

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 768 678**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2014 PCT/US2014/068713**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15085132**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2014 E 14815187 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3077397**

(54) Título: **Compuesto de 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-piridin-3-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida útil como inhibidor de la ATR quinasa, su preparación, diferentes formas sólidas y derivados radiomarcados de las mismas**

(30) Prioridad:

**06.12.2013 US 201361912636 P
05.06.2014 US 201462008220 P
02.10.2014 US 201462058819 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2020

(73) Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
50 Northern Avenue, 15th Floor
Boston, MA 02210, US**

(72) Inventor/es:

**CHARRIER, JEAN-DAMIEN;
DAVIS, CHRISTOPHER, JOHN;
FRAYSSE, DAMIEN;
ETXEABARRIA I JARDI, GORKA;
PEGG, SIMON;
PIERARD, FRANCOISE;
PINDER, JOANNE;
STUDLEY, JOHN;
ZWICKER, CARL;
SANGHVI, TAPAN;
WALDO, MICHAEL;
MEDEK, ALES;
SHAW, DAVID, MATTHEW;
PANESAR, MANINDER;
ZHANG, YUEGANG y
ALEM, NAZIHA**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 768 678 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

Compuesto de 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-piridin-3-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida útil como inhibidor de la ATR quinasa, su preparación, diferentes formas sólidas y derivados radiomarcados de las mismas

5 **Antecedentes de la invención**

La ATR quinasa ("relacionada con ATM y Rad3", por sus siglas en inglés) es una proteína quinasa implicada en las 10 respuestas celulares al daño del ADN. La ATR quinasa actúa con la ATM quinasa ("ataxia telangiectasia mutada") y muchas otras proteínas para regular la respuesta de las células al daño del ADN, denominada comúnmente la 15 respuesta al daño del ADN ("DDR", por sus siglas en inglés). La DDR estimula la reparación del ADN, promueve la supervivencia y detiene la progresión del ciclo celular activando los puntos de control del ciclo celular, lo que proporciona tiempo para la reparación. Sin la DDR, las células son mucho más sensibles al daño del ADN y mueren 20 fácilmente por lesiones del ADN inducidas por procesos celulares endógenos tales como la replicación del ADN o agentes exógenos que dañan el ADN usados comúnmente en el tratamiento contra el cáncer.

Las células sanas pueden contar con una gran variedad de proteínas diferentes para la reparación del ADN que 25 incluyen la ATR quinasa de la DDR. En algunos casos, estas proteínas pueden compensarse entre sí activando procesos de reparación del ADN funcionalmente redundantes. Por el contrario, muchas células cancerosas albergan 30 defectos en algunos de sus procesos de reparación del ADN, tales como la señalización de la ATM, y por tanto, muestran una mayor confianza en sus proteínas de reparación del ADN que permanecen intactas que incluyen ATR.

Además, muchas células cancerosas expresan oncogenes activados o carecen de supresores tumorales clave y esto 25 puede hacer a estas células cancerosas propensas a fases desreguladas de replicación del ADN que a la vez producen daño al ADN. La ATR se ha implicado como un componente crítico de la DDR en respuesta a la replicación perturbada 30 del ADN. Como resultado, estas células cancerosas son más dependientes de la actividad de ATR para la supervivencia de las células sanas. En consecuencia, los inhibidores de ATR pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer. Usados tanto solos como en combinación con agentes que dañan el ADN, ya que suprimen un mecanismo de 35 reparación del ADN que es más importante para la supervivencia celular de muchas células cancerosas que para células normales sanas.

De hecho, se ha demostrado que la interrupción de la función ATR (por ejemplo, por delección de genes) promueve la muerte de células cancerosas tanto en ausencia como en presencia de agentes que dañan el ADN. Esto sugiere que 35 los inhibidores de ATR pueden ser eficaces tanto como agentes únicos como potentes sensibilizadores a la radioterapia o la quimioterapia genotóxica.

Por todas estas razones, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de ATR potentes y selectivos para el 40 tratamiento de cáncer, ya sea como agentes individuales o como tratamientos combinados con radioterapia o quimioterapia genotóxica. Además, sería deseable tener una ruta sintética para los inhibidores de ATR que sea susceptible de síntesis a gran escala y mejore los métodos conocidos actualmente. La solicitud de patente 45 WO2012178124 divulga compuestos pirrolopirazinas como inhibidores de ATR.

El péptido ATR puede expresarse y aislarse usando una diversidad de métodos conocidos en la bibliografía (véase por ejemplo, Ünsal-Kaçmaz et al, *PNAS* 99: 10, pág. 6673-6678, 14 de mayo de 2002; véase también Kumagai et al. *Cell* 124, pág. 943-955, 10 de marzo de 2006; Unsal-Kacmaz et al. *Molecular and Cellular Biology*, Feb 2004, pág. 1292-1300; y Hall-Jackson et al. *Oncogene* 1999, 18, 6707-6713).

Breve descripción de las figuras

- 50 FIGURA 1a: XRPD del Compuesto I-1• solvato de etanol
 FIGURA 2a: TGA del Compuesto I-1 solvato de etanol
 FIGURA 3a: DSC del Compuesto I-1 solvato de etanol
 FIGURA 4a: espectro de RMN ¹³C de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• solvato de etanol
 FIGURA 5a: espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• solvato de etanol
 55 FIGURA 1b: XRPD del Compuesto I-1• hidrato I
 FIGURA 2b: TGA del Compuesto I-1• hidrato I
 FIGURA 3b: DSC del Compuesto I-1• hidrato I
 FIGURA 4b: XRPD del Compuesto I-1• hidrato II
 FIGURA 5b: espectro de RMN ¹³C de estado sólido (giro 11 kHz) del Compuesto I-1• hidrato II
 60 FIGURA 6b: espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido (giro 11 kHz) del Compuesto I-1• hidrato II
 FIGURA 1c: XRPD del Compuesto I-1 forma anhidra A
 FIGURA 2c: TGA del Compuesto I-1 forma anhidra A
 FIGURA 3c: DSC del Compuesto I-1 forma anhidra A
 FIGURA 4c: es una representación conformacional del Compuesto I-1 • forma anhidra A basada en análisis de 65 rayos X de un solo cristal.
 FIGURA 5c: es una representación conformacional que muestra el orden de apilamiento del Compuesto I-1• forma

anhidra A.

FIGURA 6c: espectro de RMN ^{13}C de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• forma anhidra A

FIGURA 7c: espectro de RMN ^{19}F de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• forma anhidra A

FIGURA 1d: XRPD del Compuesto I-1• forma anhidra B

FIGURA 2d: TGA del Compuesto I-1• forma anhidra B

FIGURA 3d: DSC del Compuesto I-1• forma anhidra B

FIGURA 4d: espectro de RMN ^{13}C de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• forma anhidra B

FIGURA 5d: espectro de RMN ^{19}F de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• forma anhidra B

FIGURA 1e: XRPD del Compuesto I-1• forma anhidra C

FIGURA 2e: TGA del Compuesto I-1• forma anhidra C

FIGURA 3e: DSC del Compuesto I-1• forma anhidra C

FIGURA 4e: espectro de RMN ^{13}C de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• forma anhidra C

FIGURA 5e: espectro de RMN ^{19}F de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• forma anhidra C

FIGURA 1f: XRPD del Compuesto I-1• forma amorf

FIGURA 2f: DSC del Compuesto I-1• forma amorf

FIGURA 3f: espectro de RMN ^{13}C de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• amorf

FIGURA 4f: espectro de RMN ^{19}F de estado sólido (giro 12,5 kHz) del Compuesto I-1• amorf

FIGURA 1g: XRPD del Compuesto I-1• solvato de DMSO

FIGURA 2g: TGA del Compuesto I-1• solvato de DMSO

FIGURA 3g: DSC del Compuesto I-1• solvato de DMSO

FIGURA 1h: XRPD del Compuesto I-1• solvato de DMAC

FIGURA 2h: TGA del Compuesto I-1• solvato de DMAC

FIGURA 3h: DSC del Compuesto I-1• solvato de DMAC

FIGURA 1i: XRPD del Compuesto I-1• solvato de acetona

FIGURA 2i: TGA del Compuesto I-1• solvato de acetona

FIGURA 3i: DSC del Compuesto I-1• solvato de acetona

FIGURA 1j: XRPD del Compuesto I-1• solvato de isopropanol

FIGURA 2j: TGA del Compuesto I-1• solvato de isopropanol

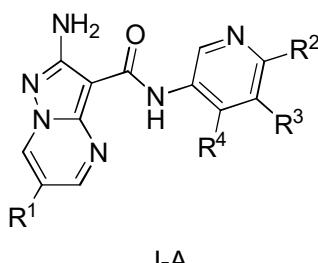
FIGURA 3j: DSC del Compuesto I-1• solvato de isopropanol

30

Sumario de la invención

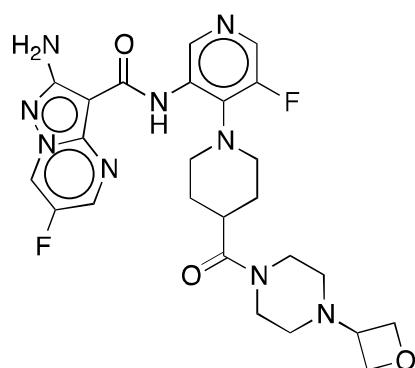
La presente invención se refiere a formas sólidas de inhibidores de ATR, composiciones que incluyen inhibidores de ATR, así como inhibidores de ATR deuteras como se define en las reivindicaciones estableciéndose las 35 realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes. La presente divulgación también se refiere a procesos e intermedios para preparar compuestos útiles como inhibidores de la ATR quinasa, tales como derivados de amino-pirazolopirimidina y moléculas relacionadas. Los derivados de amino-pirazolopirimidina son útiles como inhibidores de ATR y también son útiles para preparar inhibidores de ATR.

40 Un aspecto de la divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A:



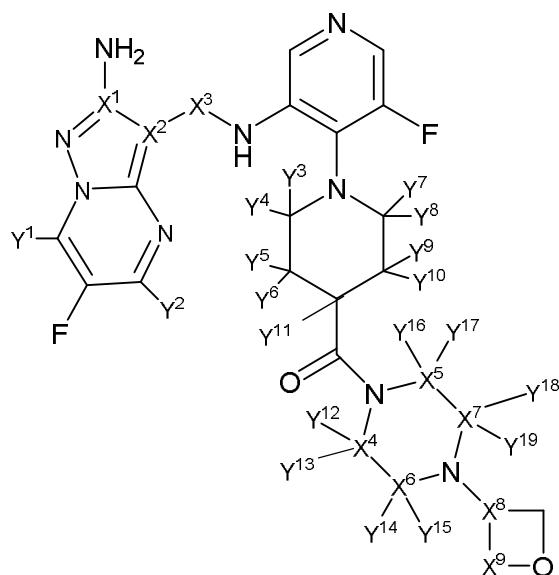
Otro aspecto comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-1:

45



I-1

5 Otro aspecto de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I-B:



I-B

10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o derivados, en la que:

15 cada Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵, Y¹⁶, Y¹⁷, Y¹⁸ e Y¹⁹ es independientemente hidrógeno o deuterio; con la condición de que al menos uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵, Y¹⁶, Y¹⁷, Y¹⁸ e Y¹⁹ sea deuterio

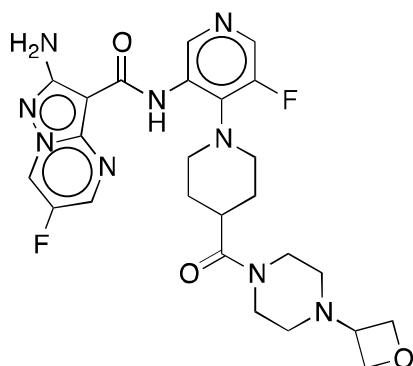
15

cada X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ se selecciona independientemente entre ¹²C o ¹³C; y

20

X³ se selecciona independientemente entre ⁻¹²C(O)- o ⁻¹³C(O)-.

Otro aspecto más de la invención proporciona formas sólidas de un compuesto de fórmula I-1:



I-1

- 5 Algunas realizaciones desveladas en el presente documento se refieren en general a una composición que puede incluir una cantidad eficaz del Compuesto I-1 o una forma polimórfica anhidra A del Compuesto I-1, (en lo sucesivo en el presente documento "Forma A"), o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente.
- 10 Otras realizaciones desveladas en el presente documento se refieren en general a un método para preparar composiciones como las descritas en el presente documento (por ejemplo, una composición que puede incluir una cantidad eficaz del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente). Otras realizaciones más desveladas en el presente documento se refieren en general a un compuesto o composición para su uso en el tratamiento del cáncer usando una composición descrita en el presente documento.
- 15

Algunas realizaciones desveladas en el presente documento se refieren en general al uso de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, una composición que puede incluir una cantidad eficaz del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente) en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

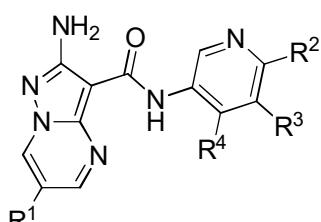
Otros aspectos de la invención se exponen en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

25 Para los fines de esta solicitud, se entenderá que los términos realización, ejemplo y aspecto se usan de un modo intercambiable.

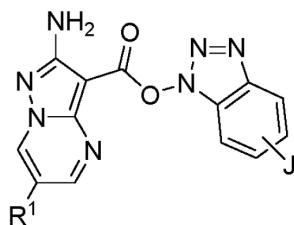
Procesos

30 Otro aspecto de la presente divulgación comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A:



I-A

35 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 6:



6

en condiciones adecuadas para formar un enlace de amida, en la que:

- 5 R¹ se selecciona independientemente entre flúor, cloro o -C(J¹)₂CN;
 J¹ se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁₋₂; o
 dos apariciones de J¹, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico
 opcionalmente sustituido de 3-4 miembros;
- 10 R² se selecciona independientemente entre H; halo; -CN; NH₂; un alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 0-3
 apariciones de flúor; o una cadena alifática C₁₋₃ en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena alifática
 están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;
- 15 R³ se selecciona independientemente entre H; halo; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones de
 halo; cicloalquilo C₃₋₄; -CN; o una cadena alifática C₁₋₃ en la que hasta dos unidades de metileno de la cadena
 alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;
- 20 R⁴ se selecciona independientemente entre Q¹ o una cadena alifática C₁₋₁₀ en la que hasta cuatro unidades de
 metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; cada R⁴ está
 opcionalmente sustituido con 0-5 apariciones de J^Q; o
 R³ y R⁴, tomados junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo aromático o no aromático de 5-
 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; el anillo formado por R³
 y R⁴ está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J^Z;
- 25 Q¹ se selecciona independientemente entre un anillo monocíclico totalmente saturado, parcialmente saturado o
 aromático, de 3-7 miembros, teniendo el anillo de 3-7 miembros 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno,
 nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 7-12
 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 30 J^Z se selecciona independientemente entre alifático C₁₋₆, =O, halo u →O;
 J^Q se selecciona independientemente entre -CN; halo; =O; Q²; o una cadena alifática C₁₋₈ en la que hasta tres
 unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; cada aparición de J^Q está opcionalmente sustituida con 0-3 apariciones de J^R; o
 dos apariciones de J^Q en el mismo átomo, tomadas junto con el átomo a las que están unidas, forman un anillo de
 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que el anillo
 formado por dos apariciones de J^Q está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J^X; o
 dos apariciones de J^Q, junto con Q¹, forman un sistema de anillos puenteado, saturado o parcialmente insaturado,
 de 6-10 miembros;
- 35 Q² se selecciona independientemente entre un anillo monocíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado o
 aromático, de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; o un
 anillo bicíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 7-12 miembros que tiene 0-5
 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 40 J^R se selecciona independientemente entre -CN; halo; =O; →O; Q³; o una cadena alifática C₁₋₆ en la que hasta
 tres unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;
 ; cada J^R está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J^T; o
 dos apariciones de J^R en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros
 que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; en el que el anillo formado por dos
 apariciones de J^R está opcionalmente sustituido con 0-3 apariciones de J^X; o
 dos apariciones de J^R, junto con Q², forman un sistema de anillos puenteado, saturado o parcialmente insaturado,
 de 6-10 miembros;
- 45 Q³ es un anillo monocíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene
 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; o un anillo bicíclico totalmente saturado,
 parcialmente insaturado o aromático, de 7-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados entre oxígeno,
 nitrógeno o azufre;
- 50 J^X se selecciona independientemente entre -CN; =O; halo; o una cadena alifática C₁₋₄ en la que hasta dos unidades
 de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n;
- 55 J^T se selecciona independientemente entre halo, -CN; →O; =O; -OH; una cadena alifática C₁₋₆ en la que hasta dos
 unidades de metileno de la cadena alifática están opcionalmente reemplazadas por -O-, -NR-, -C(O)- o -S(O)_n; o
 un anillo no aromático de 3-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o
 azufre; cada aparición de J^T está opcionalmente sustituida con 0-3 apariciones de J^M; o
 dos apariciones de J^T en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidas, forman un anillo de 3-6 miembros

que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; o dos apariciones de J^T , junto con Q^3 , forman un sistema de anillos puenteado, saturado o parcialmente insaturado, de 6-10 miembros;

- 5 J^M se selecciona independientemente entre halo o alifático C_{1-6} ;
 J es H o Cl;
 n es 0, 1 o 2; y
 R se selecciona independientemente entre H o alifático C_{1-4} .

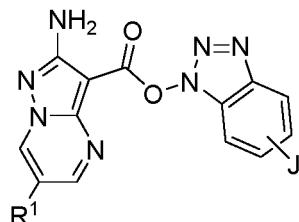
10 Para los fines de esta solicitud, se entenderá que cuando dos apariciones de J^Q , junto con Q^1 , forman un sistema de anillo puenteado, las dos apariciones de J^Q están unidas a átomos separados de Q^1 . Además, cuando dos apariciones de J^R , junto con Q^2 , forman un sistema de anillo puenteado, las dos apariciones de J^R están unidas a átomos separados de Q^2 . Además, cuando dos apariciones de J^T , junto con Q^3 , forman un sistema de anillo puenteado, las dos apariciones de J^T están unidas a átomos separados de Q^3 .

15 Los expertos en la materia entenderán que la flecha en $\rightarrow O$ representa un enlace dativo.

Condiciones de reacción

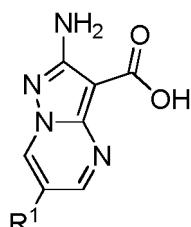
20 En algunos ejemplos, las condiciones adecuadas para formar el enlace de amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con una piridina 3-amino sustituida en un disolvente aprótico con calentamiento. En otros ejemplos, el disolvente aprótico se selecciona entre NMP, piridina opcionalmente sustituida o DMF. En otra realización, el disolvente aprótico es piridina opcionalmente sustituida. En otras realizaciones más, la temperatura de reacción es al menos 80 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es al menos 100 °C.

25 En otra realización, el proceso, descrito anteriormente, comprende además preparar un compuesto de fórmula 6:



6

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 5:



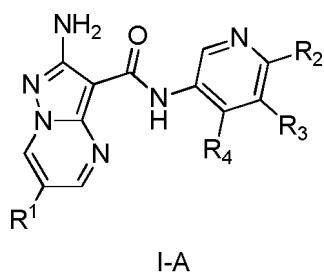
5

en condiciones adecuadas para formar un éster activado, en el que R^1 y J son como se definen en el presente documento.

35 En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para formar el éster activado comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 5 con un agente de acoplamiento de amida en presencia de una base orgánica. En otras realizaciones, la base orgánica es una amina alifática. En otras realizaciones más, la base orgánica se selecciona independientemente entre trietilamina o DIPEA. En una o más realizaciones, el agente de acoplamiento de amida se selecciona independientemente entre TBTU, TCTU, HATU, T3P o COMU. En otra realización más, el agente de acoplamiento de amida se selecciona independientemente entre TBTU o TCTU. En otra realización, el agente de acoplamiento de amida es TCTU.

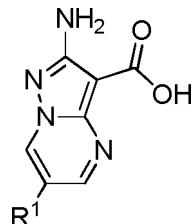
Otro aspecto de la divulgación comprenden un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A:

45



I-A

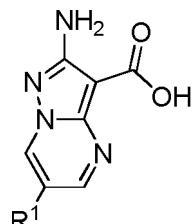
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5:



5

en condiciones adecuadas para formar un enlace de amida, en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

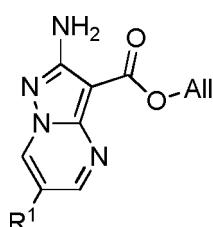
10 Otro aspecto más de la presente divulgación comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 5:



5

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 4:

15



4

en condiciones hidrolíticas adecuadas, en la que R¹ es como se define en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, las condiciones hidrolíticas adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un silano en presencia de un catalizador de metal. En otras realizaciones, el silano es un fenilsilano. En otra realización, el catalizador de metal es un catalizador de paladio. En otra realización más, el catalizador de paladio es Pd(PPh₃)₄. En otra realización, las condiciones hidrolíticas adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con 4-metilbencenosulfonato en presencia de un catalizador metálico.

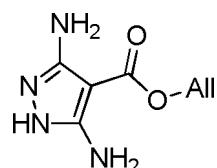
25 En otras realizaciones más, las condiciones hidrolíticas adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 con un álcali acuoso. En algunas realizaciones, el álcali acuoso se selecciona entre LiOH, NaOH o KOH.

30 Otro aspecto de la presente divulgación comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 4:



4

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 3:

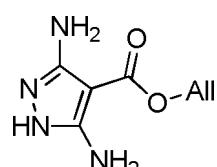


3

en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina

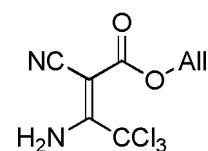
- 10 En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con una especie 1,3-dielectrófila en presencia de un disolvente. En otra realización, la especie 1,3-dielectrófila se selecciona entre 1,3-dialdehido o 3-(dialquilamino)-prop-2-enal. En otras realizaciones más, el disolvente se selecciona entre DMF o DMSO. En otras realizaciones, la especie 1,3-dielectrófila se genera *in situ* a partir de una especie 1,3-dielectrófila protegida. En otra realización, la especie 1,3-dielectrófila se genera a partir de un cetal en presencia de un ácido sulfónico. En otra realización más, el ácido sulfónico es PTSA.

Otro aspecto de la presente divulgación comprende un proceso para preparar el compuesto de fórmula 3:



3

- ## 20 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2:

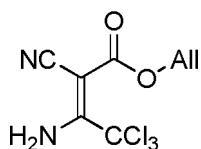


2

en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol.

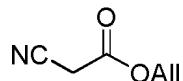
- 25 En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con una hidrazina o hidrato de hidrazina en presencia de un disolvente aprótico en condiciones básicas. En otra realización, el disolvente aprótico es DMF. En otra realización más, las
30 condiciones básicas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 en presencia de acetato potásico o acetato sódico.

Otro aspecto más de la presente divulgación comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 2:



2

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1:

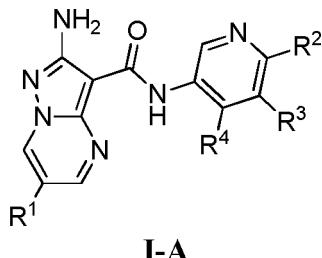


1

5

en condiciones de condensación aniónicas adecuadas.

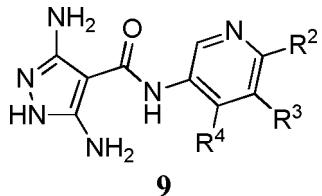
- 10 En algunas realizaciones, las condiciones de condensación aniónicas adecuadas comprenden 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con una base, en presencia de un disolvente, para generar el anión del compuesto de fórmula 1; y 2) hacer reaccionar el anión del compuesto de fórmula 1 con tricloroacetonitrilo. En otras realizaciones más, la base es acetato potásico. En otra realización más, el disolvente es un alcohol. En otras realizaciones, el disolvente es isopropilalcohol.
- 15 Una realización de la presente divulgación comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula I-A:



I-A

20

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 9:



9

25

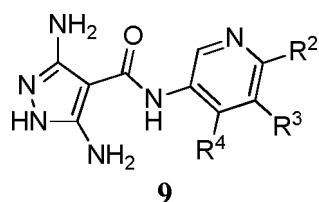
en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina, en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

30

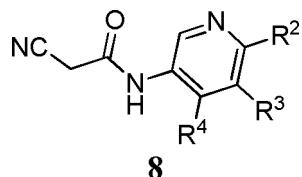
En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirimidina comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 con una especie 1,3-dielectrófila en presencia de un disolvente. En otra realización, la especie 1,3-dielectrófila se selecciona entre 1,3-dialdehído o 3-(dialquilamino)-prop-2-enal. En otras realizaciones más, el disolvente se selecciona entre DMF o DMSO en agua. En otras realizaciones, la especie 1,3-dielectrófila se genera *in situ* a partir de una especie 1,3-dielectrófila protegida. En otra realización, la especie 1,3-dielectrófila se genera a partir de un cetal en presencia de un ácido sulfónico. En otra realización más, el ácido sulfónico es PTSA.

35

Otra realización de la presente divulgación comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 9:



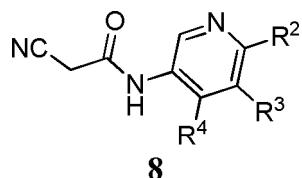
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 8:



5

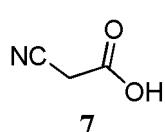
en condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol.

- 10 En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas para formar un anillo de pirazol comprenden 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 8 con una base, en presencia de un disolvente, para generar el anión del compuesto de fórmula 8; 2) hacer reaccionar el anión con tricloroacetonitrilo; y 3) hacer reaccionar el producto de 2) con una hidrazina o hidrato de hidrazina en presencia de un disolvente aprótico. En otra realización, el disolvente aprótico es NMP o DMF. En algunas realizaciones, la base se selecciona entre acetato sódico o acetato potásico.
- 15 Otra realización más comprende un proceso para preparar un compuesto de fórmula 8:



20

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 7:

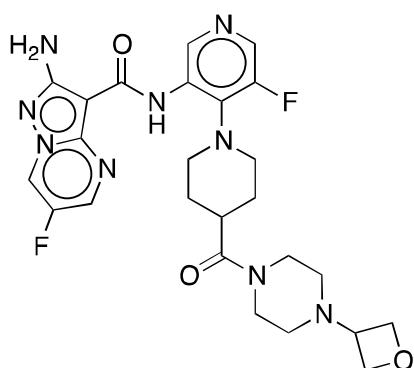


en condiciones adecuadas para formar un enlace de amida.

- 25 En algunos ejemplos, las condiciones adecuadas para formar el enlace de amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 7 con una 3-amino piridina sustituida con un agente de acoplamiento de amida en presencia de un disolvente aprótico y una base orgánica. En otros ejemplos, el disolvente aprótico se selecciona entre NMP o DMF. En otra realización, la base orgánica es una amina alifática. En otras realizaciones más, la base orgánica se selecciona independientemente entre trietilamina o DIPEA. En otra realización más, el agente de acoplamiento de amida se selecciona independientemente entre TBTU o TCTU.
- 30

Síntesis del Compuesto I-1

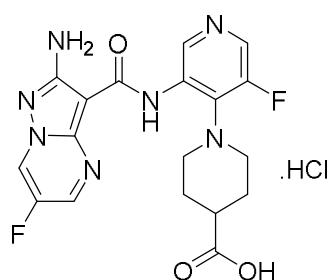
- 35 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I-1:



I-1

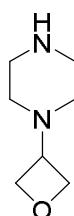
que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 30:

5



30

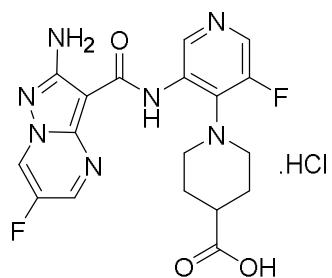
con un compuesto de fórmula 25:



10

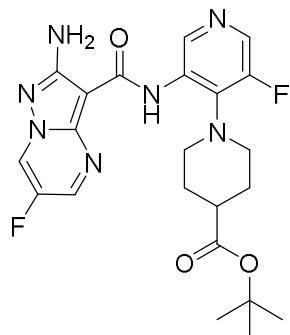
en condiciones adecuadas para formar un enlace de amida.

15 Otras realizaciones más de la presente divulgación comprenden proporcionar un proceso para preparar el compuesto de fórmula 30:



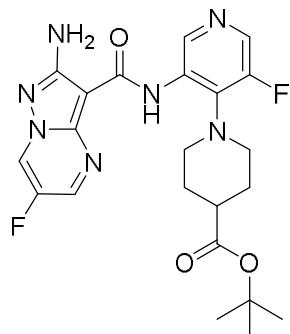
30

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **28**:

**28**

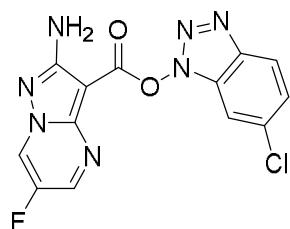
5 en condiciones de desprotección adecuadas para formar el ácido carboxílico.

Otra realización proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **28**:

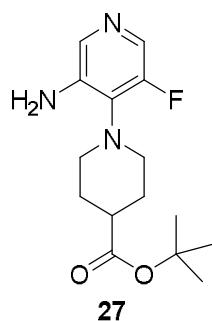
**28**

10

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **6a***:

**6a***

15 con un compuesto de fórmula **27**:

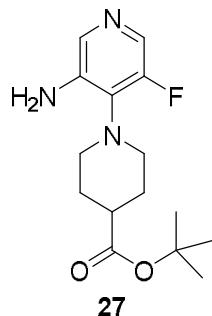


en condiciones adecuadas para formar un enlace de amida.

- 5 En algunas realizaciones, las condiciones para formar el enlace de amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **30** con el compuesto de fórmula **25** en presencia de un compañero de acoplamiento de amida, un disolvente aprótico y una base. En otras realizaciones, el disolvente aprótico se selecciona independientemente entre NMP, DMF o tetrahidrofurano. En otras realizaciones más, el disolvente aprótico es tetrahidrofurano. En otra realización, la base es una amina alifática. En otra realización más, la base es DIPEA. En algunas realizaciones, el compañero de acoplamiento de amida se selecciona independientemente entre CDI, TBTU o TCTU. En una o más realizaciones, el compañero de acoplamiento de amida es TCTU. En otra realización más, el compañero de acoplamiento de amida es CDI.
- 10 En otras realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **28** con un ácido en presencia de un disolvente. En algunas realizaciones, el ácido es HCl. En otra realización, el disolvente es 1,4-dioxano.
- 15 En otra realización más, las condiciones adecuadas para formar el enlace de amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **6a*** con el compuesto de fórmula **27** en un disolvente aprótico con calentamiento. En otras realizaciones más, el disolvente aprótico se selecciona independientemente entre NMP, piridina o DMF. En otra realización, el disolvente aprótico es piridina. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de al menos 80 °C.

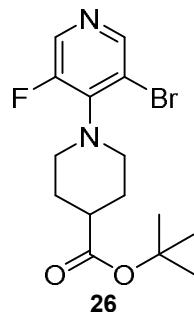
Otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula **27**:

25



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula **26**:

30



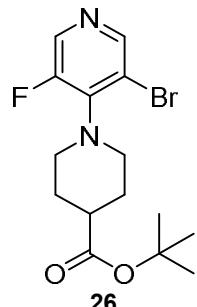
en condiciones adecuadas para formar una amina.

- 35 En algunas realizaciones, las condiciones adecuadas para formar una amina comprenden hacer reaccionar el

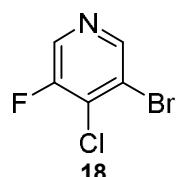
compuesto de fórmula **27** en condiciones de aminación de Buchwald-Hartwig, conocidas para los expertos en la materia.

Otra realización más proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **26**:

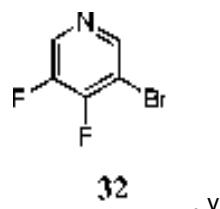
5



10 1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **18**:



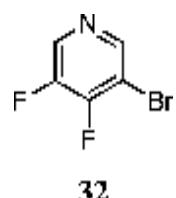
15 en condiciones de intercambio de halógeno para generar el compuesto de fórmula **32**



, y

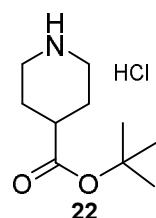
2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **32**:

20



con un compuesto de fórmula **22**:

25

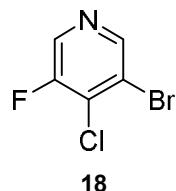


en condiciones de desplazamiento adecuadas.

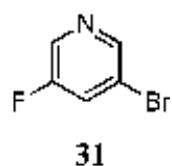
30 En algunas realizaciones, las condiciones de intercambio de halógeno adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **18** con fluoruro potásico en presencia de un disolvente aprótico y un catalizador de transferencia de fases. En otras realizaciones, el disolvente aprótico se selecciona independientemente entre DMSO, DMF o sulfolano. En otras realizaciones más, el catalizador de transferencia de fases es Me₄NCl. En otras realizaciones más,

las condiciones de desplazamiento adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **32** con un compuesto de fórmula **22** en presencia de una base. En otra realización, la base es una amina alifática. En algunas realizaciones, la amina alifática es DIPEA.

- 5 Otras realizaciones de la presente divulgación proporcionan un proceso para preparar un compuesto de fórmula **18**:



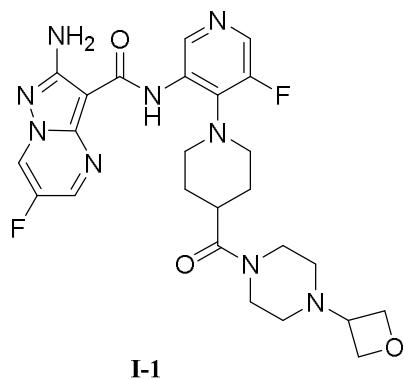
- 10 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula **31**:



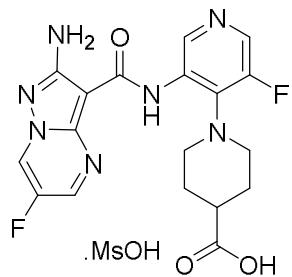
en condiciones de halogenación adecuadas.

- 15 En algunas realizaciones, las condiciones de halogenación adecuadas comprenden 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **31** con una base para generar un anión; y 2) hacer reaccionar el anión con un agente de cloración. En otra realización más, la base es LDA. En otra realización, el agente de cloración es 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano.

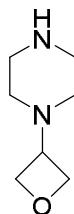
- 20 Algunas realizaciones de la presente divulgación proporcionan un proceso para preparar un compuesto de fórmula **I-1**:



- 25 que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula **33**:



con un compuesto de fórmula **25**:



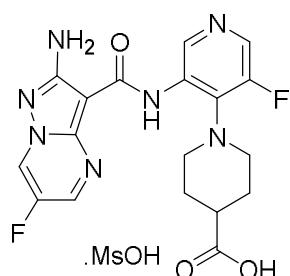
25

en condiciones adecuadas para formar un enlace de amida.

- 5 En algunas realizaciones, las condiciones para formar el enlace de amida comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 33 con el compuesto de fórmula 25 en presencia de un compañero de acoplamiento de amida, un disolvente aprotílico y una base. En otras realizaciones, el disolvente aprotílico se selecciona independientemente entre NMP, DMF 10 o tetrahidrofurano. En otras realizaciones más, el disolvente aprotílico es tetrahidrofurano. En otra realización, la base es una amina alifática. En otra realización más, la base es DIPEA. En algunas realizaciones, el compañero de acoplamiento de amida se selecciona independientemente entre TBTU o TCTU. En una o más realizaciones, el compañero de acoplamiento de amida es TCTU.

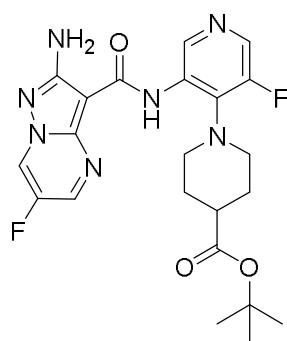
Otra realización más proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula 33:

- 15



33

que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 28:

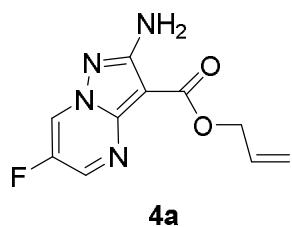


28

en condiciones de desprotección adecuadas.

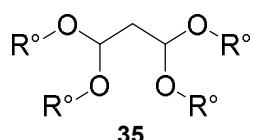
- 25 En algunas realizaciones, las condiciones de desprotección adecuadas para escindir el éster *terc*-butílico comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula 28 con un ácido en presencia de un disolvente. En una realización, el ácido se selecciona entre, pero sin limitación, ácido metanolsulfónico (preferido), PTSA, TFA o HCl. En otras realizaciones más, el disolvente se selecciona entre, pero sin limitación, 1,4- dioxano o acetonitrilo. En otra realización, el disolvente es acetonitrilo.

30 Otra realización proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula 4a:



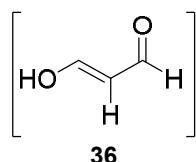
que comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **35**:



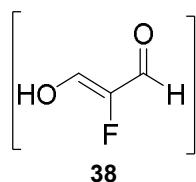
- 10 en la que R° es alifático C₁₋₆,

en condiciones ácidas para formar un compuesto de fórmula **36**:



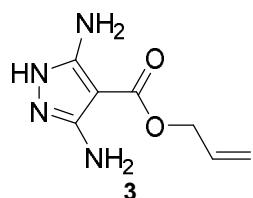
15

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **36** con un agente de fluoración para formar un compuesto de fórmula **38**:



20

- c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **38** con un compuesto de fórmula **3**:



25

en condiciones de condensación adecuadas para formar el compuesto de fórmula **4a**.

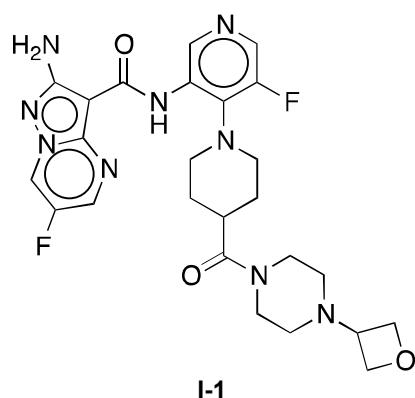
- 30 En algunas realizaciones, R° se selecciona independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y pentilo. En otras realizaciones más, R° se selecciona independientemente entre metilo o etilo.

En otra realización, el agente de fluoración electrófilo es ditetrafluoroborato 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano. En otras realizaciones, el agente de fluoración electrófilo es gas de flúor.

35

En otra realización más, las condiciones de condensación adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **38** con el compuesto de fórmula **3** en presencia de un disolvente y calor. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre DMF o DMSO.

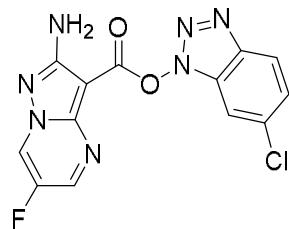
- 40 Otra realización más proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **I-1**:



que comprende las etapas de:

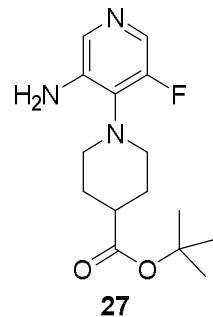
5

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **6a***:



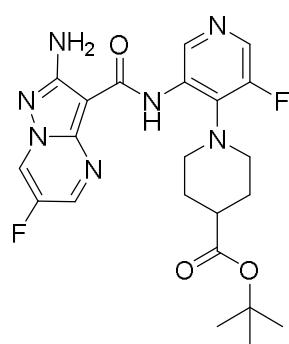
6a*

10 con un compuesto de fórmula **27**:



en condiciones de formación de enlace de amida para formar un compuesto de fórmula **28**:

15

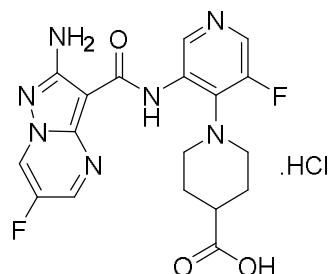


28

b) purificar el compuesto de fórmula **28** usando un agente secuestrante de paladio adecuado;

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **28** en condiciones de desprotección adecuadas para formar un compuesto de fórmula **30**

5

**30**

; y

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **30** con un compuesto de fórmula **25**:

**25**

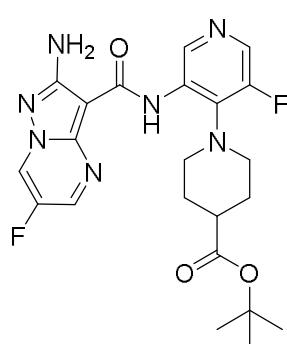
10

en condiciones de formación de enlace de amida adecuadas para formar el compuesto de fórmula **I-1**.

15 En algunas realizaciones, el agente secuestrante de paladio adecuado se selecciona independientemente entre propano-1,2-diamina; etano-1,2-diamina; etano-1,2-diamina; propano-1,3-diamina; tetrametiletilendiamina; etilenglicol; 1,3-bis(difenilfosfanil)propano; 1,4-bis(difenilfosfanil)butano; y 1,2-bis(difenilfosfanil)etano/Pr-1,2-diamina. En otras realizaciones más, el agente secuestrante de paladio adecuado es propano-1,2-diamina.

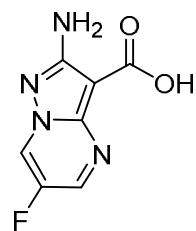
20

Otra realización proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **28**:

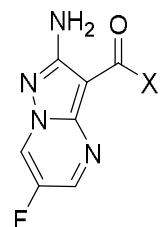
**28**

que comprende las etapas de:

25 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **5a**



en condiciones de halogenación adecuadas para formar un compuesto de fórmula **34**:



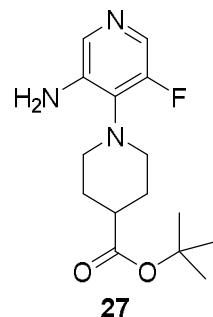
5

34 ,

en la que X es halógeno;

10

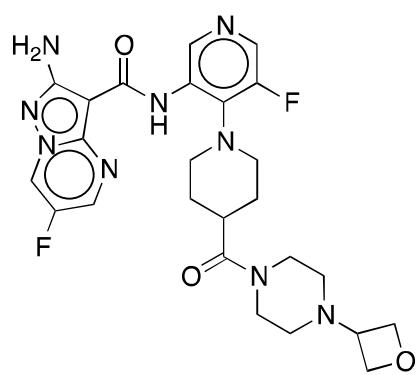
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **34** con un compuesto de fórmula **27**:

**27**

15 en condiciones de formación de enlace de amida adecuadas para formar un compuesto de fórmula **28**.

En algunas realizaciones, X se selecciona independientemente entre flúor o cloro. En otra realización, X es cloro. En algunas realizaciones, las condiciones de halogenación adecuadas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula **5a** con un agente de halogenación y una base en presencia de un disolvente. En otra realización, el agente de halogenación es SOCl_2 . En algunas realizaciones, la base es trietilamina. En otras realizaciones más, el disolvente es DCM.

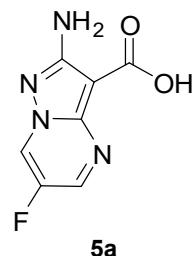
Otro aspecto más de la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula **I-1**:



25

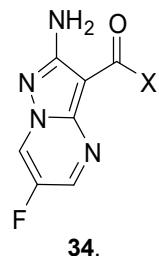
que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **5a**



5

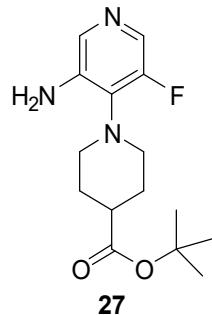
en condiciones de halogenación adecuadas para formar un compuesto de fórmula **34**:



10

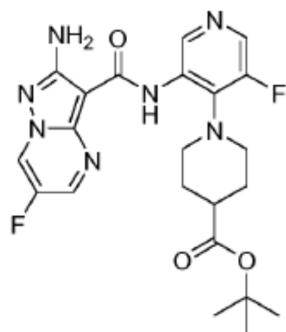
en la que X es halógeno;

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **34** con un compuesto de fórmula **27**:



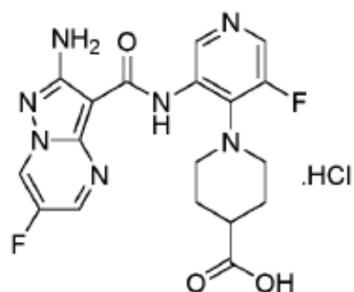
15

en condiciones de formación de enlace de amida para formar un compuesto de fórmula **28**:



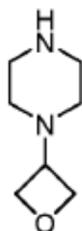
20

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **28** en condiciones de desprotección adecuadas para formar un compuesto de fórmula **30**



30

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **30** con un compuesto de fórmula **25**:



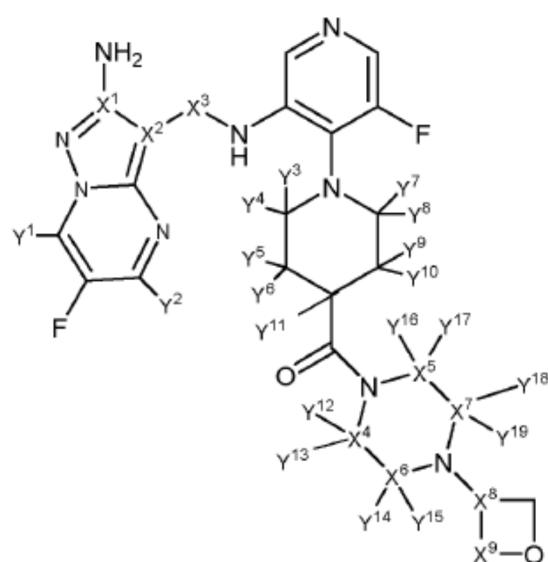
25

en condiciones de formación de enlace de amida adecuadas para formar el compuesto de fórmula **I-1**.

Compuestos deuterados

10 En otra realización, Pueden introducirse isótopos en el compuesto **I-1** seleccionando componentes básicos que contengan los átomos isotópicos (tanto disponibles en el mercado o que pueden prepararse de acuerdo con procesos conocidos para los expertos en la materia) y conectándolos en una secuencia similar a la indicada para el material no marcado.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-B**:



I-B

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5 cada $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} , es independientemente hidrógeno o deuterio; con la condición de que al menos uno de $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} sea deuterio
- 10 cada $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 se selecciona independientemente entre ^{12}C o ^{13}C ; y
- 15 X^3 se selecciona independientemente entre $^{12}C(O)$ - o $^{13}C(O)$ -.
- 20 Los siguientes componentes básicos marcados, que pueden usarse en la ruta sintética para preparar el compuesto de fórmula **I-B**, están todos disponibles en el mercado:
- 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazina;
 - 2,3,5,6-tetra- ^{13}C -piperazina;
 - ácido 2,2,3,3,4,5,5,6,6-nonadeuteropiperidin-4-carboxílico;
 - ácido 1,2-di ^{13}C -2-cianoacético;
 - éster etílico del ácido 1- ^{13}C -2-ciano(^{13}C)acético; y
 - éster etílico del ácido 2- ^{13}C -2-ciano(^{13}C)acético.
- 25 Otros componentes básicos marcados, que pueden utilizarse en la ruta sintética para preparar un compuesto de fórmula **I-B**, son conocidos para los expertos en la materia. Estos pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes componentes básicos marcados:
- 2-C-oxetan-3-ona;
 - 3- ^{13}C -oxetan-3-ona;
 - 2,2,3,3-tetrauteropiperazina;
 - 2,2,5,5-tetrauteropiperazina;
 - éster etílico del ácido 4-deuteropiperidin-4-carboxílico;
 - ácido 2-ciano(^{13}C)acético;
 - ácido 1- ^{13}C -2-cianoacético;
 - ácido 2- ^{13}C -2-cianoacético; y
 - 1-deutero-3-(diethylamino)-2-fluoroacrilaldehído;
- 30 En una o más realizaciones, $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o deuterio. En otra realización, $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son hidrógeno.
- 35 En otra realización más, $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 son ^{12}C ; y X^3 es $^{12}C(O)$ - . En otras realizaciones más, $X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 son ^{12}C ; X^3 es $^{13}C(O)$ -; y X^2 es ^{13}C .
- 40 En algunas realizaciones, $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o deuterio. En otras realizaciones, $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9$ e Y^{10} son hidrógeno.
- 45 En otra realización más, $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o deuterio. En otro aspecto de la invención, $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son hidrógeno.
- 50 En algunas realizaciones, Y^{12}, Y^{13}, Y^{18} e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$ e Y^{17} son hidrógeno o deuterio. En otras realizaciones más, Y^{12}, Y^{13}, Y^{18} e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$ e Y^{17} son hidrógeno.
- 55 En una o más realizaciones, $Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} se seleccionan independientemente entre deuterio o hidrógeno. En otra realización, $Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son hidrógeno.
- 60 En otra realización más, Y^2 e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio o hidrógeno. En otras realizaciones, Y^2 e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son hidrógeno.
- 65 En algunas realizaciones, Y^2 es deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio o hidrógeno. En otra realización, Y^2 es deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son hidrógeno.
- 70 En otras realizaciones más, $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7$ y X^8 son ^{12}C ; X^3 es $^{12}C(O)$ -; y X^9 es ^{13}C . En otra realización, X^1, X^2, X^8 y X^9 son ^{12}C ; X^3 es $^{12}C(O)$ -; y X^4, X^5, X^6 y X^7 son ^{13}C . En otra realización más, $X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 son ^{12}C ;

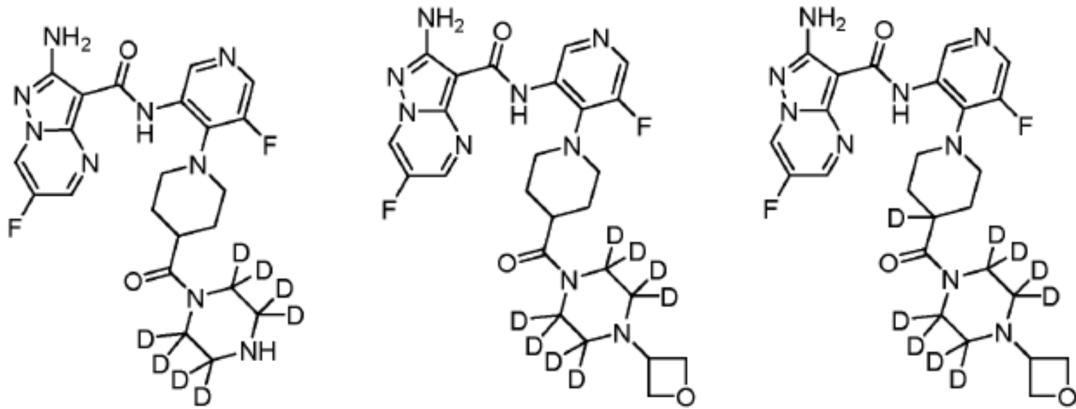
X³ es ¹²C(O)-; y X¹ es ¹³C. En otras realizaciones, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁹ son ¹²C; X³ es ¹³C(O)-; y X¹ y X⁸ son ¹³C.

En algunas realizaciones, Y¹¹ es deuterio, e Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵, Y¹⁶, Y¹⁷, Y¹⁸ e Y¹⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o deuterio. En otra realización, Y¹¹ es deuterio, e Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵, Y¹⁶, Y¹⁷, Y¹⁸ e Y¹⁹ son hidrógeno.

En otra realización más, X¹, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ y X⁹ son ¹²C; X³ es ¹²C(O)-; y X² es ¹³C.

En otro ejemplo, los compuestos de fórmula I-B de esta invención se representan en la Tabla 1. Se apreciará por los expertos en la materia que los compuestos de la presente invención pueden representarse en diversas formas tautoméricas.

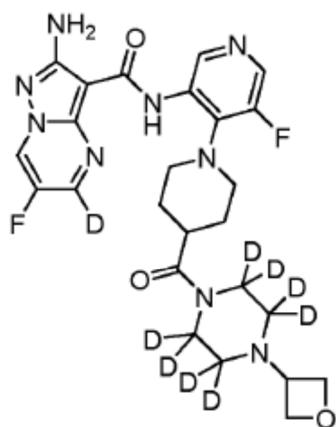
Tabla 1



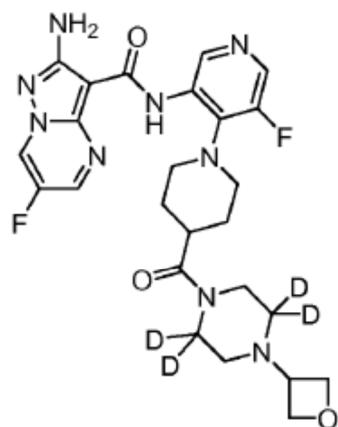
I-2

I-3

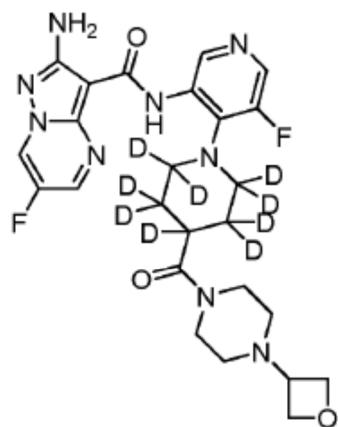
I-4



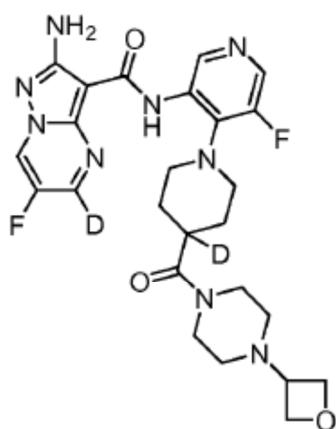
I-5



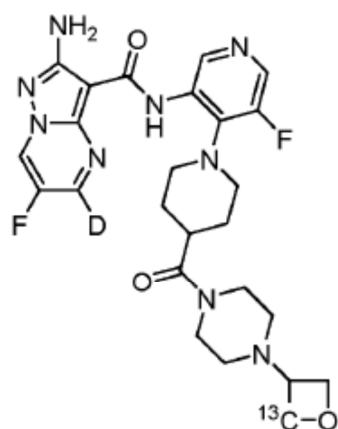
I-6



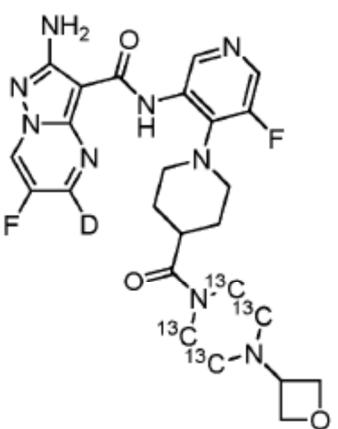
I-7



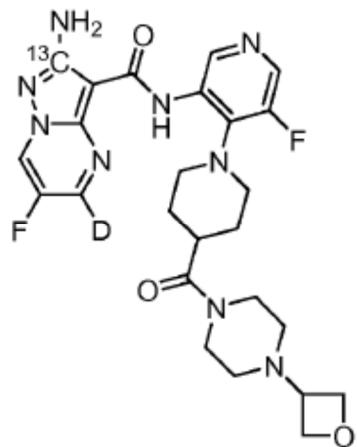
I-8



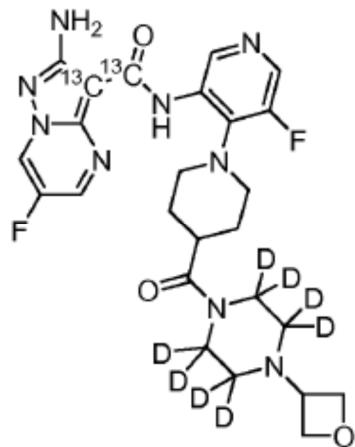
I-9



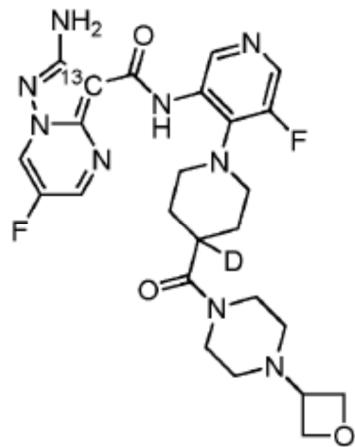
I-10



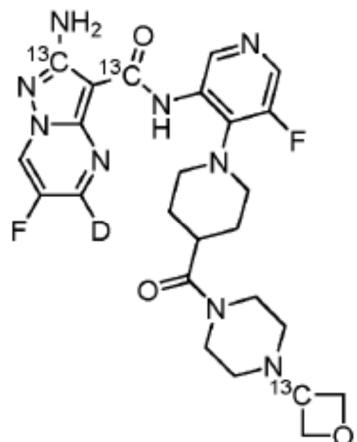
I-11



I-12



I-13

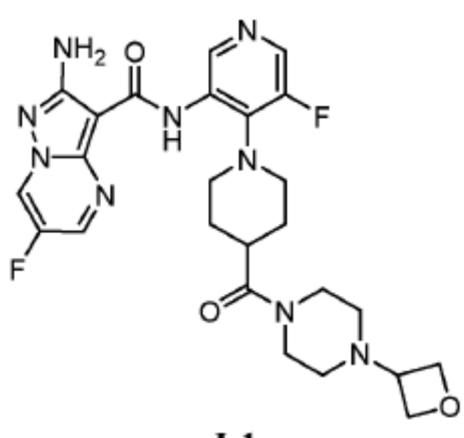


I-14

5

Formas sólidas

Otro aspecto de la presente invención proporciona una forma sólida de un compuesto de fórmula I-1:



I-1

en la que la forma se selecciona entre el grupo que consiste en Compuesto I-1• solvato de etanol, Compuesto I-1• hidrato I, Compuesto I-1• hidrato II, Compuesto I-1• forma anhidra A, Compuesto I-1• forma anhidra B, Compuesto I-1• forma anhidra C, Compuesto I-1• solvato de DMSO, Compuesto I-1• solvato de DMAC, Compuesto I-1• solvato de acetona y Compuesto I-1• solvato de isopropanol.

5

Compuesto I-1• solvato de etanol

En algunos aspectos de la presente divulgación, la forma sólida es el Compuesto I-1• solvato de etanol. En otro aspecto de la presente divulgación, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol tiene una proporción de Compuesto I-1 con respecto a etanol de aproximadamente 1:0,72. En otro aspecto de la presente divulgación, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente 5,76 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 166 °C a aproximadamente 219 °C. En otro aspecto más de la presente divulgación, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 17,2, 19,7, 23,8, 24,4 y 29,0 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación de CuKalfa. En otras realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1a. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a 175,4 ± 0,3 ppm, 138,0 ± 0,3 ppm, 123,1 ± 0,3 ppm, 57,8 ± 0,3 ppm, 44,0 ± 0,3 ppm y 19,5 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN C¹³de estado sólido. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de etanol se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a -136,0 ± 0,3 ppm y -151,6 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN F¹⁹de estado sólido.

Compuesto I-1 • hidrato I

25 En algunos aspectos de la presente invención, la forma sólida es el Compuesto I-1• hidrato I. En otro aspecto de la presente invención, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • hidrato I. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato I tiene una proporción de compuesto I-1 con respecto a H₂O de aproximadamente 1:4,5. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato I se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente el 14,56 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. En otras 30 realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato I se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,5, 12,5, 13,7, 18,8 y 26,0 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otra realización, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato I se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1b.

35

Compuesto I-1•hidrato II

En algunos aspectos de la presente divulgación, la forma sólida es Compuesto I-1 • hidrato II. En otro aspecto de la presente divulgación, la forma sólida es Compuesto I-1 cristalino • hidrato II. En otras realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato II se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 10,1, 11,3, 40 11,9, 20,2 y 25,1 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato II se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a 177,0 ± 0,3 ppm, 158,2 ± 0,3 ppm, 142,9 ± 0,3 ppm, 85,1 ± 0,3 ppm, 58,9 ± 0,3 ppm y 31,9 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN C¹³ de estado sólido. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • hidrato II se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a -138,0 ± 0,3 ppm y -152,7 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN F¹⁹ de estado sólido.

45

Compuesto I-1 • forma anhidra A

En una realización, la forma sólida es el Compuesto I-1• forma anhidra A. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente 0,96 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 265 °C. En otras realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,1, 12,2, 14,5, 22,3 y 31,8 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1c. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a 175,9 ± 0,3 ppm, 138,9 ± 0,3 ppm, 74,1 ± 0,3 ppm, 42,8 ± 0,3 ppm y 31,5 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN C¹³ de estado sólido. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a -136,8 ± 0,3 ppm y -155,7 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN F¹⁹ de estado sólido. Una realización describe un proceso para preparar el Compuesto I-1 • forma anhidra A que comprende agitar una suspensión que contiene el Compuesto I-1 • solvato de etanol y un disolvente orgánico adecuado. En otra realización, el disolvente orgánico adecuado es tetrahidrofurano. Otro aspecto de la invención describe un proceso para preparar el Compuesto I-1 • forma anhidra A que comprende agitar una suspensión que contiene el Compuesto I-1 • amorfó, isopropanol y agua. En algunas realizaciones, la suspensión se calienta a entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 80 °C. En otra realización más, la suspensión se calienta a entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 75 °C. En otras realizaciones, El Compuesto I-1 • forma anhidra A se caracteriza como una forma cristalina del Compuesto I-1 que tiene un sistema

cristalino monoclínico, un grupo espacial centrosimétrico $P2_1/c$ y los siguientes parámetros de celdilla unidad:

$$\begin{array}{ll} a = 15,29(3)\text{\AA} & \alpha = 90^\circ \\ b = 12,17(2)\text{\AA} & \beta = 107,22(3)^\circ \\ c = 14,48(3)\text{\AA} & \gamma = 90^\circ. \end{array}$$

Compuesto I-1 • forma anhidra B

- 5 Como se usa en el presente documento, "forma anhidra B" se refiere a la forma de solvato de THF del Compuesto I-1. En algunas realizaciones, la forma sólida es el Compuesto I-1• forma anhidra B. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra B. En otra realización el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra B se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente 2,5 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 10 25 °C a aproximadamente 175 °C. En otras realizaciones, el Compuesto I-1• forma anhidra B se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta \pm 0,2 a aproximadamente 7,2, 8,3, 12,9, 19,5 y 26,6 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra B se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1d. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra B se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a $173,4 \pm 0,3$ ppm, $164,5 \pm 0,3$ ppm, $133,5 \pm 0,3$ ppm, $130,8 \pm 0,3$ ppm, $67,7 \pm 0,3$ ppm, $45,3 \pm 0,3$ ppm y $25,9 \pm 0,3$ ppm en un espectro de RMN C¹³ de estado sólido. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra B se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a $-138,0 \pm 0,3$ ppm y $-153,5 \pm 0,3$ ppm en un espectro de RMN F¹⁹ de estado sólido.
- 20 **Compuesto I-1 • forma anhidra C**

- En algunas realizaciones, la forma sólida es el Compuesto I-1 • forma anhidra C. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra C. En otras realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra C se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta \pm 0,2 a aproximadamente 6,8, 13,4, 15,9, 30,9 y 32,9 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra C se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1e. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra C se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a $175,2 \pm 0,3$ ppm, $142,5 \pm 0,3$ ppm, $129,6 \pm 0,3$ ppm, $73,5 \pm 0,3$ ppm, $54,0 \pm 0,3$ ppm y $46,7 \pm 0,3$ ppm en un espectro de RMN C¹³ de estado sólido. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra C se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a $-131,2 \pm 0,3$ ppm y $-150,7 \pm 0,3$ ppm en un espectro de RMN F¹⁹ de estado sólido.

Compuesto I-1 • amorf

- 35 En algunas realizaciones, la forma sólida es el Compuesto I-1 • amorf. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • amorf. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • amorf se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a $173,8 \pm 0,3$ ppm, $144,2 \pm 0,3$ ppm, $87,5 \pm 0,3$ ppm, $45,6 \pm 0,3$ ppm y $29,5 \pm 0,3$ ppm en un espectro de RMN C¹³ de estado sólido. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • amorf se caracteriza por tener uno o más picos correspondientes a $-137,7 \pm 0,3$ ppm y $-153,1 \pm 0,3$ ppm en un espectro de RMN F¹⁹ de estado sólido.

Compuesto I-1 • solvato de DMSO

- 45 En una realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 • solvato de DMSO. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMSO. En otras realizaciones más, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMSO tiene una proporción de compuesto I-1 con respecto a DMSO de aproximadamente 1:1. En otra realización más, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMSO se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente el 12,44 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 146 °C a aproximadamente 156 °C. En algunas realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMSO se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta \pm 0,2 a aproximadamente 8,9, 14,8, 16,5, 18,6, 20,9, 22,2 y 23,4 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otras realizaciones, el compuesto I-1 • solvato de DMSO se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1g.

55 **Compuesto I-1 • solvato de DMAC**

- En algunas realizaciones, la forma sólida es el Compuesto I-1 • solvato de DMAC. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMAC. En otras realizaciones, el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMAC tiene una proporción de compuesto I-1 con respecto a DMAC de aproximadamente 1:1,3. En otra realización más, el compuesto I-1 cristalino • solvato de DMAC se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente el 17,76 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 100 °C. En otras realizaciones más, el compuesto I-1 • solvato de DMAC se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta \pm

0,2 a aproximadamente 6,0, 15,5, 17,7, 18,1, 20,4 y 26,6 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En algunas realizaciones, el compuesto **I-1** • solvato de DMAC se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1h.

5 **Compuesto I-1 • solvato de acetona**

En una o más realizaciones, la forma sólida es el Compuesto **I-1** • solvato de acetona. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto **I-1** cristalino • solvato de acetona. En otra realización más, el Compuesto **I-1** cristalino • solvato de acetona tiene una proporción de compuesto **I-1** con respecto a acetona de aproximadamente 1:0,44. En otra realización más, el Compuesto **I-1** • solvato de acetona se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente el 4,55 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 124 °C a aproximadamente 151 °C. En algunas realizaciones, el Compuesto **I-1** • solvato de acetona se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 8,9, 15,5, 15,8, 16,7, 22,3, 25,7 y 29,0 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otras realizaciones, el Compuesto **I-1** • solvato de acetona se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1i.

Compuesto I-1 • solvato de isopropanol

En una realización, la forma sólida es el Compuesto **I-1** • solvato de isopropanol. En otra realización, la forma sólida es el Compuesto **I-1** cristalino • solvato de isopropanol. En otras realizaciones más, el Compuesto **I-1** cristalino • solvato de isopropanol tiene una proporción de Compuesto **I-1** con respecto a isopropanol de aproximadamente 1:0,35. En otra realización más, el Compuesto **I-1** • solvato de isopropanol se caracteriza por una pérdida de peso de aproximadamente el 3,76 % en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 136 °C a aproximadamente 180 °C. En algunas realizaciones, el Compuesto **I-1** • solvato de isopropanol se caracteriza por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,9, 17,1, 17,2, 19,1, 19,6, 23,7, 24,4 y 28,9 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de CuKalfa. En otra realización, el Compuesto **I-1** • solvato de isopropanol se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1j.

30 **Formulación**

Algunas realizaciones desveladas en el presente documento se refieren en general a una composición que puede incluir una cantidad eficaz del Compuesto **I-1**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y uno o más excipientes. Se cree que el Compuesto **I-1** es un inhibidor de ATR y se describe en el documento WO 2014/089379.

35 El Compuesto **I-1** y la Forma A pueden existir en forma libre o como una sal. Aquellas sales que son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la administración del Compuesto **I-1** o la Forma A para propósitos médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles para fabricar, aislar, purificar y/o separar formas estereoisoméricas del Compuesto **I-1**, la Forma A y/o uno o más de sus intermedios.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto, que, dentro del alcance del buen criterio médico, es adecuada para su uso en seres humanos y animales inferiores sin excesivos efectos secundarios, tales como, toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Pueden usarse diversas sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, aquellas sales desveladas en S. M. Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Una sal de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, Compuesto **I-1**) puede prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto.

50 Como se ha descrito anteriormente, el Compuesto **I-1** puede existir en diferentes formas polimórficas (es decir, "formas sólidas"). Polimorfismo es la capacidad de un compuesto de existir como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta, en el que cada especie tiene una disposición diferente de sus moléculas en la red cristalina. Cada especie cristalina distinta es un "polimorfo". Cada polimorfo tiene la misma fórmula química, sin embargo, puede exhibir una o más propiedades físicas diferentes como resultado de su diferente disposición en la red cristalina. Los polimorfos pueden caracterizarse mediante métodos analíticos tales como patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), punto de fusión y/u otras técnicas conocidas en la materia.

60 La Forma A, descrita en el presente documento, puede estar en forma pura o en una mezcla con otros materiales. Los ejemplos de otros materiales incluyen, por ejemplo, otras formas del Compuesto **I-1** (tal como formas amorfas, otras formas polimórficas, solvatos e hidratos); otros diastereómeros del Compuesto **I-1**; y/u otros materiales además del Compuesto **I-1**.

65 Por tanto, en algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad eficaz de la Forma A pura. Como se usa en el presente documento, la Forma a "pura" es por encima del 95 % (p/p) (en la que p/p es el peso de la Forma

- A/peso del Compuesto **I-1** (en el que el peso del Compuesto **I-1** es el peso de la Forma A + peso de todas las demás formas del Compuesto **I-1**), por ejemplo, por encima del 98 % (p/p), por encima del 99 % (%p/p), por encima del 99,5 % (%p/p) o por encima del 99,9 % (%p/p). En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad eficaz de la Forma A en una cantidad de al menos el 95 % (%p/p), al menos el 97 % (%p/p) o al menos el 99 % (%p/p) exenta de cualquier otro de los diastereómeros del Compuesto **I-1**. En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad eficaz de la Forma A en una cantidad de al menos el 95 % (%p/p), al menos el 97 % (%p/p) o al menos el 99 % (%p/p) exenta de cualquier otro de los polimorfos y formas amorfas del Compuesto **I-1**.
- 5 En algunas realizaciones, una composición puede incluir la Forma A con una o más formas distintas del Compuesto **I-1**. Otras formas del Compuesto **I-1** incluyen, por ejemplo, hidratos, solvatos, formas amorfas, otras formas polimórficas o sus combinaciones.
- 10 En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto **I-1** o la Forma A (o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente) en el intervalo de una cantidad traza (0,1 %) hasta el 100 % (%p/p) relativa al peso total de la composición. En algunas realizaciones, una composición puede incluir menos de aproximadamente el 50 % del Compuesto **I-1** o la Forma A en relación al peso total de la composición (en la que el peso total incluye el peso del Compuesto **I-1** o la Forma A). Por ejemplo, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto **I-1** o la Forma A en un intervalo seleccionado del 0,1 % - 0,5 %, 0,1 % - 1 %, 0,1 % - 2 %, 0,1 % - 5 %, 0,1 % - 10 %, 0,1 % - 20 %, 0,1 % - 30 %, 0,1 % - 40 % y 0,1 % - <50 % (%p/p) en 15 relación al peso total de la composición (en la que el peso total incluye el peso del Compuesto **I-1** o la Forma A). En otras realizaciones, una composición puede incluir una cantidad igual o superior al 50 % del Compuesto **I-1** o la Forma A en relación al peso total de la composición (en la que el peso total incluye el peso del Compuesto **I-1** o la Forma A). Por ejemplo, una composición puede incluir al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % (p/p) del Compuesto **I-1** o la Forma A en relación al peso total de la composición (en la que el peso total incluye el peso del Compuesto **I-1** o la Forma A). En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto **I-1** o la Forma A en el intervalo de aproximadamente el 1 %p a aproximadamente el 50 %p; de aproximadamente el 5 %p a aproximadamente el 40 %p, de aproximadamente el 5 %p a aproximadamente el 25 %p o de aproximadamente el 5 %p a aproximadamente el 15 %p del Compuesto **I-1** o la Forma A en relación al 20 peso total de la composición (en la que peso total incluye el peso del Compuesto **I-1** o la Forma A).
- 25 En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto **I-1** o la Forma A en el intervalo de aproximadamente el 1 %p a aproximadamente el 50 %p; de aproximadamente el 5 %p a aproximadamente el 40 %p, de aproximadamente el 5 %p a aproximadamente el 25 %p o de aproximadamente el 5 %p a aproximadamente el 15 %p del Compuesto **I-1** o la Forma A en relación al peso total de la composición (en la que peso total incluye el peso del Compuesto **I-1** o la Forma A).
- 30 Como se usa en el presente documento, un "excipiente" se usa en el presente documento en su sentido ordinario tal como lo entienden aquellos expertos en la materia e incluye una o más sustancias inertes que se incluyen en una composición para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad aglutinante, lubricación, 35 capacidad disgregante, etc., a la composición. Algunos ejemplos de excipientes incluyen diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, humectantes y absorbentes.
- En algunas realizaciones, una composición puede incluir el Compuesto **I-1** o la Forma A y uno o más componentes 40 distintos seleccionados de uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes, uno o más agentes humectantes y uno o más lubricantes. En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso; aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso; aproximadamente el 50 % en peso a 45 aproximadamente el 90 % en peso; o aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de la diluyente o diluyentes en peso total de la composición (en donde el peso total incluye el peso de uno o más diluyentes). En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo de 50 aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso o aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso de los lubricantes en peso total de la composición (en donde el peso total incluye el peso de uno o más lubricantes). En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de 55 aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso, aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso o aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso de los disgregantes en peso total de la composición (en donde el peso total incluye el peso de uno o más disgregantes).
- Los agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y diluyentes adecuados para su inclusión pueden 55 ser compatibles con los ingredientes de las composiciones, por ejemplo, no reducen sustancialmente la estabilidad química del principio o principios farmacéuticas activos.
- La frase "agente humectante" se usa en el presente documento en su sentido ordinario según entienden aquellos 60 expertos en la materia e incluye tensioactivos, tales como tensioactivos no iónicos y tensioactivos aniónicos. Los agentes humectantes pueden mejorar la solubilidad de la composición. Algunos tensioactivos ejemplares incluyen laurilsulfato sódico (SLS), ácidos grasos de polioxietilensorbitán (por ejemplo, TWEENTM), ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, Spans[®]), dodecilbencenosulfonato sódico (SDBS), dioctil sulfosuccinato sódico (Docusate), sal sódica del ácido dioxicólico (DOSS), monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, N-lauroilsarcosina sódica, oleato sódico, miristato sódico, estearato sódico, palmitato sódico, Gelucire 44/14, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), Vitamina E d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), Lecitina, MW 677-692, Ácido glutánico 65 monohidrato monosódico, Labrasol, PEG 8 glicéridos caprílicos/cápricos, Transcutol, dietilenglicol monoethyl éter, Solutol HS-15, polietilenglicol/hidroxiestearato, Ácido taurocólico, copolímeros de polioxipropileno y polioxietileno (por

- ejemplo, poloxámeros también conocidos y disponibles comercialmente bajo Pluronics®, tales como, Pluronic® L61, Pluronic® F68, Pluronic® F108 y Pluronic® F127), glicéridos poliglicolizados saturados (Gelucirs®), docusato sódico, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, polioxietilen 20 estearil éteres, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, aceites de ricino hidrogenados pegilados, ésteres de sorbitán de ácidos 5 grados, Vitamina E o derivados de tocol, vitamina E TPGS, ésteres de tocoferilo, lecitina, fosfolípidos y sus derivados, ácido esteárico, ácido oleico, alcohol oleico, alcohol cetílico, mono y diglicéridos, ésteres de propilenglicol de ácidos grados, ésteres de glicerol de ácidos grados, palmitostearato de etilenglicol, polioxiglicéridos, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, oleato de poliglicerilo y cualquier combinación de los mismos. El 10 laurilsulfato sódico es un tensioactivo aniónico; y los copolímeros de polioxipropileno y polioxietileno son tensioactivos no iónicos. Algunos ejemplos específicos de copolímeros de polioxipropileno y polioxietileno incluyen poloxámeros, tales como un poloxámero con una masa molecular de polioxipropileno de 1.800 g/mol y un contenido de polioxietileno 15 del 80 % (por ejemplo, poloxámero 188).
- El término "aglutinante" se usa en el presente documento en su sentido ordinario tal como lo entienden aquellos 15 expertos en la materia e incluye agentes usados mientras se hacen gránulos del principio activo (por ejemplo, Compuesto I-1 o Forma A), en donde un aglutinante mantiene el principio activo junto con uno o más agentes inactivos. Los aglutinantes ejemplares incluyen polivinilpirrolidonas (PVP), almidón pregelatinizado, almidón, celulosa microcristalina, celulosa modificada (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxietilcelulosa (HEC) y cualquier combinación de los mismos. Las PVP se caracterizan comúnmente por el "valor 20 K" que es una medida de la viscosidad de la composición polimérica. Las PVP pueden obtenerse en el mercado (por ejemplo, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) bajo el nombre comercial de Povidone® K12, Povidone® K17, Povidone® K25, Povidone® K30, Povidone® K60 y Povidone® K90. Los ejemplos específicos de PVP incluyen PVP soluble en secada por pulverización. Las PVP pueden tener un peso molecular promedio de 3.000 Dalton a 4.000 Dalton, tales 25 como Povidone® K12 que tiene un peso molecular promedio de 4.000 Dalton. La PVP puede usarse en un estado húmedo o seco.
- El término "carga" (o "diluyente") se usa en el presente documento en su sentido ordinario tal como lo entienden 30 aquellos expertos en la técnica, e incluye celulosas microcristalinas (por ejemplo, Avicel® PH 101), lactosas, sorbitoles, celulosas, fosfatos de calcio, almidones, azúcares (por ejemplo, manitol, sacarosa o similares), dextrosa, maltodextrina, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, almidón pregelatinizado, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico, carbonato cálcico y cualquier combinación de los mismos. Algunos ejemplos específicos de diluyentes incluyen celulosas y 35 lactosas microcristalinas. Algunos ejemplos específicos de celulosas microcristalinas incluyen la serie Avicel® disponible comercialmente, tales como celulosas microcristalinas que tienen un tamaño de partícula de malla 200 por encima del 70 % y un tamaño de partícula de malla 65 inferior al 10 % (por ejemplo, Avicel® PH 101). Un ejemplo específico de una lactosa es la lactosa monohidrato.
- El término "disgregante" se usa en el presente documento en su sentido ordinario tal como lo entienden aquellos 40 expertos en la materia, y puede mejorar la dispersión de una composición. Ejemplos de disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, almidón (por ejemplo, almidón de maíz o almidón de patata), glicolato sódico de almidón, crosppovidona, celulosa microcristalina, alginato sódico, alginato cálcico, ácido algínico, almidón pregelatinizado, celulosa y sus derivados, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, polisacáridos de soja, goma guar, resinas de intercambio iónico, un sistema efervescente basado en ácidos alimentarios y un componente de carbonato 45 alcalino, bicarbonato sódico y cualquier combinación de los mismos. Algunos ejemplos específicos de disgregantes incluyen croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol®) y glicolato de almidón sódico.
- El término "lubricante" se usa en el presente documento en su sentido ordinario tal como lo entienden aquellos expertos 50 en la materia, y puede mejorar la compresión y la expulsión de una composición, por ejemplo, a través de una prensa de troquel. Algunos lubricantes ejemplares de agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceites hidrogenados, estearil fumarato sódico, lauril sulfato sódico, talco, ácido graso, Estearato cálcico, estearato sódico, monoestearato de glicerilo, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, leucina, benzoato sódico y cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo específico de un lubricante es estearil fumarato sódico.
- 55 Aquellos expertos en la materia entienden que un compuesto específico descrito como un agente humectante, aglutinante, carga, disgregante y lubricante pueden servir para uno o más fines. Por ejemplo, la celulosa microcristalina puede usarse como disgregante y carga.
- En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto I-1 o la Forma A en el intervalo 60 de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso por el peso total de la composición; y una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso por el peso total de la composición. En otras realizaciones, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto I-1 o la Forma A en el intervalo de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso por el peso total de la composición; y una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso por el peso 65

- total de la composición. En otras realizaciones más, una composición puede incluir una cantidad del Compuesto I-1 o la Forma A en el intervalo de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso por el peso total de la composición; y una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso por el peso total de la composición.
- 5 En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de Compuesto I-1 o Forma A en el intervalo de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso por el peso total de la composición; y una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso por el peso total de la composición.
- 10 En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de Compuesto I-1 o Forma A en el intervalo de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso por el peso total de la composición.
- 15 En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de Compuesto I-1 o Forma A en el intervalo de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso por el peso total de la composición; una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso por el peso total de la composición; y una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso por el peso total de la composición.
- 20 En algunas realizaciones, una composición puede incluir una cantidad de Compuesto I-1 o Forma A de aproximadamente el 10 % en peso por el peso total de la composición, una cantidad de lactosa monohidrato de aproximadamente el 28 % en peso por el peso total de la composición, una cantidad de Avicel PH-101 (celulosa microcristalina) de aproximadamente el 55 % en peso por el peso total de la composición, una cantidad de Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica) de aproximadamente el 5 % en peso por el peso total de la composición y una cantidad de fumarato de estearilo sódico de aproximadamente el 3 % en peso por el peso total de la composición.
- 25 En algunas realizaciones, una composición puede incluir además uno o más deslizantes (o "ayudas de flujo"). Un deslizante mejora las propiedades de flujo de una composición al reducir la fricción y la cohesión entre partículas. Algunos deslizantes ejemplares incluyen dióxido de silicio coloidal, talco y cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo específico de deslizante es dióxido de silicio coloidal amorfo que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,2 - 0,3 micrómetros, tales como Cab-O-Sil® M5P. La cantidad de un deslizante puede variar. Por ejemplo, la cantidad de deslizante o deslizante puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, o aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso en peso total de la composición (en donde el peso total incluye el peso de uno o más deslizantes).
- 30 En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede incluir además un recubrimiento.
- 35 En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede estar en una forma de dosificación sólida, por ejemplo, un comprimido.
- 40 Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un método para preparar una composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, un método puede incluir proporcionar una mezcla que incluye el Compuesto I-1 o la Forma A y uno o más diluyentes para formar una composición. En otras realizaciones, un método puede incluir proporcionar una mezcla que incluya el Compuesto I-1 o la Forma A, un lubricante, un disgregante y un diluyente para formar una composición. Algunos ejemplos, incluyendo los ejemplos específicos, de lubricantes, disgregantes y diluyentes se describen de manera independiente en el presente documento.
- 45 En algunas realizaciones, un método puede incluir combinar el Compuesto I-1 o la Forma A y uno o más primeros excipientes para formar una mezcla; y combinar la mezcla (que incluye el Compuesto I-1 o la Forma A y uno o más primeros excipientes) con uno o más segundos excipientes. En algunas realizaciones, los primeros excipientes pueden incluir uno o más de los siguientes: uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes. En algunas realizaciones, los segundos excipientes pueden incluir uno o más de los siguientes: uno o más disgregantes y uno o más lubricantes.
- 50 En otras realizaciones, un método para preparar una composición descrita en el presente documento puede incluir: i) combinar el compuesto I-1 o la Forma A con uno o más primeros excipientes que pueden incluir uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes y ii) combinar la mezcla de i) con uno o más segundos excipientes que pueden incluir uno más disgregantes y uno o más lubricantes para formar una composición. En algunas realizaciones, el uno o más primeros excipientes pueden incluir una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso, una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso y una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso cada uno por el peso total de la composición y los segundos excipientes pueden incluir una cantidad de uno o más lubricantes en el

intervalo de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso y una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso cada uno por el peso total de la composición.

- 5 En algunas realizaciones, un método para preparar una composición descrita en el presente documento puede incluir: i) proporcionar gránulos de Compuesto I-1 o Forma A combinando Compuesto I-1 o Forma A con primeros excipientes que pueden incluir uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes; y ii) mezclar los gránulos del Compuesto I-1 o la Forma A obtenida de i) con segundos excipientes que pueden incluir uno o más disgregantes y uno o más lubricantes y, opcionalmente, uno o más diluyentes para formar una composición. En algunas 10 realizaciones, los primeros excipientes pueden incluir una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo de aproximadamente el 70 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso, una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5 % en peso, y una cantidad de un primer lubricante en el intervalo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % cada uno por el peso total de la 15 composición; y los segundos excipientes pueden incluir una cantidad de uno o más segundos lubricantes en el rango de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso y una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso cada uno por el peso total de la composición. Algunos ejemplos, incluyendo los ejemplos específicos, de lubricantes adecuados, disgregantes y diluyentes se describen en el presente documento.
- 20 En algunas realizaciones, un método de preparación de una composición descrita en el presente documento puede incluir hacer pasar el Compuesto I-1 o la Forma A a través de un tamiz; mezclar los gránulos de Compuesto I-1 o la Forma A con uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más lubricantes; y mezclar los gránulos resultantes con uno o más disgregantes y uno o más lubricantes.
- 25 En algunas realizaciones, un método para preparar una composición descrita en el presente documento puede incluir comprimir gránulos que incluyen el Compuesto I-1 o la Forma A a través de una máquina de compresión de comprimidos para formar un comprimido que incluya el Compuesto I-1 o la Forma A.
- 30 En algunas realizaciones, un comprimido que puede incluir el Compuesto I-1 o la Forma A (por ejemplo, los comprimidos obtenidos después de la compresión del comprimido) pueden estar recubiertos con película.
- Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables distintos de los descritos anteriormente. Como se usa en el presente documento, "Farmacéuticamente aceptable" significa ser inerte sin inhibir indebidamente la actividad biológica de los compuestos.
- 35 Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénica o carentes de otras reacciones no deseadas o efectos secundarios tras la administración a un sujeto. Adicionalmente, pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica convencionales para integrar el uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente.
- 40 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteína sérica (tales como seroalbúmina humana); sustancias tampón (tales como fosfatos o glicina); mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico o sales de zinc); sílice coloidal; trisilicato de magnesio; poliacrilatos; ceras; 45 polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno; metilcelulosa; hidroxipropilmetylcelulosa; lanolina; azúcares tales como glucosa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; otros lubricantes compatibles no tóxicos; agentes colorantes; agentes de liberación; edulcorantes; agentes aromatizantes; agentes perfumantes; conservantes; sorbentes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.
- 55 Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto o composición para su uso en la inhibición o la reducción de la actividad de ATR en un sujeto que puede incluir administrar al sujeto una composición descrita en el presente documento que contiene una cantidad eficaz de Compuesto I-1 o Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente.
- 60 Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto que puede incluir administrar al sujeto una composición descrita en el presente documento que contiene una cantidad eficaz de Compuesto I-1 o Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente.
- 65 Todavía otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un uso de una composición descrita en

el presente documento que contiene una cantidad eficaz del Compuesto 1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

- 5 En algunas realizaciones, sustancialmente todo en peso de Compuesto **I-1** en una composición descrita en el presente documento puede ser la Forma A.
- En algunas realizaciones, al menos el 90 % en peso de Compuesto **I-1** en una composición descrita en el presente documento puede ser la Forma A.
- 10 En algunas realizaciones, al menos el 95 % en peso de Compuesto **I-1** en una composición descrita en el presente documento puede ser la Forma A.
- En algunas realizaciones, al menos el 98 % en peso de Compuesto **I-1** en una composición descrita en el presente documento puede ser la Forma A.
- 15 En algunas realizaciones, al menos el 99 % en peso de Compuesto **I-1** en una composición descrita en el presente documento puede ser la Forma A.
- 20 Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similares. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, Inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede administrarse por vía oral, intraperitoneal y/o intravenosa.
- 25 Cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitada a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos, los vehículos adecuados usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio y/o agentes humectantes pueden añadirse. Cuando se usan suspensiones acuosas, el principio activo puede combinarse con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden incluirse edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y/o agentes perfumantes.
- 30 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener excipientes inertes, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (tales como, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.
- 35 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras), comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, azúcar de leche, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silílico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede incluir un agente tamponador.
- 40 Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que puede liberar el principio o principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Algunos ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El compuesto o compuestos activos pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes.
- 45 Las formas inyectables estériles pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Las preparaciones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución
- 50
- 55
- 60
- 65

- en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, pueden emplearse aceites no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tales como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones.
- Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
- Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes y parches. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden incluirse conservantes y/o tampones. Pueden formularse formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.
- Como alternativa, los compuestos activos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- Tensioactivos, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad pueden incluirse en formas de dosificación sólidas, líquidas y otras descritas en el presente documento.
- Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse en una forma de dosificación unitaria. La frase "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis. La cantidad del compuesto activo en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo de, por ejemplo, el hospedador tratado y el modo particular de administración, por ejemplo, de 0,01 mg/kg de peso corporal/dosis a 100 mg/kg de peso corporal/dosis.
- En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede estar en forma de una forma de dosificación sólida. En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede estar en forma de un comprimido. En otras realizaciones más, la composición puede estar en forma de un comprimido de 100 mg o un comprimido de 500 mg.
- Se apreciará que la cantidad del compuesto activo (por ejemplo, el Compuesto I-1 o la Forma A) requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección para la que se requiere tratamiento y la edad y el estado del sujeto y, en última instancia, quedarán a discreción del médico o veterinario asistente. En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis, por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 50 mg/kg/dosis, o, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg/dosis.
- En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede administrarse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de Compuesto I-1 o Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis.
- En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede administrarse:
- en una cantidad de aproximadamente 5 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;
 - en una cantidad de aproximadamente 10 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;
 - en una cantidad de aproximadamente 20 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;
 - en una cantidad de aproximadamente 30 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;

- aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;
- 5 e) en una cantidad de aproximadamente 50 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;
- f) en una cantidad de aproximadamente 60 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis;
- 10 g) en una cantidad de aproximadamente 80 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis; o
- 15 h) en una cantidad de aproximadamente 100 mg del Compuesto I-1 o la Forma A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente, por dosis.
- 10 En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede administrarse en ayunas (por ejemplo, el sujeto no ha comido alimentos o líquidos, a excepción del agua, durante al menos 8 horas). En otras realizaciones, una composición descrita en el presente documento puede administrarse en un estado alimentado (por ejemplo, con alimentos o en 1 hora de comer alimentos).
- 15 Usos del compuesto
- 20 Un aspecto de esta invención proporciona compuestos o composiciones que son inhibidores de la ATR quinasa y, por lo tanto, son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en un sujeto o paciente donde ATR está implicado en la enfermedad, afección o trastorno.
- Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos o composiciones que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones caracterizados por una proliferación celular excesiva o anormal. Tales enfermedades incluyen una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa. Algunos ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, sin limitación, cáncer y trastornos mieloproliferativos.
- 25 En algunas realizaciones, dichos compuestos se seleccionan del Compuesto I-1 o la Forma A. En otras realizaciones, dichas composiciones incluyen el Compuesto I-1 o la Forma A. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a los siguientes cánceres. Oral: cavidad bucal, labio, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: no microcítico, carcinoma broncogénico (escamocelular o epidermoide, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma escamocelular, laringe, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoïdes, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoïdes, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma escamocelular, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, vías biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma reticulocelular), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, chondroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendrogloma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológica/Femenina: útero (carcinoma endometrial), cuello de útero (carcinoma de cuello de útero, displasia de cuello de útero pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma escamocelular, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkiniano [linfoma maligno] de células pilosas; trastornos linfoides; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, lunares llamados nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, Glándula tiroidea: carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de tiroides folicular, cáncer de tiroides indiferenciado, carcinoma de tiroides medular, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.
- 65 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón o de páncreas. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer gástrico o cáncer

de cerebro. En otras realizaciones más, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.

- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En otras realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no microcíticas o cáncer de pulmón de células microcíticas. En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico. En otra realización más, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer escamoso de pulmón de células no microcíticas.
- 10 De este modo, la frase "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal, de tiroides, o de mama. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.
- 15 La frase "trastornos mieloproliferativos", incluye trastornos tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, síndrome hipereosinófilo, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad sistémica de mastocitos, y trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia promielocítica aguda (LPA) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

Terapias de combinación

20 Otro aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el uso la administración de un compuesto o composición de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, dicho uso comprende la administración secuencial o co-administración del compuesto o composición (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el agente terapéutico adicional.

25 Como se usa en el presente documento, la frase "en combinación" o "co-administración" puede usarse indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos). El uso del término no restringe el orden en que las terapias (por ejemplo, agentes terapéuticos) se administran a un sujeto o el programa de dosificación de cada agente terapéutico.

30 En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional es un agente anticanceroso. En otras realizaciones, dicho agente terapéutico adicional es un agente que daña el ADN. En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de radioterapia, quimioterapia u otros agentes usados normalmente en combinación con radioterapia o quimioterapia, tales como radiosensibilizantes y quimiosensibilizantes. En otras realizaciones más, dicho agente terapéutico adicional es radiación ionizante.

35 Como lo sabría un experto en la materia, los radiosensibilizantes son agentes que se pueden usar en combinación con radioterapia. Los radiosensibilizantes actúan de diferentes maneras, incluyendo, pero no limitado a, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la radioterapia, trabajar de forma sinérgica con la radioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuar de forma aditiva con la radioterapia, o proteger las células sanas circundantes del daño producido por la radioterapia. Igualmente, los quimiosensibilizantes son agentes que se pueden usar en combinación con quimioterapia. Del mismo modo, los quimiosensibilizantes trabajan de diferentes maneras, incluyendo, pero no limitado a, hacer que las células cancerosas sean más sensibles a la quimioterapia, trabajar de forma sinérgica con la quimioterapia para proporcionar un efecto sinérgico mejorado, actuar de forma aditiva con la quimioterapia, o proteger las células sanas que las rodean del daño producido por la radioterapia.

40 Los ejemplos de agentes que dañan el ADN que pueden usarse en combinación con los compuestos o composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a agentes platinantes, tales como Cisplatina, Carboplatina, Nedaplatina, Satraplatina y otros derivados; Inhibidores de Topo I, tales como Topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados; Antimetabolitos, tales como la familia fólica (metotrexato, pemtrexed y relacionados); antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (tioguanina, fludarabina, cladribina, Citarabina, gemcitabina, 6-Mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados); Agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, Melfalán, Clorambucilo, mecloretamina, ifosfamida y relacionados); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina); triazenos (dacarbazina, temozolimida); Sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán); procarbazina y aziridinas; Antibióticos, tales como hidroxiurea, antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina y otros derivados); Antracenoionas (mitoxantrona y relacionados); familia Streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomicina); y luz ultravioleta.

45 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la radiación ionizante. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es Cisplatina o Carboplatina. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es Etopósido. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es Temozolomida. En otras realizaciones más, el agente terapéutico adicional es Irinotecán/SN38.

50 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de los siguientes: Cisplatina, Carboplatina, irinotecán/SN38, gemcitabina, Etopósido, Temozolomida o radiación ionizante.

Otros tratamientos o agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con los compuestos y composiciones inventivos de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (en algunos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar unos pocos), piroterapia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos autorizados, incluyendo, pero no limitado a, los agentes que dañan el ADN relacionados en el presente documento, venenos del huso mitótico (vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecán, Topotecán), nitrosoureas (Carmustina, lomustina), iones inorgánicos (Cisplatina, Carboplatina), enzimas (Asparaginasa) y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida.

Un compuesto o composición de la presente invención puede ser también útil para tratar el cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®);

15 Aldesleucina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); altretamina (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacizumab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbitux®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatina (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clofar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposómica (DepoCyt®); dacarbazine (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposómica (Danuoxome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileukin diftitox (Ontak®); dextrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorrubicina (Adriamycin PFS®); doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorrubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorrubicina liposómica (Doxil®); propionato de dromostanolona (dromostanolone®); propionato de dromostanolona (masterone injection®); solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibrutumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopericina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatina (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a la proteína paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); procarbazina (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/l-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Mostaza de Uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

55 Para una discusión completa de los tratamientos actualizados contra el cáncer, véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos homologados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y The Merck Manual, Decimoséptima Ed. 1999.

Otra realización proporciona administrar un compuesto o composición de esta invención con un agente terapéutico adicional que inhibe o modula una proteína de reparación de escisión de base. En algunas realizaciones, la proteína de reparación de escisión básica se selecciona de UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glicosilasas); APE1, APEX2 (endonucleasas AP); LIG1, LIG3 (ADN ligasas I y III); XRCC1 (accesorio LIG3); PNK, PNKP (polinucleótido quinasa y fosfatasa); PARP1, PARP2 (Poli(ADP-ribosa) Polimerasas); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o aprataxina. En otras realizaciones, la proteína de reparación de escisión básica se selecciona de PARP1, PARP2 o PolB. En otras realizaciones más, la proteína de reparación de escisión básica se selecciona de PARP1 o PARP2. En algunas realizaciones, el agente se selecciona de Olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), Iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR240550), Veliparib

(también conocido como ABT-888), Rucaparib (también conocido como PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN673 o AZD2461.

Usos de compuestos y composiciones

- 5 Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o composición para su uso en la inhibición de la actividad de la ATR quinasa en un paciente, cuyo uso comprende administrar al paciente un compuesto descrito en el presente documento, o una composición que comprende dicho compuesto. En algunas realizaciones, dicho uso se usa para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre enfermedades proliferativas, tales como cáncer.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de los cánceres descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer gástrico o cáncer de cerebro. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona de un cáncer de pulmón o de páncreas.
- 15 En otras realizaciones más, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de las vías biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer de esófago, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular o cáncer de ovario.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células microcíticas y los agentes terapéuticos adicionales son cisplatina y etopósido. En otros ejemplos, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico y los agentes terapéuticos adicionales son gemcitabina y cisplatina. En otras realizaciones más, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es cáncer escamoso de pulmón de células no microcíticas. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama y el agente terapéutico adicional es cisplatina. En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.
- 25 En determinadas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el uso de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad.
- 30 Un aspecto proporciona un compuesto o composición para su uso en la inhibición de ATR en un paciente, comprendiendo el uso administrar un compuesto o composición como se describe en el presente documento. Otra realización proporciona un compuesto o composición para su uso en el tratamiento de cáncer, comprendiendo el uso administrar a un paciente un compuesto o composición descrito en el presente documento, en donde las variables son como se define en el presente documento.
- 35 Otra realización proporciona compuestos o composiciones para uso en el tratamiento de cáncer de páncreas administrando un compuesto o composición que se describe en el presente documento en combinación con otro tratamiento conocido para el cáncer de páncreas. Un aspecto de la invención incluye administrar un compuesto o composición descrito en el presente documento en combinación con gemcitabina. En algunas realizaciones, el cáncer de páncreas comprende una de las siguientes líneas celulares: PSN-1, MiaPaCa-2 o Panc-1. De acuerdo con otro aspecto, el cáncer comprende una de las siguientes líneas tumorales primarias: Panc-M o MRC5.
- 40 Otro aspecto de la invención incluye administrar un compuesto o composición descrito en el presente documento en combinación con radioterapia. Otro aspecto más proporciona un compuesto o composición para uso en la abolición del punto de control G2/M inducido por radiación mediante la administración de un compuesto o composición descritos en el presente documento en combinación con tratamiento de radiación.
- 45 Otro aspecto proporciona un compuesto o composición para uso en el tratamiento de cáncer de páncreas mediante la administración a las células de cáncer de páncreas de un compuesto o composición descrita en el presente documento en combinación con una o más terapias contra el cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se combina con quimiorradiación, quimioterapia y/o radioterapia. Como entenderá un experto en la materia, "quimiorradiación" se refiere a un régimen de tratamiento que incluye tanto quimioterapia (tales como gemcitabina) como radiación. En algunas realizaciones, la quimioterapia es gemcitabina.
- 50 55 Otro aspecto más proporciona un compuesto o composición para uso en el aumento de la sensibilidad de las células de cáncer de páncreas a una terapia contra el cáncer seleccionada de gemcitabina o radioterapia mediante la administración de un compuesto o composición descrita aquí en combinación con la terapia contra el cáncer.
- 60 En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer es gemcitabina. En otras realizaciones, la terapia contra el cáncer es radioterapia. En otra realización más, la terapia contra el cáncer es la quimiorradiación.
- 65 Otro aspecto proporciona un compuesto o composición para uso en la inhibición de la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en una célula de cáncer de páncreas que comprende administrar un compuesto o composición descrito en el presente documento después del tratamiento con gemcitabina (100 nM) y/o radiación (6 Gy) a una célula de cáncer de páncreas.

Otro aspecto proporciona un compuesto o composición para uso en la interrupción de los puntos de control del ciclo celular inducidos por el daño mediante la administración de un compuesto o composición descritos en el presente documento en combinación con radioterapia a una célula cancerosa.

- 5 Otro aspecto proporciona un compuesto o composición para uso en la inhibición de la reparación del daño del ADN por recombinación homóloga en una célula cancerosa mediante la administración de un compuesto o composición descritos en el presente documento en combinación con uno o más de los siguientes tratamientos: quimiorradiación, quimioterapia y radioterapia.
- 10 En algunas realizaciones, la quimioterapia es gemcitabina.
- Otro aspecto proporciona un compuesto o composición para uso en la inhibición de la reparación del daño del ADN por recombinación homóloga en una célula cancerosa mediante la administración de un compuesto o composición descritos en el presente documento en combinación con gemcitabina y radioterapia.
- 15 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto o composición para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, comprendiendo el uso administrar a un paciente un compuesto o composición descrito en el presente documento en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos adicionales: Cisplatina o Carboplatina, Etopósido y radiación ionizante. Algunas realizaciones comprenden administrar a un paciente un compuesto descrito aquí en combinación con Cisplatina o Carboplatina, Etopósido y radiación ionizante. En algunas realizaciones, la combinación es Cisplatina, Etopósido y radiación ionizante. En otras realizaciones, la combinación es Carboplatina, Etopósido y radiación ionizante.
- 20 Otra realización proporciona un compuesto o composición para uso en la promoción de la muerte celular en células cancerosas, comprendiendo el uso administrar al paciente un compuesto descrito en el presente documento, o una composición que comprende dicho compuesto.
- 25 Aún otra realización proporciona un compuesto o composición para uso en la prevención de la reparación celular del daño del ADN en las células cancerosas, comprendiendo el uso administrar al paciente un compuesto descrito en el presente documento, o una composición que comprende dicho compuesto. Aún otra realización proporciona un compuesto o composición para uso en la prevención de la reparación celular provocada por el daño del ADN en las células cancerosas, comprendiendo el uso administrar a un paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.
- 30 Otra realización proporciona un compuesto o composición para uso en la sensibilización de las células a los agentes que dañan el ADN, comprendiendo el uso administrar al paciente un compuesto descrito en el presente documento, o una composición que comprende dicho compuesto.
- 35 En algunas realizaciones, el uso se usa en una célula cancerosa que tiene defectos en la cascada de señalización de ATM. En algunas realizaciones, dicho defecto es la expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1. En otras realizaciones, dicho defecto es la expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. De acuerdo con otra realización, el uso se usa en un cáncer, células cancerosas o células que expresan oncogenes que dañan el ADN.
- 40 En otra realización, la célula es una célula cancerosa que expresa oncogenes que dañan el ADN. En algunas realizaciones, dicha célula cancerosa tiene una expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Ciclina E, Ciclina A y Rb.
- 45 De acuerdo con otra realización, el uso se usa en un cáncer, una célula cancerosa o la célula tiene un defecto en una proteína implicada en la reparación de la escisión de la base ("proteína de reparación de la escisión de la base"). Existen muchos métodos conocidos en la técnica para determinar si un tumor tiene un defecto en la reparación de la escisión de la base. Por ejemplo, la secuenciación de los productos de ADN genómico o ARNm de cada gen de reparación de escisión de base (por ejemplo, UNG, PARP1, o LIG1) puede realizarse en una muestra del tumor para establecer si las mutaciones que se espera modulan la función o la expresión del producto génico están presentes (Wang et al., Cancer Research 52:4824 (1992)). Además de la inactivación mutacional, las células tumorales pueden modular un gen de reparación de ADN hipermetilando su región promotora, que da lugar a una expresión génica reducida. Esto se evalúa más comúnmente usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de metilación para cuantificar los niveles de metilación en los promotores de genes de reparación de escisión de base de interés. El análisis de la metilación del promotor del gen de reparación de escisión de bases está disponible en el mercado (http://www.sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAII-421A.html).
- 50 Por último, los niveles de expresión de los genes de reparación de la escisión de la base pueden evaluarse cuantificando directamente los niveles del ARNm y los productos proteicos de cada gen usando técnicas convencionales tales como la reacción en cadena cuantitativa de la polimerasa acoplada a la transcriptasa inversa (RT-PCR) y la inmunocistoquímica (IHC), respectivamente (Shinmura et al., Carcinogenesis 25: 2311 (2004);
- 55 60 65

Shimura et al., Journal of Pathology 225:414 (2011)).

En algunas realizaciones, la proteína de reparación de escisión base es UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glicosilasas); APE1, APEX2 (endonucleasas AP); LIG1, LIG3 (ADN ligasas I y III); XRCC1 (accesorio LIG3); PNK, PNKP (polinucleótido quinasa y fosfatasa); PARP1, PARP2 (Polí(ADP-ribosa) Polimerasas); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o aprataxina.

En algunas realizaciones, la proteína de reparación de escisión base es PARP1, PARP2 o PolB. En otras realizaciones, la proteína de reparación de escisión base es PARP1 o PARP2.

Los métodos descritos anteriormente (secuencia génica, metilación del promotor y expresión de ARNm) también pueden usarse para caracterizar el estado (por ejemplo, expresión o mutación) de otros genes o proteínas de interés, tales oncogenes que dañan el ADN expresados por un tumor o defectos en la cascada de señalización ATM de una célula.

Otra realización más proporciona el uso de un compuesto o composición descritos en el presente documento como un radiosensibilizante o un quimiosensibilizante.

Otra realización más proporciona el uso de un compuesto o composición descritos en el presente documento como un monoagente (monoterapia) para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones descritos en el presente documento se usan para tratar pacientes que tienen cáncer con un defecto de respuesta al daño del ADN (DDR). En otras realizaciones, dicho defecto es una mutación o pérdida de ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX.

25 Terminología

Los términos "sujeto", "hospedador" o "paciente" incluye un animal y un ser humano (por ejemplo, masculino o femenino, por ejemplo, un niño, un adolescente o un adulto). Preferentemente, el "sujeto", "hospedador" o "paciente" es un ser humano.

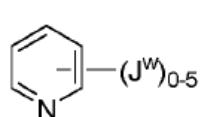
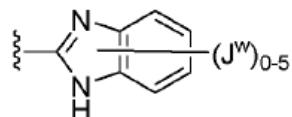
Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en el presente documento generalmente y además se ilustran mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS,

35 Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

40 Como se describe en el presente documento, un intervalo de números especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustran generalmente en el presente documento o como se ejemplifican mediante clases particulares, subclases y especies concretas de la invención. Se entenderá que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

55 A menos que se indique lo contrario, un sustituyente conectado por un enlace representado desde el centro de un anillo significa que el sustituyente puede estar unido a cualquier posición en el anillo. En el ejemplo i posterior, por ejemplo, J^W puede estar enlazado a cualquier posición en el anillo piridilo. Para anillos bicíclicos, un enlace representado a través de ambos anillos indica que el sustituyente puede enlazarse desde cualquier posición del anillo bicíclico. En el ejemplo ii posterior, por ejemplo, J^W puede estar enlazado al anillo de 5 miembros (en el átomo de nitrógeno, por ejemplo) y al anillo de 6 miembros.

**i****ii**

El término "estable", como se usan en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran de forma sustancial cuando se los somete a condiciones para permitir su producción, detección, recuperación, purificación y

5 uso para uno o más de los propósitos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto factible químicamente es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

10 La expresión "enlace dativo", como se usa en el presente documento, se define como el enlace de coordinación formado tras la interacción entre especies moleculares, una de las cuales sirve como donador y la otra como receptor del par de electrones para que se compartan en el complejo formado.

15 La expresión "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo, sustituida o sin sustituir, lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula.

20 A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos y, en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y *terc*-butilo. Los grupos alifáticos también pueden ser cíclicos o tener una combinación de grupos lineales o ramificados y cíclicos. Los ejemplos de tales tipos de grupos alifáticos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, -CH₂-ciclopropilo, CH₂CH₂CH(CH₃)-ciclohexilo.

25 El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclico") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₈ o hidrocarburo bicíclico C₈-C₁₂ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

30 35 El término "heterociclo", "heterociclico" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclico" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros en el anillo, en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros 40 del anillo.

45 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 3-1H-benzoimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzoimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

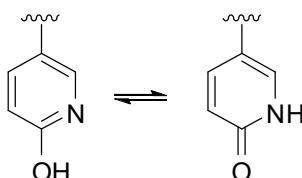
50 55 Los grupos cíclicos, (por ejemplo, cicloalifáticos y heterociclos), pueden estar condensados linealmente, ser puenteados o espirocíclicos.

55 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación. Como sabrá un experto en la materia, los grupos insaturados pueden estar parcialmente insaturados o

completamente insaturados. Los ejemplos de grupos parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación, buteno, ciclohexeno y tetrahidropiridina. Los grupos totalmente insaturados pueden ser aromáticos, anti-aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos de grupos totalmente insaturados incluyen, pero sin limitación, fenilo, ciclooctatetraeno, piridilo, tienilo y 1-metilpiridin-2(1H)-ona.

- 5 El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").
- 10 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.
- 15 Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.
- 20 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más largo como en "arilalquilo", "arilalcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse de un modo intercambiable con la expresión "anillo arilo".
- 25 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más largo como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede usarse de un modo intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tdiazolilo, 1,3,4-tdiazolilo, 1,2,5-tdiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).
- 30 Debe entenderse que el término "heteroarilo" incluye ciertos tipos de anillos heteroarilo que existen en equilibrio entre dos formas diferentes. Más específicamente, por ejemplo, especies, tales como hidropiridina y piridinona (e igualmente hidroxipirimidina y pirimidinona) están destinadas a estar comprendidas dentro de la definición de "heteroarilo".



- 40 Las expresiones "grupo de protección" y "grupo protector" como se usan en el presente documento, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En determinadas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) puede retirarse selectivamente con buen rendimiento por reactivos que no atacan a los grupos funcionales desprotegidos regenerados. Como entendería un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan otros grupos reactivos del compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Se detallan ejemplos de grupos protectores en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ilustradas para un grupo protector anterior y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares también se detallan en el capítulo 7 en Greene, T. W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

- 55 En algunas realizaciones, una unidad de metileno de un alquilo o cadena alifática está opcionalmente reemplazada por otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, azufre, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- y -SO₂. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos más grandes. Los ejemplos de tales grupos más grandes incluyen, pero sin limitación, -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR- y -

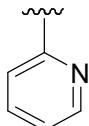
NR₂SO₂NR-, en los que R es, por ejemplo, H o alifático C₁₋₆. Debe entenderse que estos grupos pueden unirse a las unidades de metileno de la cadena alifática a través de enlaces sencillos, dobles o triples. Un ejemplo de un reemplazo opcional (átomo de nitrógeno en este caso) que está unido a la cadena alifática a través de un doble enlace sería -CH₂CH=N-CH₃. En algunos casos, especialmente en el extremo terminal, un reemplazo opcional puede unirse al grupo alifático mediante un triple enlace. Un ejemplo de esto sería CH₂CH₂CH₂C≡N. Debe entenderse que en esta situación, el nitrógeno terminal no está unido a otro átomo.

5 También debería entenderse que, la expresión "unidad de metileno" también puede referirse a unidades de metileno ramificadas o sustituidas. Por ejemplo, en un resto de isopropilo [-CH(CH₃)₂], un átomo de nitrógeno (por ejemplo, NR) que reemplaza a la primera "unidad de metileno" recitada daría como resultado dimetilamina [-N(CH₃)₂]. En casos tales como estos, un experto en la materia entendería que el átomo de nitrógeno no tendrá átomos adicionales unidos a él, y la "R" "NR" estaría ausente en este caso.

10 15 A menos que se indique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales pueden ocurrir dentro de la cadena y/o en cualquier extremo de la cadena; es decir, tanto en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena, siempre que produzca un compuesto químicamente estable. Por ejemplo, un alifático C₃ puede estar opcionalmente reemplazado por 2 átomos de nitrógeno para formar -C-N≡N. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente todos los átomos en una cadena. Por ejemplo, un alifático C₃ puede estar opcionalmente reemplazado por -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -NRC(O)NR- (una urea).

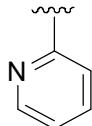
20 25 A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo ocurre en el extremo terminal, el átomo de reemplazo está unido a un átomo de hidrógeno en el extremo terminal. Por ejemplo, si una unidad de metileno de -CH₂CH₂CH₃ estuviese reemplazada opcionalmente por -O- el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OH. Debe entenderse que si el átomo terminal no contiene ningún electrón de valencia libre, entonces no se requiere un átomo de hidrógeno en el extremo terminal (por ejemplo, -CH₂CH₂CH=O o -CH₂CH₂C≡N).

30 35 A menos que se indique lo contrario, se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales) de las estructuras. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E) están incluidos en esta invención. Como entendería un experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier enlace giratorio. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



35

también representa



40

Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

45 A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención.

50 55 En los compuestos de esta invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También a menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0,015 % (es decir, al menos una incorporación del 50,1 % de deuterio).

55 "D" y "d" se refieren ambos a deuterio.

Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente

enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C , están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

5 Como se usa en el presente documento, "cristalina" se refiere a un sólido que tiene una disposición y/o conformación específica de las moléculas en la red cristalina.

10 Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" se refiere a formas sólidas que consisten en disposiciones desordenadas de moléculas y no poseen una red cristalina distinguible.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un aducto de sólido cristalino que contiene cantidades tanto estequiométricas como no estequiométricas de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, dicho aducto se denomina "hidrato".

15 Abreviaturas

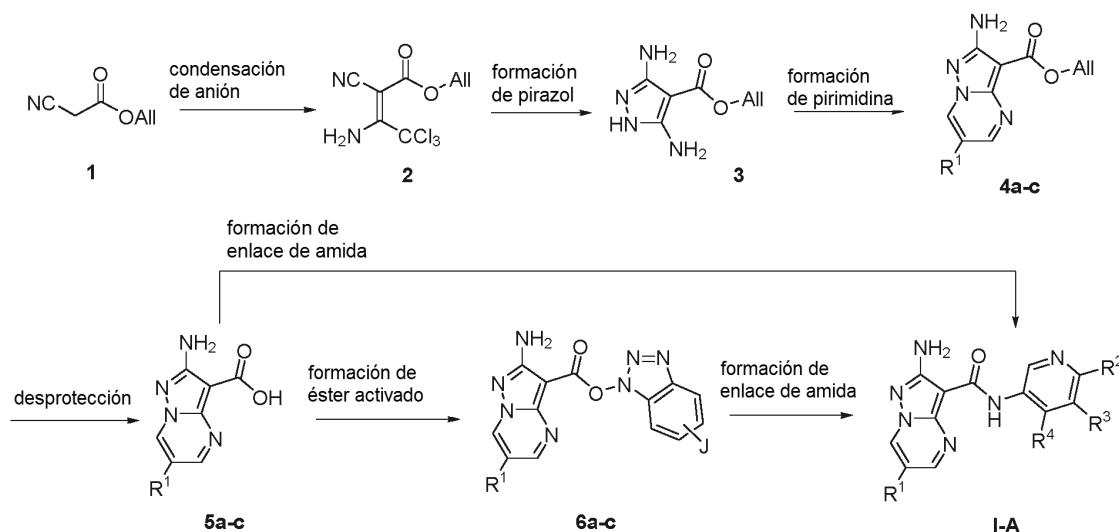
Se usan las siguientes abreviaturas:

DMSO	dimetilsulfóxido
DCM	diclorometano
ATP	trifosfato de adenosina
TFA	ácido trifluoroacético
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
Tr	tiempo de retención
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
XRPD	Difracción de rayos X en polvo
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
ATG	Análisis termogravimétrico
TA	temperatura ambiente
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Pe	punto de ebullición
DMF	dimetilformamida
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
HOBT	hidroxibenzotriazol
HATU	
TBTU	tetrafluoroborato 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
T3P	Anhídrido propilfosfónico
COMU	Hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxy-2-oxoetilidenoamino)oxi)-dimetilamino-morfolino]uronio
TCTU	tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetil-amonio
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
ECDI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
LDA	Diisopropilamida de litio
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol

20 Procesos

Los procesos y compuestos descritos en el presente documento son útiles para producir inhibidores de ATR que contienen un núcleo de aminopirazolopirimidina. Los procedimientos sintéticos generales mostrados en los esquemas en el presente documento son útiles para general una amplia gama de especies químicas que pueden utilizarse en la fabricación de compuestos farmacéuticos.

ESQUEMA A



Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse de acuerdo con métodos similares al representado en el **Esquema A**.

5

Etapa 1

El anión del cianoacetato de alilo **1** disponible en el mercado puede reaccionar con, por ejemplo, tricloroacetonitrilo para proporcionar el intermedio **2**. En la etapa de condensación del anión, el anión del cianoacetato de alilo **1** disponible en el mercado puede generarse con una base, tal como acetato potásico, en un disolvente apropiado, tal como un alcohol (por ejemplo, isopropilalcohol). Después, el anión reacciona con tricloroacetonitrilo a temperatura ambiente.

10

Etapa 2

15 Despues, el Intermedio **2** reacciona con hidrazina para formar el diaminopirazol **3**. En la etapa de formación de pirazol, el intermedio **2** se hace reaccionar con hidrazina (o su hidrato) en un disolvente aprótico, tal como DMF, para proporcionar el diaminopirazol **3**. La reacción sucede en condiciones básicas (por ejemplo, en presencia de acetato potásico o AcONa) con calentamiento (por ejemplo, $\geq 110^\circ\text{C}$) para asegurar una ciclación completa.

20

Etapa 3

25 El intermedio **3** puede condensarse adicionalmente con un compañero de acoplamiento dielectrófilo para formar la pirimidina **4a-c**. En la etapa de formación de pirimidina, el intermedio **3** se hace reaccionar con una especie 1,3-dielectrófílica (por ejemplo, un 1,3-dialdehído o un 3-(dialquilamino)-prop-2-enal) en diversos tipos de disolventes (por ejemplo, DMF o DMSO/agua) para formar los núcleos bicíclicos **4a-c**. Cuando uno o dos de los centros electrófilos se protege/enmascara (por ejemplo, aldehído enmascarado como un cetal), se requiere la introducción de un ácido sulfónico (por ejemplo, PTSA) para liberar el grupo funcional reactivo.

30

Etapa 4

35 La desprotección, por ejemplo, mediante hidrólisis, del alil éster conduce a los ácidos carboxílicos **5a-c**. En la etapa de desprotección, el compuesto **4a-c** se somete a condiciones hidrolíticas que son conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de **4a-c** con fenilsilano o 4-metilbencenosulfonato en presencia de una cantidad catalítica de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) conduce a la formación del ácido carboxílico **5a-c** correspondiente. Como alternativa, los compuestos **4a-c** podrían tratarse con un álcali acuoso (por ejemplo, NaOH, LiOH o KOH) para producir los ácidos **5a-c**.

40

Etapa 5

45 En la etapa de formación de éster activado, los ácidos carboxílicos **5a-c** se hacen reaccionar con agentes de acoplamiento de amida conocidos para los expertos en la materia. Los compañeros de acoplamiento de amida adecuados incluyen, pero sin limitación, TBTU, TCTU, HATU, T3P y COMU. Cuando el agente de acoplamiento se selecciona adecuadamente, las reacciones pueden tener lugar rápidamente ($\sim 1\text{ h}$) a temperatura ambiente, en presencia de una base orgánica, tal como una amina alifática (por ejemplo, trietilamina, DIPEA) para proporcionar los ésteres activados **6a-c**. Por ejemplo, cuando se usan los agente de acoplamiento de amida TBTU [$\text{J}=\text{H}$] o TCTU [$\text{J}=\text{Cl}$], los compuestos **6a-c** se obtienen fácilmente por filtración de la mezcla de reacción.

Se prefiere generalmente la formación de los ésteres activados **6a-c** antes de la formación del enlace de amida para preparar **I-A**, aunque también es posible una conversión directa de **5a-c** en los compuestos de fórmula **I-A** de esta divulgación. También pueden utilizarse ésteres activados alternativos (aislados o formados *in situ*) y serán bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, usando agentes de acoplamiento CDI, TBTU, TCTU, HATU, T3P, COMU).

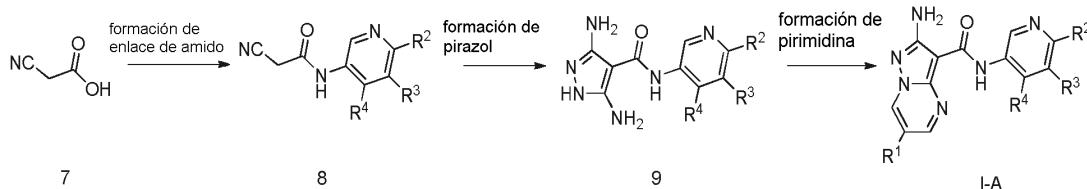
5

Etapa 6

- 10 En la etapa de formación de enlace de amida, los ésteres activados **6a-c** pueden reaccionar con una 3-aminopiridina sustituida o no sustituida para proporcionar compuestos de fórmula **I-A** de esta divulgación. Las condiciones de reacción para el acoplamiento de amida son generalmente en un disolvente aprótico (por ejemplo, NMP, piridina, DMF, etc...) con calentamiento (por ejemplo, $\geq 90^{\circ}\text{C}$). La 3-aminopiridina puede funcionalizarse adicionalmente tras la formación de enlace de amida.
- 15 Como alternativa, las dos etapas descritas anteriormente pueden combinarse: los ácidos carboxílicos **5a-c** pueden usarse como puntos de partida para la formación de enlace de amida, generándose los ésteres activados *in situ*, usando los mismos agentes de acoplamiento de amida que los descritos anteriormente. Los compuestos **I-A** de esta divulgación se aíslan de una manera similar a la descrita anteriormente.

20

Esquema B



- 25 Como alternativa, los compuestos de la presente divulgación puede prepararse de acuerdo con métodos similares al representado en el **Esquema B**.

Etapa 1

- 30 La amida **8** puede prepararse fácilmente a partir de ácido cianoacético **7** disponible en el mercado. En la etapa de formación de enlace de amida, el ácido cianoacético **7** puede reaccionar con una 3-aminopiridina sustituida para proporcionar los compuestos **8** de esta divulgación. Las condiciones de reacción para el acoplamiento de amida son generalmente en un disolvente aprótico (por ejemplo, DCM, NMP, DMF, etc.), en presencia de una base orgánica, tal como una amina alifática, (por ejemplo, trietilamina o DIPEA) y un agente de acoplamiento de conocido para los expertos en la materia: por ejemplo EDCI, TBTU, COMU, T3P, etc.

35

Etapa 2

- 40 En la etapa de formación de pirazol, el anión de la cianoamida **8** puede generarse con una base (tal como acetato sódico o potásico) en un disolvente apropiado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol). Después, el anión reacciona con tricloroacetonitrilo a temperatura ambiente. El sólido resultante, que puede recogerse por filtración, se hace reaccionar después con hidrazina (o su hidrato) en un disolvente aprótico, tal como DMF o NMP, para proporcionar el diaminopirazol **9**, condensándose este último con un compañero de acoplamiento dielectrófilo para formar la porción de pirimidina de los compuestos de fórmula **I-A** de esta divulgación.

45

Etapa 3

- 50 En la etapa de formación de pirimidina, el intermedio **9** se hace reaccionar con una especie 1,3-dielectrófila (por ejemplo, un 1,3-dialdehído o un 3-(dialquilamino)-prop-2-enal) en diversos tipos de disolventes (por ejemplo, iPrOH/agua, DMF o DMSO/agua) para formar el producto deseado **I-A**. Cuando uno o dos de los centros electrófilos se protege/enmascara (por ejemplo, aldehído enmascarado como cetal), se requiere la introducción de un ácido sulfónico (por ejemplo, PTSA) para liberar el grupo funcional reactivo.

PREPARACIONES Y EJEMPLOS

- 55 Todos los disolventes y reactivos disponibles en el mercado se usaron según se recibieron. Las reacciones de microondas se realizaron usando un microondas CEM Discovery. La cromatografía ultrarrápida, por ejemplo, se realizó en un sistema ISCO[®] Combiflash[®] Companion[™] eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de EtOAc/éter de petróleo.

También se utilizaron otros métodos conocidos en la técnica para realizar cromatografía ultrarrápida. Las muestras se aplicaron preabsorbidas sobre sílice. Donde se indique, se realizó cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en una máquina Berger Minigram SFC. Todos los espectros de RMN ¹H se registraron usando un instrumento Bruker Avance III 500 a 500 MHz. Las muestras de EM se analizaron en un espectrómetro de masas Waters SQD con funcionamiento de ionización por electronebulización en modo iónico positivo y negativo. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía. Todos los productos finales tuvieron una pureza ≥95 %, a menos que se especifique de otro modo en los detalles experimentales. Las pureza de HPLC se midió en un sistema Waters Acuity UPLC con un instrumento Waters SQD MS, equipado con una columna Waters UPLC BEH C8 1,7 µm, 2,1 x 50 mm y una columna protectora Vanguard BEH C8 1,7 µm, 2,1 x 5 mm.

Como se usa en el presente documento, el término "Tr(min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique lo contrario, los métodos de HPLC utilizados para obtener los tiempos de retención indicados son como se describen a continuación:

15 Método de HPLC

Instrumento: Waters Acuity UPLC-MS;

Columna: Waters UPLC BEH C8 1,7 µm, 2,1 x 50 mm con una columna protectora Vanguard BEH C8 1,7 µm, 2,1 x 5 mm;

20 Temperatura de la columna: 45 °C;

Fase móvil A: 95:5 de formiato amónico 10 mM en agua:acetonitrilo, pH 9;

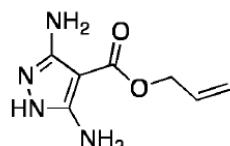
Fase móvil B: acetonitrilo;

Detección: 210-400 nm;

25 Gradiente: 0-0,40 min: 2 % de B, 0,40-4,85 min: de 2 % de B a 98 % de B, 4,85-4,90 min: de 98 % de B a 2 % de B, 4,90-5,00 min: parada a 2 % de B;

Caudal: 0,6 ml/minuto.

Preparación 1: 3,5-Diamino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de alilo



3

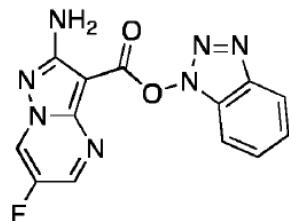
30

Etapa 1: 3-amino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato de alilo 2

A una solución de KOAc (589,4 g, 6,006 mol) en isopropanol (3 l) se añadió cianoacetato de alilo (429,4 g, 403,2 ml, 3,432 mol) y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. Se añadió en porciones de 50 ml tricloroacetonitrilo (495,5 g, 3,432 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Despues, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (~4 l) para disolver los materiales inorgánicos y el producto deseado se precipitó. La mezcla se agitó durante 20 minutos y el sólido se aisló por filtración al vacío. Este sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 0,5 l) y se secó en un horno de vacío durante una noche a 40 °C para proporcionar 3-amino-4,4,4-tricloro-2-cianobut-2-enoato de alilo 2 en forma de un polvo blanquecino (787 g, 85 %).

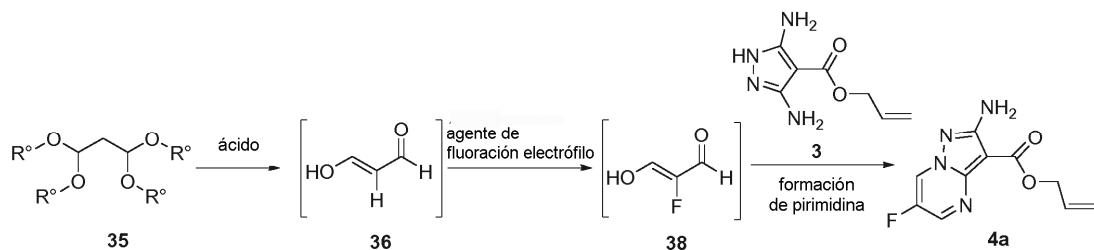
Etapa 2: 3,5-Diamino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de alilo 3

A una suspensión de 3-amino-4,4,4-tricloro-2-ciano-but-2-enoato de alilo 2 (619 g, 2,297 mol) y KOAc (676,3 g, 6,891 mol) en DMF (2,476 l) a 0 °C se añadió lentamente hidrato de hidrazina (172,5 g, 167,6 ml, 3,446 mol) durante 15 min. Despues, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, etapa en la que la RMN ¹H mostró el consumo completo del material de partida. Despues, la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 110 °C antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h más. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para retirar el sólido precipitado y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un líquido espeso. Se añadió DCM (aprox. 2 l) y la mezcla se filtró de nuevo para retirar los sólidos adicionales que habían precipitado. El filtrado se purificó a través de un lecho de 1 kg de gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH como eluyente), y el disolvente se retiró para proporcionar un sólido de color naranja, que se suspendió en acetonitrilo y se calentó a aproximadamente 70 °C hasta que se disolvió todo el sólido, punto en el que la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, después a 2 °C. El precipitado que se formó se aisló por filtración al vacío, se lavó con MeCN enfriado (~50 ml) y se secó a masa constante en un horno de vacío para formar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (171,2 g, 41 %).

Preparación 2a: 2-Amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo**6a****5 Etapa 1: 2-Amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo 4a**

A una suspensión de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo **3** (42,72 g, 234,5 mmol) en DMSO (270,8 ml)/agua (270,8 ml), se añadió hidrato de p-TsOH (46,72 g, 245,6 mmol) y 3-(diisopropilamino)-2-fluoro-prop-2-enal (descrito en *Tetrahedron Letters*, 33(3), 357-60; 1992) (38,69 g, 223,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h, tiempo durante el cual un sólido precipitó lentamente de la solución. La suspensión de color naranja se dejó enfriar a TA durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4a** en forma de un sólido terroso (45,05 g, rendimiento del 85 %).

En un método alternativo, puede sintetizarse 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4a** mediante el Esquema genérico C-1, a continuación.

Esquema C-1

20

Reacción 1

El malonaldehído protegido con bisacetal (Intermedio **35**) puede desprotegerse en condiciones ácidas para formar el intermedio **36**. En algunas realizaciones, las condiciones ácidas pueden generarse utilizando un ácido seleccionado independientemente entre HCl, H₂SO₄, MeSO₂H, TFA, HBF₄ o pTSA en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua. Preferentemente, el ácido usado en la reacción se selecciona entre pTSA o MeSO₂H. R° es preferiblemente un grupo alifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, R° se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o pentilo. En otras realizaciones más, R° se selecciona entre metilo o etilo.

30 **Reacción 2**

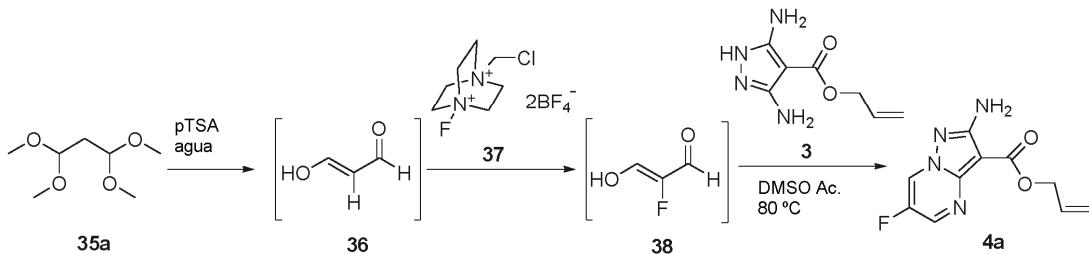
El intermedio **36** puede hacerse reaccionar con un agente de fluoración electrófilo para formar el intermedio **38**. En algunas realizaciones, el agente de fluoración electrófilo se selecciona independientemente entre ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (Selectfluor®), Accufluor®, N-fluorobencenosulfonamida, sales de 1-fluoropiridinio sustituido o gas de flúor.

Reacción 3

40 El intermedio **38** puede hacerse reaccionar con el intermedio **3** en las condiciones de condensación adecuadas para formar el intermedio **4a**. En algunas realizaciones, las condiciones de condensación adecuadas pueden incluir hacer reaccionar el intermedio **38** con el intermedio **3** en presencia de un disolvente y calor para formar el núcleo bicíclico de **4a**. La reacción puede tener lugar en diversos tipos de disolventes, por ejemplo, agua, DMSO/agua o DMF.

45 En un ejemplo, el intermedio **4a** se forma usando la metodología descrita en el Esquema C-2.

Esquema C-2



Se disolvió 1,1,3,3-tetrametoxipropano **35a** (20 g, 121,8 mmol) en agua (200 ml). Se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (23,17 g, 121,8 mmol) y la mezcla se agitó a 19-20 °C durante 90 minutos. Se añadió en porciones

- 5 ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano **37** (Selectfluor, 1,4 equiv., 60,4 g, 170,5 mmol). La adición fue endotérmica (de 20,1 °C a 19,4 °C), sin embargo la temperatura comenzó a elevarse lentamente una vez se completó la adición (la temp. aumentó a 25,4 °C en 45 minutos). El selectfluor se disolvió en 1 h. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla era homogénea tras este tiempo. Se añadió lentamente DMSO (150 ml) durante 5 minutos. La adición fue exotérmica, la temperatura aumentó de 10 20,4 °C a 34,2 °C durante la adición. Después, la mezcla comenzó a enfriarse. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. Después, se añadió en porciones el compuesto **3** (21,4 g, 115,7 mmol). La adición no fue exotérmica. La mezcla se calentó a 85 °C durante 4 h (el perfil de CL/EM fue idéntico en los momentos de tiempo de 2 h y 4 h). Después, la mezcla agitada se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción resultante era una suspensión. Se añadió lentamente agua (150 ml) a la suspensión resultante. La temperatura aumentó de 20,4 °C a 21,5 °C. La suspensión se agitó durante 2 h y después el producto se aisló por filtración. La torta se lavó con agua y se secó sobre el sinterizado para dar un sólido de color beige (15,5 g). El producto se secó 15 adicionalmente en un horno de vac. a 40 °C durante 20 h. Esto dio el compuesto **4a** en forma de un sólido de color beige (13,5 g, rendimiento del 50 %). Área del 97,7 % de pureza de HPLC; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 4,83 (2H, d), 5,29 (1H, d), 5,49 (1H, d), 6,04-6,14 (1H, m), 6,57 (2H, s a), 8,80 (1H, m), 9,40 (1H, m); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d6) δ -153,1.

Etapa 2: ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5a**

A una suspensión de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4a** (45 g, 190,5 mmol) en DCM

- 25 (1,35 l) se añadió fenilsilano (41,23 g, 46,96 ml, 381,0 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (8,805 g, 7,620 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM para dar un sólido de color amarillo claro (43,2 g). Este sólido se trituró adicionalmente en DCM (225 ml) a TA durante 30 45 min, después se filtró y se secó durante una noche al vacío para proporcionar ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5a** en forma de un sólido de color amarillo claro (37,77 g, rendimiento del 100 %).

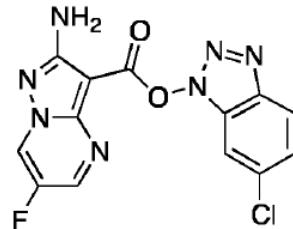
En un método alternativo, se suspendió 4-metilbencenosulfinato sódico (anhidro, 1,2 equiv., 22,6 g, 127 mmol) en DMSO seco (20 vol, 500 ml). La mezcla agitada se calentó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una vez completa la disolución, se añadió Pd(PPh₃)₄ (2 mol%, 2,4 g, 2,1 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a 25-30 °C, tiempo

- 35 después del cual había presente una solución turbia de color amarillo. Se añadió en porciones 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4a** (25 g, 105,8 mmol), manteniendo la temperatura a 25-30 °C. Una vez 40 se completó la adición, la solución turbia se agitó hasta que se completó la reacción según HPLC (2-3 h). Se formó un precipitado sólido después de 15 minutos tras la adición del sustrato. La mezcla se volvió más espesa a medida que tenía lugar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua (125 ml) y se añadió lentamente HCl 2 M (66 ml), manteniendo la temperatura a 25-30 °C. La suspensión se agitó durante 30 minutos, después se filtró. La filtración fue lenta (2 h). El sólido resultante se lavó con agua, después se secó sobre el sinterizado. El sólido se suspendió en DCM (8 vol) durante 1 h. El sólido se filtró (filtración rápida) y se lavó con DCM. El sólido se suspendió de nuevo en cloroformo (8 vol) durante 1 h. El ácido se filtró y se secó en el sinterizado. Esto se secó adicionalmente en un horno de vacío a 50 °C durante 24 h. El producto **5a** se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (18,6 g, 85 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,14 (1H, s a), 9,31 (1H, dd), 8,69 (1H, m), 6,47 (2H, s a); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d6) δ -153,65; EM (EN+) 197,1.

Etapa 3: 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo **6a**

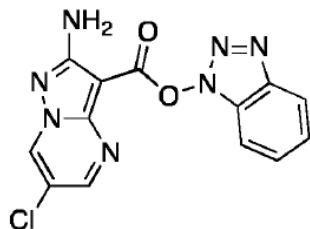
A una suspensión de ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5a** (20 g, 102,0 mmol) en cloroformo

- 50 (300 ml) se añadió Et₃N (11,35 g, 15,63 ml, 112,2 mmol). La suspensión se agitó durante ~5 min y después se añadió boro tetrafluoruro de (benzotriazol-1-iloxy-dimetilamino-metileno)-dimetilamonio se añadió (32,75 g, 102,0 mmol). La suspensión se calentó a 60 °C durante 1 h antes de dejar enfriar la suspensión espesa a TA. La suspensión resultante se filtró, se lavó con cloroformo (200 ml) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título **6a** en forma de un polvo amarillo claro (32,5 g, 88 %).

Preparación 2b: (6-clorobenzotriazol-1-il)-2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato**6a***

- 5 En un matraz de tres bocas y 2,5 l equipado con una barra de agitación, un condensador, una línea de nitrógeno y una sonda de temperatura Hanna se cargó ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5a** (60 g, 305,9 mmol), cloroformo (900,0 ml) y trietilamina (32,44 g, 44,68 ml, 320,6 mmol). Se añadió en porciones [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetil-amonio (Ion tetrafluoruro de boro (1)) (87,00 g, 244,7 mmol) durante 5 min (la temperatura interna cayó de 22,7 a 21,5 °C al completarse la adición). La mezcla se calentó a 60 °C (temp. interna) durante 2 h, aun una suspensión de color crema. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después el sólido se recogió por filtración, se lavó bien con cloroformo (hasta que el filtrado se volvió esencialmente incoloro) y se secó por succión para dejar el **6a*** en forma de un sólido de color crema (82,2 g, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H) y 6,87 (s, 2H). EM (EN+) 348,1.
- 10 15

En un método alternativo, Se suspendió ácido 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5a** (30 g, 153 mmol) en acetonitrilo (540 ml). Se añadió trietilamina (22,5 ml, 153 mmol), seguido de tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio (TCTU, 54,4 g, 153 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se aisló por filtración, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 60 ml). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (49,3 g, 93 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H) y 6,87 (s, 2H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-*d*6) δ -150,1; EM (EN+) 348,1.

25 Preparación 3: 2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo**6b****Etapa 1: 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato 4b**

- 30 A una suspensión de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de alilo **3** (1 g, 5,489 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (Z)-2-cloro-3-dimetilamino-prop-2-enilideno]-dimetil-amonio (1,683 g, 5,489 mmol), seguido de trietilamina (722,1 mg, 994,6 µl, 7,136 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h, tiempo durante el cual un sólido precipitó lentamente de la solución. La suspensión de color pardo se dejó enfriar a TA. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4b** en forma de un sólido de color pardo (1,092 g, rendimiento del 72 %).
- 35

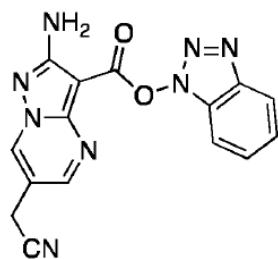
Etapa 2: ácido 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico 5b

- 40 A una suspensión de 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4b** (1 g, 3,96 mmol) en DCM (15 ml) se añadió fenilsilano (856,6 mg, 0,9756 ml, 7,916 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (182,9 mg, 0,1583 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM para dar un sólido de color amarillo claro (43,2 g). Este sólido se trituró adicionalmente en DCM (225 ml) a TA durante 45 min, después se filtró y se secó durante una noche al vacío para proporcionar ácido 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-

a]pirimidin-3-carboxílico **5b** en forma de un sólido de color amarillo (791m, rendimiento del 94 %).

Etapa 3: 2-amino-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo 6b

- 5 A una solución de ácido 2-amino-6-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5b** (1,51 g, 7,103 mmol) en cloroformo (15,1 ml) se añadió boro tetrafluoruro de TBTU (2,737 g, 8,524 mmol) y TEA (862,5 mg, 1,188 ml, 8,524 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una hora. La suspensión resultante se filtró y el sólido se trituró en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título **6b** en forma de un sólido de color amarillo (2,05 g, 88 %).
- 10 **Preparación 4: 2-amino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo**



6c

Etapa 1: 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo 4c

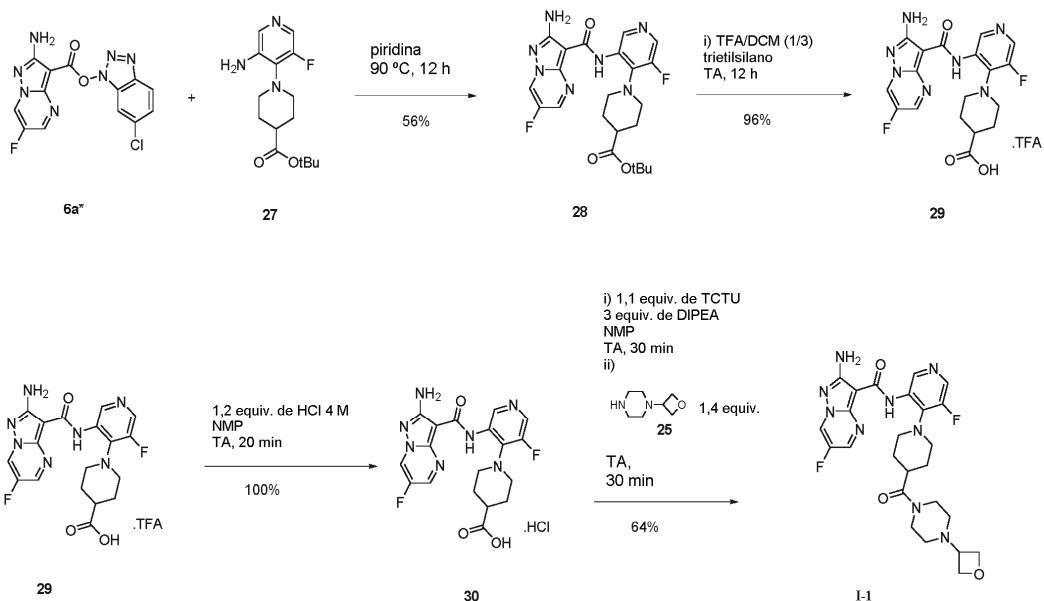
- 15 A una suspensión de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **3** (63,49 g, 348,5 mmol) en una mezcla de DMSO (340 ml) y agua (340 ml), se añadió 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxi-butanonitrilo (preparado de acuerdo con la **Preparación 5**, posterior) (85 g, 418,2 mmol), seguido de hidrato del ácido *para*-toluenosulfónico (1) (11,27 g, 59,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. La mezcla se diluyó con EtOAc (680 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,36 l). El precipitado se filtró y se enjuagó con agua, después con una mezcla de agua y EtOAc. El sólido de color pardo se secó al vacío para dar 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4c** en forma de un sólido de color pardo (55,94 g, rendimiento del 62 %).
- 20

25 *Etapa 2: ácido 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico 5c*

- 30 A una suspensión de 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de alilo **4c** (10,2 g, 39,65 mmol) en DCM (350 ml) se añadió fenilsilano (8,581 g, 9,773 ml, 79,3 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (1,5 g, 1,298 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5c** en forma de un sólido de color amarillo (8,61 g, rendimiento del 100 %).

Etapa 3: 2-amino-6-(cianometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo 6c

- 35 A una solución de ácido 2-amino-6-(cianometil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5c** (5,11 g, 23,53 mmol) en DCM (51 ml) se añadió boro tetrafluoruro de TBTU (9,067 g, 28,24 mmol) y TEA (2,858 g, 3,937 ml, 28,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La suspensión resultante se filtró y el sólido se trituró en cloroformo caliente para proporcionar el compuesto del título **6c** en forma de un sólido de color beige (6,59 g, 84 %).
- 40 **Ejemplo 1: Síntesis de 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-1)**



*Etapa 1: 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **28***

Una mezcla de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (6-clorobenzotriazol-1-ilo) **6a*** (44,02 g, 126,6 mmol) y 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **27** (preparado de acuerdo con la **Preparación 7b**) (34 g, 115,1 mmol) en piridina (510,0 ml) se calentó internamente a 95 °C durante una noche (18 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (producto precipitado), después se añadió etanol (340,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido de color amarillo se recogió por filtración, se lavó bien con etanol, se secó con succión, después en una línea de alto vacío durante 1 h para dejar el producto **28** en forma de un sólido de color amarillo, (32,5 g, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,15 - 2,93 (m, 4H), 2,55 - 2,47 (señal enmascarada, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). EM (EN+) 474,2.

*Etapa 2: trifluoroacetato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico **29***

A una suspensión de 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **28** (69,7 g, 147,2 mmol) en DCM (348,5 ml) y trietilsilano (18,83 g, 25,87 ml, 161,9 mmol) se añadió TFA (151,1 g, 102,1 ml, 1,325 mol) (la mezcla se solidifica en la adición inicial de TFA y después se disuelve tras completarse la adición). La solución de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de TFA (16,78 g, 11,34 ml, 147,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se calentó a 40 °C durante 20 min para forzar la reacción hasta su finalización. La mezcla se concentró al vacío, se añadió cloroformo (300 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío para dejar una suspensión sólida de color naranja. La mezcla se trituró en DCM (aprox. 200 ml), se agitó durante 20 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM mínimo y se secó mediante succión para dejar un sólido de color amarillo. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se suspendió de nuevo en DCM (aprox. 50 ml), se agitó durante 20 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM mínimo y se secó mediante succión para dejar un sólido de color amarillo, que se combinó con el primer cultivo de sólido. El sólido se secó al vacío durante una noche para dejar el producto deseado **29** en forma de un sólido de color amarillo (82,8 g, 96 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,50 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 3,13 - 3,10 (m, 4H), 2,57 - 2,47 (señal enmascarada, 1H) y 2,08 - 1,93 (m, 4H). EM (EN+) 418,1.

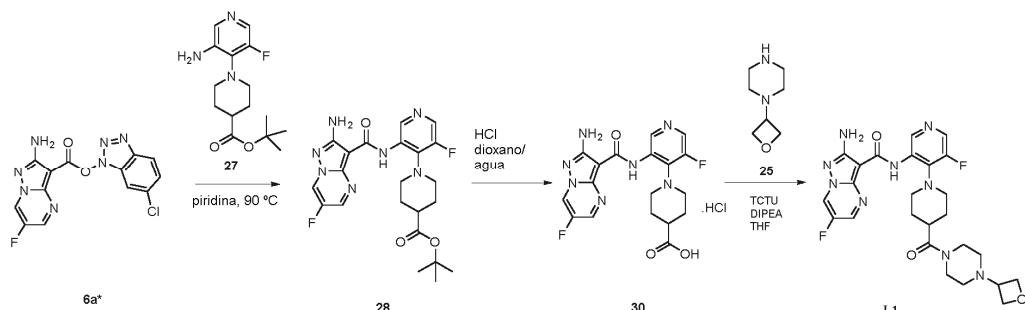
*Etapa 3: clorhidrato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico **30***

A una solución de ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico (ácido trifluoroacético) **29** (73 g, 124,7 mmol) en NMP (662,7 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) (37,40 ml de 4 M, 149,6 mmol). Después de unos pocos segundos, se formó un precipitado de color amarillo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con NMP mínima, después MTBE, y se secó mediante succión para dejar el producto puro **30** en forma de un sólido de color amarillo claro, (59,7 g, rendimiento cuantitativo). EM (EN+) 418,1.

Etapa 4: 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-1)

- 5 A una suspensión de color amarillo de ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico (ácido clorhídrico) **30** (59,7 g, 131,5 mmol) en NMP (477,6 ml) se añadió DIPEA (50,99 g, 68,72 ml, 394,5 mmol), después [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetil-amonio (ion boro tetrahidrofluoruro (1)) (51,44 g, 144,7 mmol). Se formó una suspensión de color amarillo después de unos pocos minutos. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se añadió 1-(oxetan-3-il)piperazina **25** (preparada de acuerdo con la **Preparación 8**, posterior) (26,18 g, 184,1 mmol). La suspensión de color crema/castaño 10 se volvió una solución de color naranja (exotermias de 23,9 a 29,4 °C). El matraz se puso en un baño de hielo/agua hasta que la temperatura interna fue 24 °C, después el baño de hielo se retiró y la temperatura interna se mantuvo a 24 °C después de ello.
- 15 La solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se enfrió en un baño de hielo/sal/agua a 10 °C antes de la adición lenta en porciones de 100 ml de agua (1,015 l). Antes de añadir los siguientes 100 ml de agua, se esperó que comenzara la exotermia entre 17 °C y 20 °C (interna), después se dejó enfriar a entre 10 y 15 °C. Se repitió hasta que se añadió todo el agua. Una vez cesó la exotermia, el baño de hielo/sal/agua se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min (se forma una suspensión de color amarillo/crema). El sólido se recogió por filtración a través de un embudo sinterizado, se lavó bien con agua, después se secó mediante succión durante 10 min.
- 20 El vacío se retiró y un sólido se suspendió en agua en el embudo sinterizado, se volvió a aplicar vacío y el sólido se secó mediante succión durante una noche, después se secó en horno de vacío durante 24 h a 40 °C <10 mBar.
- 25 El sólido (54,5 g) se suspendió en etanol (545 ml, 10 vol equiv.) y se calentó a reflujo durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol mínimo y se secó mediante succión durante 1 h para dejar un producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se puso en un horno de vacío a 23,5 °C y <10mBar durante una noche para dejar la forma sólida de solvato de etanol de **I-1** en forma de un sólido de color amarillo pálido, (51 g, rendimiento del 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,34 (t, 0,7H), 3,61 (dt, 4H), 3,48 - 3,41 (m, 2,5H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 3,99 - 2,93 (m, 1H), 2,28 (dt, 4H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,07 (t, 2H). EM (EN+) 542,3.
- 30

Ejemplo 2: Enfoque alternativo a la síntesis de 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-1)



35

Etapa 1: 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **28**

- 40 Se suspendieron 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo **6a*** (45 g, 129,4 mmol) y 1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **27** (preparado de acuerdo con la **Preparación 7b**, descrita más adelante) (40,1 g, 135,9 mmol) en piridina (675 ml). La mezcla se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinado por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió y se añadió gota a gota etanol (450 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol (2 x 70 ml). La torta húmeda se secó para dar el producto **28** en forma de un sólido cristalino de color amarillo (47,7 g, 78 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,15 - 2,93 (m, 4H), 2,55 - 2,47 (señal enmascarada, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,47 (s, 9H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ - 153,5, -136,3; EM (EN+) 474,2.
- 45
- 50 En una realización alternativa, el intermedio **28** puede purificarse antes de realizar la etapa 2 usando un procedimiento similar al siguiente:

Etapa 1a: Purificación de 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **28**

55

Se añadió 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **28** (530 g; 1,12 moles) a una mezcla de NMP (5,3 l) y 1,2-diaminopropano (249 g; 3,36 moles) y la suspensión fina resultante se agitó a 20-25 °C durante 15 horas. Se añadió etanol (10,4 l) a la suspensión y la suspensión se agitó durante 4 horas a 20-25 °C. El sólido cristalino de color dorado se recogió por filtración, se lavó

5 con etanol (2 x 2,6 l), se secó por succión, después se secó en un horno de vacío durante 24 horas a 35-40 °C para dar **28** en forma de un sólido cristalino de color dorado (479 g; 90 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,49 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 4H), 3,07 (dt, 4H), 2,01 - 1,89 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ -136,3, -153,4.

10 *Etapa 2: clorhidrato del ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico 30*

Se suspendió 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **28** (36 g, 76 mmol) en una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 670 ml). Se añadió gota a gota agua (36 ml) a la suspensión en agitación rápida. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinado por análisis de HPLC). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (180 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con TBME (2 x 72 ml). La torta húmeda se secó para dar un sólido de color pardo pálido (sal clorhidrato, 32,7 g, 95 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,53-9,49 (m, 2H), 8,82 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 3,13 - 3,22 (m, 4H), 2,57 - 2,47 (señal enmascarada, 1H) y 2,08 - 1,93 (m, 4H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ - 152,9, - 133,8; EM (EN+) 418,1.

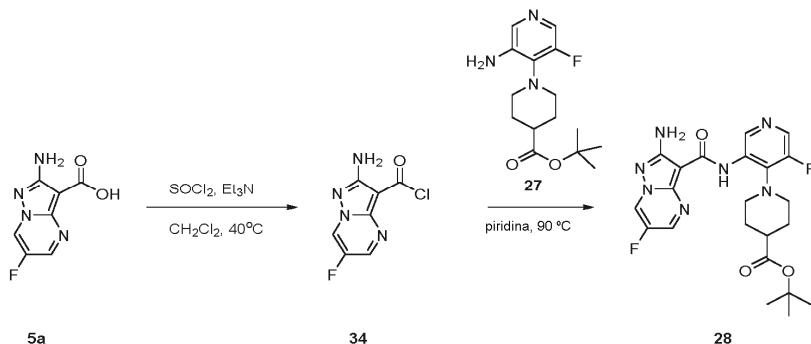
15 *Etapa 3: 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-1-amorfo)*

20 25 A una solución de 1-(oxetan-3-il)piperazina **25** (525 mg, 3,69 mmol) en THF (12 ml) se añadió DIPEA (1,72 ml, 9,91 mmol), seguido de ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico (sal clorhidrato, 1,5 g, 3,3 mmol). Se añadió tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetilamonio (TCTU, 1,29 g, 3,64 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno hasta la finalización de la reacción (determinada por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió y se añadió gota a gota agua (24 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, después se filtró. La torta de filtro se lavó con (3 x 3 ml). La torta húmeda se secó al vacío (con un flujo de nitrógeno) a 40 °C. Se obtuvo una forma amorfa del compuesto **I-1**. (1,54 g, 86 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,34 (t, 0,7H), 3,61 (dt, 4H), 3,48 - 3,41 (m, 2,5H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 3,99 - 2,93 (m, 1H), 2,28 (dt, 4H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,07 (t, 2H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ - 152,8, -136,1; EM (EN+) 542,3.

30 35 El **Compuesto I-1-amorfo** puede prepararse usando un método alternativo a partir del **Ejemplo 2, Etapa 3**, anteriormente.

40 45 50 En otro ejemplo, El **Compuesto I-1-amorfo** se preparó añadiendo N,N-diisopropiletilamina (461 ul; 342 mg; 2,64 mmol) a una suspensión de clorhidrato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoropiridin-4-il]piperidin-4-carboxílico **30** (1,00 g; 2,20 mmol; LR) en THF (20 ml). Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (430 mg; 2,65 mmol) y la mezcla se calentó a 40-50 °C. Se prepararon cargas adicionales de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (total 213 mg; 1,31 mmol) y la mezcla se calentó hasta que se completó la reacción (determinado por análisis de HPLC). Se añadió 1-(oxetan-3-il)piperazina **25** (375 mg; 2,64 mmol) y la mezcla se calentó a 55-60 °C hasta la finalización de la reacción (determinado por análisis de HPLC). La reacción se enfrió a 20-25 °C. Se añadieron agua (40 ml) y NaOH 2 M (ac.) (551 ul) y la suspensión se agitó durante 5-10 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 5 ml), se secaron mediante succión, después se secaron en un horno de vacío a 45-50 °C durante 16 horas para dar I-1 en forma de un sólido de color amarillo (869 mg; 73 %).

Preparación 5: Enfoque alternativo a la síntesis de 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto 28)



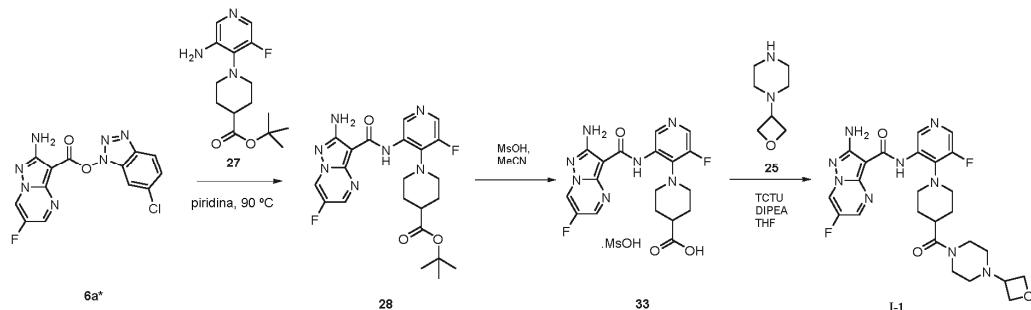
Etapa 1: cloruro de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilo 34

- 5 A una suspensión de ácido 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico **5a** (500 mg, 2,55 mmol) en diclorometano (7,5 ml) se añadió trietilamina (409 ul, 297 mg, 2,93 mmol). Se añadió cloruro de tionilo (205 ul, 334 mg, 2,80 mmol) y la mezcla se calentó a 35-40 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción (controlada por HPLC). El sólido se recogió por filtración, se lavó con diclorometano (2 x 1 ml) y se secó mediante succión para dar el producto **34** en forma de un sólido de color beige (465 mg, 85 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (dd, *J* = 4,9, 2,7 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ -154,1.

- 10 *Etapa 2: 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiperidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 28*

- 15 15 Se suspendieron cloruro de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilo **34** (100 mg, 0,466 mmol) y 1-(3-amino-5-fluoropiperidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **27** (138 mg, 0,466 mmol) en piridina (1,5 ml). La mezcla se calentó a 90-100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se añadió etanol (3 ml). La mezcla se agitó durante 1-2 horas, se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol (0,5 ml). Los sólidos se secaron mediante succión para dar el producto **28** (162 mg, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,50 (dd, *J* = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 3,07 (dd, *J* = 6,5, 3,3 Hz, 4H), 2,11 - 1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ -136,8, -153,9; EM (EN+) 474,2.

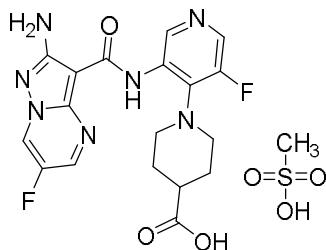
- 20 **Ejemplo 3: Enfoque alternativo a la síntesis de 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-1)**



- 30 *Etapa 1: 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiperidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 28*

- 35 Se suspendieron 2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de 6-cloro-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo **6a*** (45 g, 129,4 mmol) y 1-(3-amino-5-fluoropiperidin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **27** (preparado de acuerdo con la **Preparación 7b**, descrita más adelante) (40,1 g, 135,9 mmol) en piridina (675 ml). La mezcla se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinado por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió y se añadió gota a gota etanol (450 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol (2 x 70 ml). La torta húmeda se secó para dar el producto **28** en forma de un sólido cristalino de color amarillo (47,7 g, 78 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,15 - 2,93 (m, 4H), 2,55 - 2,47 (señal enmascarada, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,47 (s, 9H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ -153,5, -136,3; EM (EN+) 474,2.

- 40 *Etapa 2: mesilato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)amino]-5-fluoro-4-*

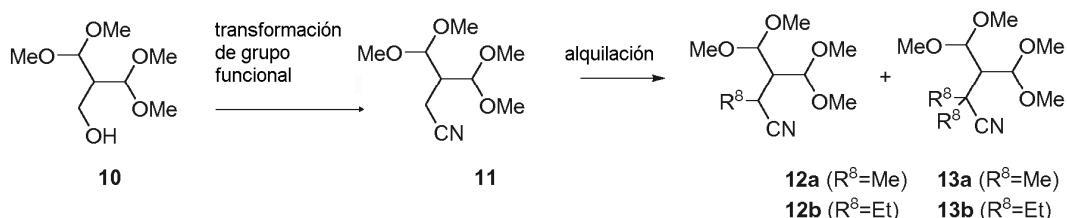
piridil]piperidin-4-carboxílico 33

33

- 5 Se añadió ácido metanosulfónico (274 μ l; 406 mg; 4,22 mmol) a una suspensión de 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **28** (1,00 g; 2,11 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se calentó a 75-80 °C durante 16 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetonitrilo (2 x 2 ml) y se secaron al vacío para dar mesilato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico **33** (0,94 g; 87 %). RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,43 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,49 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 6,85 (s a, 2H), 3,11 (dt, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (m, 4H); RMN 19 F (500 MHz, DMSO-d6) δ -135,5, -153,1; EM (EN+) 418,1.
- 10

Etapa 3: 2-amino-6-fluoro-N-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-1 amorf)

- 15 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (51 μ l; 38 mg; 0,29 mmol) a una suspensión de mesilato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico (50 mg; 0,097 mmol) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (15 mg; 0,11 mmol) en THF (1,00 ml). Se añadió tetrafluoroborato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metileno]-dimetil-amonio (TCTU, 36,3 mg; 0,10 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno hasta la finalización de la reacción (determinado por análisis de HPLC). Se añadió agua (2 ml) a la suspensión y se agitó durante 5 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 200 μ l), se secaron mediante succión, después se secaron en un horno de vacío durante 24 horas a 45-50 °C para dar **I-1** en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 mg; 59 %).
- 20

25 Preparación 6: Preparación de intermedios de butanonitrilo*Etapa 1: 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxibutanonitrilo 11*

- 30 Se disolvió 2-(dimetoximetil)-3,3-dimetoxi-propan-1-ol **10** (*Journal of the American Chemical Society* (1973), 95(26), 8741) (92 g, 473,7 mmol) en THF seco (920 ml) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se añadió de una sola vez trietilamina (143,8 g, 198,1 ml, 1,421 mol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfónico (59,69 g, 40,33 ml, 521,1 mmol), durante 1 h y manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (920 ml) y agua (920 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se aisló, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, después salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar [2-(dimetoximetil)-3,3-dimetoxipropil]metanosulfonato en forma de un aceite de color naranja (125,31 g, 97 %), que se usó directamente sin purificación adicional.
- 35

- 40 Se añadió en porciones cianuro de tetraetilamonio (142,3 g, 910,8 mmol) durante 10 minutos a una solución de [2-(dimetoximetil)-3,3-dimetoxipropil]metanosulfonato (124 g, 455,4 mmol) en MeCN (1,24 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, después se repartió entre acetato de etilo (1,24 l) y agua (1,24 l). Las capas se separaron y la capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre

MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxibutanonitrilo **11** en forma de un aceite de color pardo oscuro (86,1 g).

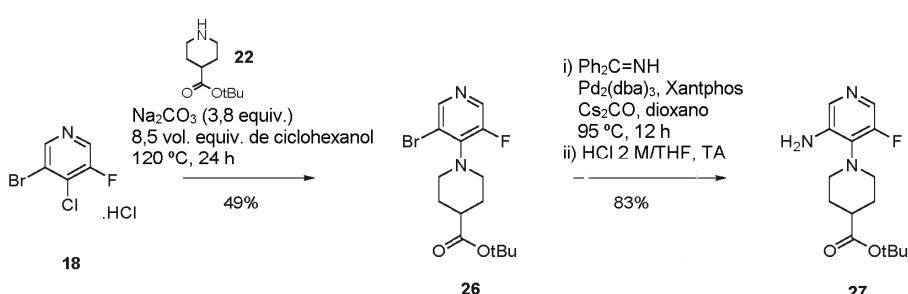
5 **Etapa 2: 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxy-2-metilbutanonitrilo 12a y 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxy-2,2-dimetilbutanonitrilo 13a**

A una solución de 3-(dimetoximetil)-4,4-dimetoxybutanonitrilo **11** (250 mg, 1,205 mmol) en THF (3 ml) a -75 °C se añadió una solución de yodometano (513,1 mg, 225,0 µl, 3,615 mmol) en THF (1 ml). Despues, se añadió una solución en THF de (bis(trimetilsilil)amino)sodio (1,808 ml de 2 M, 3,615 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. Despues de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 2 h y despues se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml). La mezcla se diluyó con agua y éter, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente éter de 100:0 a 80:20 de petróleo:EtOAc. Los disolventes se concentraron al vacío para proporcionar un aceite transparente (194 mg). La RMN probó que este sólido era una mezcla de un 80 % del compuesto mono metilo **12a** y 20 % de compuesto de bis metilo **13a**. Esta mezcla se usó directamente en etapas posteriores.

10 **Etapa 3: 3-(dimetoximetil)-2-etil-4,4-dimetoxibutanonitrilo 12b y 3-(dimetoximetil)-2-dietil-4,4-dimetoxibutanonitrilo 13b**

15 20 Cuando se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo en un procedimiento similar a la **Preparación 6, etapa 2**, anteriormente, una mezcla de compuesto monosustituido **12b** y compuesto disustituido **13b** se aisló y se usó directamente en etapas posteriores.

20 **Preparación 7a: Síntesis de 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 27**



25 **Etapa 1: 1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 26**

30 35 40 Un matraz de brida de 3 l equipado con un termómetro, un condensador, una línea de nitrógeno y un agitador en la parte superior se calentó a 40 °C (externa), despues se cargó con ciclohexanol (750 ml), dicarbonato sódico (129,8 g, 1,225 mol), 3-bromo-4-cloro-5-fluoro-piridina (ácido clorhídrico **18**) (137,5 g, 556,8 mmol) y piperidin-4-carboxilato de terc-butilo (123,8 g, 668,2 mmol), se enjuagó con ciclohexanol (350 ml). La mezcla se calentó a una temperatura interna de 120 °C durante una noche (18 h). La mezcla de reacción se retiró de la placa caliente y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (687,5 ml) y EtOAc (687,5 ml), se agitaron durante 10 min, despues se transfirieron a un embudo de separación. Se añadió más cantidad de EtOAc (1,238 l), se mezcló y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (687 ml), la fase acuosa se retiró, la capa orgánica se recogió. Las fase acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con EtOAc (687,5 ml), la capa acuosa se retiró y la fase orgánica se combinó con otros extractos orgánicos. Los materiales orgánicos se concentraron al vacío (temp. del baño de agua = 60 °C, vacío reducido a 2 mBar), dejando un aceite viscoso de color pardo.

45 Se disolvió el aceite en EtOAc al 25 %/petróleo, despues se pasó a través de un lecho corto de sílice, eluyendo con EtOAc al 25 %/petróleo hasta que dejó de salir producto. El filtrado se concentró al vacío para dejar un aceite de color pardo, 127,1 g. El producto se purificó de nuevo mediante un sistema ISCO (sílice de 1,5 kg, cargado en DCM, eluyendo con EtOAc del 0 al 20 %/petróleo), las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para dejar el producto deseado **26** en forma de un sólido de color amarillo pálido a crema, (98 g, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 3,12 (tt, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H) y 1,43 (s, 9H). EM (EN+) 361,0.

50 **Etapa 2: 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 27**

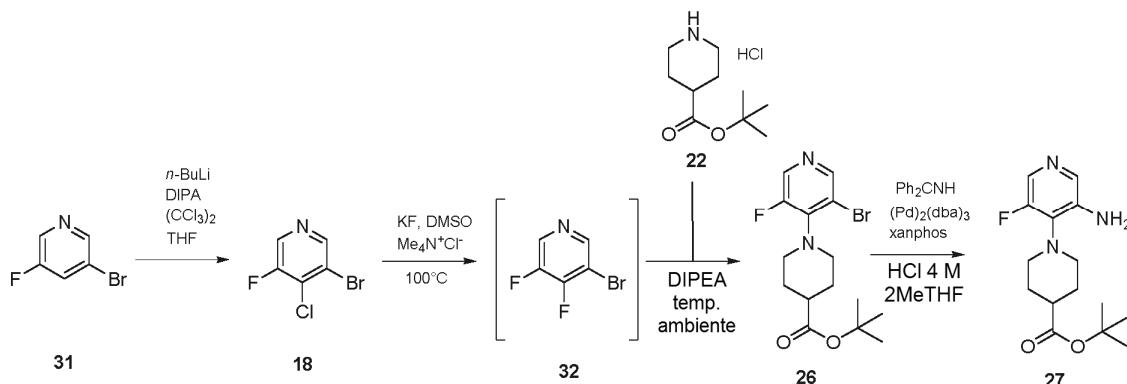
55 A una solución de 1-(3-bromo-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **26** (98 g, 272,8 mmol), difenilmetanimina (59,34 g, 54,94 ml, 327,4 mmol) y Cs₂CO₃ (177,8 g, 545,6 mmol) en 1,4-dioxano (1,274 l) se añadió Xantphos (15,78 g, 27,28 mmol) y Pd₂(dba)₃ (12,49 g, 13,64 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 95 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, despues se repartió entre EtOAc (1000 ml, 10 vol equiv.) y agua (490 ml, 5 vol equiv.), se mezcló y la capa orgánica se separó. Los materiales orgánicos se

lavaron adicionalmente con agua (1 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar un producto en bruto en forma de un aceite viscoso de color rojo oscuro, 185,3 g.

- 5 El producto de aceite obtenido (185,3 g) se disolvió en THF (882,0 ml) y se añadió HCl (545,5 ml de 2 M, 1,091 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El THF se retiró al vacío, después se añadió más cantidad de HCl (2 M) (588,0 ml). El material acuoso se lavó dos veces con EtOAc (294,0 ml). Una gran cantidad de un precipitado de color amarillo se formó durante la extracción tanto en la fase orgánica como en la acuosa, el sólido de las fases orgánica y acuosa se recogió por filtración y se secó mediante succión. Los filtrados orgánico y acuoso mezclados se añadieron a un embudo de separación, se extrajeron con HCl 2 M (2 x 200 ml). Todas las fases acuosas más el sólido recogido en el sinterizado (producto) se combinaron para dar una suspensión. El pH se ajustó a 6 usando NaOH 2 M y se extrajo con DCM (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dejar un sólido ceroso de color naranja pálido, 112,2 g. Este sólido se suspendió en MeCN (200 ml), se agitó durante 10 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con MeCN mínimo y se secó mediante succión para dejar el producto **27** en forma de un sólido de color blanco (66,8 g, rendimiento del 83 %). RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,91 (tt, 2H), 2,36 (tt, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). EM (EN+) 297,1.
- 10
- 15

Esquema 7b: Enfoque alternativo para sintetizar 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo

20



Etapa 1: clorhidrato de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina 18

- 25 Una solución de diisopropilamina (101,2 g, 140,2 ml, 1,000 mol) en tetrahidrofuran (1,148 l) se enfrió a entre -25 °C y -20 °C. Se añadió butillitio (2,5 M en hexanos) (400 ml de 2,5 M, 1,000 mol) a una velocidad tal para mantener la temperatura de reacción por debajo de -20 °C (20 minutos de adición). Después, la mezcla se dejó calentar a 4 °C durante 1 hora, después se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió 3-bromo-5-fluoro-piridina (153,0 g, 869,6 mmol) en tetrahidrofuran (382,5 ml) durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 90 minutos, después se añadió gota a gota una solución de 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano (205,9 g, 869,6 mmol) en tetrahidrofuran (350,0 ml) durante 40 minutos. Una vez se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se transfirió en agua fría (2 l), se agitó durante 20 min, después se añadió MTBE (2,5 l) y se agitó vigorosamente durante 30 min, después se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se separó. El material acuoso se transfirió de nuevo al recipiente de reacción y se extrajo adicionalmente con MTBE (2,5 l), se agitó vigorosamente durante 10 min, después se transfirió a un embudo de separación y la capa orgánica se separó. Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en pentano (500 ml) y éter (300 ml). Se añadió lentamente HCl (2 M en éter) (434,8 ml de 2 M, 869,6 mmol) con agitación. Una vez se completó la adición, la mezcla se agitó durante 20 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío durante 1 h para dejar el producto **18** en forma de un sólido de color beige (148,9 g, 69 %); RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (2H, s); RMN ^{19}F (500 MHz, DMSO-d6) δ -124,8; EM 210,8.
- 30
- 35
- 40

Etapa 2: 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 26

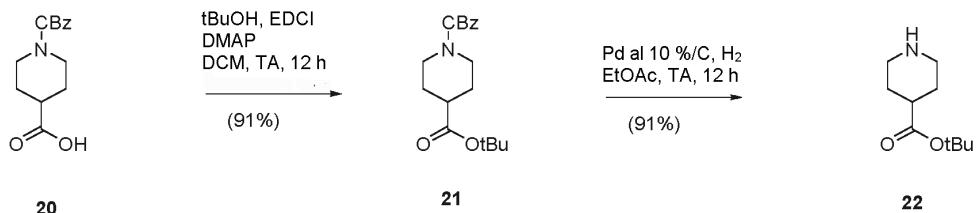
- 45 Se suspendió clorhidrato de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina **18** (62 g, 251,1 mmol) en DCM (600 ml) y se agitó. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente hidróxido sódico (276,2 ml de 1 M, 276,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se sometió a separación de fases. Se añadió más DCM/agua para ayudar en la separación de fases. Algunas partículas alquitranadas permanecieron en la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con heptano. La solución de heptano se filtró a través de un lecho de Florsil, eluyendo con heptano. El filtrado se concentró hasta un aceite que se solidificó. Esto dio 41 g de base libre.
- 50

Una mezcla en agitación vigorosa de base libre de 3-bromo-4-cloro-5-fluoropiridina (55 g, 0,26 mol), fluoruro potásico (31 g, 0,53 mol) y Me₄NCl (5,8 g, 53 mmol) en DMSO (400 ml) se calentó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron clorhidrato de piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **22** (66 g, 0,30 mol) y DIPEA (65 g, 0,50 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM/agua. La capa orgánica se lavó con agua (3 x), se secó Na₂SO₄ y se filtró sobre gel de sílice usando DCM como eluyente. El filtrado se evaporó para dar 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **26** (61 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 3,12 (tt, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H) y 1,43 (s, 9H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d₆) δ -135,2; EM (EN+) 361,0.

Etapa 3: 1-(3-amino-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo 27

Se disolvió 1-(3-bromo-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **26** (800 g, 2,23 mol) en 1,4-dioxano (7,5 l). Se añadió en una porción difenilmetanmina (484 g, 2,67 mol), seguido de carbonato de cesio (1,45 kg, 4,45 mol), Xantphos (129 g, 223 mmol) y Pd₂(dba)₃ (102 g, 111 mmol). Se añadió más cantidad de 1,4-dioxano (2,9 l) y la mezcla se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que se completó la reacción (determinado por análisis de HPLC). La mezcla se enfrió a 20 °C y se añadieron acetato de etilo (8 l) y agua (4 l). La fase orgánica se aisló y se lavó con agua (4 l) y salmuera (3,5 l) y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a un aceite de color pardo (1,3 kg). El aceite se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (7,2 l) y se añadió HCl 2 M a 20 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se aisló y la capa orgánica se extrajo con HCl 2 M (1,2 l). El material acuoso combinado se neutralizó con NaOH 2 M (5,4 l, pH 8-9). El producto se extrajo en 2-metiltetrahidrofurano (14 l, después 2x5 l). Los extractos combinados se lavaron con agua (1,6 l) y la solución orgánica se concentró. El residuo se suspendió en acetonitrilo (2 l), se filtró y se secó. Esto dio el producto **27** en forma de un sólido de color blanco (568,7 g, 86,5 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,91 (tt, 2H), 2,36 (tt, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 140.0; EM (EN+) 297,1.

Preparación 8: Síntesis de piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo

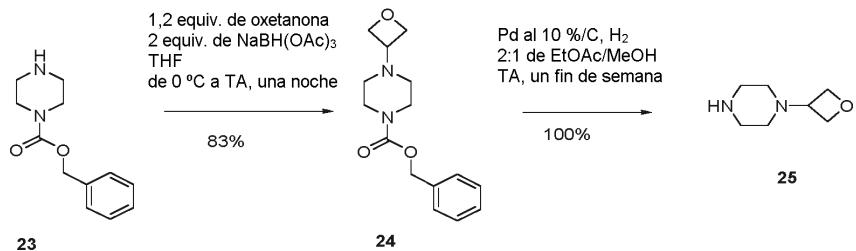


Etapa 1: piperidin-1-4-dicarboxilato de 1-bencil-4-terc-butilo 21

En un matraz de brida de 5 l se cargó ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carboxílico **20** (200 g, 759,6 mmol) en DCM (500,0 ml), seguido de más cantidad de DCM (2,000 l), t-butanol (140,8 g, 181,7 ml, 1,899 mol) y DMAP (46,40 g, 379,8 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/sal/agua (interna -3,4 °C). Se añadió en porciones 3-(etilimino metilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (ácido clorhídrico (1)) (145,6 g, 759,6 mmol) durante 15 min, con un embudo de adición enjuagado con DCM (500,0 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h. Despues, el baño de hielo se retiró (interna 3 °C) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con ácido cítrico al 5 % (2 x 500 ml), después NaHCO₃ sat. (500 ml), agua (500 ml), y los materiales orgánicos se secaron sobre MgSO₄, lo que después se filtró y se concentró al vacío para dejar el producto **21** en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro que se volvió un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. (246,1 g, 101 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,90 (dt, 2H), 2,93 (s a, 2H), 2,43 (tt, 1H), 1,80 - 1,76 (m, 2H) y 1,45 - 1,37 (m, 11H).

Etapa 2: piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **22**

En un matraz de 3 l en una atmósfera de nitrógeno se cargó Pd sobre C, húmedo, Degussa (Pd al 10 %, agua al 50 %) (8,120 g, 76,30 mmol), después EtOAc (1,706 l). La mezcla se desgasificó mediante ciclos de N₂/vacío (3 x), después se añadió una solución de piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil-4-terc-butilo **21** (243,7 g, 763,0 mmol) en EtOAc (243,7 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se rellenó el hidrógeno y la mezcla se agitó durante 3,5 h más. Se añadió metanol (60 ml) para ayudar en la disolución del precipitado, después se filtró a través de celite, lavando a su través de con metanol. El filtrado se concentró al vacío para dejar un aceite de color pardo con una ligera suspensión de un sólido de color blanco, 138,6 g. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc mínimo. El filtrado se concentró al vacío para dejar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo claro (129 g, 91 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 2,88 (dt, 2H), 2,44 (td, 2H), 2,23 (tt, 1H), 1,69 - 1,64 (m, 2H) y 1,41 - 1,33 (m, 11H).

Preparación 9: Síntesis de 1-(oxetan-3-il)piperazina**5 Etapa 1: 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo 24**

Se disolvió piperazin-1-carboxilato de bencilo **23** (27,3 ml, 142,2 mmol) en THF seco (313,1 ml) y se añadió oxetan-3-ona (12,29 g, 10,93 ml, 170,6 mmol). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones NaBH(Oac)₃ (59,99 g, 284,4 mmol) durante 30 min, se añadió aproximadamente un cuarto. La mezcla se retiró del baño de hielo, se dejó calentar a temperatura ambiente, después se continuó añadiendo en porciones el NaBH(Oac)₃ durante 30 min. Tras la finalización de la adición, se observó una exotermia de 22 °C lentamente a 32 °C, por lo cual la mezcla se enfrió a continuación en un baño de hielo hasta que se alcanzó una temperatura interna de 22 °C. El baño de hielo se retiró y la temperatura interna de la mezcla de reacción se estabilizó a 22 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

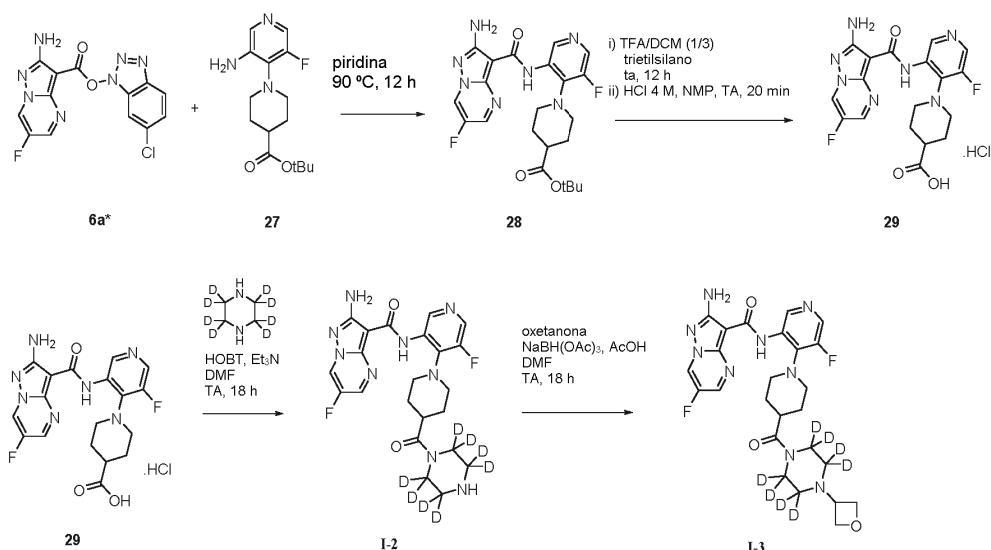
15 La suspensión de color blanco resultante se inactivó mediante la adición de una solución 2 M de carbonato sódico (aprox. 150 ml) (pH = 8) y se concentró a presión reducida para retirar el THF. Después, el producto se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar el producto **24** en forma de un sólido de color blanco (32,7 g rendimiento del 83 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 5H) y 2,22 (t, 4H). EM (EN+) 276,8.

20

Etapa 2: 1-(oxetan-3-il)piperazina 25

25 En un matraz de 1 l se añadió Pd(OH)₂ (1,661 g, 2,366 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron MeOH (130,8 ml) y EtOAc (261,6 ml) y la mezcla se desgasificó mediante ciclos de vacío/nitrógeno (3 x). Después, se añadió 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo **24** (32,7 g, 118,3 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante el fin de semana. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, lavando a su través con EtOAc, después metanol. El filtrado se concentró al vacío para dejar el producto **25** en forma de un aceite de color naranja 1(8,1 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 4,51 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,36 - 3,30 (señal emascarada, 1H), 2,69 (t, 4H) y 2,14 (s a, 4H).

30

Ejemplo 4: Síntesis de 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-2) y 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto I-3)

*Etapa 1: 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxilato de terc-butilo **28***

5 Una mezcla de 2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (6-clorobenzotriazol-1-ilo) **6a*** (41,69 g, 119,9 mmol) y 1-(3-amino-5-fluoro-4-piridil)piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **27** (32,2 g, 109,0 mmol) en piridina (483 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió EtOH (322 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó bien con etanol y se secó mediante succión para dejar **28** en forma de un sólido de color amarillo (33 g, 64 %).

10 *Etapa 2: ácido 1-(3-(2-amino-6-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)-5-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-carboxílico **29***

15 A una suspensión de 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxilato de *terc*-butilo **28** (69,7 g, 147,2 mmol) en DCM (348,5 ml) se añadieron trietilsilano (18,83 g, 25,87 ml, 161,9 mmol), seguido de TFA (151,1 g, 102,1 ml, 1,325 mol). La solución resultante se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío para dejar un sólido de color naranja, que se trituró en DCM (200 ml) durante 20 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM mínimo y se secó mediante succión para proporcionar el producto de trifluoroacetato deseado en forma de un sólido de color amarillo (75,2 g, 96 %).

20 A una solución de trifluoroacetato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico (73 g, 124,7 mmol) en NMP (662,7 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (37,4 ml de 4 M, 149,6 mmol). La reacción se agitó a TA durante 20 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con NMP mínimo, después MTBE, se secó mediante succión para proporcionar el producto de clorhidrato puro **29** en forma de un sólido de color amarillo claro.

*Etapa 3: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto **I-2**)*

30 Se añadió trifluoroborato de (benzotriazol-1-iloxy-dimetilamino-metileno)-dimetilamonio (127,3 mg, 0,3966 mmol) a una mezcla de clorhidrato del ácido 1-[3-[(2-amino-6-fluoro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)amino]-5-fluoro-4-piridil]piperidin-4-carboxílico **29** (150 mg, 0,3305 mmol), 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriopiperazina (155,6 mg, 1,652 mmol) y Et₃N (83,6 mg, 115,2 µl, 0,8262 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **I-2** en forma de un sólido de color blanco (114 mg, 48 %).

*Etapa 4: 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Compuesto **I-3**)*

40 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (24,67 mg, 0,1164 mmol) a una solución de oxetan-3-ona (7,271 mg, 0,1009 mmol), 2-amino-6-fluoro-N-(5-fluoro-4-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeutero-piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida **13** (56 mg, 0,07761 mmol) y ácido acético (13,98 mg, 13,24 µl, 0,2328 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La solución se inactivó con metanol y agua, y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado **I-3** (20 mg, 46 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,74 (d, 2H); EN⁺ 550,4.

Datos analíticos de compuestos

Comp. N. ^o	CLEM EN +	CLEM (Tr min)	RMN H
I-1	542,3	2,14	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d4) δ 1,87 (2H, m), 2,27-2,33 (2H, m), 2,55 (4H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,18 (2H, m), 3,70-3,85 (4H, m), 4,67-4,70 (2H, m), 4,75-4,78 (2H, m), 8,16 (1H, d), 9,00 (1H, dd), 9,17 (1H, dd), 9,68 (1H, s), 10,65 (1H, s).
I-2	494,3	----	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,05-3,07 (m, 2H), 2,95-2,98 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,74 (d, 2H).
I-3	550,4	2,13	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,48 (dd, 1H), 9,26 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,74 (d, 2H).

50

Formas sólidas del Compuesto **I-1**

El Compuesto **I-1** se ha preparado de diversas formas sólidas, incluyendo sales, solvatos, hidratos y formas anhidras. Las formas sólidas de la presente invención son útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento del

cáncer. Una realización proporciona el uso de una forma sólida descrita en el presente documento para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, cáncer microcítico de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer de pulmón de células no microcíticas. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma sólida descrita en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los solicitantes describen en el presente documento una pluralidad de nuevas formas sólidas del Compuesto I-1. Los nombres y estequiometría para cada una de estas formas sólidas se proporcionan a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

Ejemplo	Formas	Estequiometría
Ejemplo 5	Compuesto I-1• solvato de etanol	1:0,72
Ejemplo 6a	Compuesto I-1 • hidrato I	1:4,5
Ejemplo 6b	Compuesto I-1 • hidrato II	-----
Ejemplo 7	Compuesto I-1 • forma anhidra A	N/A
Ejemplo 8	Compuesto I-1 • forma anhidra B	-----
Ejemplo 9	Compuesto I-1 • forma anhidra C	N/A
Ejemplo 10	Compuesto I-1 • amorfo	N/A
Ejemplo 11	Compuesto I-1 • solvato de DMSO	1:1
Ejemplo 12	Compuesto I-1 • solvato de DMAC	1:1,3
Ejemplo 13	Compuesto I-1 • solvato de acetona	1:0,44
Ejemplo 14	Compuesto I-1 • solvato de isopropanol	1:0,35

10

Método experimental de RMN de estado sólido

15 Se adquirieron espectros de RMN de estado sólido en el espectrómetro de gran calibre Bruker-Biospin 400 MHz Advance III, equipado con una sonda Bruker-Biospin 4 mm HFX. Las muestras se empaquetaron en rotores de ZrO_2 de 4 mm (aproximadamente 70 mg o menos, dependiendo de la disponibilidad de la mezcla). Se aplicó una velocidad de giro de ángulo mágico (MAS) de típicamente 12,5 kHz. La temperatura del cabezal de la sonda se ajustó a 275K para minimizar el efecto del calentamiento por fricción durante el giro. El tiempo de relajación de protones se midió usando el experimento de relajación de recuperación de saturación 1H MAS T_1 para establecer un retraso de reciclado adecuado del experimento MAS de polarización cruzada de ^{13}C (CP). El retraso de reciclado del experimento MAS de CP de ^{13}C se ajustó para que fuera al menos 1,2 veces más largo que el tiempo de relajación de 1H T_1 medido para maximizar la proporción de señal a ruido del espectro de carbono. El tiempo de contacto de CP del experimento MAS de CP de ^{13}C se ajustó a 2 ms. Se empleó un pulso de protón CP con rampa lineal (de 50 % a 100 %). La coincidencia de Hartmann-Hahn se optimizó en una muestra de referencia externa (glicina). Se adquirieron espectros de flúor usando una configuración de MAS desacoplada del protón con un retraso de reciclado establecido a aproximadamente 5 veces del tiempo de relajación T_1 de ^{19}F medido. El tiempo de relajado del flúor se midió usando un experimento de relajación de recuperación de saturación ^{19}F MAS T_1 desacoplado de protón. Se adquirieron espectros tanto de carbono como de flúor con desacoplamiento SPINAL 64, que se usó con la fuerza de campo de aproximadamente 100 kHz. El desplazamiento químico se contrastó con un patrón externo de adamantano con su resonancia de campo ascendente establecida a 29,5 ppm.

20

25

30

Ejemplo 5: Compuesto I-1 (solvato de etanol)

35 El Compuesto I-1 solvato de etanol puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en el **Ejemplo 1, Etapa 4.**

XRPD del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

40 El patrón de XRPD del Compuesto I-1• solvato de etanol se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro PANalytical equipado con una fuente de tubo Empyrean y un detector PIXcel 1D detector (PANalytical, Países Bajos). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio. Los datos se registraron a lo largo de un intervalo 3°-39° 2 theta con un tamaño de etapa de 0,013° y un tiempo de permanencia de 121 s por etapa. La Figura 1a muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

45

La Tabla 3a representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1• solvato de etanol:

Tabla 3a: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-Theta \pm 0,2)	Intensidad %
1*	10,9	20,6
2	12,7	6,4
3	13,6	12,2
4	14,3	7,5
5	14,9	9,5
6	15,5	5,7
7	16,2	15,7
8*	17,2	50,6
9	18,0	1,4
10*	19,7	35,3
11	20,4	26,2
12	20,6	23,1
13	21,7	3,5
14	22,2	3,7
15	22,8	11,2
16	23,2	18,2
17*	23,8	100
18	23,8	91,4
19	24,3	71,3
20*	24,4	72,8

Picos de XRPD	Ángulo (2-Theta \pm 0,2)	Intensidad %
21	24,9	15,1
22	25,7	15,9
23	26,3	6,0
24	27,5	5,8
25*	29,0	44,9
26	30,0	9,7
27	30,9	4,6
28	31,5	4,5
29	32,4	2
30	32,9	3,4
31	34,5	3,4
32	34,9	2,7
33	35,7	2,8
34	37,5	1,2

Análisis térmico del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

- 5 Se realizó un análisis termogravimétrico del Compuesto I-1• solvato de etanol para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura usando el Discovery TGA (TA Instruments Trios). Una muestra (8,338 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 310 °C a 20 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2a muestran una gran pérdida de peso del 5,76 % entre 166 °C (comienzo) y 219 °C (punto final). La pérdida de peso corresponde aproximadamente a 0,72 equivalentes molares de etanol. La pérdida de peso posterior observada a 290 °C es un resultado de la fusión/degradación.
- 10

Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

- 15 La calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 • solvato de etanol se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments. Una muestra (1,84 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se

calentó desde temperatura ambiente a 300 °C a 20 °C/min. Los resultados de DSC observados en la Figura 3a muestran una endotermita de desolvatación a 169 °C (comienzo), seguido de una sola endotermita de fusión a 258 °C (comienzo).

5 RMN de estado sólido del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

Un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1• solvato de etanol se muestra en la Figura 4a. La Tabla 3b proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 3b: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

Compuesto I-1 (solvato de etanol), desplazamientos quím. de ^{13}C		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	175,4	53,9
2	162,4	58,4
3	160,0	14,1
4	157,4	17,6
5	150,7	19,1
6	148,2	25,1
7	145,8	39,9
8	140,1	42,1
9*	138,0	48,7
10	136,1	48,2
11	134,3	85,7
12*	123,1	45,6

10

Compuesto I-1 (solvato de etanol), desplazamientos quím. de ^{13}C		
13	89,0	41,6
14	76,8	67,5
15	76,1	75,8
16*	57,8	79,7
17	51,6	100,0
18	48,9	90,9
19*	44,0	60,5
20	42,2	61,4
21	38,8	74,7
22	30,9	64,3
23	28,7	70,2
24*	19,5	33,2

15 Un espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1• solvato de etanol se muestra en la Figura 5a. La Tabla 3c proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 3c: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

Compuesto I-1 (solvato de etanol), desplazamientos quím. de ^{19}F		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	-136,0	8,5
2*	-151,6	12,5

Ejemplo 6a: Compuesto I-1 (hidrato I)

El Compuesto I-1• solvato de etanol (1000 mg), preparado de acuerdo con los métodos descritos en **Ejemplo 1, Etapa 4**, se suspendió en agua (20 ml) durante 4 días a temperatura ambiente. La suspensión se centrifugó y los sólidos residuales se aislaron, después se secaron durante una noche en un horno de vacío a 35 °C para proporcionar el Compuesto I-1• hidrato I en forma de un polvo de color amarillo.

- 5 **XRPD del Compuesto I-1 (hidrato I)**
- 10 El patrón de XRPD del Compuesto I-1 • hidrato I se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro Bruker D8 Discover, equipado con una fuente de tubo cerrado herméticamente y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, Recurso V012842). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de níquel. Se registraron dos cuadros con un tiempo de exposición de 120 segundos cada uno. A continuación los datos se integraron a lo largo del intervalo de 3,5°-39° 2-theta con un tamaño de etapa de 0,02° y se fusionaron en un patrón continuo. La Figura 1b muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.
- 15 La Tabla 4a representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1 • hidrato I:

Picos XRPD s	Ángulo (2-Theta ± 0.2)	Intensidad %
1	4.0	1.4
2	4.8	3.0
3	5.7	7.8
4	6.3	100.0
5*	6.5	51.0
6	9.1	3.0
7	10.1	10.5
8	10.4	10.8
9	11.2	5.9
10	11.5	8.7
11	11.8	11.5
12*	12.5	16.0
13*	13.7	10.9
14	14.3	7.2
15	15.0	9.2
16	15.5	10.5
17	16.9	14.8
18*	18.8	10.8
19	20.1	14.1
20	20.6	11.6
21	22.6	10.2
22	23.9	4.5
23	24.7	7.8
24*	26.0	13.6
25	27.3	10.9
26	28.6	4.9
27	32.3	2.2

- 20 **ANÁLISIS TÉRMICO DEL COMPUESTO I-1 (HIDRATO I)**

Se realizó un análisis termogravimétrico del Compuesto I-1• hidrato I para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función del tiempo usando el TGA Q5000 TA Instruments (Recurso V014258). Una muestra (7,380 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2b muestran una gran pérdida de peso inicial hasta los 100 °C, seguido de una pequeña cantidad de pérdida de peso adicional antes de la fusión /degradación. La pérdida de peso inicial del 14,56 % corresponde a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de agua. La temperatura de aparición de fusión/degradación es 292 °C.

Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (hidrato I)

La calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1• hidrato I se midió usando el DSC Q200 de TA Instruments (Recurso V005642).

5 Una muestra (5,598 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó desde temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados de la DSC observados en la Figura 3b muestran un evento endotérmico amplio inicial que corresponde a la deshidratación y posterior fusión a una forma amorfa. Tras la fusión hay una Tg a 125 °C, recristalización a 180 °C, una fusión a 257 °C, después un evento de fusión/degradación final a 278 °C.

10 **Ejemplo 6b: Compuesto I-1 (hidrato II)**

El Compuesto I-1• solvato de etanol (1000 mg), preparado de acuerdo con los métodos descritos en **Ejemplo 1, Etapa 4**, se suspendió en agua (20 ml) durante 4 días a temperatura ambiente. La suspensión se centrifugó y los sólidos residuales se aislaron para proporcionar el Compuesto I-1• hidrato II en forma de una pasta de color amarillo.

15 XRPD del Compuesto I-1 (hidrato II)

El patrón de XRPD del Compuesto I-1 • hidrato II se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro Bruker D8 Discover, equipado con una fuente de tubo cerrado herméticamente y un detector de área

20 Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, Recurso V012842). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de níquel. Se registraron dos cuadros con un tiempo de exposición de 120 segundos cada uno. A continuación los datos se integraron a lo largo del intervalo de 3,5°-39° 2-theta con un tamaño de etapa de 0,02° y se fusionaron en un patrón continuo. La Figura 4b muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

25 La Tabla 4b representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1 • hidrato II:

Tabla 4b: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-Theta ± 0,2)	Intensidad %
1	4,2	4,2
2	5,7	12,7
3	6,4	100,0
4	8,0	12,2
5*	10,1	15,4
6*	11,3	22,6
7	11,6	21,2
8*	11,9	29,9
9	12,5	45,6
10	14,3	25,2
11	15,1	22,2
12	17,0	19,7
13	17,7	17,2
14	18,8	39,7
15	19,8	21,1
16*	20,2	24,7
17	21,9	10,3
18	22,6	28,6
19	24,0	12,0
20	24,7	8,8
21*	25,1	13,0
22	25,9	12,6
23	27,2	5,3
24	28,3	12,2
25	28,7	9,5
26	29,4	9,2
27	31,9	14,9

RMN de estado sólido del Compuesto I-1 (hidrato II)

Un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 • hidrato II se muestra en la Figura 5b. La Tabla 4c proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

5

Tabla 4c: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (hidrato II)

Compuesto I-1 (hidrato II) Desplazamientos quím. de ^{13}C		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	177,0	49,2
2	161,8	24,9
3	161,3	39,9
4	160,9	31,4
5	159,7	20,1
6*	158,2	35,5
7	151,9	15,0
8	149,1	20,5

Compuesto I-1 (hidrato II) Desplazamientos quím. de ^{13}C		
9*	142,9	68,3
10	136,3	37,6
11	133,7	78,7
12	132,9	40,1
13	130,5	34,2
14	122,8	23,3
15*	85,1	40,3
16	76,9	73,5
17	76,4	95,7
18*	58,9	72,4
19	50,2	100,0
20	49,5	66,0
21	48,5	47,3
22	45,0	48,6
23	41,8	45,0
24	37,2	84,6
25*	31,9	67,5
26	28,9	65,8

- 10 Un espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 • hidrato II se muestra en la Figura 6b. La Tabla 4d proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 4d: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1• hidrato II

Compuesto I-1 (hidrato II) Desplazamientos quím. de ^{19}F		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	-138,0	8,2
2*	-152,7	12,5

Ejemplo 7: Compuesto I-1 (forma anhidra A)

- El Compuesto **I-1•** solvato de etanol (1000 mg), preparado de acuerdo con los métodos descritos en **Ejemplo 1, Etapa 4**, se suspendió en THF (20 ml) durante 72 h a temperatura ambiente. La suspensión se centrifugó y los sólidos residuales se aislaron, después se secaron durante una noche en un horno de vacío a 35 °C para proporcionar el compuesto **I-1•** forma anhidra A ("forma A") en forma de un polvo de color amarillo.
- 5 En un proceso alternativo, el compuesto **I-1•** forma amorfa (15,1 g; 0,028 mol), preparado de acuerdo con el método del **Ejemplo 2, etapa 3**, se suspendió en una mezcla de 2-propanol (300 ml) y agua (100 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 70-75 °C y se filtró en caliente. El filtrado transparente resultante se calentó y se destiló, y el disolvente se reemplazó por 2-propanol hasta que la temperatura de los contenidos alcanzo 82,5 °C. La suspensión resultante se enfrió a 15 °C durante 10 horas y se agitó durante 5 horas más. Los sólidos se recogieron por filtración, se secaron mediante succión durante 1 hora, después se secaron en un horno de vacío durante 20 horas a 60 °C para dar el compuesto **I-1 •** forma anhidra A (13,9 g; 92 %).
- 10 15 Puede utilizarse una diversidad de disolventes para preparar el compuesto **I-1•** forma anhidra A. La Tabla 5a posterior resume los métodos.

Tabla 5a: Disolventes usados para preparar la Forma A

Vehículo	Método de recristalización	Resultados del residuo sólido
Anisol	Suspensión	Forma A
2-Butanona	Suspensión	Forma A
Acetato de etilo	Suspensión	N/A
Heptano	Suspensión	Forma A
Isopropanol	Suspensión caliente	Forma A
Acetato de isopropilo	Suspensión	Forma A
TBME	Suspensión	Forma A
THF	Suspensión	Forma A

20 **XRPD del Compuesto I-1 (forma anhidra A)**

El patrón de XRPD del Compuesto **I-1 •** forma anhidra A se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro Bruker D8 Discover, equipado con una fuente de tubo cerrado herméticamente y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, Recurso V012842). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de níquel. Se registraron dos cuadros con un tiempo de exposición de 120 segundos cada uno. A continuación los datos se integraron a lo largo del intervalo de 3,5°-39° 2-theta con un tamaño de etapa de 0,02° y se fusionaron en un patrón continuo. La Figura 1c muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

25 30 La Tabla 5b representa picos de XRPD representativos del Compuesto **I-1•** forma anhidra A:

Tabla 5b: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta \pm 0,2)	Intensidad %
1	3,6	12,5
2	3,9	17,4
3*	6,1	51,0
4	9,7	20,5
5*	12,2	22,8
6	14,0	23,5
7*	14,5	22,2
8	16,4	33,5
9	17,1	25,0
10	17,8	36,0
11	19,1	21,5
12	20,2	26,5
13	21,3	16,1
14*	22,3	31,6
15	24,4	23,7
16	25,3	100,0
17	28,4	11,9
18*	31,8	16,0

Análisis térmico del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

- 5 Se realizo un análisis termogravimétrico del I-1 • forma anhidra A para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función del tiempo usando el TGA Q5000 de TA Instruments (Recurso V014258). Una muestra (7,377 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2c muestran muy poca pérdida de peso observada antes de la fusión o degradación térmica. De temperatura ambiente a 265 °C, la pérdida de peso es 0,96 %. La temperatura de aparición de degradación es 292 °C.

Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

- 15 La calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1• forma anhidra A se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments (Recurso V014259). Una muestra (3,412 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó desde temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados de la DSC observados en la Figura 3c muestran solo suceso de fusión endotérmico a 262 °C. Hay dos picos distintos contenidos dentro del suceso de fusión que están separados por aproximadamente 1 °C.

- 20 *Composición y preparación de comprimidos activos que contienen Forma A anhidra*

Composición del comprimido de 10 mg de Forma A

- 25 Las composiciones de formulación tanto para la granulación seca como para las mezclas de comprimidos de los comprimidos activos de 10 mg de Forma A se describen en las Tablas 5c y 5d. La especificación de composición global de los comprimidos se describe en la Tabla 5e.

Tabla 5c: Mezcla intragrangular de Forma A (10 mg)

Componente	Cantidad (mg) por comprimido	% p/p
Forma A	10,00	10,26
Lactosa monohidrato, n.º 316, NF, PhEur, JP	27,50	28,20
Avicel PH-101 (celulosa microcristalina), NF, PhEur, JP	55,00	56,41
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica), NF, PhEur, JP	3,00	3,08
Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP	2,00	2,05
Total	97,50	100,00

Tabla 5d: Composición del comprimido de Forma A (10 mg)

Componente	Cantidad (mg) por comprimido	% p/p
Mezcla intragránular de Forma A (Molido)	97,50	97,50
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica), NF, PhEur, JP	1,50	1,50
Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP	1,00	1,00
Total	100,00	100,00

Tabla 5e: Composición global del comprimido de Forma A (10 mg)

		% en gránulo seco	% en comprimido central
intra granular	Forma A	10,26	10,00
	Lactosa monohidrato, n.º 316, NF, PhEur, JP	28,20	27,50
	Avicel PH-101, NF, PhEur, JP	56,41	55,00
	Ac-Di-Sol, NF, PhEur, JP	3,08	3,00
	Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP	2,05	2,00
gránulos totales:		100,00	97,50
extra granular	Ac-Di-Sol, NF, PhEur, JP		1,50
	Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP		1,00
	comprimido central total:		100,00

5 Composición del comprimido de 50 mg de Forma A

10

Las composiciones de formulación tanto para la granulación seca como para las mezclas de comprimidos de los comprimidos activos de 50 mg de Forma A se describen en las Tablas 5f y 5g. La especificación de composición global de los comprimidos se describe en la Tabla 5 h.

Tabla 5f: Mezcla intragránular de Forma A (50 mg)

Componente	Cantidad (mg) por comprimido	% p/p
Forma A	50,00	10,26
Lactosa monohidrato, n.º 316, NF, PhEur, JP	137,50	28,20

Componente	Cantidad (mg) por comprimido	% p/p
Avicel PH-101 (celulosa microcristalina), NF, PhEur, JP	275,00	56,41
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica), NF, PhEur, JP	15,00	3,08
Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP	10,00	2,05
Total	487,50	100,00

Tabla 5g: Composición del comprimido de Forma A (50 mg)

Componente	Cantidad (mg) por comprimido	% p/p
Mezcla intragránular de Forma A (Molido)	487,50	97,50
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica), NF, PhEur, JP	7,50	1,50
Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP	5,00	1,00
Total	100,00	100,00

Tabla 5h: Composición global del comprimido de Forma A (50 mg)

		% en gránulo seco	% en comprimido central
intra granular	Forma A	10,26	10,00
	Lactosa monohidrato, n.º 316, NF, PhEur, JP	28,20	27,50
	Avicel PH-101, NF, PhEur, JP	56,41	55,00
	Ac-Di-Sol, NF, PhEur, JP	3,08	3,00
	Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP	2,05	2,00
	gránulos totales:	100,00	97,50
extra granular	Ac-Di-Sol, NF, PhEur, JP		1,50
	Estearil fumarato sódico, NF, PhEur, JP		1,00
	comprimido central total:		100,00

Proceso para preparar comprimidos de 10 mg y 50 mg de Forma A5 *Etapa I. Mezcla previa a la granulación:*

La forma A se hizo pasar a través de un molino de cono ensamblado con una criba redonda de 24R y un impulsor de borde redondeado a una velocidad de impulsor de 1500 rpm. Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica intragránular se tamizaron a través de un tamiz de malla n.º 30. La Forma A molida en cono y todos los componentes seleccionados se mezclaron durante 10 minutos a 26 rpm. El estearil fumarato sódico se tamizó manualmente a través de un tamiz de malla 60 y después se cargó en el mezclador y se mezcló con los materiales durante 3 minutos a 26 rpm. Se tomaron muestras para el análisis de uniformidad de mezcla.

15 *Etapa II. Granulación en seco:*

La mezcla se granuló en seco en un Gerteis Minipactor. La mezcla se pasó a través del compactador de rodillos, se ensambló con una combinación de rodillos de compactación de cara lisa y moleteada, a una velocidad de rodillo de 2 rpm con una fuerza de rodillo de 5kN/cm y un espacio de rodillo de 2 mm. El polvo compactado se granuló después con un rodillo de fresado de tipo bolsillo a través de un tamiz de 1 mm con una velocidad de molienda de 80 rpm.

20 *Etapa III. Mezcla final:*

La croscarmelosa sódica extragránular y estearil fumarato sódico se tamizaron a mano a través de tamices de malla 30 y 60, respectivamente. La croscarmelosa sódica extragránular se mezcló sodo con el granulado seco durante 5 minutos a 32 rpm. Después se añadió estearil fumarato sódico extragránular a la mezcla en masa y se mezcló durante 3 minutos a 32 rpm. Se tomaron muestras para el análisis de uniformidad de mezcla. La mezcla se selló en bolsas de polietileno de baja densidad doble dentro de un recipiente secundario duro para protegerlo de la perforación.

30 *Etapa IV. Compresión del comprimido:*

Una máquina de compresión de comprimidos (Prensa rotativa Piccola D-8) fue parcialmente trabajada (2 estaciones de 8 estaciones) con una herramienta cóncava redonda estándar de 0,25" para una resistencia de 10 mg y una herramienta de comprimido encapsulado de 0,568" x 0,2885" para una resistencia de 50 mg. La velocidad de la torreta era de 25-35 rpm. Las pruebas de control en proceso para comprimidos incluyeron peso promedio, peso individual y dureza, como se muestra en la Tabla 5i.

Tabla 5i: Especificaciones de control en proceso de compresión de comprimidos de Forma A (10 mg y 50 mg)

Parámetro	10 mg de fuerza			50 mg de fuerza		
	Mínimo	Diana	Máximo	Mínimo	Diana	Máximo
Peso promedio e individual (mg)	92	100	108	460	500	540
Dureza (kP)	3,6	5,3	7,0	11,9	15,9	19,9

Preparación de cristal de la Forma A

40 La Forma A se cristalizó en una mezcla de DCM/heptano mediante evaporación lenta de los disolventes. Un cristal con forma de aguja incolora con dimensiones 0,10 x 0,02 x 0,02 mm se seleccionó para el experimento de difracción en un difractómetro Bruker APEX II CCD con radiación de CuK α a temperatura ambiente. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó mediante el paquete SHELXTL.

45 *Cristal experimental de la Forma A:*

- El cristal muestra una celdilla monoclinica con grupos espaciales centrosimétricos P21/c. Los parámetros de red son $a = 15,29(3)\text{\AA}$, $b = 12,17(2)\text{\AA}$, $c = 14,48(3)\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 107,22(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, volumen = $2573(9)\text{\AA}^3$. El refinamiento dio del factor R de 6,9 %. Las representaciones conformacionales del Compuesto I-1• forma anhidra A basadas en análisis de rayos X de un solo cristal se muestran en las Figuras 4c y 5c. El Compuesto I-1• forma anhidra A aparece ordenado en la unidad asimétrica (Figura 4c). Como se muestra en la Figura 5c, las moléculas del Compuesto I-1• forma anhidra A forman una cadena unidimensional a lo largo del eje b que se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amina y piridina. Múltiples cadenas apiladas en tres dimensiones con una separación entre capas de aproximadamente 4,3\AA.

10

Tabla 5j: Datos del cristal para la Forma A

$C_{25}H_{29}F_2N_9O_3$	$Z = 4$
$M_r = 541,57$	$F(000) = 1136$
Monoclinico, $P2_1/c$	$D_x = 1,398 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 15,29 (3) \text{\AA}$	radiación $CuK\alpha$, $\lambda = 1,54178 \text{\AA}$
$b = 12,17 (2) \text{\AA}$	$\mu = 0,89 \text{ mm}^{-1}$
$c = 14,48 (3) \text{\AA}$	$T = 296 \text{ K}$
$\beta = 107,22 (3)^\circ$	Aguja, incolora
$V = 2573 (9) \text{\AA}^3$	$0,10 \times 0,02 \times 0,02 \text{ mm}$

- 15 **Geometría:** Todas las esd (excepto la esd en el ángulo diédrico entre dos planos l.s.) se estiman usando la matriz de covarianzas completa. Las esd de la celdilla se tienen en cuenta individualmente en la estimación de las esd en distancias, ángulos y ángulos de torsión; las correlaciones entre las esd en los parámetros de la celdilla se usan únicamente cuando estas se definen mediante simetría del cristal. Un tratamiento aproximado (isotrópico) de las esd de la celdilla se usa para estimar las esd que implican los planos ls.

Tabla 5k: Parámetros de recogida de datos para el cristal de Forma A

Difractómetro Bruker APEX II CCD	$R_{\text{int}} = 0,084$
Fuente de radiación: tubo cerrado herméticamente	$\theta_{\text{máx}} = 53,6^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 3,0^\circ$
fotos de oscilación alrededor de escaneos ω y ϕ	$h = -15 \rightarrow 15$
9104 reflexiones medidas	$k = -12 \rightarrow 11$
2939 reflexiones independientes	$l = -11 \rightarrow 14$
1165 reflexiones con $l > 2\sigma(l)$	

- 20 Recopilación de datos: Apex II; refinamiento de celdilla: Apex II; reducción de datos: Apex II; programa o programas utilizados para resolver la estructura: *SHELXS97* (Sheldrick, 1990); programa o programas utilizados para refinar la estructura: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); gráficos moleculares: Mercury; software utilizado para preparar el material para su publicación: publCIF.

Tabla 5m: Parámetros de refinamiento para cristal de la Forma A

Refinamiento en F^2	0 restricciones
Matriz de mínimos cuadrados: completa	Localización del sitio del hidrógeno: inferida de sitios vecinos
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,069$	Parámetros del átomo H restringidos
$wR(F^2) = 0,179$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0743P)^2]$ donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 0,94$	$(\Delta/\sigma)_{\text{máx}} < 0,001$
2939 reflexiones	$\Delta\rho_{\text{máx}} = 0,23 \text{ e \AA}^{-3}$
352 parámetros	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0,26 \text{ e \AA}^{-3}$

- 25 Refinamiento: Refinamiento de F^2 frene a TODAS las reflexiones. El factor R ponderado wR y la bondad de ajuste S se basan en F^2 , los factores R convencionales R se basan en F, con F puesto a cero para F^2 negativo. La expresión umbral de $F^2 > 2\sigma(F^2)$ se usa únicamente para calcular factores R (gt) etc. y no es relevante para la elección de reflexiones para el refinamiento. Los factores R basados en F^2 son estadísticamente aproximadamente dos veces más grandes que los basados en F, y los factores R basados en TODOS los datos serán aún mayores.

- 30 RMN de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra A)
Un espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1• forma anhidra A se muestra en la Figura 6c. La Tabla

5n proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 5n: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido de la Forma A

Compuesto I-1 (forma anhidra A), desplazamientos quím. de ^{13}C		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	175,9	67,9
2	163,1	46,9
3	162,0	59,1
4	160,1	18,1
5	157,3	24,5
6	151,2	21,8
7	148,7	30,9
8	145,9	49,9
9	139,8	65,6
10*	138,9	66,8
11	135,8	57,2
12	134,3	82,8
13	122,6	60,6
14	89,3	54,0
15	76,2	86,5
16*	74,1	92,0
17	59,8	84,5
18	51,7	77,2
19	50,3	98,8
20	49,4	91,4
21*	42,8	100,0
22	38,4	97,7
23*	31,5	84,2
24	28,3	85,4

Un espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 • forma anhidra A se muestra en la Figura 7c. La Tabla 5p proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

5

Tabla 5p: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido de la Forma A

Compuesto I-1 (forma anhidra A), desplazamientos quím. de ^{19}F		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1,0*	-136,8	6,8
2,0*	-155,7	12,5

Ejemplo 8: Compuesto I-1 (forma anhidra B)

10 El compuesto cargado I-1 • amorf (3,50 g), preparado de acuerdo con los métodos descritos en el **Ejemplo 2, Etapa 3**, se puso en un matraz de tres bocas y 250 ml, se añadió THF (70 ml) y se agitó usando un agitador en su parte superior a temperatura ambiente durante una noche (por ejemplo, al menos 12 h). La suspensión se filtró al vacío (papel de filtro Whatman con un diámetro de 4,25 cm), se lavó con THF (7 ml) y se puso al vacío durante aproximadamente 35 minutos para dar un sólido de color amarillo bastante duro (2,25 g). Los sólidos se secaron al vacío con un buen flujo a 35 °C durante una noche, proporcionando 1,921 g de Compuesto I-1 • forma anhidra B en forma de un sólido de color amarillo.

15

XRPD del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

20 El patrón de XRPD del Compuesto I-1 • forma anhidra B se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro Bruker D8 Discover, equipado con una fuente de tubo cerrado herméticamente y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, Recurso V012842). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de níquel. Se registraron dos cuadros

con un tiempo de exposición de 300 segundos cada uno. A continuación los datos se integraron a lo largo del intervalo de 3,5°-39° 2-theta con un tamaño de etapa de 0,02° y se fusionaron en un patrón continuo. La Figura 1d muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

- 5 La Tabla 6a representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1• forma anhidra B:

Tabla 6a: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta ± 0,2)	Intensidad %
1	5,2	19,0
2	5,9	33,8
3*	7,2	52,9
4*	8,3	79,0
5	9,8	88,8
6	11,1	60,8
7	11,7	65,4
8*	12,9	62,9
9	14,8	62,0
10	15,6	100,0
11	16,3	62,7
12	16,8	57,1
13	18,0	52,6
14*	19,5	33,9
15	20,4	11,5
16	21,3	8,3
17	23,2	22,1
18	25,2	39,9
19	25,9	27,3
20*	26,6	22,9
21	27,4	30,0
22	28,0	44,8
23	28,9	26,9
24	30,6	18,0
25	32,2	11,6
26	36,0	3,1

Análisis térmico del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

- 10 Se realizó un análisis termogravimétrico del I-1 • forma anhidra B para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función del tiempo usando el TGA Q500 de TA Instruments (Recurso V014840). Una muestra (2,728 mg) se añadió a una bandeja de platino tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2d muestran dos sucesos de pérdida de peso distintos totalizando un 2,5 % hasta 175 °C. La temperatura de comienzo de la fusión/degradación es 284 °C.

15 Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

- 20 La calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1• forma anhidra B se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments (Recurso V012390). Una muestra (2,125 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó de 30 °C a 350 °C a 3 °C/min, modulando ± 1 °C cada 60 segundos. Los resultados de la DSC observados en la Figura 3d muestran un suceso exotérmico a 177 °C (probablemente una ligera redistribución de la estructura cristalina), una fusión endotérmica a 257 °C, recristalización a 258 °C, después un evento de fusión/degradación final a 280 °C.

25 RMN de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

Un espectro de RMN ¹³C de estado sólido del Compuesto I-1 • forma anhidra B se muestra en la Figura 4d. La Tabla 6b proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 6b: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido de la Forma B

Compuesto I-1 (forma anhidra B), desplazamientos quím. de ^{13}C		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	173,4	43,0
2*	164,5	30,6
3	162,3	98,7
4	159,9	16,0
5	157,4	22,4
6	151,8	15,7
7	149,5	23,9
8	144,9	42,7
9	141,6	32,6
10	136,3	63,8
11*	133,5	58,5
12*	130,8	35,3
13	124,4	26,2
14	86,9	52,3
15	74,9	58,9
16	72,0	29,5
17*	67,7	26,8
18	59,5	69,8
19	50,8	100,0
20*	45,3	86,3
21	40,4	28,8
22	37,9	60,0
23	30,3	85,3
24*	25,9	31,3

Un espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 • forma anhidra B se muestra en la Figura 5d. La Tabla 6c proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

5

Tabla 6c: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido de la Forma B

Compuesto I-1 (forma anhidra B), desplazamientos quím. de ^{19}F		
Pico N. ^o	F1 [ppm]	Intensidad
1*	-138,0	7,0
2*	-153,5	12,5

El Compuesto I-1• forma anhidra B (~15 mg), preparado de acuerdo con el método descrito en el **Ejemplo 8**, se añadió a recipientes herméticos de aluminio perforados previamente y se calentó mediante DSC a 265 °C a una velocidad de 5 °C/min (3 recipientes, ~5 mg cada uno) para proporcionar el compuesto I-1• forma anhidra C en forma de un polvo de color amarillo oscuro.

10

XRPD del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

El patrón de XRPD del Compuesto I-1 • forma anhidra C se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro Bruker D8 Discover, equipado con una fuente de tubo cerrado herméticamente y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, Recurso V012842). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 40 kV y una corriente de 35 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de níquel. Se registraron dos cuadros con un tiempo de exposición de 120 segundos cada uno. A continuación los datos se integraron a lo largo del intervalo de 3,5°-39° 2-theta con un tamaño de etapa de 0,02° y se fusionaron en un patrón continuo. La Figura 1e muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

20

La Tabla 7a representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1• forma anhidra C:

Tabla 7a: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta $\pm 0,2$)	Intensidad %
1	3,6	1,1
2	4,0	1,1
3*	6,8	44,8
4	7,6	11,1
5	8,1	12,7
6	10,3	13,3
7	11,4	100,0
8*	13,4	29,1
9	14,2	51,8
10	14,9	23,8
11*	15,9	31,1
12	16,3	14,2
13	16,7	17,6
14	17,0	26,9
15	18,2	37,9
16	19,1	50,4
17	20,7	31,7
18	22,6	3,8
19	23,3	16,0
20	23,9	15,0
21	24,5	10,1
22	25,5	24,0
23	25,8	33,3
24	27,1	17,3
25	27,9	23,8
26	29,1	19,2
27*	30,9	22,3
28	32,0	12,9
29*	32,9	12,8
30	33,7	7,5
31	35,1	4,5

5

Análisis térmico del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

10 Se realizo un análisis termogravimétrico del I-1 • forma anhidra C para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función del tiempo usando el TGA Q500 de TA Instruments (Recurso V014840). Una muestra (3,363 mg) se añadió a una bandeja de platino tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2e no mostraron otros sucesos de pérdida de peso antes de la fusión/degradación. La temperatura de aparición de fusión/degradación es 292 °C.

15 Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

La calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1• forma anhidra C se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments (Recurso V012390). Una muestra (4,100 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó de 30 °C a 350 °C a 3 °C/min, modulando ± 1 °C cada 60 segundos. Los resultados de la

DSC observados en la Figura 3e muestran un solo suceso de fusión/degradación endotérmico a 281 °C.

RMN de estado sólido

- 5 Un espectro de RMN ¹³C de estado sólido del Compuesto I-1 • forma anhidra C se muestra en la Figura 4e. La Tabla 7b proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 7b: Espectro de RMN ¹³C de estado sólido de la Forma C

Compuesto I-1 (forma anhidra C), desplazamientos quím. de ¹³ C		
Pico N.º	F1 [ppm]	Intensidad
1*	175,2	86,8
2	163,3	42,2
3	162,1	43,3
4	158,2	10,2
5	152,4	12,6
6	149,9	17,5
7	144,9	42,2
8*	142,5	55,9
9	137,9	100,0
10	135,7	43,6
11*	129,6	64,4
12	123,6	44,4
13	86,5	47,6
14	76,6	87,7
15*	73,5	72,6
16	59,6	93,7
17*	54,0	53,5
18	51,2	67,4
19	49,7	58,8
20*	46,7	86,3
21	42,3	55,8
22	37,2	97,6
23	31,4	79,4
24	28,9	79,5

- 10 Un espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido del Compuesto I-1 • forma anhidra C se muestra en la Figura 5e. La Tabla 7c proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 7c: Espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido de la Forma C

Compuesto I-1 (forma anhidra C), desplazamientos quím. de ¹⁹ F		
Pico N.º	F1 [ppm]	Intensidad
1*	-131,2	4,8
2*	-150,7	12,5

15 **Ejemplo 10: Compuesto I-1 (forma anhidra)**

El compuesto I-1 • forma amorfa se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el **Ejemplo 2, Etapa 3** o en el **Ejemplo 3, Etapa 3**, anteriormente.

20 **XRPD del Compuesto I-1 (forma amorfa)**

El patrón de XRPD del Compuesto I-1 • forma amorfa se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando

un difractómetro *PANalytical* equipado con una fuente de tubo Empyrean Cu y un detector PIXcel 1D (*PANalytical*, Países Bajos). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio. Los datos se registraron a lo largo de un intervalo 3°-39° 2 theta con un tamaño de etapa de 0,013° y un tiempo de permanencia de 0,5 s por etapa. La Figura 1f muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica amorfía.

5 Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (forma anhidra)

10 La calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 • forma amorfía se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments. Una muestra (2,61 mg) se pesó en un recipiente de aluminio no hermético y se calentó usando el modo modulado de temperatura ambiente a 350 °C a una tasa de calentamiento de 2 °C/min, con una amplitud de modulación de +/-0,5 °C y un periodo de 60 s. Los resultados de la DSC observados en la Figura 2f muestran una transición vítreo (Tg) a 128 °C (comienzo) con una capacidad de cambio de calor de 0,3 J/(g.°C). La transición vítreo se siguió de una exotermia de cristalización a 174 °C (comienzo), que a su vez se siguió de un suceso de fusión/degradación a 250 °C.

15 RMN de estado sólido del Compuesto I-1 (amorfo)

20 Un espectro de RMN ¹³C de estado sólido del Compuesto I-1 • forma amorfía se muestra en la Figura 3f. La Tabla 8a proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 8a: Espectro de RMN ¹³C de estado sólido de la forma amorfía

Compuesto I-1 (forma amorfía), desplazamientos quím. de ¹³ C		
Pico N.º	F1 [ppm]	Intensidad
1*	173,8	27,7
2	162,3	49,2
3	157,6	18,0
4	149,3	21,9
5*	144,2	30,0
6	134,7	59,6
7	123,1	20,3
8*	87,5	24,0
9	75,6	39,7
10	59,4	32,7
11	50,8	100,0
12*	45,6	36,0
13	41,8	28,6
14	38,3	39,3
15*	29,5	57,2

25 Un espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido del Compuesto I-1 • amorfía se muestra en la Figura 4f. La Tabla 8b proporciona desplazamientos químicos de los picos pertinentes.

Tabla 8b: Espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido de la forma amorfía

Compuesto I-1 (amorfía) Desplazamientos quím. de ¹⁹ F		
Pico N.º	F1 [ppm]	Intensidad
1,0*	-137,7	9,8
2,0*	-153,1	12,5

30 Ejemplo 11: Compuesto I-1 (solvato de DMSO)

El Compuesto I-1 • forma anhidra A (10,0 g; 18,47 mmol), preparado de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 7, se suspendió en DMSO (200 ml) y se calentó a 55 °C. La mezcla se filtró en caliente. El filtrado caliente se agitó en un matraz limpio y se enfrió a 20-25 °C, después se agitó durante 2 horas más. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con DMSO (10 ml), se secaron mediante succión, después se secaron en un horno de vacío

durante 14 horas a 40-45 °C para dar el compuesto **I-1** • solvato de DMSO (7,23 g; 63 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,63 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,47 (dd, 1H), 9,24 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,60 (dt, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,26 (dt, 4H), 2,12 (cd, 2H), 1,73 (d, 2H); RMN ¹⁹F (500 MHz, DMSO-d6) δ -136,1, -152,8.

- 5 XRPD del Compuesto I-1 (solvato de DMSO)
- 10 El patrón de XRPD del compuesto **I-1** • solvato de DMSO se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro *PANalytical* equipado con una fuente de tubo Empyrean y un detector PIXcel 1D (*PANalytical, Países Bajos*). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio. Los datos se registraron a lo largo de un intervalo 3° -39° 2 theta con un tamaño de etapa de 0,013° y un tiempo de permanencia de 121 s por etapa. La Figura 1g muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.
- 15 La Tabla 9 representa picos de XRPD representativos del Compuesto **I-1** • solvato de DMSO:

Tabla 9: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta ± 0,2)	Intensidad %
1	7,0034	8,33
2*	8,9204	11,28
3	10,4007	10,11
4	12,4735	6,81
5	12,7962	12,32
6	13,3976	12,25
7*	14,8102	29,16
8	15,439	15,1
9	15,7477	14,37
10*	16,5454	82,57
11	17,051	15,34
12	18,1033	20,25
13*	18,6354	29,71
14	19,593	3,68

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta ± 0,2)	Intensidad %
15	20,1178	6,42
16*	20,9143	35,76
17	21,3593	11,65
18*	22,1801	100
19	22,8306	25,4
20*	23,3866	51,08
21	23,8312	16,31
22	24,5088	15,65
23	25,6545	25,59
24	27,0136	3,06
25	27,4405	2,43
26	27,6871	3,27
27	28,5715	8,73
28	28,9693	11,53
29	29,555	8,95
30	30,1186	5,69
31	30,5402	8,63
32	31,2969	6,42
33	32,0663	8,71
34	33,2165	3,04
35	34,1902	7,02
36	34,6067	3,57
37	35,45	1,47
38	36,5669	3,23
39	38,6972	2,19

Análisis térmico del Compuesto I-1 (solvato de DMSO)

Se realizó un análisis termogravimétrico del compuesto I-1• solvato de DMSO para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura usando el Discovery TGA (TA Instruments Trios). Una muestra (3,26 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2g muestran una gran pérdida de peso del 12,44 % entre 146 °C (comienzo) y 156 °C (punto final). La pérdida de peso corresponde aproximadamente a 1 equivalentes molares de DMSO. Después, se observó una segunda pérdida de peso del 0,52 % entre 254 °C (comienzo) y 262 °C (punto final). La pérdida de peso posterior observada a 304 °C es un resultado de la fusión/degradación.

Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (solvato de DMSO)

La calorimetría de exploración diferencial del compuesto I-1 • solvato de DMSO se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments. Una muestra (1,77 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados de DSC observados en la Figura 3g muestran una endotermita de desolvatación a 143 °C (comienzo), seguido de una sola endotermita de fusión a 258 °C (comienzo).

Ejemplo 12: Compuesto I-1 (solvato de DMAC)

El Compuesto I-1 • forma anhidra A (100 mg; 0,18 mmol), preparado de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 7, se suspendió en DMAC (2000 ul) y se agitó durante 20 horas a 20-25 °C. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con DMAC (500 ul), se secaron mediante succión, después se secaron en un horno de vacío a 40-50 °C para dar el compuesto I-1• solvato de DMAC (84 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,46 (dd, 1H), 9,26 - 9,22 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 4H), 3,43 (p, 1H), 3,18 (tt, 2H), 2,94 (s, 8H), 2,78 (s, 4H), 2,26 (dt, 4H), 2,12 (cd, 2H), 1,96 (s, 4H), 1,76 - 1,69 (m, 2H).

XRPD del Compuesto I-1 (solvato de DMAC)

El patrón de XRPD del compuesto I-1• solvato de DMAC se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión

5 usando un difractrómetro *PANalytical* equipado con una fuente de tubo Empyrean y un detector PIXcel 1D (*PANalytical*, Países Bajos). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio. Los datos se registraron a lo largo de un intervalo 3°-39° 2 theta con un tamaño de etapa de 0,013° y un tiempo de permanencia de 121 s por etapa. La Figura 1h muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

La Tabla 10 representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1 • solvato de DMAC:

Tabla 10: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta ± 0,2)	Intensidad %
1*	6,0169	75,51
2	7,5182	7,99
3	8,5957	32,29
4	9,7593	33,98
5	10,9655	15,95
6	11,3688	7,25
7	12,0406	12,17
8	13,6703	19,18
9	14,1108	36,56
10	14,2831	23,2
11	14,5895	9,33
12	15,1755	25,52
13*	15,4632	20,85
14	16,0919	71,07
15	16,9423	0,92
16*	17,7117	82,12
17*	18,1371	77,28
18	18,5857	4,73
19	19,0786	16,95
20	19,745	7,05
21*	20,3531	40,38
22	20,7384	29,95
23	21,2654	10,22
24	21,7978	9,56
25	22,4818	2,27
26	22,8051	5,51
27	23,3945	6,33
28	23,829	19,65
29	24,6486	3,69
30	25,343	5,43
31	25,6712	7,83
32*	26,6041	100
33	27,6488	39,15
34	28,1311	10,68
35	28,4779	15,9
36	28,763	13,68
37	29,2517	17,62
38	29,5534	13,91
39	29,9062	12,28
40	30,5467	7,27
41	31,4852	9,17

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta \pm 0,2)	Intensidad %
42	32,228	2,69
43	32,6692	3,7
44	34,7188	1,29
45	36,4642	1,43
46	37,1111	1,9
47	38,0592	1,92

Análisis térmico del Compuesto I-1 (solvato de DMAC)

- 5 Se realizó un análisis termogravimétrico del compuesto I-1 • solvato de DMAC para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura usando el Discovery TGA (TA Instruments Trios). Una muestra (5,12 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2h muestran una gran pérdida de peso del 17,76 % entre 85 °C (comienzo) y 100 °C (punto final). La pérdida de peso corresponde aproximadamente a 1,3 equivalentes molares de DMAC. La pérdida de peso posterior observada a 306 °C es un resultado de la fusión/degradación.
- 10

Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (solvato de DMAC)

- 15 La calorimetría de exploración diferencial del compuesto I-1 • solvato de DMAC se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments. Una muestra (1,93 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados de DSC observados en la Figura 3h muestran una endotermia de desolvatación a 81 °C (comienzo), seguido de una sola endotermia de fusión a 261 °C (comienzo).

Ejemplo 13: Compuesto I-1 (solvato de acetona)

- 20 El Compuesto I-1 • amorf (100 mg; 0,18 mmol), preparado de acuerdo con los métodos descritos en el **Ejemplo 2**, Etapa 3, anteriormente, se suspendió en acetona (2000 ul) y se agitó durante 22 horas. El Compuesto I-1 • solvato de acetona se recogió por filtración. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,46 (dd, 1H), 9,24 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 3,43 (p, 1H), 3,19 (tt, 2H), 3,06 - 2,90 (m, 3H), 2,26 (dt, 4H), 2,18 - 2,05 (m, 3H), 1,72 (d, 2H).
- 25

XRPD del Compuesto I-1 (solvato de acetona)

- 30 El patrón de XRPD del compuesto I-1 • solvato de acetona se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión usando un difractómetro PANalytical equipado con una fuente de tubo Empyrean y un detector PIXcel 1D (PANalytical, Países Bajos). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio. Los datos se registraron a lo largo de un intervalo 3°-39° 2 theta con un tamaño de etapa de 0,013° y un tiempo de permanencia de 121 s por etapa. La Figura 1i muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.
- 35

La Tabla 11 representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1 • solvato de acetona:

Tabla 11: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta \pm 0,2)	Intensidad %
1	6,9871	31,75
2*	8,9148	62,84
3	10,4145	7,38
4	12,4529	6,65
5	12,7486	9,09
6	13,4567	7,37
7	14,8093	10,97
8*	15,528	35,3
9*	15,826	19,22
10*	16,6652	22,77
11	17,1217	6,15
12	17,9563	10,57
13	18,1349	9,4
14	18,589	7,22

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta \pm 0,2)	Intensidad %
15	19,5447	3,06
16	20,0055	2,55
17	20,8656	6,29
18	21,3488	6,36
19*	22,2722	100
20	22,6595	13,43
21	22,9581	19,8
22	23,465	21,26
23	23,7918	8,65
24	24,5843	8,65
25*	25,7222	13,01
26	26,0003	3,74
27	27,696	2,49
28	28,7335	4,74
29*	29,0658	13,52
30	29,6743	8,03
31	30,2154	6,04
32	30,6427	4,67
33	31,36	4,28
34	32,2601	3,86
35	33,3871	0,66
36	33,8459	1,15
37	34,2253	1,42
38	35,6517	2,34
39	35,9083	2
40	36,4752	2,17

Análisis térmico del Compuesto I-1 (solvato de acetona)

- 5 Se realizó un análisis termogravimétrico del compuesto I-1• solvato de acetona para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura usando el Discovery TGA (TA Instruments Trios). Una muestra (2,45 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados del TGA observados en la Figura 2i muestran una pérdida de peso inicial del 1,46 %. Después, se observó una pérdida de peso mayor del 4,55 % entre 124 °C (comienzo) y 151 °C (punto final), que corresponde a aproximadamente 0,44 equivalentes molares de Acetona. La pérdida de peso posterior observada a 302 °C es un resultado de la fusión/degradación.

Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (solvato de acetona)

- 15 La calorimetría de exploración diferencial del compuesto I-1 • solvato de acetona se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments. Una muestra (1,42 mg) se pesó en un recipiente hermético de aluminio perforado previamente y se calentó de temperatura ambiente a 350 °C a 10 °C/min. Los resultados de DSC observados en la Figura 3i muestran una endotermia de desolvatación a 136 °C (comienzo), seguido de endotermia de fusión a 166 °C (comienzo). Esto a su vez se siguió de la exotermia de recristalización inmediata a 175 °C. Después, se registró otra endotermia de fusión a 259 °C. Esto también se siguió de una exotermia de recristalización a 261 °C. Se observó una endotermia de fusión final a 279 °C.

Ejemplo 14: Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

- 25 El Compuesto I-1 • amorfó (100 mg; 0,18 mmol), preparado de acuerdo con los métodos descritos en el **Ejemplo 2, Etapa 3**, anteriormente, se suspendió en 2-propanol (2000 ul) y se agitó durante 22 horas a 20-25 °C. El Compuesto I-1 • solvato de isopropanol se recogió por filtración.

XRPD del Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

- 30 El patrón de XRPD del compuesto I-1• solvato de isopropanol se registró a temperatura ambiente en modo de reflexión

5 usando un difractómetro *PANalytical* equipado con una fuente de tubo Empyrean y un detector PIXcel 1D (*PANalytical*, Países Bajos). El generador de rayos X se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se puso en un soporte de silicio. Los datos se registraron a lo largo de un intervalo 3°-39° 2 theta con un tamaño de etapa de 0,013° y un tiempo de permanencia de 121 s por etapa. La Figura 1j muestra el difractograma de polvo de rayos X de la muestra que es característico de una sustancia farmacológica cristalina.

La Tabla 12 representa picos de XRPD representativos del Compuesto I-1 • solvato de isopropanol:

Tabla 12: Picos de XRPD representativos

Picos de XRPD	Ángulo (2-theta ± 0,2)	Intensidad %
1*	6,937	100
2	11,0107	7,85
3	12,8255	8,34
4	13,6694	3,53
5	14,1876	2,27
6	14,8878	7,9
7	16,1846	4,17
8*	17,1027	18,84
9*	17,2424	19,04
10	18,0956	0,47
11*	19,1139	5,27
12*	19,6437	15,33
13	20,3628	10,96
14	21,4978	1,13
15	22,769	5,81
16*	23,6531	41,5
17*	24,3573	39,72
18	24,8556	17,48
19	25,8121	8,63
20	27,2638	2,35
21*	28,8751	21,82
22	30,0648	2,34
23	31,4229	1,58
24	32,9263	1,14
25	34,4773	2,29
26	35,6844	1,53
27	37,3825	0,46

10 Análisis térmico del Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

Se realizó un análisis termogravimétrico del Compuesto I-1• solvato de isopropanol para determinar el porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura usando el Discovery TGA (TA Instruments Trios). Una muestra (3,39 mg) se añadió a una bandeja de aluminio tarada previamente y se calentó de temperatura ambiente a 300 °C a 10 °C/min.

15 Los resultados del TGA observados en la Figura 2j muestran una gran pérdida de peso del 3,76 % entre 136 °C (comienzo) y 180 °C (punto final). La pérdida de peso corresponde aproximadamente a 0,35 equivalentes molares de IPA. La pérdida de peso posterior observada a 278 °C es un resultado de la fusión/degradación.

20 Calorimetría de exploración diferencial del Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

La calorimetría de exploración diferencial del compuesto I-1 • solvato de isopropanol se midió usando el DSC Q2000 de TA Instruments. Una muestra (1,03 mg) se pesó en un recipiente de aluminio T-zero y se calentó de temperatura ambiente a 320 °C a 10 °C/min. Los resultados de DSC observados en la Figura 3j muestran una amplia endotermita de desolvatación a 135 °C (comienzo), seguido de una sola endotermita de fusión a 258 °C (comienzo).

25 **Ejemplo 15: Ensayo de inhibición celular de ATR:**

Los compuestos pueden cribarse por su capacidad de inhibir la ATR intracelular usando un ensayo de microscopía de inmunofluorescencia para detectar la fosforilación de la histona H2AX en el sustrato de ATR en células tratadas con hidroxiurea. Se sembraron en placas células HT29 a 14.000 células por pocillo en placas de formación de imágenes negras de 96 pocillos (BD 353219) en medio 5A de McCoy (Sigma M8403) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (JRH Biosciences 12003), se diluyó 1:100 una solución de penicilina/estreptomicina (Sigma P7539), y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513) y se dejó adherir durante la noche a 37°C en CO₂al 5 %. A continuación se añadieron los compuestos al medio celular en una concentración final de 25µM en diluciones en serie de 3 veces y las células se incubaron a 37°C en CO₂al 5 %. Después de 15 min, se añadió hidroxiurea (Sigma H8627) a una concentración final de 2 mM.

Tras 45 min de tratamiento con hidroxiurea, se lavaron las células en PBS, se fijaron durante 10 min en formaldehído al 4 % diluido en PBS (Polysciences Inc 18814), se lavaron en Tween-20 al 0,2 % en PBS (tampón de lavado), y se permeabilizaron durante 10 min en Triton X-100 al 0,5 % en PBS, todo a temperatura ambiente. A continuación se lavaron las células una vez en tampón de lavado y se bloquearon durante 30 min a temperatura ambiente en suero de cabra al 10 % (Sigma G9023) diluido en tampón de lavado (tampón de bloqueo). Para detectar los niveles de fosforilación de H2AX, las células se incubaron a continuación durante 1 h a temperatura ambiente en anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal de ratón anti-histona H2AX Ser139 fosforilada; Upstate 05-636) diluido 1:250 en tampón de bloqueo. A continuación se lavaron las células cinco veces en tampón de lavado antes de la incubación durante 1 h a temperatura ambiente en la oscuridad en una mezcla de anticuerpo secundario (anticuerpo de cabra conjugado con Alexa Fluor 488 anti-Ig de ratón; Invitrogen A11029) y tinción Hoechst (Invitrogen H3570); diluido 1:500 y 1:5000, respectivamente, en tampón de lavado. A continuación se lavaron las células cinco veces en tampón de lavado y finalmente, se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo antes de la formación de imágenes.

Se formaron imágenes de las células con la intensidad de Alexa Fluor 488 y Hoechst utilizando el BD Pathway 855 Bioimager y el software Attovision (BD Biosciences, Versión 1.6/855) para cuantificar H2AX Ser139 y la tinción del ADN, respectivamente. El porcentaje de núcleos positivos para H2AX fosforilada en un montaje de 9 imágenes a un aumento de 20x se calculó a continuación para cada pocillo utilizando el software BD Image Data Explorer (BD Biosciences Versión 2.2.15). Los núcleos positivos para H2AX fosforilada se definen como regiones de interés positivas para Hoechst que contienen la intensidad Alexa Fluor 488 a 1,75 veces la intensidad promedio de Alexa Fluor 488 en células no tratadas con hidroxiurea. El porcentaje de núcleos positivos para H2AX se representa finalmente frente a la concentración de cada compuesto y se determinan las CI50 para la inhibición de ATR intracelular utilizando el software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Pueden ensayarse también los compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con otros métodos conocidos en la materia (véase Sarkaria et al, "Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine: *Cancer Research* 59: 4375-5382 (1999); Hickson et al, "Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM" *Cancer Research* 64: 9152-9159 (2004); Kim et al, "Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members" *The Journal of Biological Chemistry*, 274(53): 37538-37543 (1999); y Chiang et al, "Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family" *Methods Mol. Biol.* 281:125-41 (2004)).

Ejemplo 16: Ensayo de inhibición de ATR:

Los compuestos pueden cribarse por su capacidad de inhibir la ATR quinasa utilizando un ensayo de incorporación de fosfato radioactivo. Se llevan a cabo los ensayos en una mezcla de Tris/HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato son 10 µM [γ -33P] ATP (3mCi 33P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer) y 800 µM de péptido diana (ASELPASQPQPFSAKKK).

Se llevaron a cabo los ensayos a 25 °C en presencia de 5 nM de ATR de longitud completa. Se prepara una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos relacionados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se colocan 13,5 µl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de adición de 2 µl de diluciones en serie que contenían solución madre de DMSO del compuesto de ensayo (comenzando normalmente desde una concentración final de 15 µM con 3 diluciones en serie) por duplicado (concentración final de DMSO al 7 %). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y se inició la reacción mediante la adición de 15 µl de [γ -33P]ATP (concentración final 10 µM).

La reacción se detiene después de 24 horas mediante la adición de 30 µl de ácido fosfórico 0,1 M que contenía ATP 2 mM. Una placa de 96 pocillos con un filtro de fosfocelulosa multicriba (Millipore, n.º de Cat. MAPHN0B50) se pretrata con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 45 µl de la mezcla de detención del ensayo. La placa se lava con 5 x 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M. Después de secarse, se añaden 100 µl del cóctel de centelleo líquido 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Después de eliminar los valores de fondo promedio de todos los puntos de datos, se calculan los datos de K_i (app) a partir del análisis de regresión no lineal de los datos de la velocidad inicial utilizando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

- 5 En general, los compuestos de la presente invención son eficaces para inhibir la ATR. Los Compuestos I-1 y I-3 inhiben ATR a valores de K_i por debajo de 1 μ M.

Ejemplo 17: Ensayo de sensibilización a cisplatina

- 10 Los compuestos pueden cribarse para su capacidad de sensibilizar las células HCT116 de cáncer colorrectal a cisplatino utilizando un ensayo de viabilidad celular (MTS) de 96 h. Las células HCT116, que poseen un defecto en la señalización de ATM a cisplatina (véase, Kim et al.; *Oncogene* 21:3864 (2002); véase también, Takemura et al.; *JBC* 281:30814 (2006)) se sembraron en placas a 470 células por pocillo en placas de poliestireno de 96 pocillos (Costar 3596) en 150 μ l de medio 5A de McCoy (Sigma M8403) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (JRH Biosciences 12003), se diluyó 1:100 una solución de penicilina/estreptomicina (Sigma P7539), y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513) y se dejó adherir durante la noche a 37 °C en CO₂al 5 %. Los compuestos y el cisplatino se añaden simultáneamente a los medios celulares en diluciones en serie de 2 veces a partir de una concentración final máxima de 10 μ M como una matriz completa de concentraciones en un volumen celular final de 200 μ l, y las células se incuban a 37 °C en 5 % de CO₂. Después de 96 h, se añaden 40 μ l de reactivo MTS (Promega G358a) a cada pocillo y las células se incuban durante 1 h a los 37 °C en 5 % de CO₂. Por último, se mide absorbancia a 490 nm utilizando un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y se puede informarse la concentración de compuesto requerida para reducir la IC50 de cisplatino solo en al menos 3 veces (hasta el decimal 1).

- 25 En general, los compuestos de la presente invención son eficaces para sensibilizar las células cancerosas a Cisplatina. Los Compuestos I-1 y I-3 tienen valores de sensibilización a cisplatina de <0,2 μ M.

Ejemplo 18: Actividad HCT116 de agente único

- 30 Los compuestos pueden cribarse para determinar la actividad de un solo agente contra células de cáncer colorrectal HCT116 usando un ensayo de viabilidad celular (MTS) de 96 h. HCT116 se siembran en placas a 470 células por pocillo en placas de poliestireno de 96 pocillos (Costar 3596) en 150 μ l de medio 5A de McCoy (Sigma M8403) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (JRH Biosciences 12003), se diluyó 1:100 una solución de penicilina/estreptomicina (Sigma P7539) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513) y se dejó adherir durante la noche a 37 °C en CO₂al 5 %. Los compuestos se añaden después a los medios celulares en diluciones en serie de 2 veces a partir de una concentración final máxima de 10 μ M como una matriz completa de concentraciones en un volumen celular final de 200 μ l, y las células se incuban a 37 °C en 5 % de CO₂. Después de 96 h, se añaden 40 μ l de reactivo MTS (Promega G358a) a cada pocillo y las células se incuban durante 1 h a los 37 °C en 5 % de CO₂. Por último, la absorbancia se mide a 490 nm con un lector SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices) y pueden calcularse los valores de IC50.

- 40 **Ejemplo 19: Ensayo de inhibición del complejo ATR**

- 45 Los compuestos se seleccionaron por su capacidad para inhibir la ATR quinasa, en presencia de proteínas asociadas ATRIP, CLK2 y TopBP1. Usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Se llevaron a cabo los ensayos en una mezcla de Tris/HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato fueron 10 μ M [g-33P] ATP (3,5 μ Ci 33P ATP/nmol ATP, Perkin Elmer), Massachusetts, EE. UU.) y péptido diana de 800 μ M (ASELPASQPQPFSAKKK, Isca Biochemicals, Cambridgeshire, RU).

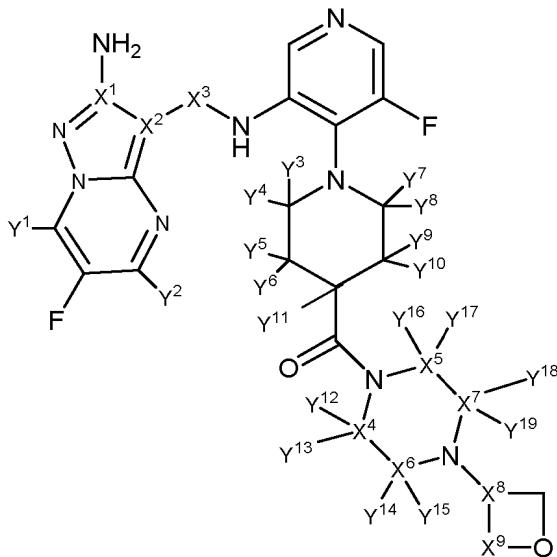
- 50 Se llevaron a cabo los ensayos a 25 °C en presencia de ATR 4 nM de longitud completa, ATRIP 40 nM de longitud completa, CLK2 40 nM de longitud completa y TopBP1(A891-S1105) 600 nM. Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos listados anteriormente, con la excepción del péptido diana, ATP y el compuesto de prueba de interés. Esta solución madre enzimática se incubó previamente durante 30 minutos a 25 °C. Se colocaron 8,5 μ l de la solución madre enzimática en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 5 μ l de péptido diana y 2 μ l de solución madre de DMSO que contenían diluciones en serie del compuesto de prueba (típicamente a partir de una concentración final de 1,5 μ M con diluciones de 2,5 veces en serie) por duplicado (concentración final de DMSO 7 %). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y se inició la reacción mediante la adición de 15 μ l de [g-33P]ATP (concentración final 10 μ M).

- 60 La reacción se detuvo después de 20 horas mediante la adición de 30 μ l de ácido fosfórico 0,3 M que contenía ATP 2 mM. Una placa de 96 pocillos con filtro de fosfocelulosa (Multiscreen HTS MAPHNOB50, Merck-Millipore, Massachusetts, EE.UU.) se trató previamente con 100 μ l de ácido fosfórico 0,1 M antes de la adición de 45 μ l de la mezcla de ensayo. Se lavó la placa con 5 x 200 μ l de ácido fosfórico 0,1 M. Después de secarse, se añadieron 50 μ l del cóctel de centelleo en medio líquido 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento por centelleo (Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Perkin Elmer), Massachusetts, EE.UU.).

Después de eliminar los valores de fondo promedio de todos los puntos de datos, se calcularon los datos de $K_i(\text{app})$ a partir del análisis de regresión no lineal de los datos de la velocidad inicial utilizando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 6.0c para Macintosh, GraphPad Software Inc., San Diego, EE.UU.).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I-B:



I-B

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} es independientemente hidrógeno o deuterio; con la condición de que al menos uno de $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} es deuterio;

cada uno de $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 es independientemente ^{12}C o ^{13}C ;

X^3 es independientemente $^{-12}\text{C}(\text{O})-$ o $^{-13}\text{C}(\text{O})-$;

15 en la que

- $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son independientemente hidrógeno o deuterio;
- $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$, e Y^{11} son hidrógeno; opcionalmente donde:

 - $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 son ^{12}C ; y X^3 es $^{-12}\text{C}(\text{O})-$; o en donde:
 - $X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ y X^9 son ^{12}C ; X^3 es $^{-13}\text{C}(\text{O})-$; y X^2 es ^{13}C ;

- $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9$ e Y^{10} son hidrógeno; opcionalmente donde $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son hidrógeno.
- donde $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son independientemente hidrógeno o deuterio; opcionalmente donde $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$, e Y^{11} son hidrógeno;
- Y^{12}, Y^{13}, Y^{18} e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$ e Y^{17} son hidrógeno o deuterio; opcionalmente donde Y^{12}, Y^{13}, Y^{18} e Y^{19} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$ e Y^{17} son hidrógeno.
- en donde $Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son independientemente deuterio o hidrógeno; opcionalmente donde $Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, e Y^{19} son hidrógeno;
- Y^2 e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son deuterio o hidrógeno; opcionalmente en donde Y^2 e Y^{11} son deuterio, e $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ e Y^{19} son hidrógeno.

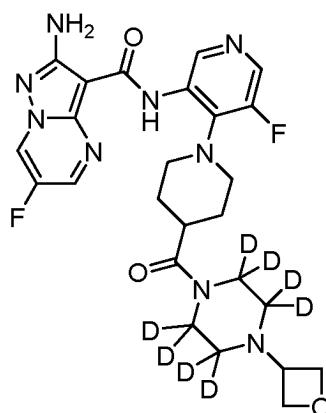
h) Y^2 es deuterio, e Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} e Y^{19} son deuterio o hidrógeno; opcionalmente en donde Y^2 es deuterio, e Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} e Y^{19} son hidrógeno; opcionalmente donde:

- 5 i) X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^8 son ^{12}C ;
 X^3 es $^{12}\text{C}(\text{O})$ -; y
 X^9 es ^{13}C ; o
- 10 ii) X^1 , X^2 , X^8 y X^9 son ^{12}C ;
 X^3 es $^{12}\text{C}(\text{O})$ -; y
 X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son ^{13}C ;
- 15 iii) X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son ^{12}C ;
 X^3 es $^{12}\text{C}(\text{O})$ -; y
 X^1 es ^{13}C ; o
- iv) X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 y X^9 son ^{12}C ;
 X^3 es $^{13}\text{C}(\text{O})$ -; y
 X^1 y X^8 son ^{13}C ;

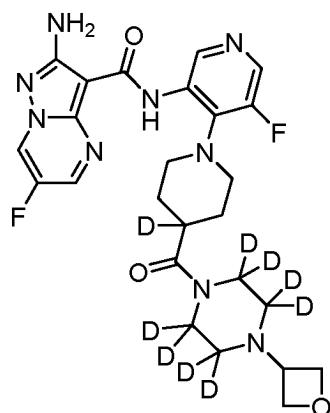
- 20 j) Y^{11} es deuterio, e Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} e Y^{19} son independientemente hidrógeno o deuterio;
opcionalmente en donde Y^{11} es deuterio, e Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} , e Y^{19} son hidrógeno; opcionalmente donde:

25 X^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 son ^{12}C ;
 X^3 es $^{12}\text{C}(\text{O})$ -; y
 X^2 es ^{13}C .

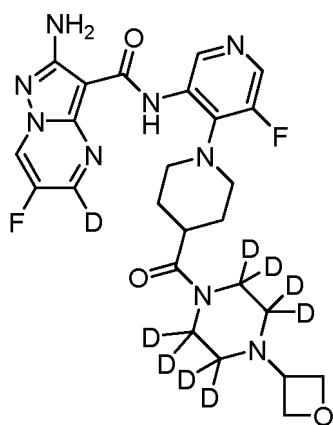
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



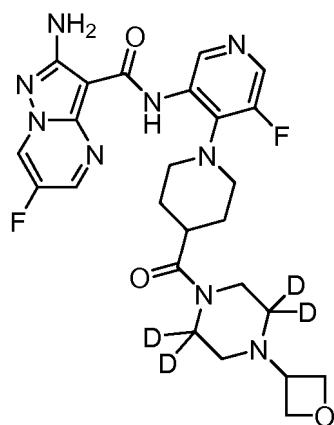
I-3



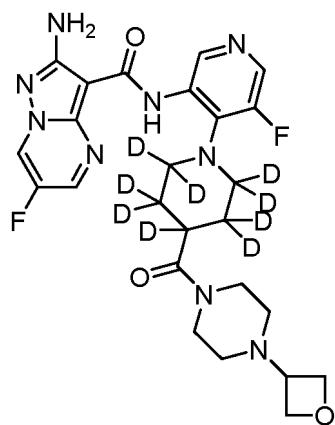
I-4



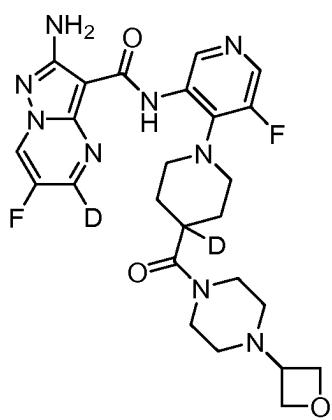
I-5



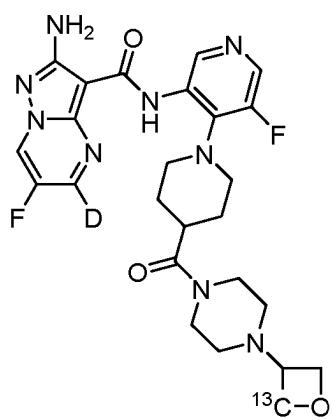
I-6



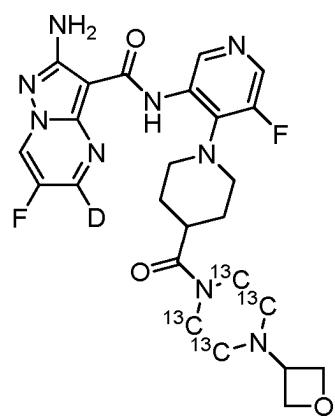
I-7



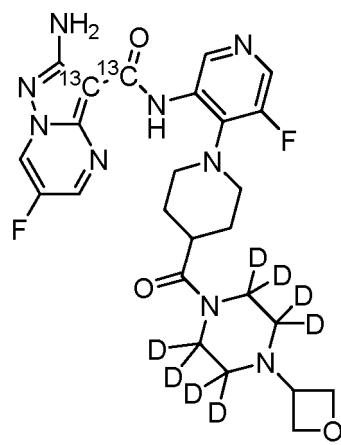
I-8



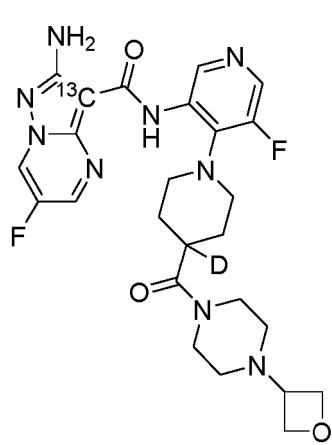
I-9



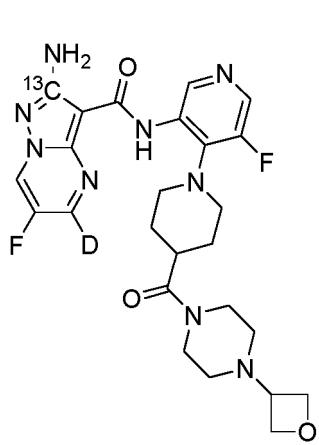
I-10



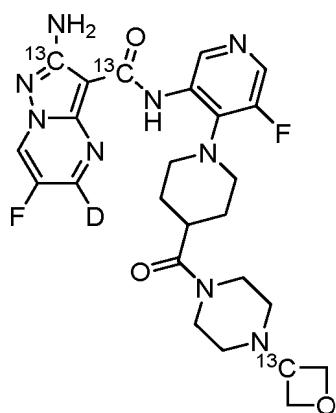
I-11



I-12



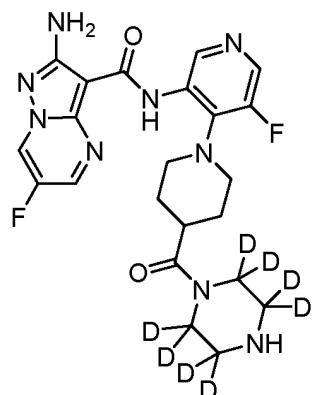
or I-13



I-14

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 3. El compuesto:

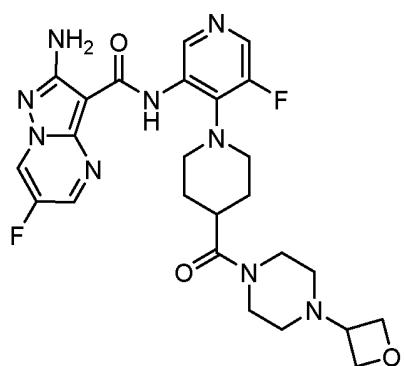


I-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

4. Una forma sólida de un compuesto de fórmula I-1:



I-1

15 en la que la forma se selecciona entre el grupo que consiste en Compuesto I-1 • hidrato I, Compuesto I-1 • forma anhidra A, Compuesto I-1 • forma anhidra B, Compuesto I-1 • forma anhidra C, Compuesto I-1 • solvato de DMSO, Compuesto I-1 • solvato de DMAC, Compuesto I-1 • solvato de acetona, y Compuesto I-1 • solvato de isopropanol;

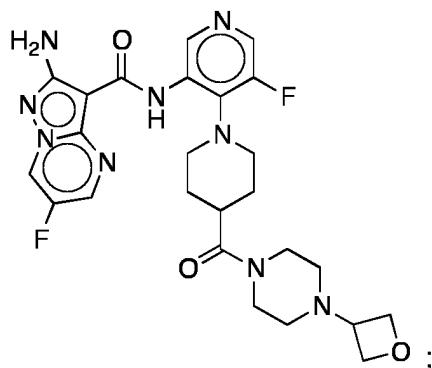
en la que

- a) la forma es el Compuesto I-1 • hidrato I cristalino;
 - 5 i) en el que el Compuesto I-1 • hidrato I cristalino tiene una proporción del Compuesto I-1 con respecto a H₂O de aproximadamente 1:4,5;
 - ii) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 14,56 % en un intervalo de temperaturas de 25 °C a 100 °C;
 - 10 iii) caracterizada por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,5, 12,5, 13,7, 18,8 y 26,0 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa; y/o
 - iv) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1b;
- 15 b) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra A;
 - i) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 0,96 % en un intervalo de temperaturas de 25 °C a 265 °C;
 - ii) caracterizada por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,1, 12,2, 14,5, 22,3 y 31,8 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa;
 - 20 iii) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1c;
 - iv) caracterizada por tener uno o más picos correspondientes a 175,9 ± 0,3 ppm, 138,9 ± 0,3 ppm, 74,1 ± 0,3 ppm, 42,8 ± 0,3 ppm y 31,5 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN ¹³C de estado sólido; y/o
 - 25 v) caracterizada por tener uno o más picos correspondientes a -136,8 ± 0,3 ppm y -155,7 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido;
- c) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra B;
 - 30 i) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 2,5 % en un intervalo de temperaturas de 25 °C a 175 °C;
 - ii) caracterizada por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 7,2, 8,3, 12,9, 19,5 y 26,6 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa;
 - iii) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1d;
 - 35 iv) caracterizada por tener uno o más picos correspondientes a 173,4 ± 0,3 ppm, 164,5 ± 0,3 ppm, 133,5 ± 0,3 ppm, 130,8 ± 0,3 ppm, 67,7 ± 0,3 ppm, 45,3 ± 0,3 ppm y 25,9 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN ¹³C de estado sólido; y/o
 - v) caracterizada por tener uno o más picos correspondientes a -138,0 ± 0,3 ppm y -153,5 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido;
- 40 d) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • forma anhidra C;
 - i) **caracterizada por** uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,8, 13,4, 15,9, 30,9 y 32,9 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa;
 - 45 ii) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1e;
 - iii) caracterizada por tener uno o más picos correspondientes a 175,2 ± 0,3 ppm, 142,5 ± 0,3 ppm, 129,6 ± 0,3 ppm, 73,5 ± 0,3 ppm, 54,0 ± 0,3 ppm y 46,7 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN ¹³C de estado sólido; y/o
 - 50 iv) caracterizada por tener uno o más picos correspondientes a -131,2 ± 0,3 ppm y -150,7 ± 0,3 ppm en un espectro de RMN ¹⁹F de estado sólido;
- e) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMSO;
 - 55 i) en la que el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMSO tiene una proporción de Compuesto I-1 con respecto a DMSO de aproximadamente 1:1;
 - ii) **caracterizada por** una pérdida de peso de aproximadamente 12,44 % en un intervalo de temperaturas de 146 °C a 156 °C;
 - 60 iii) **caracterizada por** uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 8,9, 14,8, 16,5, 18,6, 20,9, 22,2 y 23,4 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa; y/o
 - iv) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1g;
- 65 f) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMAC;

- 5 i) en la que el Compuesto I-1 cristalino • solvato de DMAC tiene una proporción de Compuesto I-1 con respecto a DMAC de aproximadamente 1:1,3;
- 10 ii) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 17,76 % en un intervalo de temperaturas de 85 °C a 100 °C;
- 15 iii) caracterizada por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,0, 15,5, 17,7, 18,1, 20,4 y 26,6 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa; y/o
- 20 iv) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1h;
- g) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de acetona;
- 15 i) en la que el Compuesto I-1 cristalino • solvato de acetona tiene una proporción de Compuesto I-1 con respecto a acetona de aproximadamente 1:0,44;
- 20 ii) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 4,55 % en un intervalo de temperaturas de 124 °C a 151 °C;
- 25 iii) caracterizada por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 8,9, 15,5, 15,8, 16,7, 22,3, 25,7 y 29,0 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa; y/o
- 30 iv) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1i; o
- h) la forma es el Compuesto I-1 cristalino • solvato de isopropanol;
- 25 i) en el que el Compuesto I-1 cristalino • solvato de isopropanol tiene una proporción de Compuesto I-1 con respecto a isopropanol de aproximadamente 1:0,35;
- 30 ii) caracterizada por una pérdida de peso de aproximadamente 3,76 % en un intervalo de temperaturas de 136 °C a 180 °C;
- 35 iii) caracterizada por uno o más picos expresados en 2-theta ± 0,2 a aproximadamente 6,9, 17,1, 17,2, 19,1, 19,6, 23,7, 24,4 y 28,9 grados en un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación de Cu K alfa; y/o
- 40 iv) caracterizada por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1j.

5. Una composición que comprende:

- 35 a) Compuesto I-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Compuesto I-1 se representa mediante la siguiente fórmula estructural:



- 40 y
 b) uno o más excipientes; y
 c) en la que al menos un 90 % en peso del Compuesto I-1 es la Forma anhidra A.

45 6. La composición de la reivindicación 5, en donde el uno o más excipientes comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en uno o más diluyentes, uno o más agentes humectantes, uno o más lubricantes y uno o más disgregantes; por ejemplo,

- 50 a) en donde el uno o más excipientes comprenden uno o más diluyentes; opcionalmente en donde el uno o más diluyentes están presentes en una cantidad en el intervalo del 10 % en peso al 88 % en peso por el peso total de la composición; opcionalmente en donde la uno o más diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en

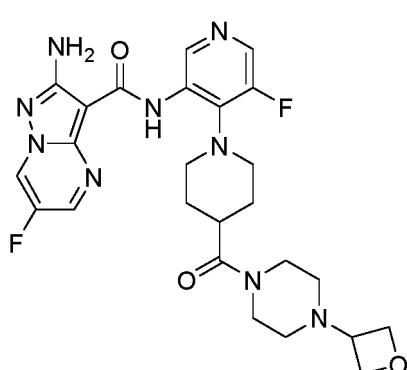
manitol, lactosa, sacarosa, dextrosa, maltodextrina, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, fosfato cálcico dibásico, sulfato de calcio y carbonato de calcio; por ejemplo, en donde el uno o más diluyentes son celulosa microcristalina o lactosa; y/o

- 5 b) en donde el uno o más excipientes comprenden uno o más disgregantes; opcionalmente en donde el uno o más disgregantes está presente en una cantidad en el intervalo del 1 % en peso al 15 % en peso por el peso total de la composición; opcionalmente en donde el uno o más disgregantes se seleccionan del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, alginato sódico, alginato cálcico, ácido algínico, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, crospovidona, celulosa y sus derivados, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, polisacáridos de soja, goma guar, una resina de intercambio iónico, un sistema efervescente basado en ácidos alimentarios y un componente de carbonato alcalino y bicarbonato de sodio; por ejemplo, en donde el uno o más disgregantes es croscarmelosa sódica; y/o
- 10 c) en donde el uno o más excipientes comprenden uno o más lubricantes; opcionalmente en donde el uno o más lubricantes está presente en una cantidad en el intervalo del 0,1 % en peso al 10 % en peso por el peso total de la composición; opcionalmente en donde el uno o más lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en talco, ácido graso, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato sódico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, aceites hidrogenados, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, leucina, benzoato sódico y una combinación de los mismos; por ejemplo, en donde el uno o más lubricantes es estearil fumarato sódico.
- 15 20 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, que comprende:

- a) una cantidad de Compuesto I-1 en el intervalo del 5 % en peso al 50 % en peso por el peso total de la composición;
- 25 b) una cantidad de uno o más lubricantes en el intervalo del 0,1 % en peso al 10 % en peso por el peso total de la composición;
- c) una cantidad de uno o más disgregantes en el intervalo del 1 % en peso al 15 % en peso por el peso total de la composición; y
- 30 d) una cantidad de uno o más diluyentes en el intervalo del 10 % en peso al 90 % en peso por el peso total de la composición; opcionalmente comprendiendo la composición:
- i) una cantidad de Compuesto I-1 del 10 % en peso por el peso total de la composición;
- 35 ii) una cantidad de lactosa monohidrato del 28 % en peso por el peso total de la composición;
- iii) una cantidad de Avicel PH-101 (celulosa microcristalina) del 55 % en peso por el peso total de la composición;
- iv) una cantidad de Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica) del 5 % en peso por el peso total de la composición; y
- v) una cantidad de estearil fumarato de sodio del 3 % en peso por el peso total de la composición.

- 40 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde sustancialmente todo en peso de Compuesto I-1 es la Forma A; o al menos el 95 % en peso, o al menos el 98 % en peso de Compuesto I-1 es la Forma A.

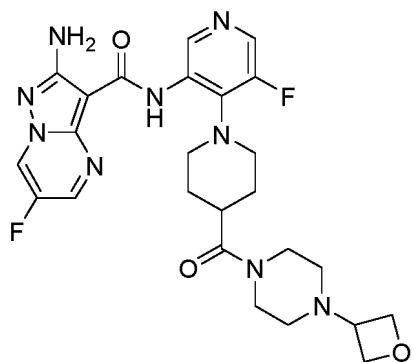
- 45 9. La forma sólida de la reivindicación 4, en la que la forma es la forma cristalina del Compuesto I-1 • Forma anhidra A:

**I-1**

que tiene un sistema cristalino monoclínico, un grupo espacial centrosimétrico P21/c y los siguientes parámetros de celdilla unidad:

$$\begin{aligned}
 a &= 15,29(3)\text{\AA} \quad \alpha = 90^\circ \\
 b &= 12,17(2)\text{\AA} \quad \beta = 107,22(3)^\circ \\
 c &= 14,48(3)\text{\AA} \quad \gamma = 90^\circ
 \end{aligned}$$

10. Un proceso para preparar el Compuesto I-1 • forma anhidra A



I-1

5

que comprende:

- 10 a) agitar una suspensión que contiene el Compuesto I-1 • solvato de etanol y tetrahidrofurano; o
 b) agitar una suspensión que contiene el Compuesto I-1• amorpho, isopropanol y agua; opcionalmente en el que la suspensión se calienta a entre 65 °C y 80 °C, opcionalmente en el que la suspensión se calienta a entre 70 °C y 75 °C.

FIGURA 1a: XRPD del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

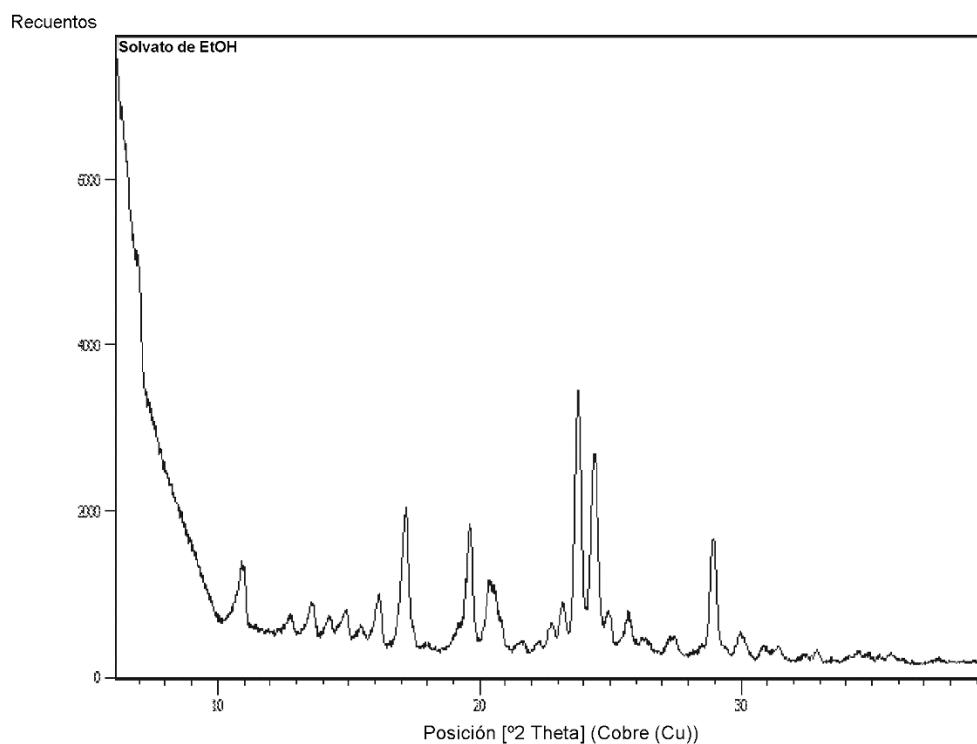
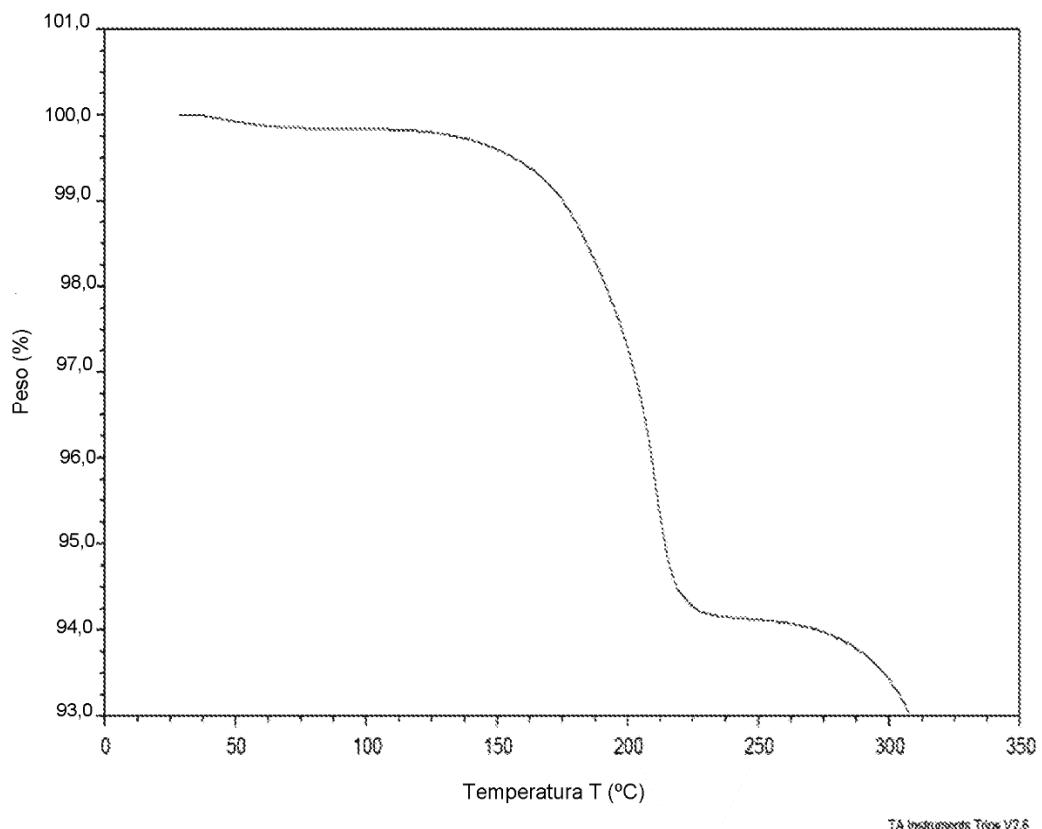


FIGURA 2a: TGA del Compuesto I-1 (solvato de etanol)



TA Instruments Triox V2.6

FIGURA 3a: DSC del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

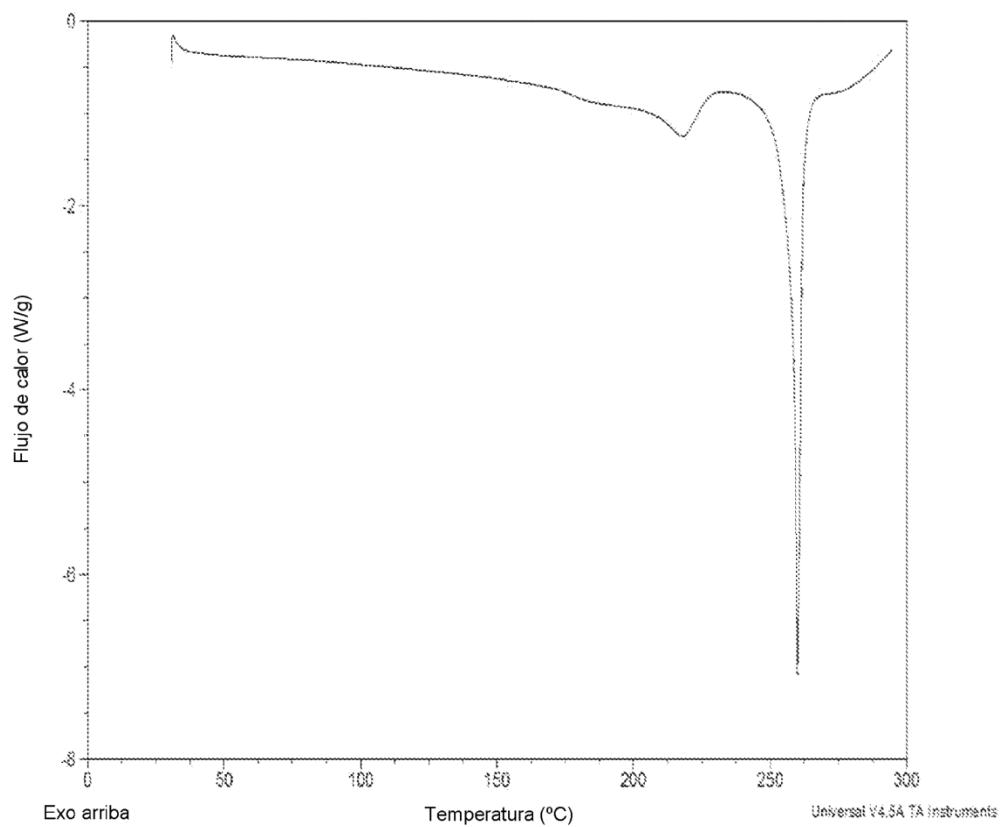


FIGURA 4a: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

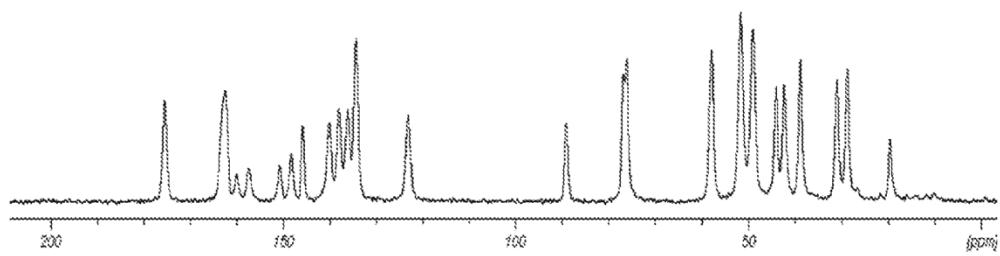


FIGURA 5a: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 (solvato de etanol)

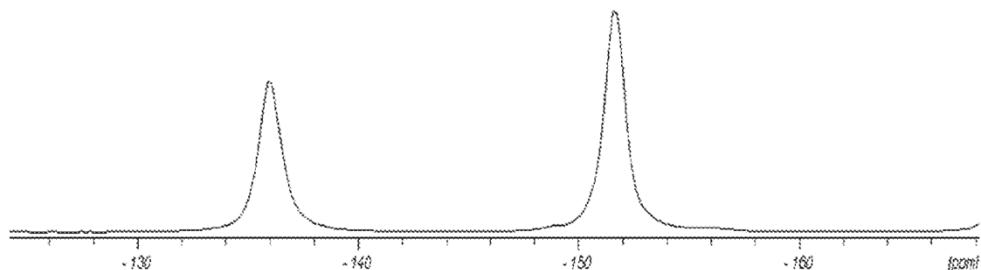


FIGURA 1b: XRPD del Compuesto I-1 (hidrato I)

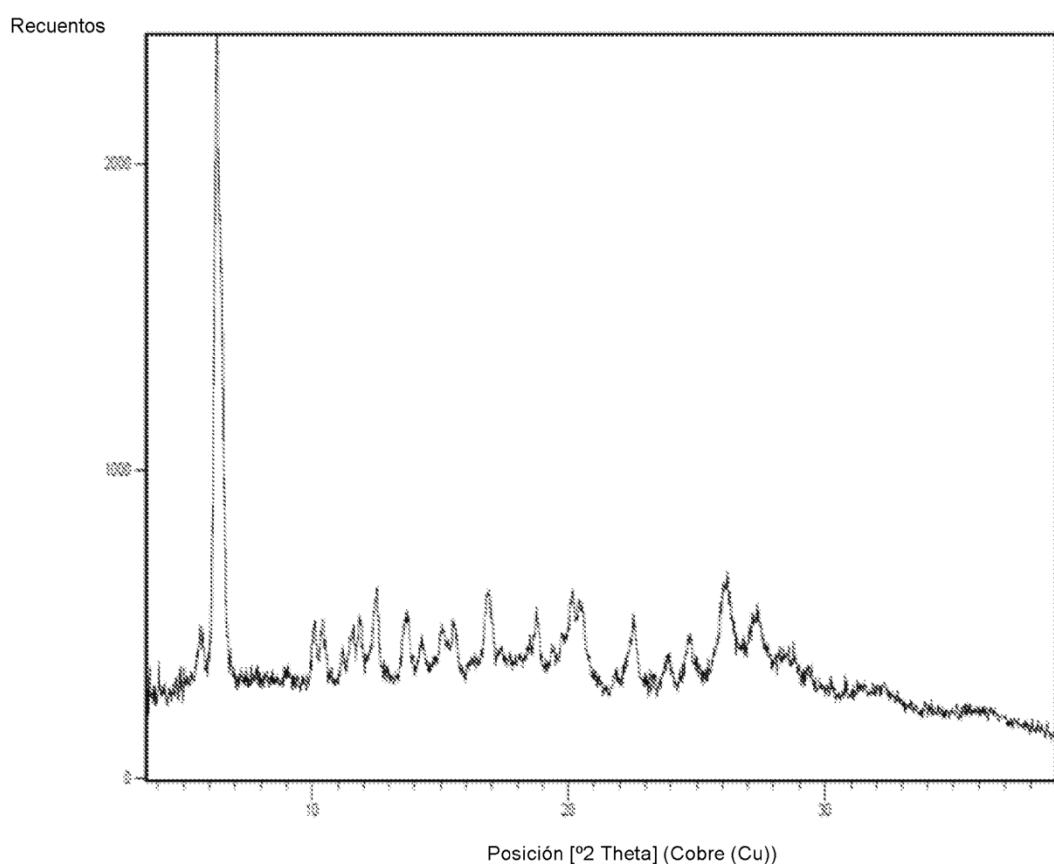


FIGURA 2b: TGA del Compuesto I-1 (hidrato I)

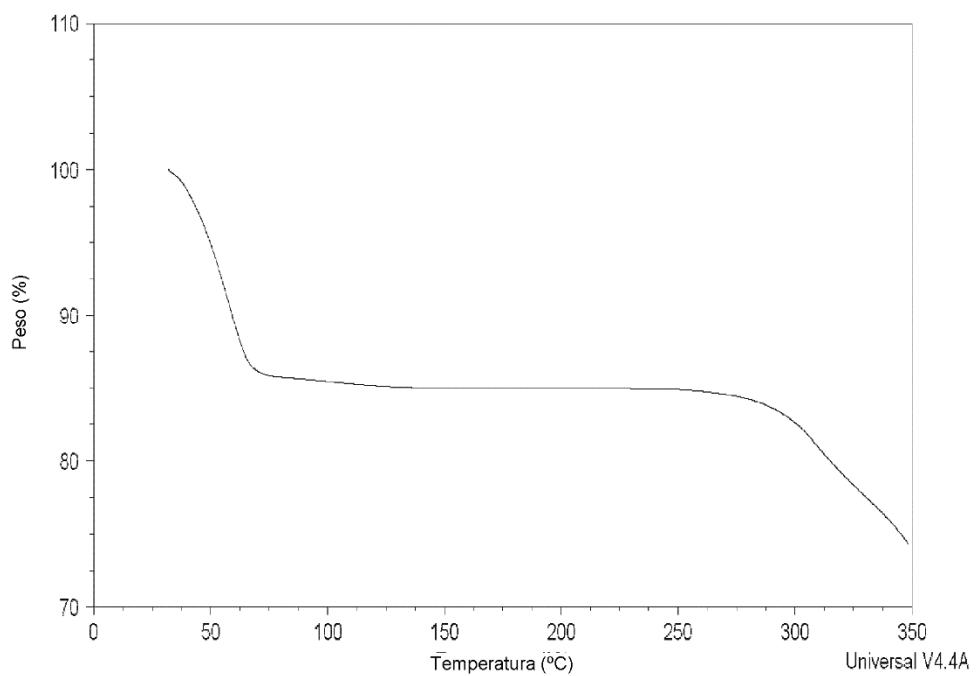


FIGURA 3b: DSC del Compuesto I-1 (hidrato I)

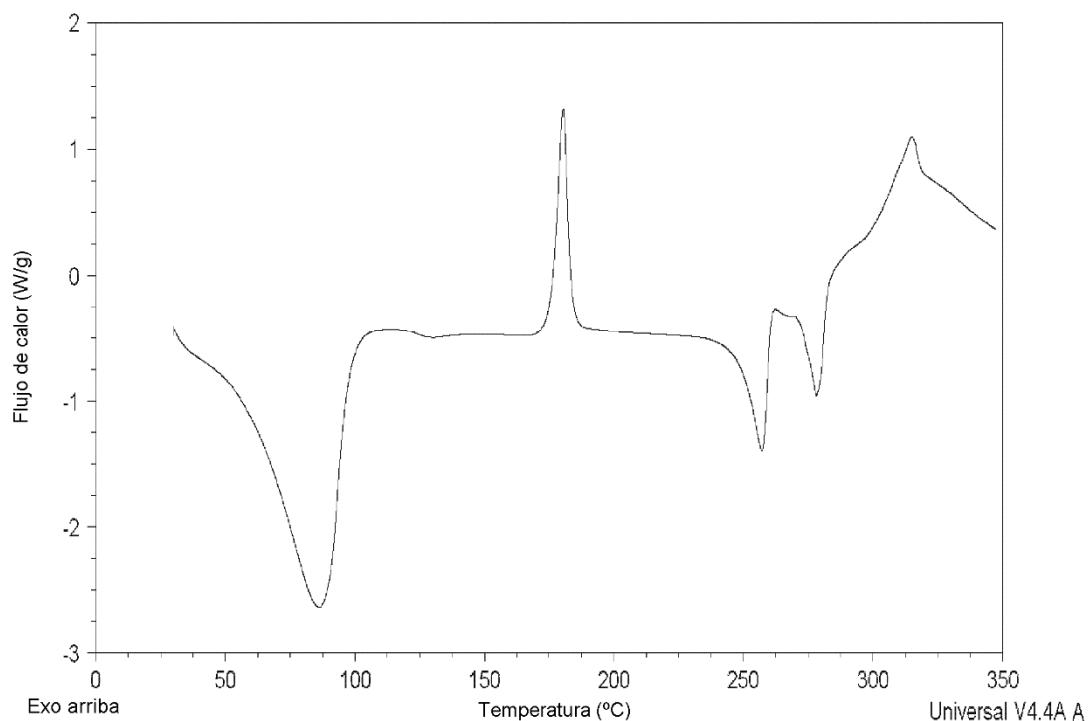


FIGURA 4b: XRPD del Compuesto I-1 (hidrato II)

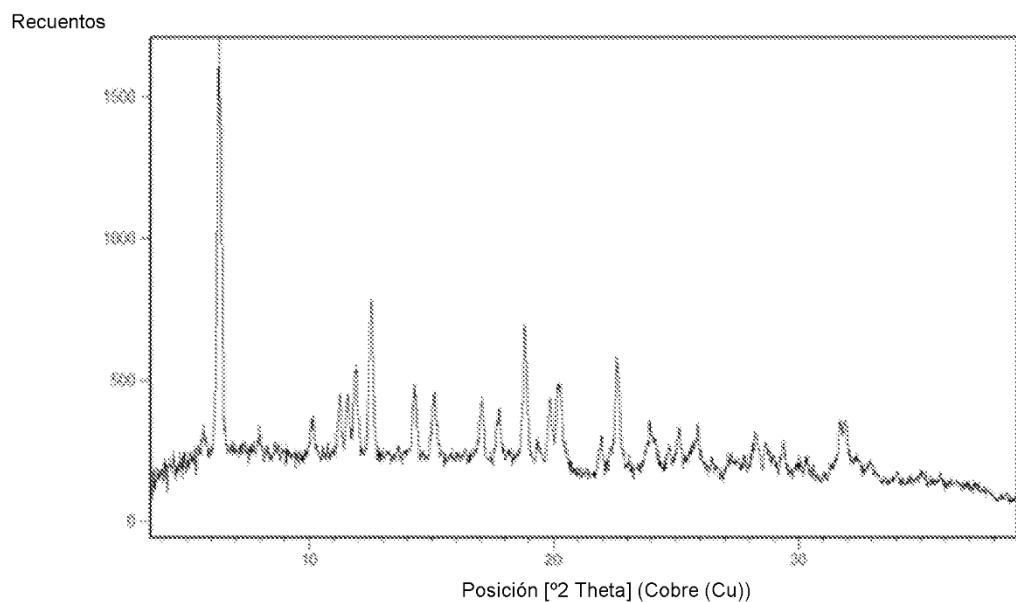


FIGURA 5b: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (hidrato II)

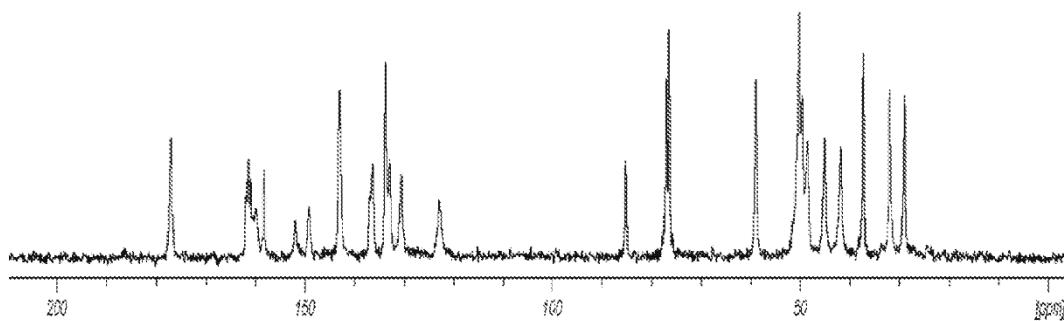


FIGURA 6b: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 (hidrato II)

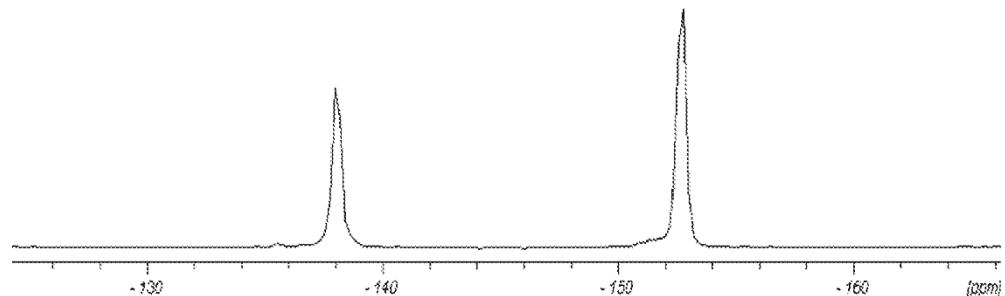


FIGURA 1c: XRPD del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

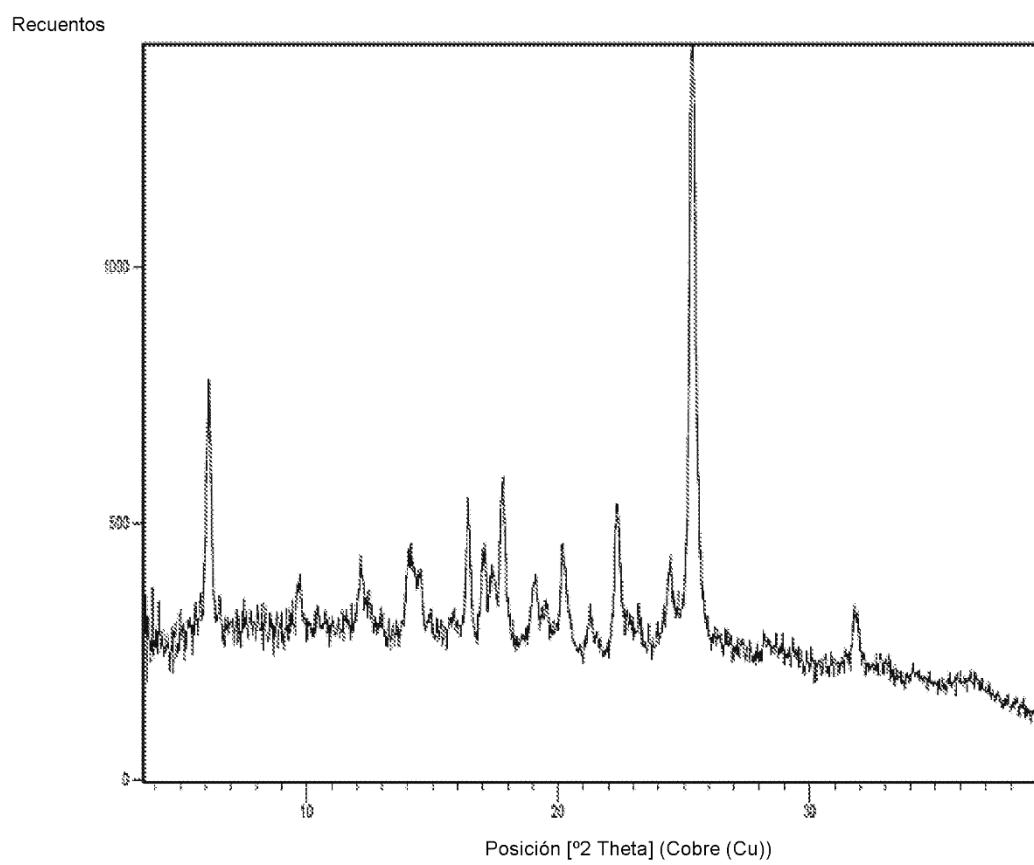


FIGURA 2c: TGA del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

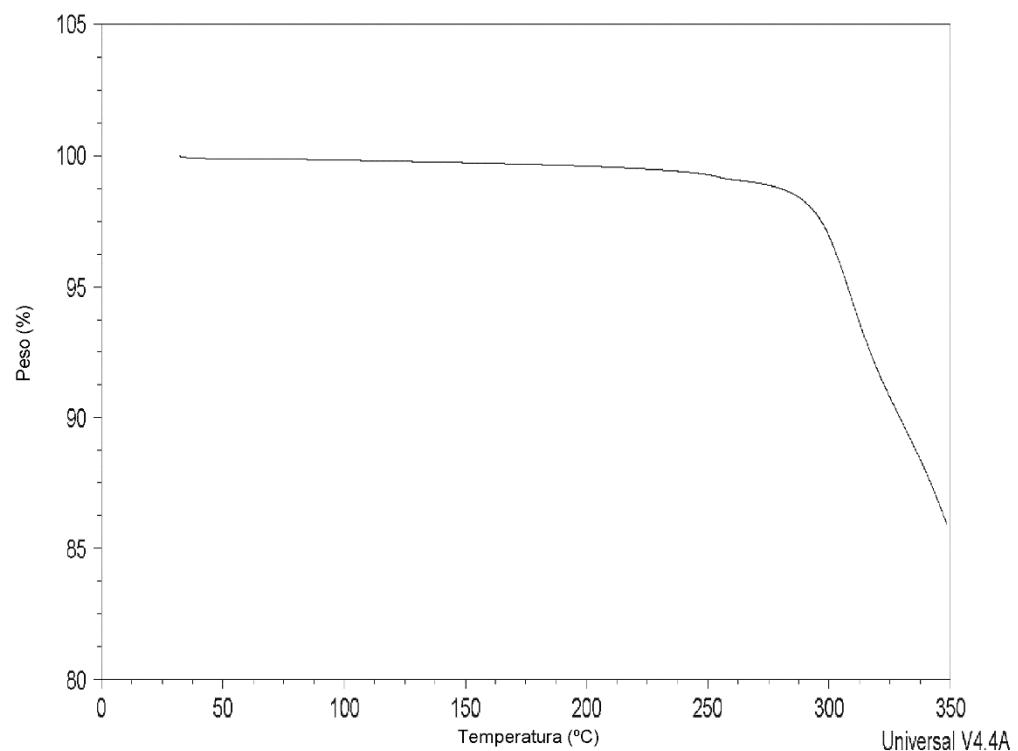


FIGURA 3c: DSC del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

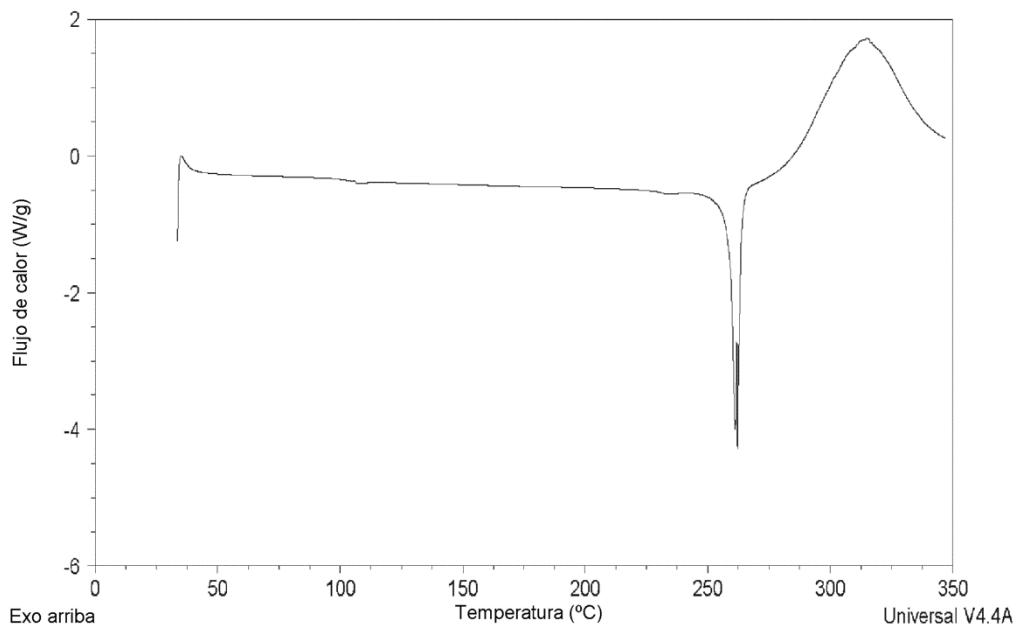


FIGURA 4c: Representación conformacional de una unidad asimétrica del compuesto I-1 (forma anhidra A)

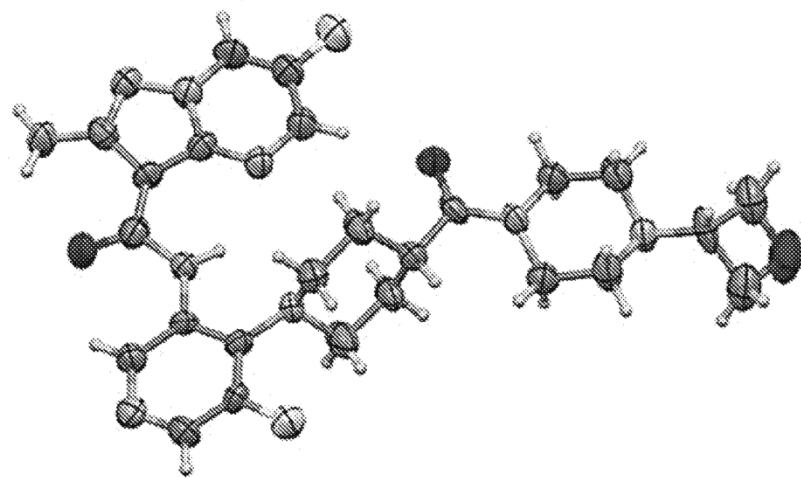


FIGURA 5c: Representación conformacional de un orden de apilamiento del compuesto I-1 (forma anhidra A)

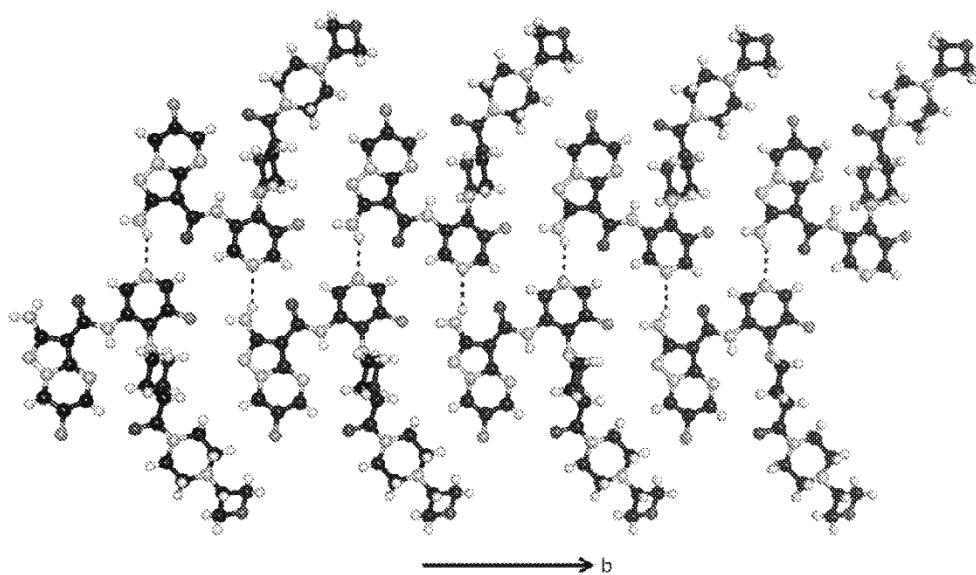


FIGURA 6c: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

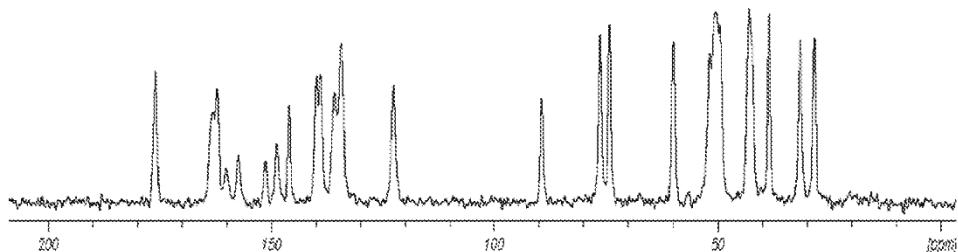


FIGURA 7c: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra A)

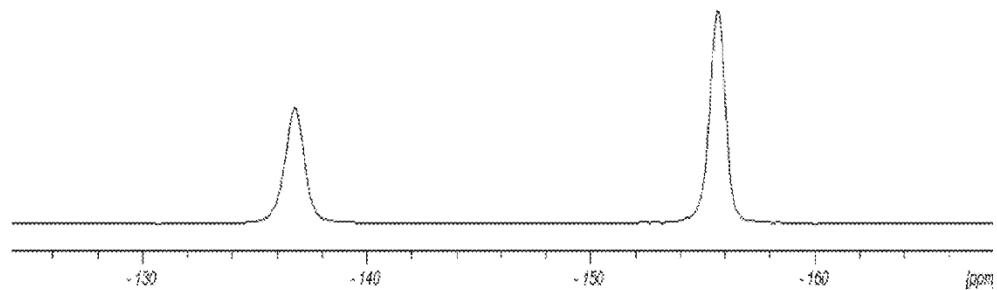


FIGURA 1d: XRPD del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

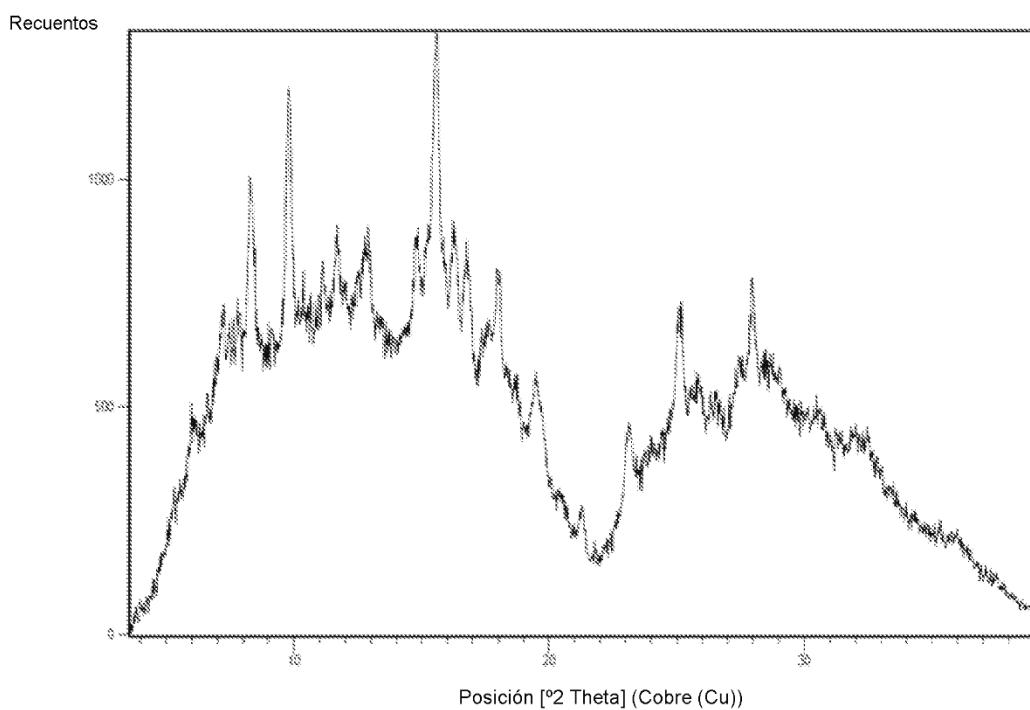


FIGURA 2d: TGA del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

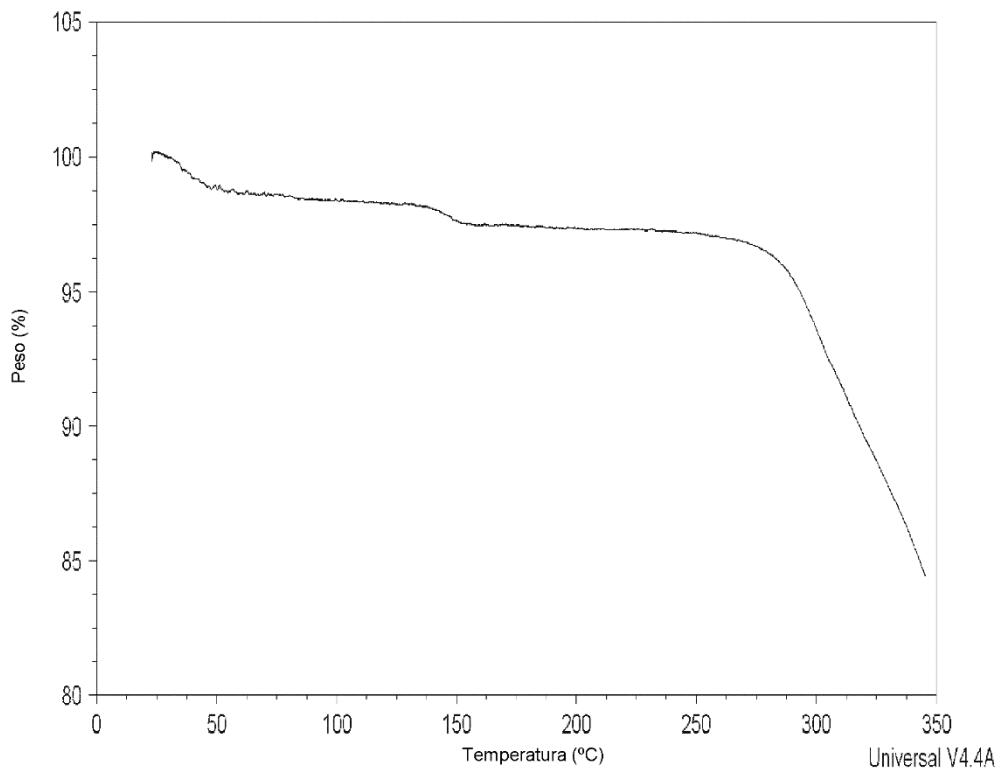
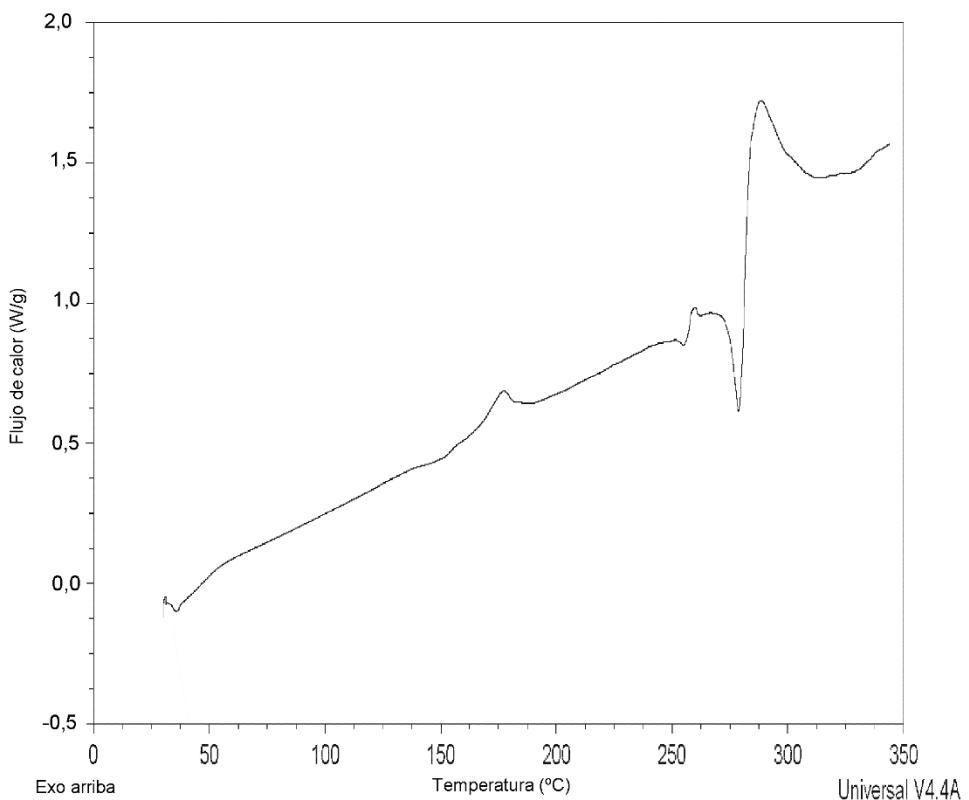


FIGURA 3d: DSC del Compuesto I-1 (forma anhidra B)



ES 2 768 678 T3

FIGURA 4d: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

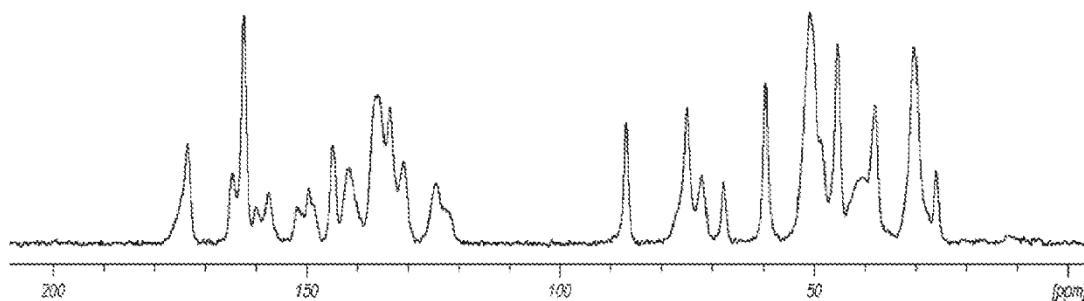


FIGURA 5d: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra B)

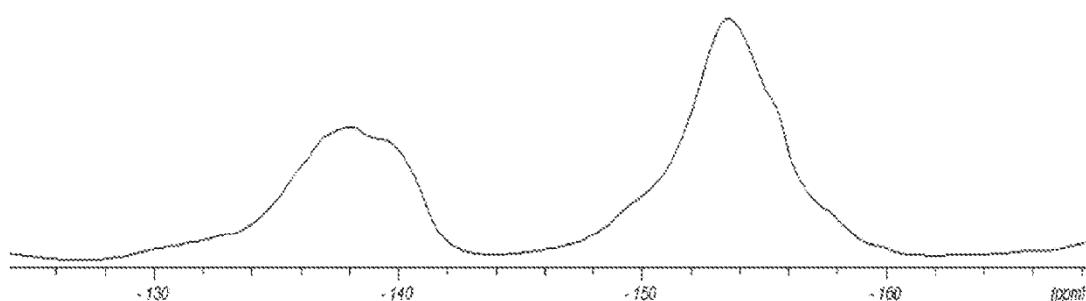


FIGURA 1e: XRPD del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

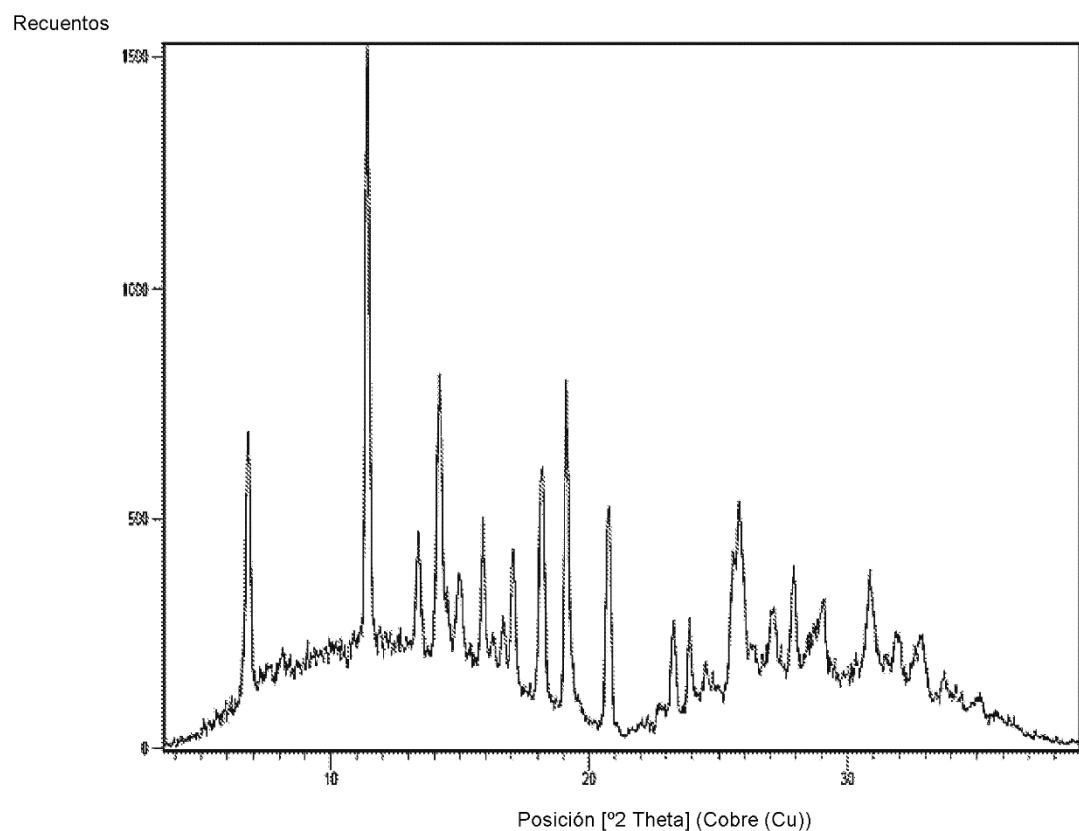


FIGURA 2e: TGA del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

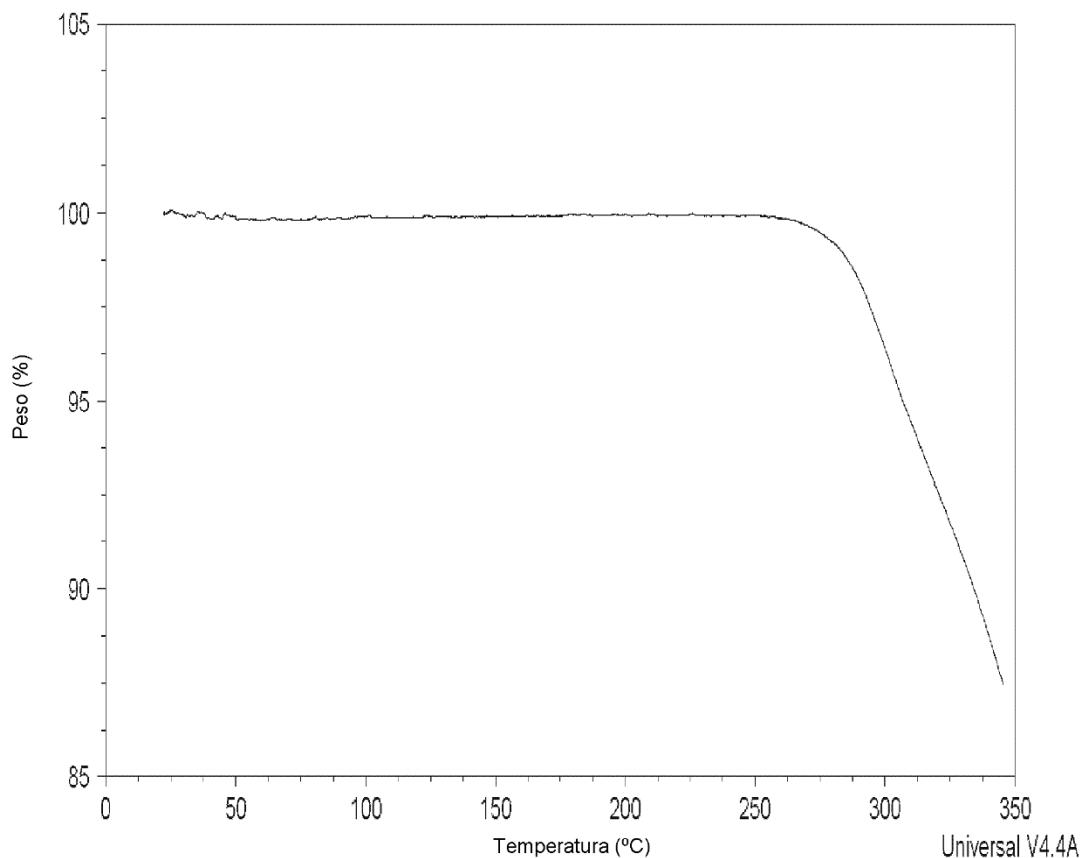


FIGURA 3e: DSC del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

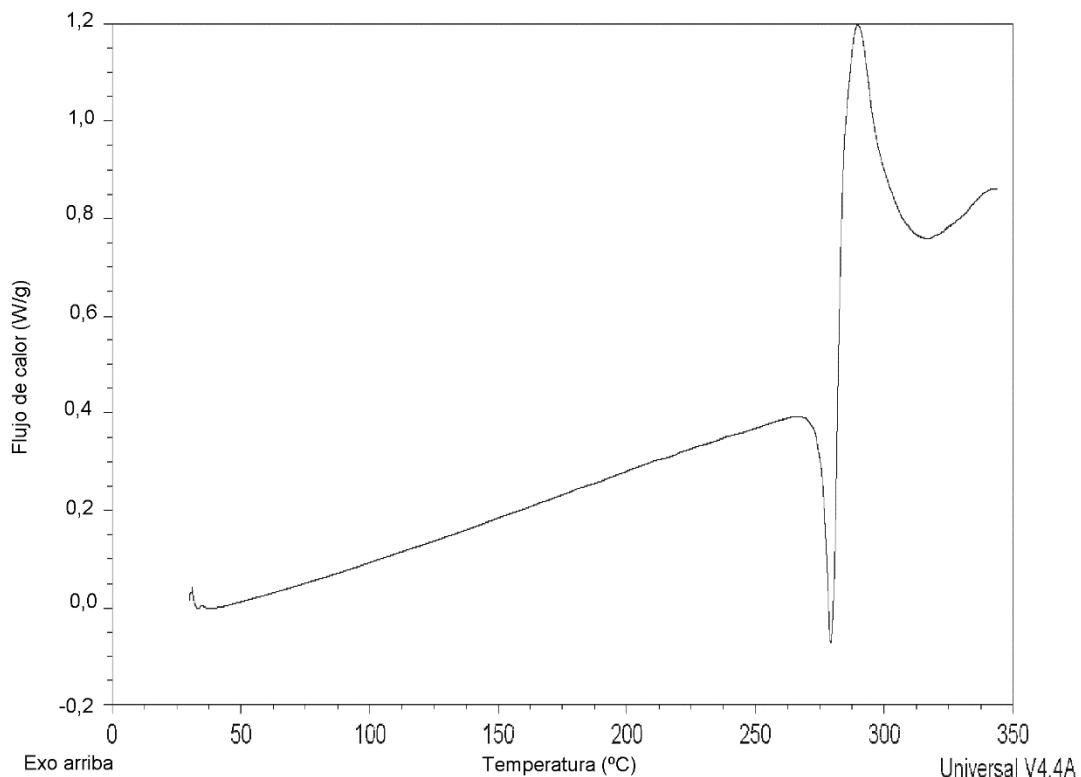


FIGURA 4e: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

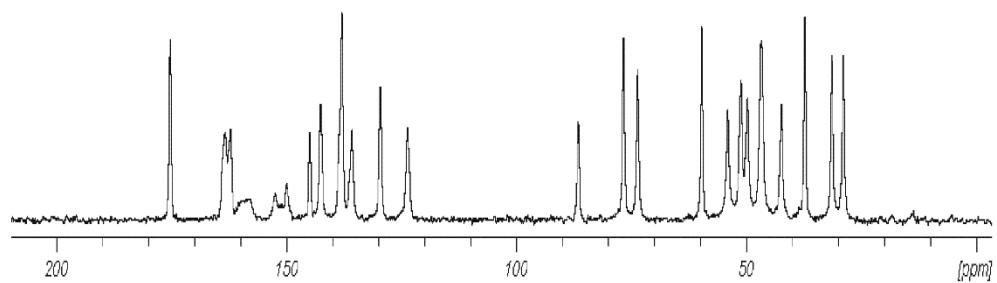


FIGURA 5e: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (forma anhidra C)

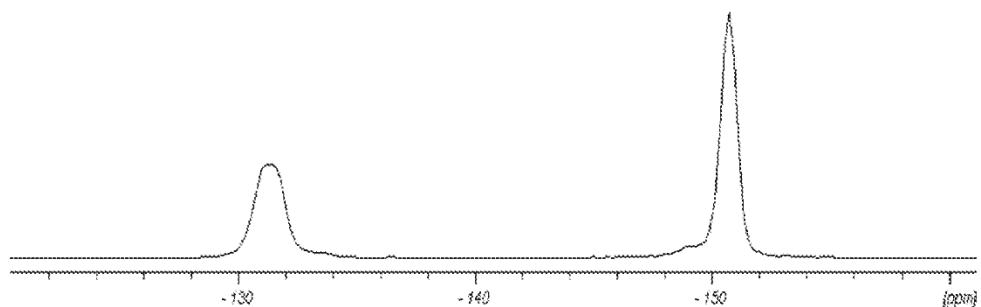


FIGURA 1f: XRPD del Compuesto I-1 (forma amorfa)

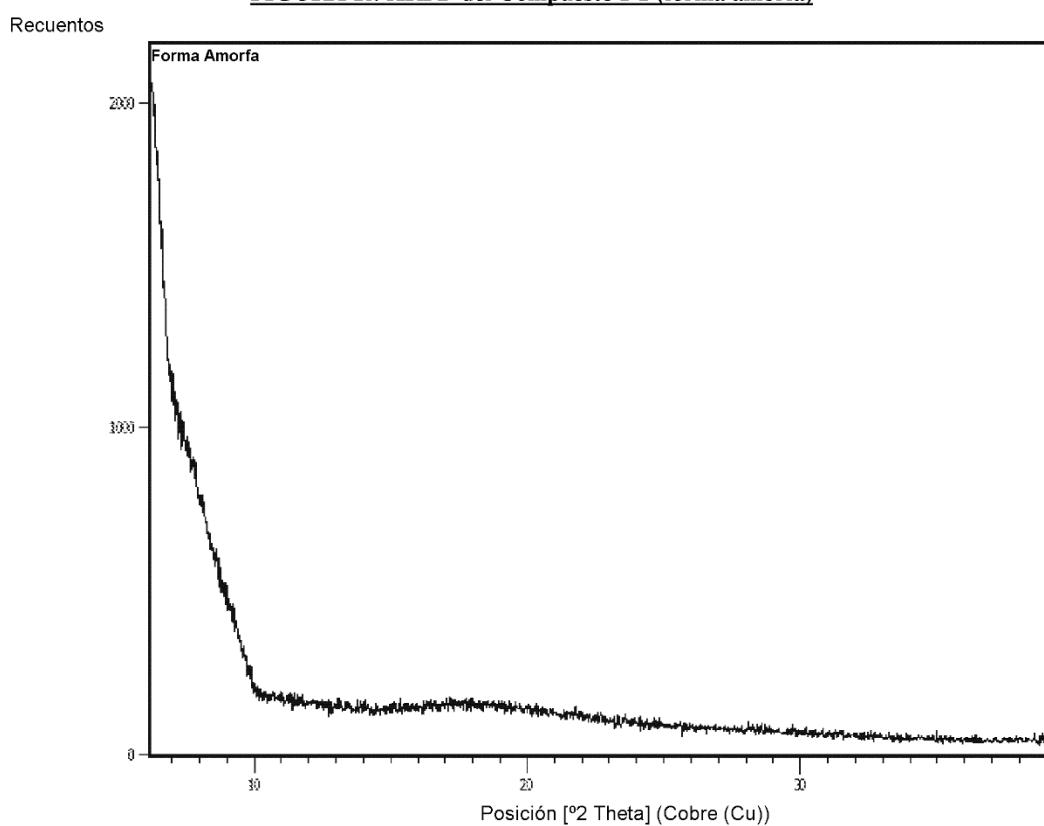


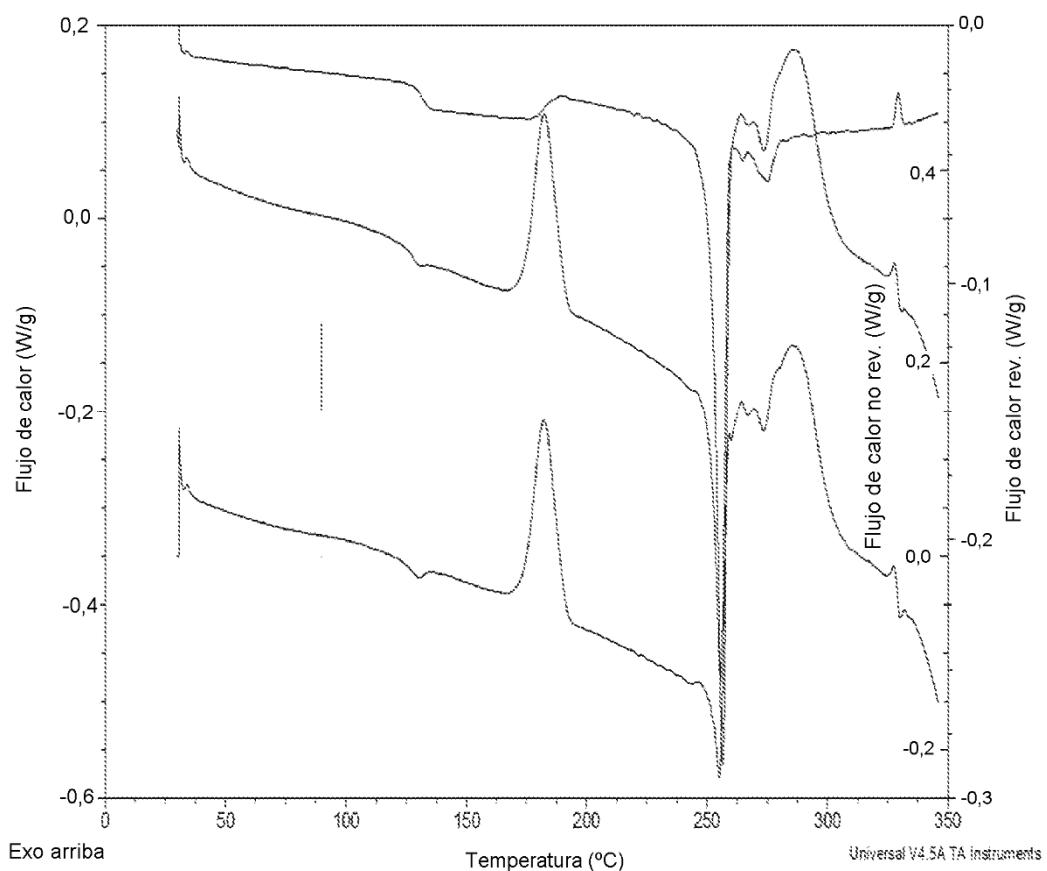
FIGURA 2f: DSC del Compuesto I-1 (forma amorfa)

FIGURA 3f: Espectro de RMN ^{13}C de estado sólido del Compuesto I-1 (amorfo)

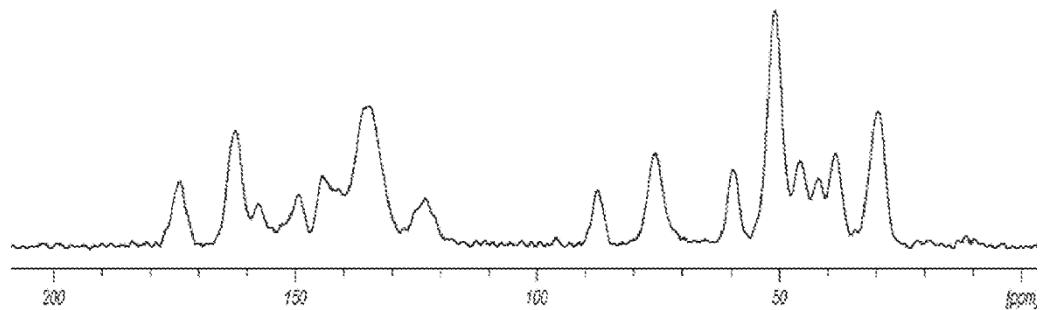


FIGURA 4f: Espectro de RMN ^{19}F de estado sólido del Compuesto I-1 (amorfo)

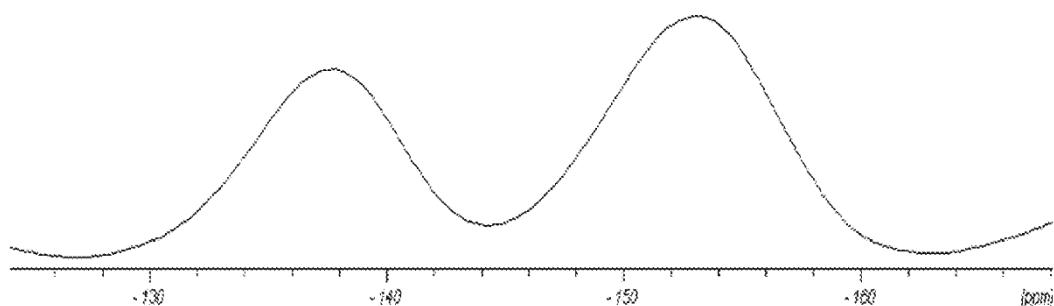


FIGURA 1g: XRPD del Compuesto I-1 (solvato de DMSO)

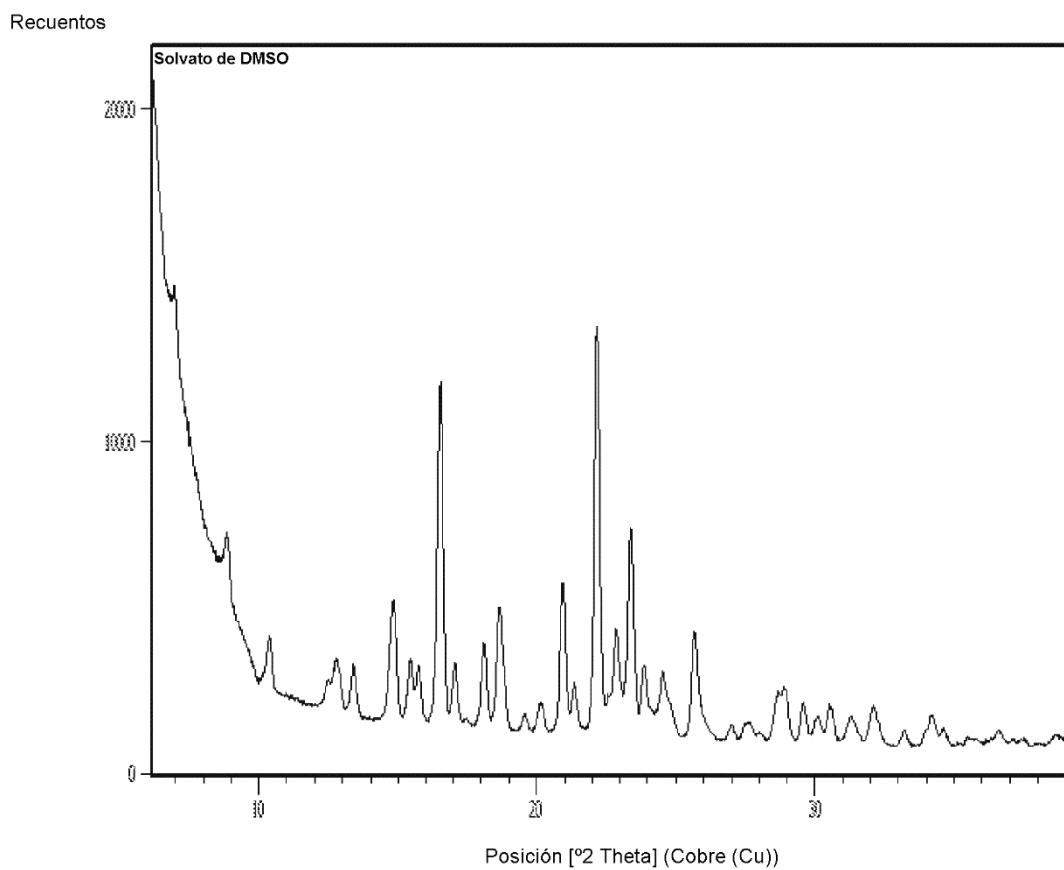


FIGURA 2g: TGA del Compuesto I-1 (solvato de DMSO)

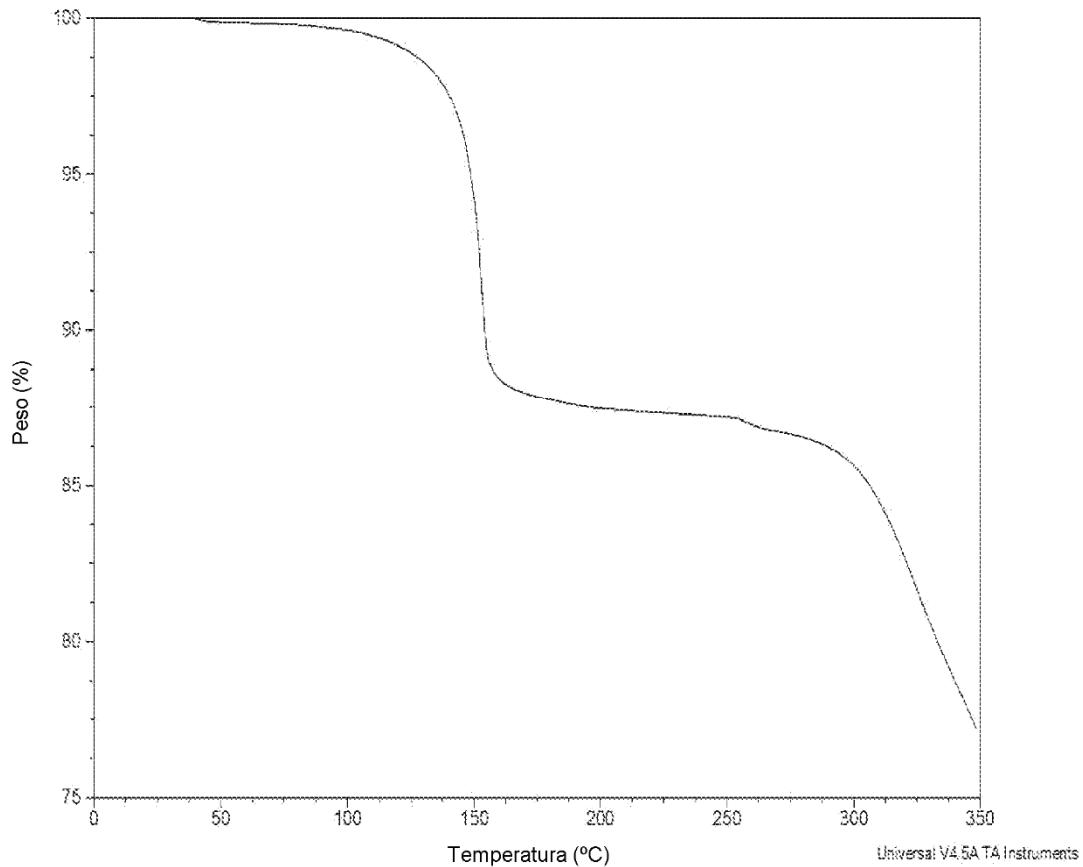


FIGURA 3g: DSC del Compuesto I-1 (solvato de DMSO)

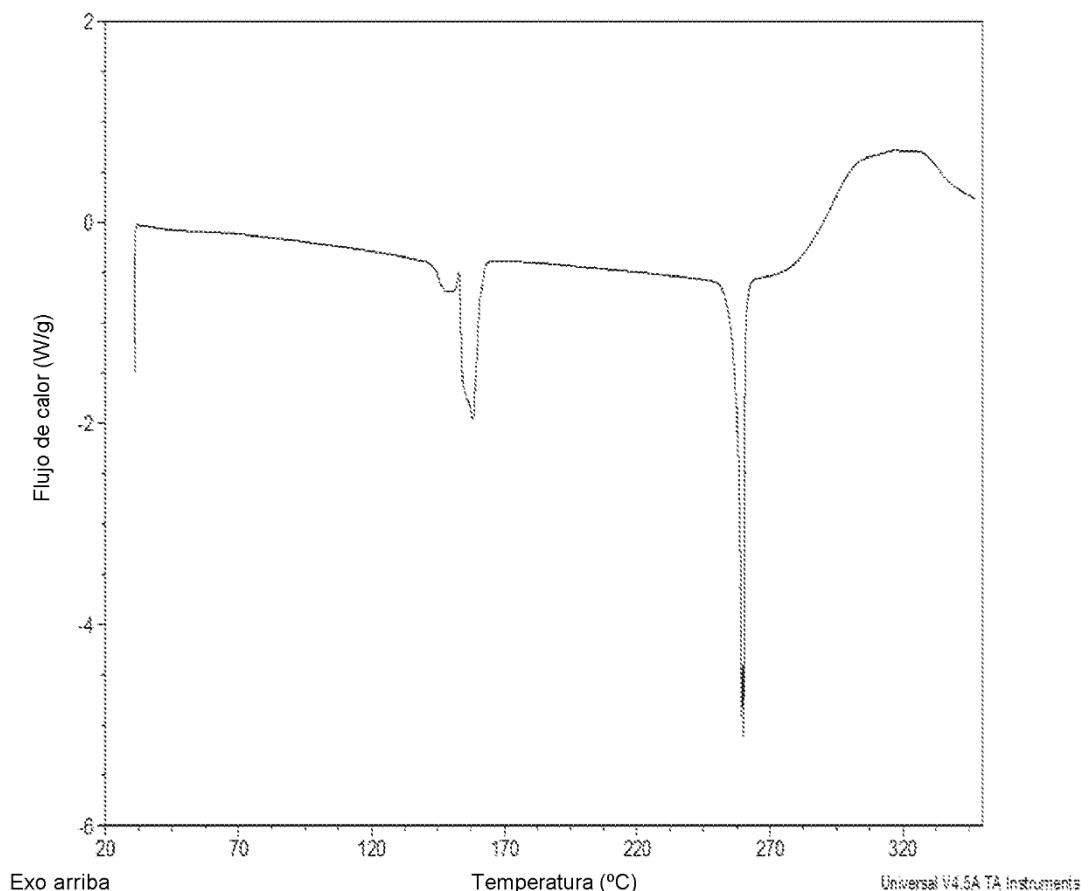


FIGURA 1h: XRPD del Compuesto I-1 (solvato de DMAc)

Recuentos

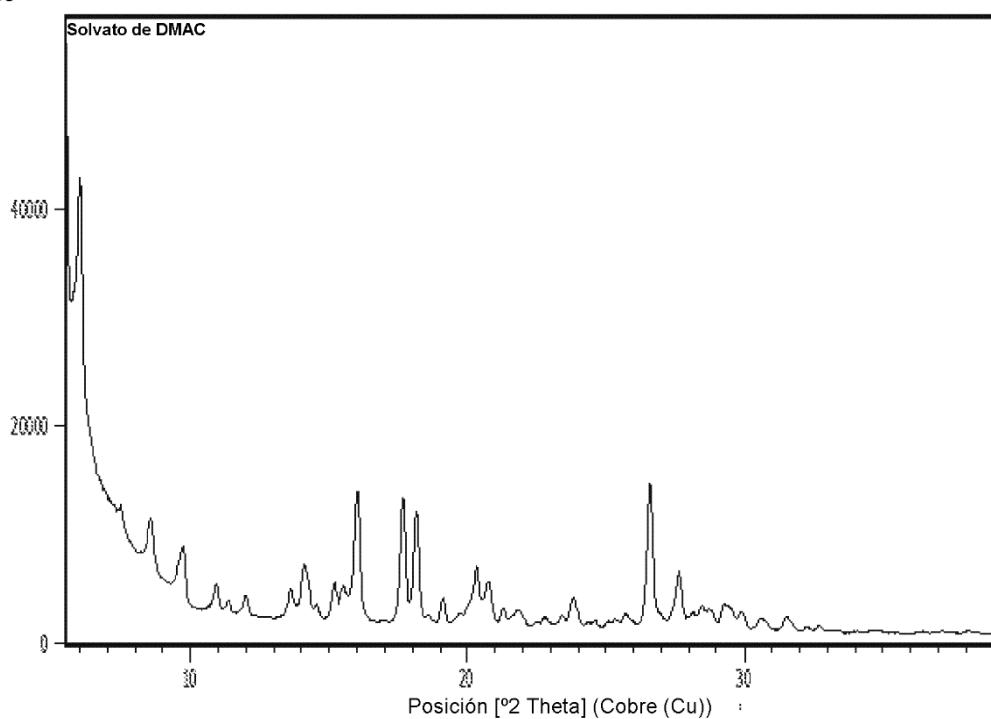


FIGURA 2h: TGA del Compuesto I-1 (solvato de DMAc)

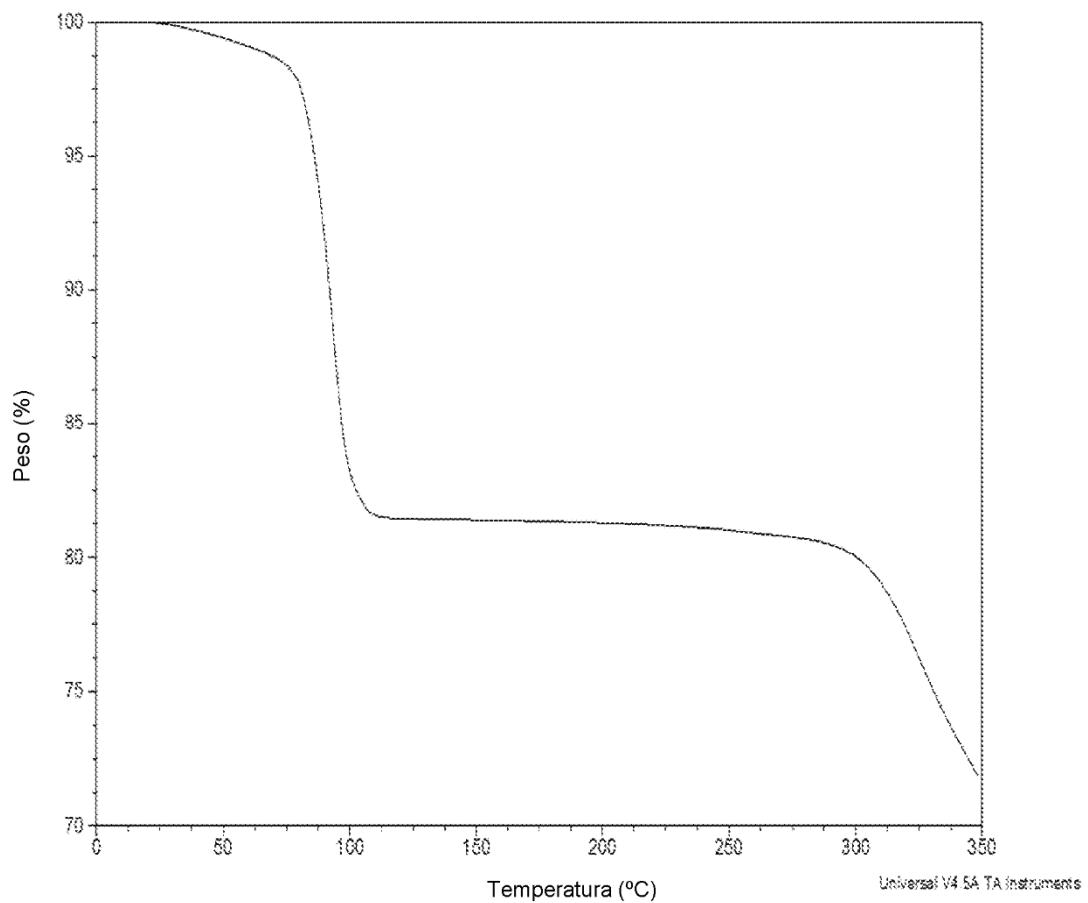


FIGURA 3h: DSC del Compuesto I-1 (solvato de DMAC)

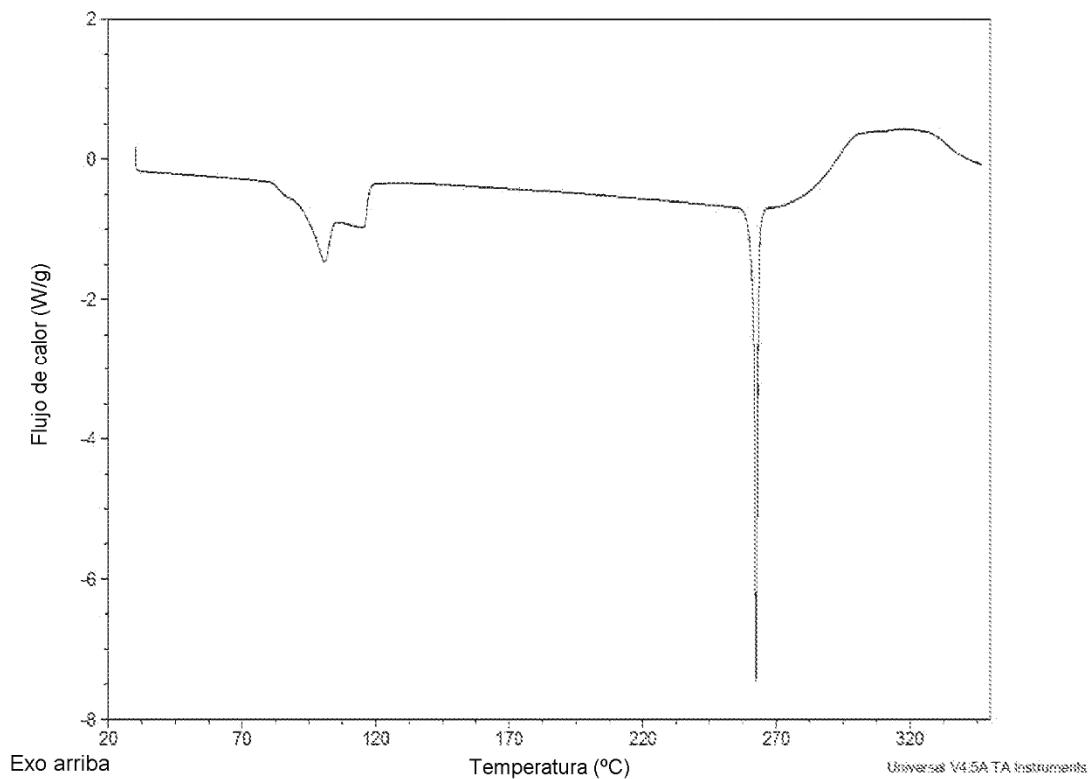


FIGURA 1i: XRPD del Compuesto I-1 (solvato de acetona)

Recuentos

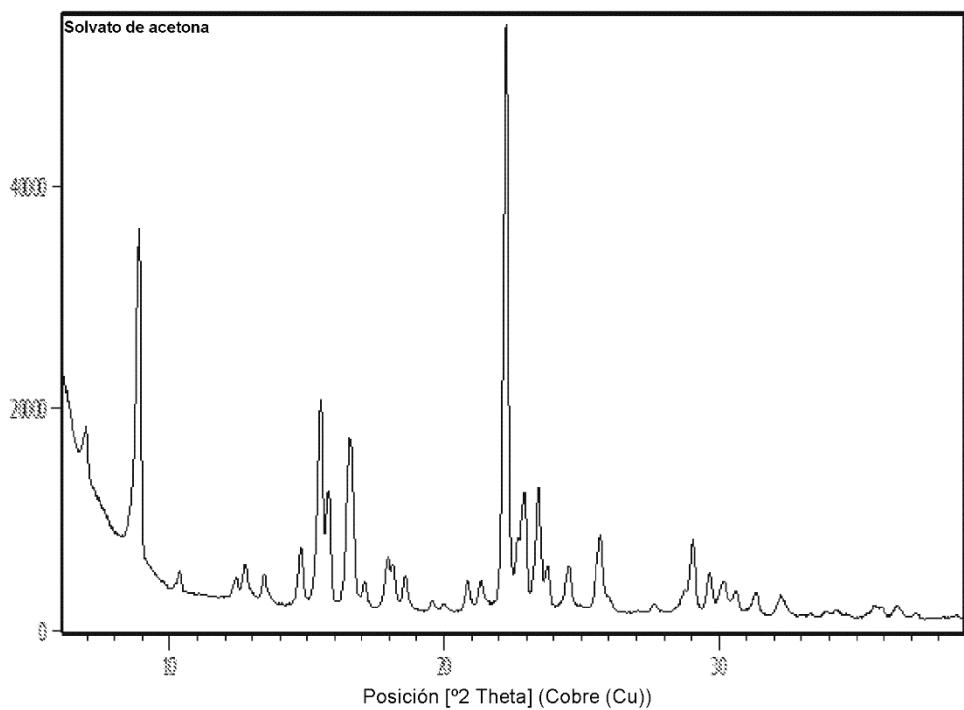


FIGURA 2i: TGA del Compuesto I-1 (solvato de acetona)

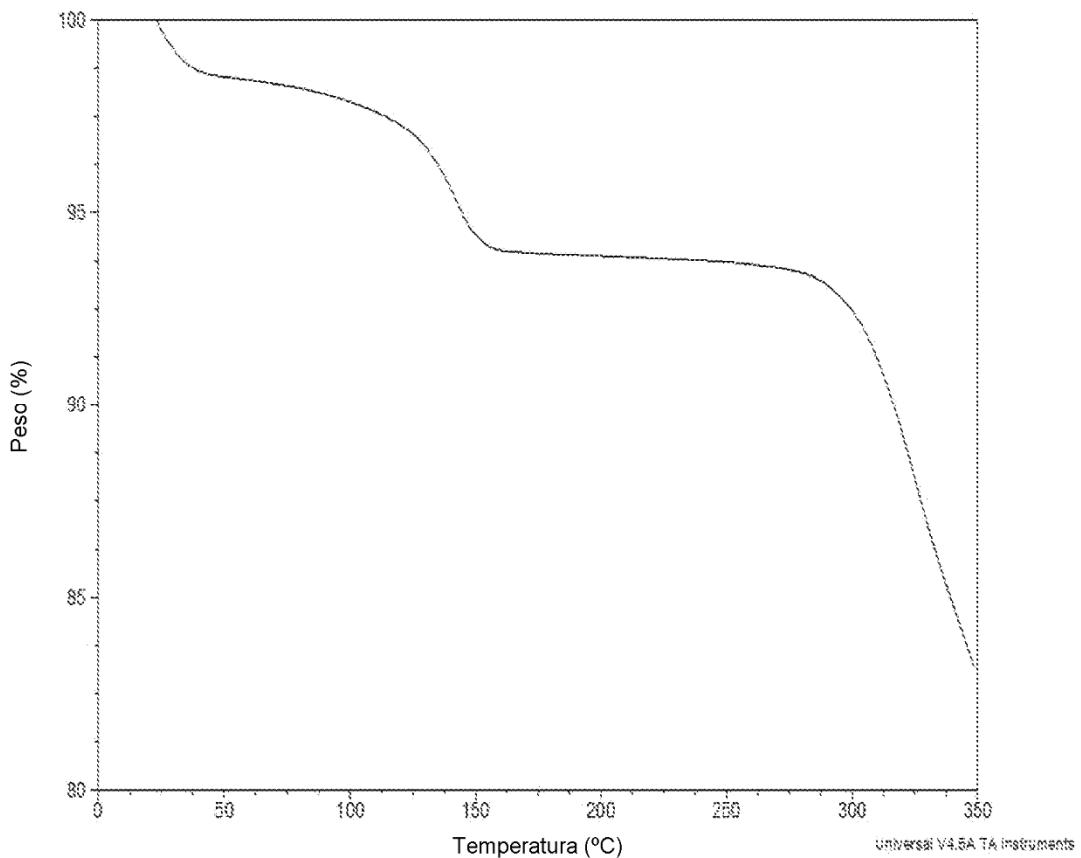


FIGURA 3i: DSC del Compuesto I-1 (solvato de acetona)

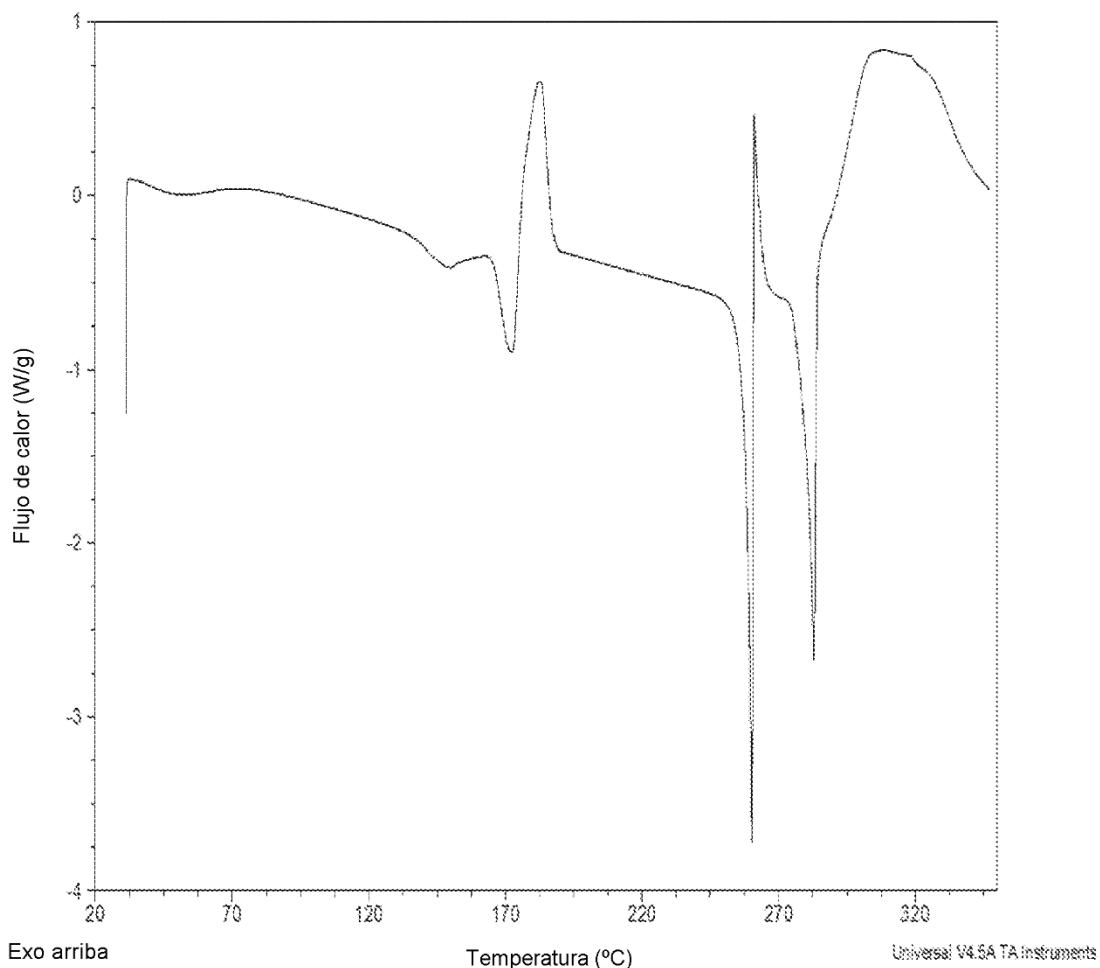


FIGURA 1j: XRPD del Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

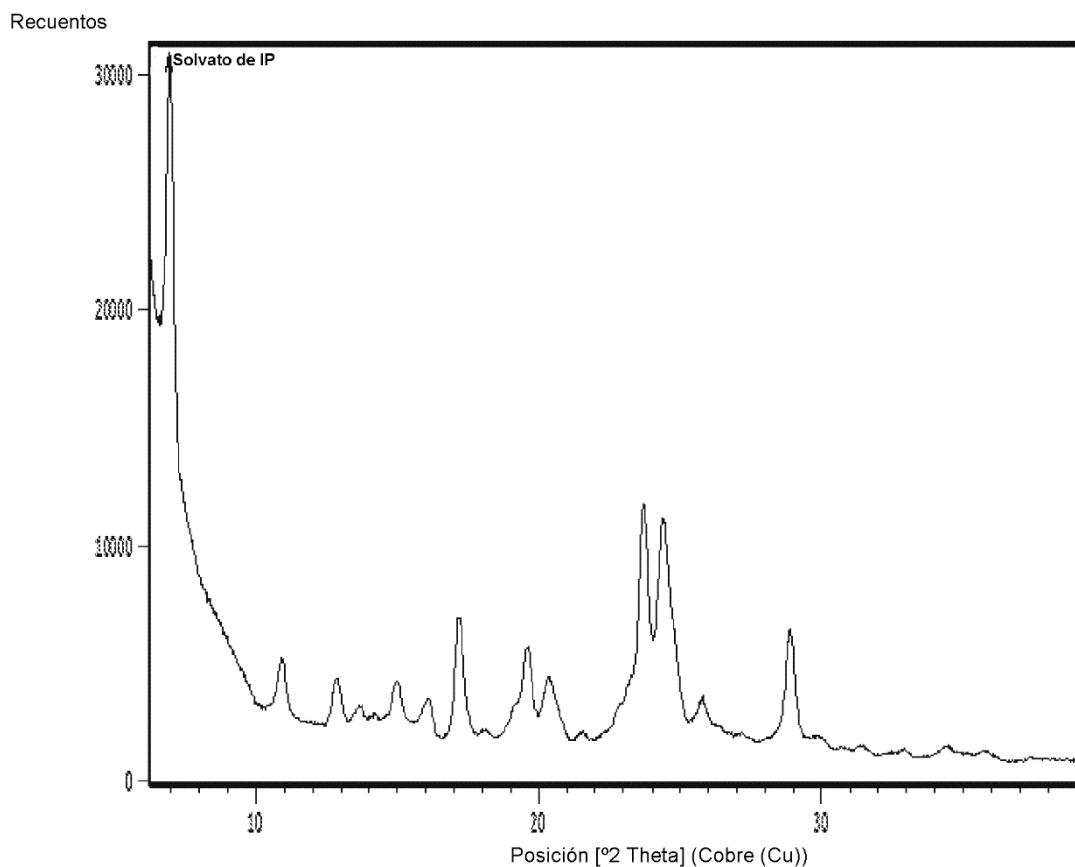


FIGURA 2j: TGA del Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

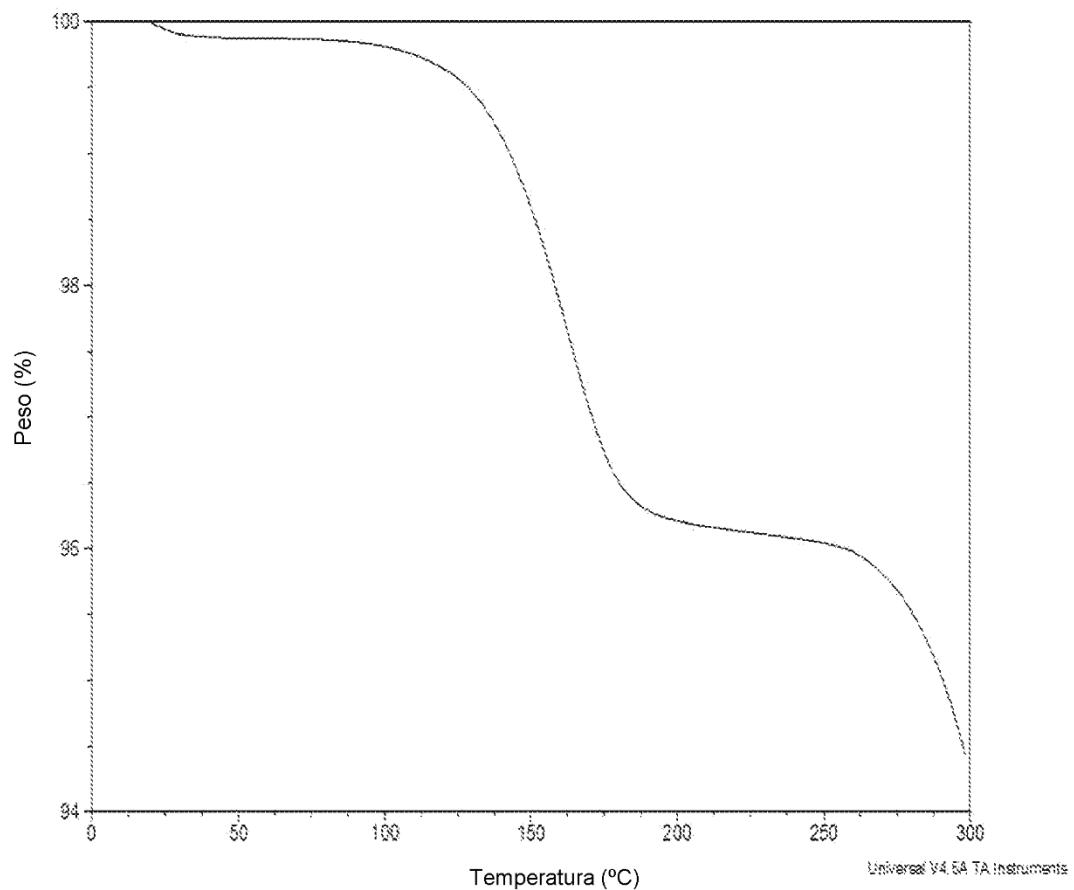


FIGURA 3j: DSC del Compuesto I-1 (solvato de isopropanol)

