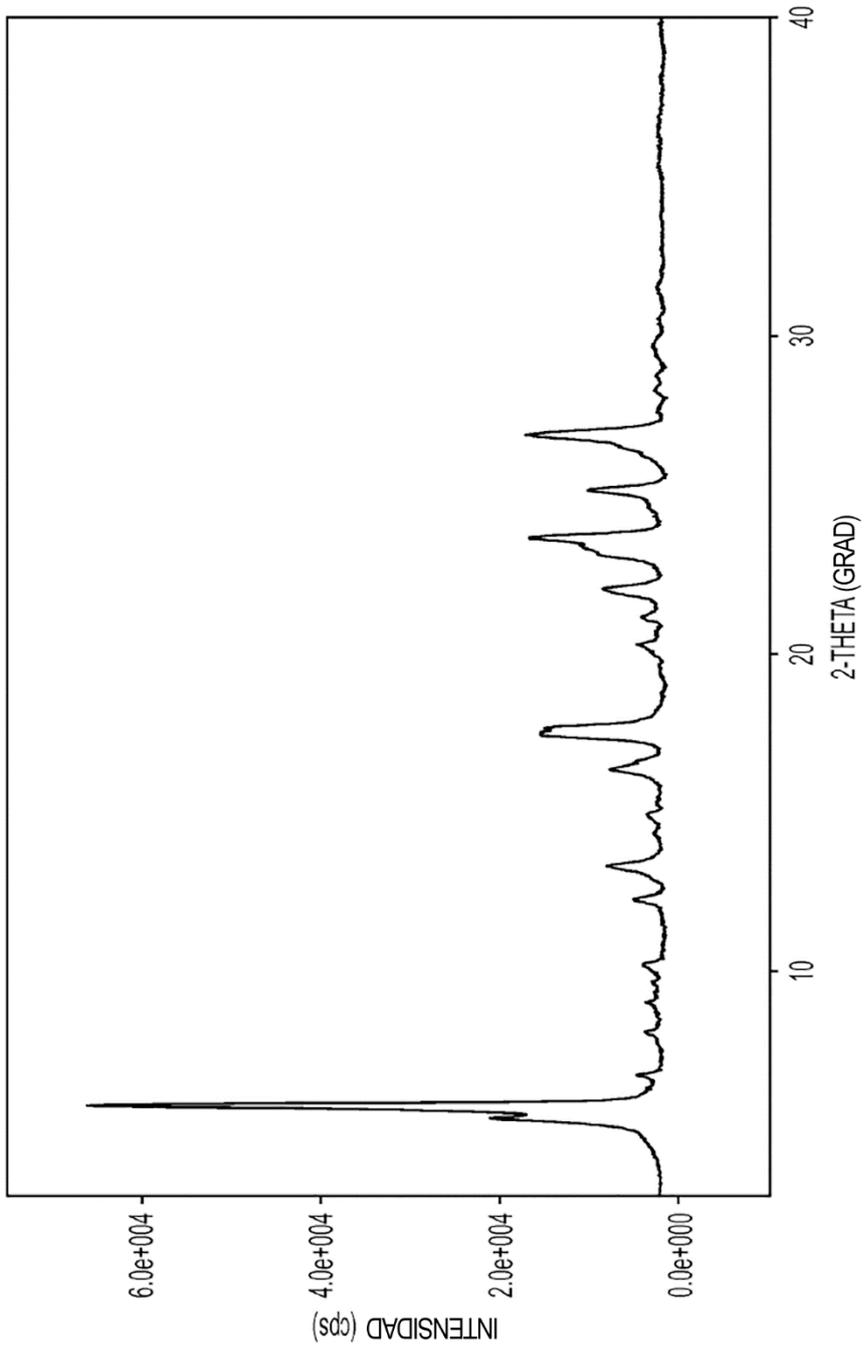


FIG. 94

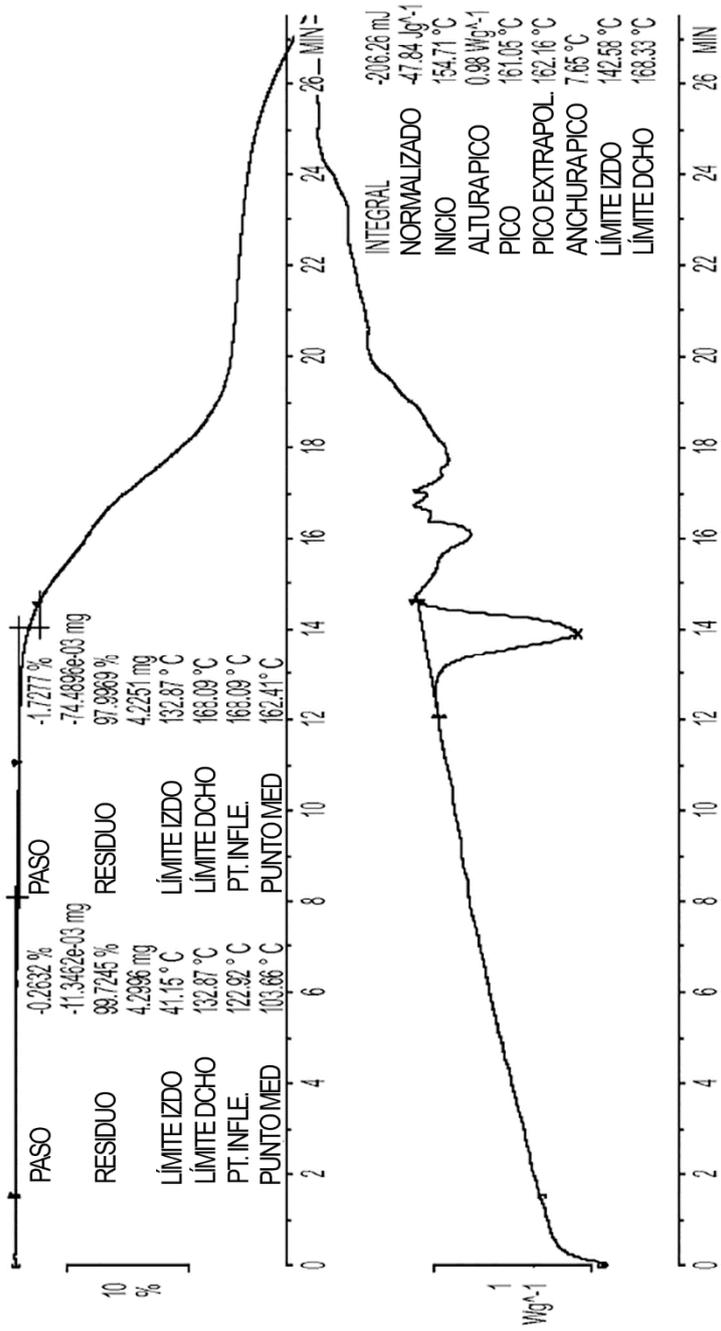


FIG. 95

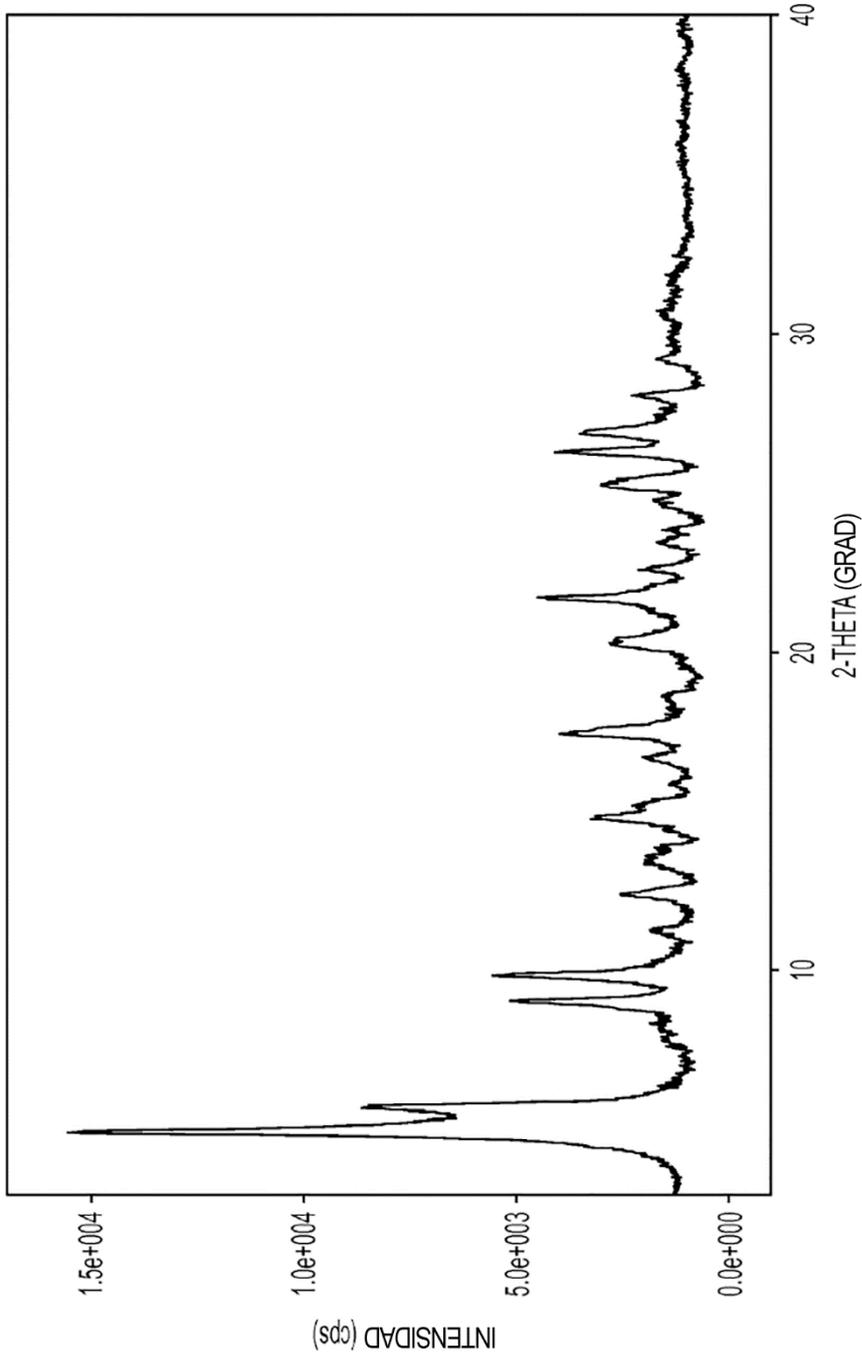


FIG. 96

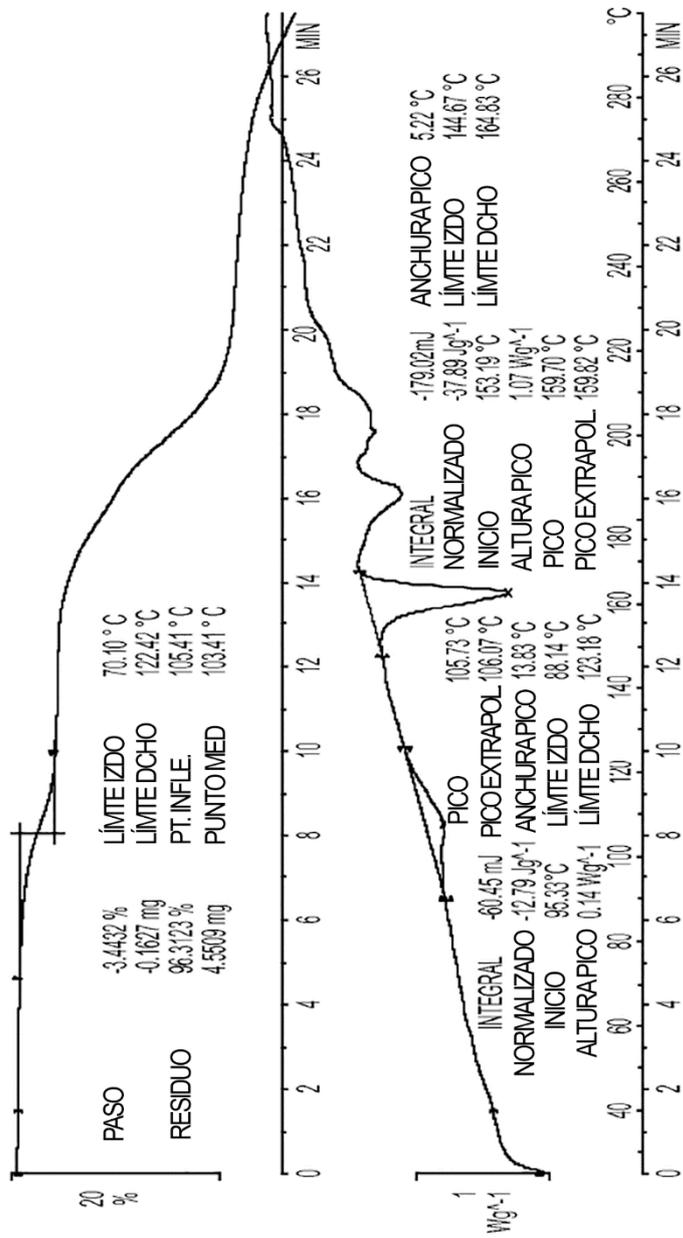


FIG. 97

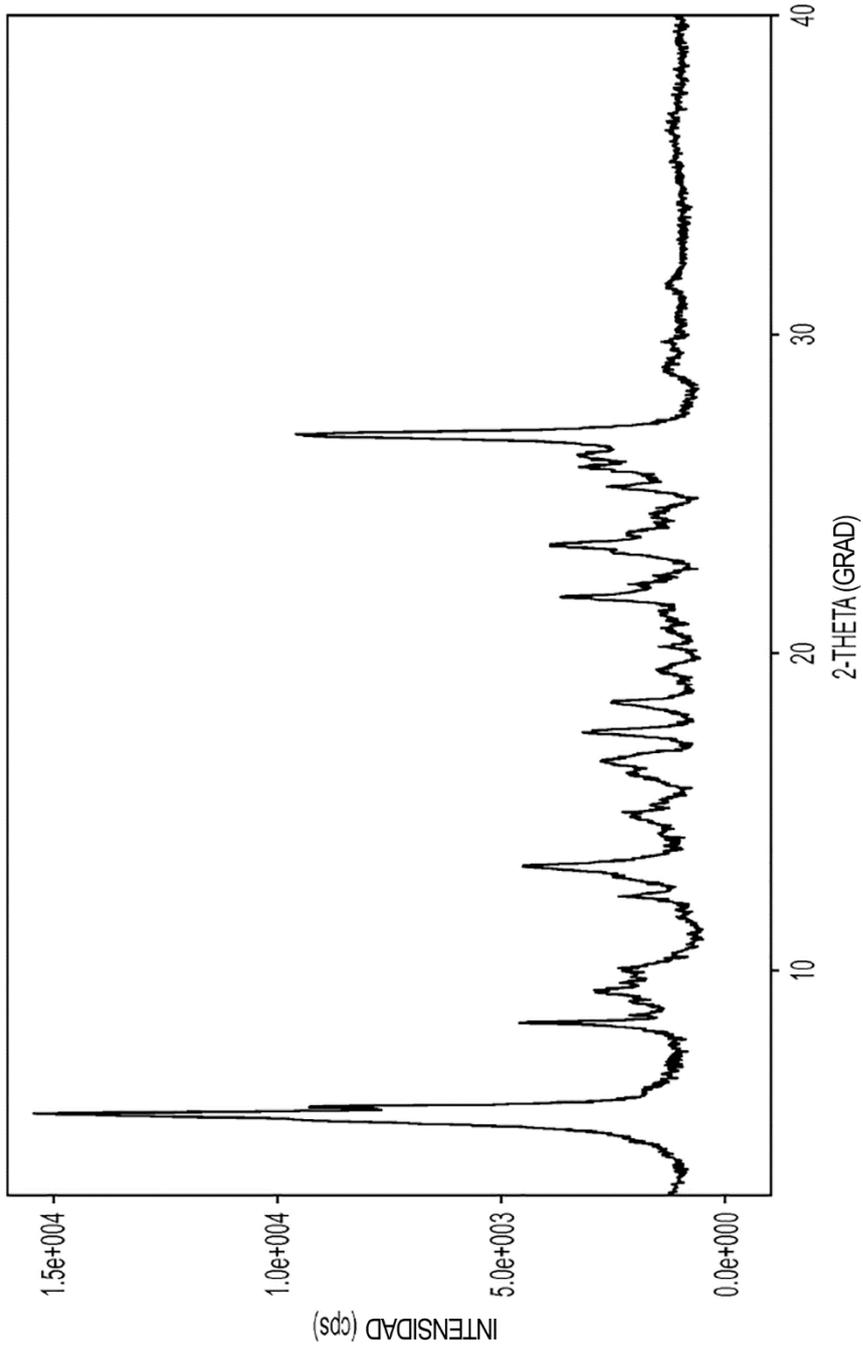


FIG. 98

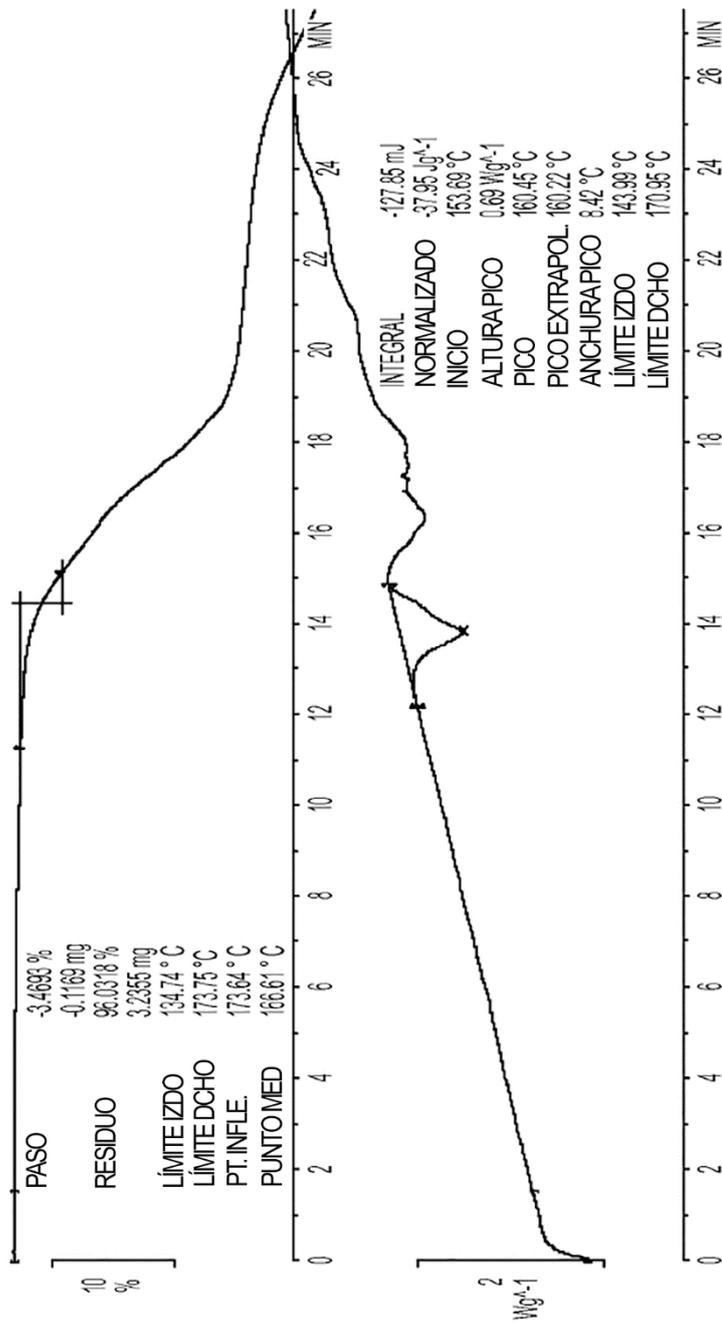


FIG. 99

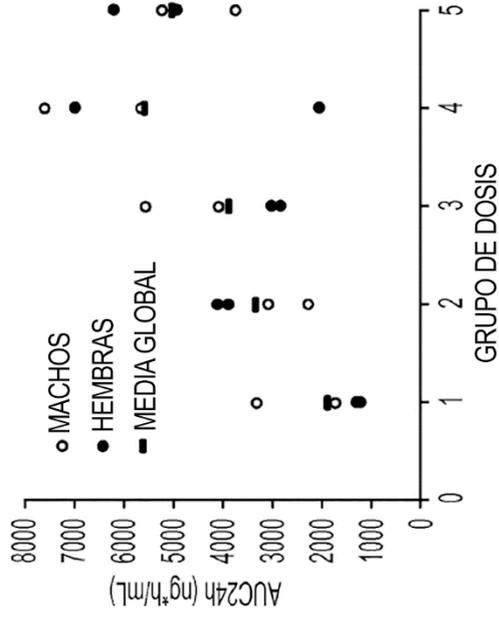


FIG. 100A

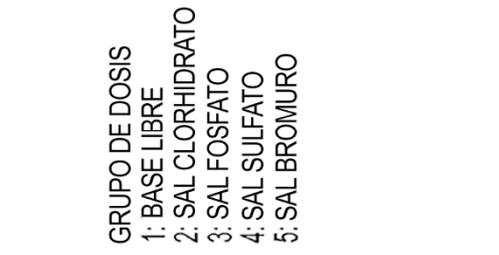


FIG. 100B