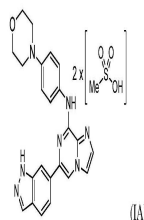
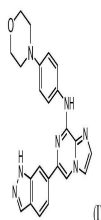


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1

Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

Polimorfo de los inhibidores de la Syk

2

Datos del Solicitante

Nombre:

GILEAD
CONNECTICUT, INC.

**Dirección
Electrónica:**

clientes@cavelier.com

Dirección:

333 Lakeside Drive,
Foster City, California
94404, Estados Unidos
de América

**Domicilio/País de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA -
CALIFORNIA - FOSTER
CITY

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA

☒ EMPRESA
EXTRANJERA

☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA

☐ NIT

Número:

1048339-

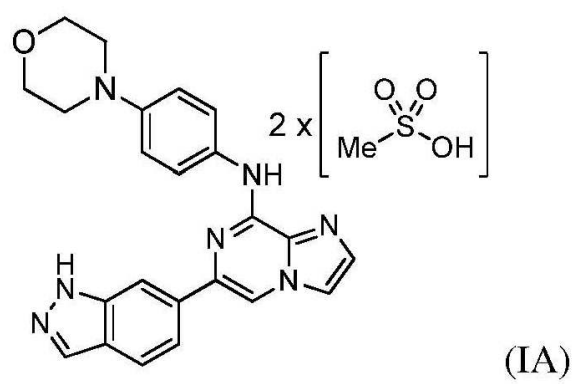
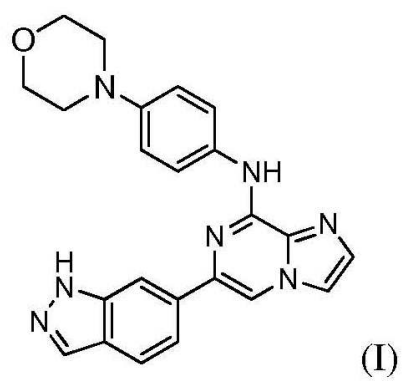
3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	GILEAD CONNECTICUT, INC.	EE	1048339
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Peter Chee-chu FUNG	Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com
Dirección:		c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - FOSTER CITY
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	FUNG Peter Chee-chu	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	STEFANIDIS Dimitrios	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3.	VIZITIU Dragos	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
4.	ELFORD Tim G.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
5.	HURREY Michael Laird	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT				
Número:		79780910-		
Presentación de Poder				

Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/048733	Fecha Solicitud:	29/07/2014
Número Publicacion:		WO 2015/017460 A1	Fecha Publicacion:	05/02/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/860,197	(32) Fecha 30/07/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		34	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☐ Otros Anexos				



POLIMORFO DE LOS INHIBIDORES DE LA SYK

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

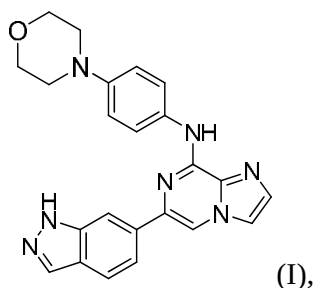
[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Nro. de Serie 61/860.197, presentada el 30 de julio de 2013, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

RAMA TÉCNICA

[0002] La presente divulgación se refiere a los polimorfos y a los compuestos farmacéuticos polimórficos que inhiben la actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk, *por sus siglas en inglés*). La divulgación también se refiere a los métodos de preparación de tales polimorfos y de las composiciones farmacéuticas polimórficas, y al uso de tales polimorfos y compuestos farmacéuticos en el tratamiento de sujetos con diversas enfermedades, que incluyen el cáncer y las afecciones inflamatorias.

ANTECEDENTES

[0003] La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk) puede resultar útil en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer y de enfermedades autoinmunes. Se ha encontrado que uno de estos compuestos que inhiben la actividad de la Syk está representado por la Fórmula I:



o por la sal farmacéutica aceptable del mismo. Este compuesto y su síntesis se han descrito en las Patentes de EE.UU. Nros. 8.450.321 y 8.455.493, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, y se

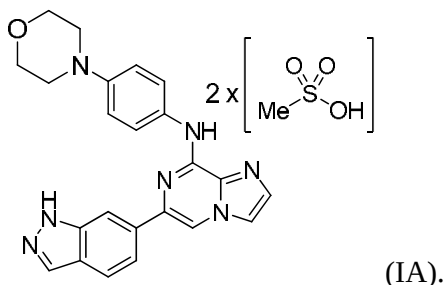
incorporan en el presente por referencia en particular con referencia a los ejemplos 1 y 2.

[0004] Las primeras formulaciones orales clínicas han implicado el uso de una sal monomesilato del compuesto de la Fórmula I. Sin embargo, se han observado distintos inconvenientes en los primeros estudios clínicos cuando se administró esta formulación oral a los sujetos humanos. En primer lugar, se ha observado una alta variabilidad intersujeto, lo que podría conducir a respuestas farmacodinámicas variables en los sujetos. En segundo lugar, se ha observado una interacción medicamentosa y un efecto en el pH significativo con los supresores de ácido, y es el objetivo minimizar esta interacción medicamentosa observada. En tercer lugar, se ha observado el efecto de los alimentos dependiente de las dosis, y es también el objetivo minimizar esos efectos. En cuarto lugar, es el objetivo mejorar la biodisponibilidad oral.

[0005] Lo que se busca en la técnica son formas físicamente estables del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica aceptable del mismo, que aborden cada uno de estos inconvenientes y faciliten los procesos de fabricación.

RESUMEN

[0006] Para subsanar la reducción de la biodisponibilidad oral de la sal monomesilato del compuesto de la Fórmula I, se investigó un nuevo compuesto. Se ha elegido la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I para su posterior desarrollo. Dicha sal bimesilato puede representarse de diferentes maneras. Por ejemplo, la sal bimesilato puede representarse como el compuesto de la Fórmula IA, con la estructura molecular:



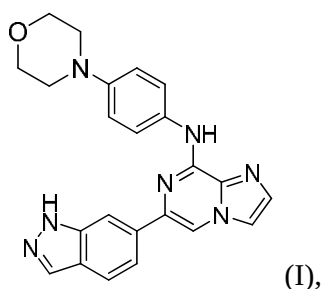
Un experto en la materia entendería que cuando se representa la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I como la Fórmula IA, antes mencionada, se indica la forma iónica (*por ejemplo*, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico).

[0007] En algunas variantes, esta divulgación proporciona un hidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En ciertas variantes, esta divulgación proporciona un monohidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En una variante, esta divulgación proporciona ciertas formas polimórficas de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma.

[0008] En un aspecto, en el presente documento se proporcionan los polimorfos de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula IA), o un hidrato de la misma. En ciertos aspectos, se proporcionan las formas polimórficas de una sal bimesilato hidrato del compuesto de la Fórmula I. Específicamente, en un aspecto, se proporcionan las Formas polimórficas 3 y 7 de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula IA). También se proporcionan los métodos de preparación y utilización de estas formas polimórficas. También se proporcionan los productos polimórficos obtenidos por los procesos descritos en el presente documento (*por ejemplo*, obtenidos mediante los métodos de preparación descritos). Se proporcionan las composiciones farmacéuticas que incluyen una o más formas polimórficas de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula IA), o un hidrato de la misma, y un portador farmacéutico aceptable. Se proporcionan los artículos de fabricación y las dosis unitarias que contienen una o más formas polimórficas de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula IA), o un hidrato de la misma. También se proporcionan los kits que contienen una o más formas polimórficas de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula IA), o un hidrato de la misma, y las instrucciones de uso (*por ejemplo*, instrucciones de uso en un trastorno mediado por la SYK, tales como el cáncer o una enfermedad

autoinmune). En algunas variantes de los métodos antes mencionados de preparación y uso de las formas polimórficas, de los productos polimórficos, de las composiciones farmacéuticas, de los artículos de fabricación y de las dosis unitarias y de los kits aquí proporcionados, la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I es un hidrato de la misma. En ciertas variantes, la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I es un monohidrato de la misma. En una variante, la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I o hidrato de la misma es la Forma polimorfa 3 o la Forma polimorfa 7, o una combinación de ambas.

[0009] En un aspecto, se proporciona la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma. En algunas variantes, se proporciona un hidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En ciertas variantes, se proporciona un monohidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En algunas variantes, la sal bimesilato o un hidrato de la misma es cristalina.

[0010] En el presente documento también se proporciona un polimorfo de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En algunas variantes, se proporciona un polimorfo de un hidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En ciertas variantes, se proporciona un polimorfo de un monohidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En esta divulgación, se proporcionan las Formas polimorfas 3 y 7, así como también los métodos de preparación y uso de las Formas polimorfas 3 y 7, y de los compuestos farmacéuticos, de los artículos de fabricación, de las dosis unitarias y de los kits que contienen la Forma polimorfa 3 o 7, o ambas.

[0011] En algunas variantes, un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I es la Forma polimorfa 3, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en el 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1. En otras variantes, un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 3, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 7,7, 12,9, 17,7 y 18,1. En aún otras variantes, un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 3, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. Al describir las 2 θ -reflexiones en el patrón de difracción de rayos X (*por ejemplo*, de la Forma polimorfa 3, también denominada aquí como "Forma 3" o "Forma III"), debe entenderse que $\pm 0,2$ grados puede expresarse también como "más o menos 0,2 grados 2 θ ". En algunas variantes, un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 3, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 1A. En otras variantes, un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 3, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 1B.

[0012] En otras variantes, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones de 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,4$ grados). En una variante, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones de 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,3$ grados). En ciertas variantes, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$

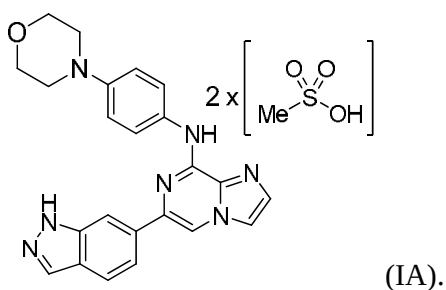
grados) en 4,9, 9,8 y 26,7. En otras variantes, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 15,0 y 18,0.

[0013] En una variante, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0 y 18,0; y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,4$ grados) en 26,7. En una variante, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0 y 18,0; y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,3$ grados) en 26,7. En otra variante, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7. En algunas variantes, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 2A. En otras variantes, un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I es una Forma polimorfa 7, caracterizada por, o que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 2B. Al describir las 2 θ -reflexiones en el patrón de difracción de rayos X (*por ejemplo*, de la Forma polimorfa 7, también denominada aquí como "Forma 7" o "Forma VII"), debe entenderse que $\pm 0,2$ grados, $\pm 0,3$ grados y $\pm 0,4$ grados puede expresarse también como "más o menos 0,2 grados 2 θ ", "más o menos 0,3 grados 2 θ " y "más o menos 0,4 grados 2 θ ", respectivamente.

[0014] En otra variante, se proporciona un hidrato de la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I. En ciertos aspectos, la sal bimesilato hidrato del compuesto de la Fórmula I es un polimorfo seleccionado del grupo que

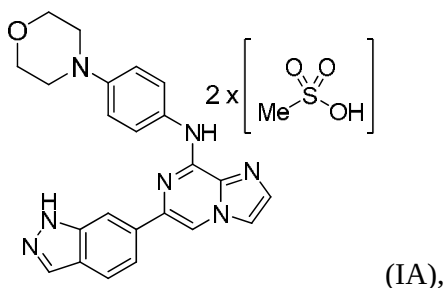
comprende la Forma 3 y la Forma 7; donde la Forma 3 se caracteriza por o tiene un perfil de la calorimetría diferencial de barrido sustancialmente, como se muestra en la FIG. 3A, 3B o 3C, y/o un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente, como se muestra en la FIG. 3B o 3C; y la Forma 7 se caracteriza por o tiene un perfil de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente, como se muestra en la FIG. 4A, 4B o 4C, y/o un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente, como se muestra en la FIG. 4B o 4C. Se entiende que la expresión "y/o", por ejemplo, en referencia a A y/o B tiene por objetivo describir: (i) variantes en las que A está presente; (ii) variantes en las que B está presente; y (iii) variantes en las que tanto A como B están presentes. En otra variante que puede combinarse con cualquiera de las variantes antes mencionadas relacionadas con la Forma 3, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente, como se muestra en la FIG. 1A o 1B. En otra variante más que puede combinarse con cualquiera de las variantes antes mencionadas relacionadas con la Forma 7, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente, como se muestra en la FIG. 2A o 2B.

[0015] En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula IA:



o un hidrato del mismo. En algunas variantes, el compuesto de la Fórmula (IA) o un hidrato del mismo, es cristalino.

[0016] En otro aspecto, se proporciona un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA:

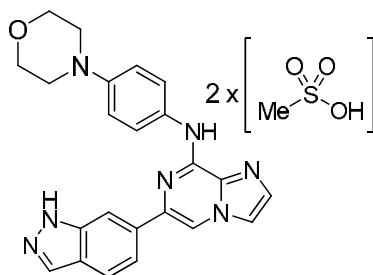


que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo conformado por la Forma 3: 13,8, 16,9, 22,9, y 26,1; y por la Forma 7: 4,9, 9,8. y 26,7.

[0017] En algunas variantes, un patrón de difracción de rayos X de un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) característicos de la Forma 3. En algunas variantes, un patrón de difracción de rayos X de un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) características de la Forma 7. En algunas variantes, un patrón de difracción de rayos X de la Forma polimorfa 3 está representado en la FIG. **1A** o **1B**. En algunas variantes, un patrón de difracción de rayos X de la Forma polimorfa 7 está representado en la FIG. **2A** o **2B**.

[0018] En algunas variantes, un polimorfo del compuesto de la Fórmula (IA) es un polimorfo seleccionado del grupo que está conformado por la Forma 3 y la Forma 7; donde la Forma 3 tiene un perfil de calorimetría diferencial de barrido representado en la FIG. **3A**, **3B** o **3C**, y la Forma 7 tiene un perfil de calorimetría diferencial de barrido representado en la FIG. **4A**, **4B** o **4C**. En algunas variantes, un polimorfo del compuesto de la Fórmula (IA) es una Forma polimorfa 3 que tiene un perfil de calorimetría diferencial de barrido representado en la FIG. **3A**, **3B** o **3C** y/o un patrón de difracción de rayos X representado en la FIG. **1A** o **1B**. En algunas variantes, un polimorfo del compuesto de la Fórmula (IA) es una Forma polimorfo7 que tiene un perfil diferencial de barrido representado en la FIG. **4A**, **4B** o **4C** y/o un patrón de difracción de rayos X representado en la FIG. **2A** o **2B**.

[0019] En otro aspecto, se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IA:



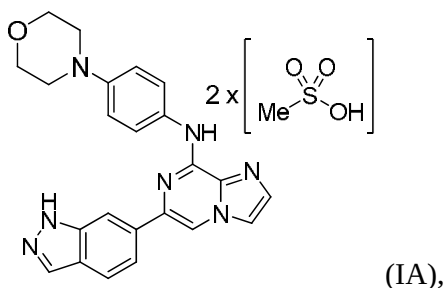
(IA) o un hidrato del mismo,

donde el polimorfo es bioequivalente al polimorfo de cualquiera de las variantes antes mencionadas.

[0020] En otro aspecto, se proporciona un método de preparación de la Forma polimorfa 3 (que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato del compuesto de la Fórmula I), que comprende el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 y un disolvente a la Forma polimorfa 7 (que es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato del compuesto de la Fórmula I) para formar una mezcla; donde el método es capaz de producir la Forma polimorfa 3. En otro aspecto, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3 (que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato del compuesto de la Fórmula I), que comprende el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 y un disolvente a la Forma polimorfa 7 (que es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato del compuesto de la Fórmula I) para formar una mezcla; donde la Forma polimorfa 3 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2θ-reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo que está constituido por A: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9, y 26,1; y donde la Forma polimorfa 7 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2θ-reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo que está constituido por: 4,9, 9,8 y 26,7; B: 15,0 y 18,0; y C: 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7, y donde el método es capaz de producir una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3. En una variante, la Forma polimorfa 3 tiene un patrón de difracción de rayos X que

comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo que está constituido por: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1; y la Forma polimorfa 7 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8 y 26,7. En otra variante, la Forma polimorfa 3 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo que está constituido por: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1; y la Forma polimorfa 7 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9 y 9,8, y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,4$ grados) en 26,7. En otra variante, la Forma polimorfa 3 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo que está constituido por: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B: 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1; y la Forma polimorfa 7 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9 y 9,8, y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,3$ grados) en 26,7. En algunas variantes, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3. En algunas variantes, el disolvente se compone de acetona. En algunas variantes, el disolvente se compone de acetona y agua. En algunas variantes, la proporción de agua y acetona es de alrededor de 1:15 a alrededor de 1:40; o alrededor de 1:18 a alrededor de 1:22. En algunas variantes, el método comprende además la agitación de la mezcla; el calentamiento de la mezcla; y el enfriamiento la mezcla para obtener la Forma polimorfa 3. Se entiende que los métodos detallados aquí también pueden llevarse a cabo a menor escala, tal como un método de preparación de una cantidad a una escala menor a la de producción de la Forma polimorfa 3.

[0021] En otro aspecto aún, se proporciona un método de preparación de una cantidad a menor escala de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA:

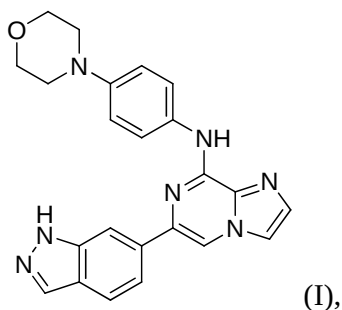


que comprende el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 semillas y al menos un disolvente a la Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de un hidrato de un compuesto de la Fórmula IA, para formar una mezcla; y aislar así la Forma polimorfa 3 producida. En algunas variantes, al menos un disolvente es la acetona. En algunas variantes, al menos un disolvente contiene además agua. En algunas variantes, al menos un disolvente es la acetona y además contiene agua. En algunas variantes, la proporción de agua y acetona es de alrededor de 1:15 a alrededor de 1:40. En otras variantes, la proporción de agua y acetona es de alrededor de 1:18 a alrededor de 1:22. En algunas variantes, el método comprende además la agitación de la mezcla; el calentamiento de la mezcla; y el enfriamiento la mezcla para obtener la Forma polimorfa 3.

[0022] En otro aspecto aún, se proporciona un método de preparación de la Forma polimorfa 3, el cual es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende: el agregado de un disolvente a un compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla; el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla; el calentamiento de la mezcla; el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 a la mezcla; y el enfriamiento de la mezcla; donde el método es capaz de producir la Forma polimorfa 3. En otro aspecto aún, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende el: agregado de un disolvente a un compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla; el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla; el calentamiento de la mezcla; el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 a la

mezcla; y el enfriamiento de la mezcla; donde un patrón de difracción de rayos X de la Forma polimorfa 3 comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) seleccionado del grupo que está constituido por: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. En algunas variantes, la mezcla formada a partir del agregado del disolvente a los compuestos de la Fórmula I puede ser una mezcla heterogénea. En una variante, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3. En otra variante, la cantidad de ácido metanosulfónico está entre 1,8 y 3,2 equivalentes molares, entre 1,8 y 3,0 equivalentes molares, entre 1,95 y 3,0 equivalentes molares, o entre 2,0 y 2,4 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de la Fórmula I. Se entiende que los métodos detallados aquí también pueden llevarse a cabo en una menor escala, tal como un método de preparación de una cantidad a una escala menor a la de producción de la Forma polimorfa 3.

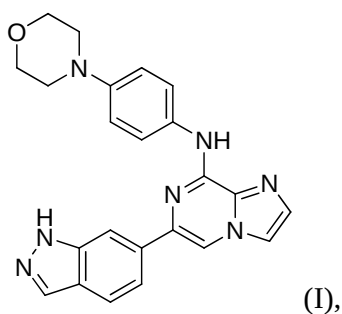
[0023] En un aspecto, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I:



que comprende el agregado de al menos un disolvente al compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla; el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla; el calentamiento de la mezcla; el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 a la mezcla; el enfriamiento de la mezcla; y la recuperación de la Forma polimorfa 3 producida. En algunas variantes, la cantidad de ácido metanosulfónico está entre 2,0 y 2,4 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de la Fórmula I. En

otro aspecto aún, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, preparado mediante un método de cualquiera de las variantes antes mencionadas. En otro aspecto aún, se proporciona una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, preparado mediante un método a escala de producción de las variantes antes mencionadas

[0024] En un aspecto, se proporciona un método de preparación de la Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I:



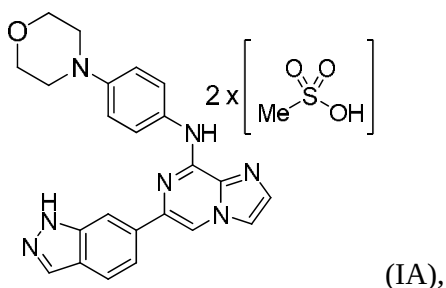
que comprende el agregado de al menos un disolvente al compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla; el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla; el calentamiento de la mezcla; y el enfriamiento de la mezcla para obtener la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 7. En otro aspecto aún, se proporciona una Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I, preparado mediante un método de cualquiera de las variantes antes mencionadas.

[0025] En otro aspecto, se proporciona un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I preparado mediante un método de cualquiera de las variantes antes mencionadas. En otro aspecto, se proporciona un

polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I preparado mediante un método de cualquiera de las variantes antes mencionadas.

[0026] En un aspecto, se proporciona un polimorfo de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en el cual el polimorfo es bioequivalente a la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de cualquiera de las variantes antes mencionadas.

[0027] En otro aspecto, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA:



preparado mediante cualquiera de los métodos antes mencionados.

[0028] En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma, o un polimorfo de acuerdo con cualquiera de las variantes antes mencionadas.

[0029] En otro aspecto aún, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o hidrato de la misma; o un polimorfo o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las variantes antes mencionadas.

[0030] En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento de una afección en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende la administración al sujeto de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o un polimorfo de la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un

hidrato del mismo; o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las variantes antes mencionadas, donde la afección se selecciona del grupo que está conformado por el cáncer y la enfermedad autoinmune. En algunas variantes, se selecciona la afección del grupo que está constituido por la leucemia linfocítica aguda (ALL, *por sus siglas en inglés*), la leucemia mieloide aguda (AML, *por sus siglas en inglés*), la leucemia linfocítica crónica (CLL, *por sus siglas en inglés*), el linfoma linfocítico pequeño (SLL, *por sus siglas en inglés*), el síndrome mielodisplásico (MDS, *por sus siglas en inglés*), la enfermedad mieloproliferativa (MPD, *por sus siglas en inglés*), la leucemia mieloide crónica (CML, *por sus siglas en inglés*), el mieloma múltiple (MM, *por sus siglas en inglés*), el linfoma no Hodgkin (NHL, *por sus siglas en inglés*), el linfoma de células del manto (MCL, *por sus siglas en inglés*), el linfoma folicular (FL, *por sus siglas en inglés*), la macroglobulinemia de Waldestrom (WM, *por sus siglas en inglés*), el linfoma de células T, el linfoma de células B, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, *por sus siglas en inglés*), el linfoma linfoplasmacítico (LPL, *por sus siglas en inglés*), y linfoma de la zona marginal (MZL, *por sus siglas en inglés*). En ciertas variantes, la afección es el linfoma no Hodgkin. En una variante, el NHL es el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL, *por sus siglas en inglés*). En otra variante, el iNHL es el iNHL refractario. En otra variante, el iNHL es el linfoma no Hodgkin indolente no FL (non-FL iNHL, *por sus siglas en inglés*). En otras variantes, se selecciona la afección del grupo que está conformado por el asma, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y el lupus. En algunas de las variantes antes mencionadas, el sujeto es un ser humano.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0031] Las FIGS. **1A** y **1B** son ejemplos de los patrones del patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD, *por sus siglas en inglés*) de la Forma polimorfa 3.

[0032] Las FIGS. **2A** y **2B** son ejemplos de los XRPD de la Forma polimorfa 7. El patrón XRPD en la FIG. **2B** se obtuvo a 25°C y a una humedad relativa (RH, *por sus siglas en inglés*) del 53%.

[0033] La FIG. **3A** es un ejemplo del diagrama de la calorimetría diferencial de barrido (DSC, *por sus siglas en inglés*) de la Forma polimorfa 3.

[0034] Las FIGS. **3B** y **3C** son ejemplos de los gráficos DSC y del análisis termogravimétrico (TGA, *por sus siglas en inglés*) de la Forma polimorfa 3.

[0035] La FIG. **4A** es un ejemplo del gráfico DSC de la Forma polimorfa 7.

[0036] Las FIGS. **4B** y **4C** son ejemplos de los gráficos DSC y TGA de la Forma polimorfa 7.

[0037] La FIG. **5** muestra los resultados del gráfico de adsorción dinámica de vapor (DVS, *por sus siglas en inglés*) (FIG. **5A**) de la Forma polimorfa 3 y (FIG. **5B**) de la Forma polimorfa 7.

[0038] Las FIGS. **5C** y **5D** muestran los resultados del gráfico DVS de la Forma polimorfa 3 y de la Forma polimorfa 7, respectivamente.

[0039] La FIG. **6** es un patrón XRPD de la Forma polimorfa 3 antes y después de las mediciones DVS.

[0040] La FIG. **7** muestra una comparación entre las velocidades de disolución entre la Forma polimorfa 3 y la sal monomesilato (mono-MSA) de un compuesto de la Fórmula I a pH 6,8.

[0041] La FIG. **8** muestra un gráfico que resume los resultados de un estudio de PK de la sal monomesilato y bimesilato conducido en perros que habían sido tratados previamente con pentagastrin o famotidina (un supresor de ácido).

[0042] La FIG. **9** muestra un patrón XRPD simulado de la Forma polimorfa 3.

[0043] La FIG. **10A** muestra una vista de la Forma polimorfa 3 a partir de la estructura de cristal que muestra el esquema de numeración empleado.

[0044] La FIG. **10B** ilustra las interacciones de las uniones de hidrógeno de la Forma polimorfa 3.

[0045] La FIG. 11 ilustra las cadenas infinitas de las moléculas de la Forma polimorfa 3, del mesilato y del agua observadas por debajo del eje cristalográfico *a*.

[0046] La FIG. 12 ilustra el agrupamiento de la Forma polimorfa 3 por debajo del eje cristalográfico *b*.

[0047] La FIG. 13 muestra el ejemplo de una espectroscopía NMR (*por sus siglas en inglés*) de la Forma polimorfa 3.

[0048] La FIG. 14 muestra el ejemplo de una espectroscopía NMR de la Forma polimorfa 7.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0049] Se incluyen los siguientes ejemplos para ilustrar las variantes de la divulgación, que no están destinadas a limitar el alcance de la divulgación. Aquellos expertos en la materia deberán apreciar que las técnicas divulgadas en este documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación. Aquellos expertos en la materia apreciarán que, a la luz de la presente divulgación, se puedan realizar cambios en los ejemplos de este documento sin apartarse del espíritu ni del alcance de la divulgación.

[0050] Tal como se utiliza en la presente especificación, las siguientes palabras y frases están destinadas, en general, a tener los significados que se indican a continuación, salvo en la medida en que el contexto en el cual se utilizan indique lo contrario.

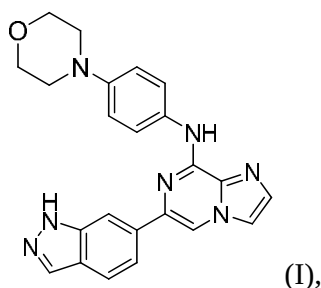
[0051] Los términos utilizados en singular también incluirán el plural. Por ejemplo, "a" significa uno o más, a menos que se indique lo contrario.

[0052] El uso del término "alrededor de" incluye y describe el valor o parámetro per sé. Por ejemplo, "alrededor de x" incluye y describe "x" per sé. En algunas variantes, el término "alrededor de" cuando se lo utiliza en asociación con una medición, o se lo utiliza para modificar un valor, una unidad, una constante o

un rango de valores, se refiere a variaciones de $\pm 10\%$. Por ejemplo, "alrededor de 2:8" en algunas variantes incluye 1,8-2,2:7,2-8,8.

[0053] El uso del término "agregado" no limita el orden, el método o la forma en la que se combinan los materiales que se agregan, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "agregado de A a B" también puede describir el "agregado de B a A". Además, "el agregado de A y de B a C" también puede describir las distintas combinaciones sucesivas tales como "el agregado de A a B y C", "el agregado de A y C a B", "el agregado de B a A y C", "el agregado de B y C a A", y "el agregado de C a A y B".

[0054] Se proporcionan las sales farmacéuticas aceptables del compuesto de la Fórmula I:

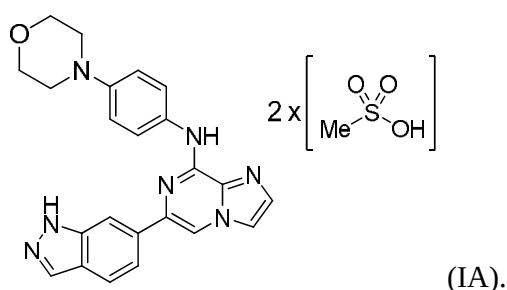


o un hidrato de las mismas. En algunos aspectos, la sal farmacéutica aceptable del compuesto de la Fórmula I es una sal mesilato, o un hidrato de la misma. En una variante, la sal farmacéutica aceptable del compuesto de la Fórmula I es una sal bimesilato, o un hidrato de la misma.

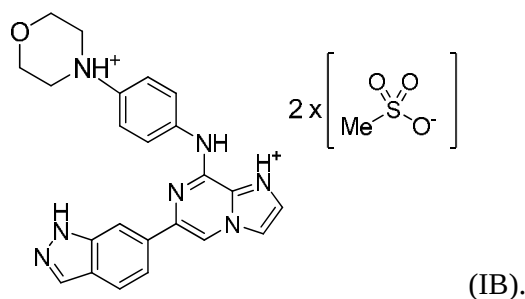
[0055] En algunas variantes, se proporciona la sal bimesilato, o un hidrato de la misma, de un compuesto de la Fórmula I. Debe entenderse que la "sal bimesilato" puede referirse aquí también a la "sal bi-MSA (*por sus siglas en inglés*)". En ciertas variantes, se proporciona la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I. En otra variante, se proporciona la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I. En otra variante aún, se proporciona un polimorfo de cualquiera de las variantes mencionadas

anteriormente. En una variante, se proporciona la Forma 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I. En otra variante, se proporciona la Forma 7, que es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I.

[0056] La sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I puede representarse en este documento de diversas maneras. Por ejemplo, en una variante, se puede representar la sal bimesilato mediante la Fórmula IA:

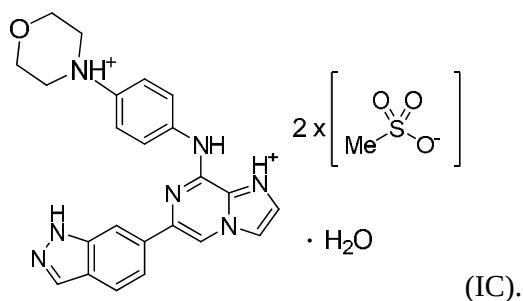


Un experto en la materia entendería que cuando se representa la sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I como la Fórmula IA, antes mencionada, se indica la forma iónica (*por ejemplo*, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico). Sin ánimo de apoyar ninguna teoría, en otra variante, la sal bimesilato se puede representar mediante la Fórmula IB:



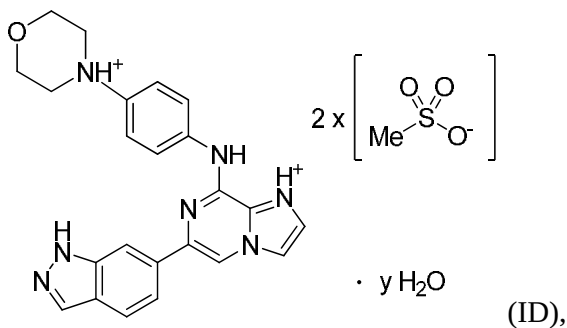
[0057] En algunas variantes, la sal bimesilato, representada por la Fórmula IA o IB, puede ser un hidrato de la misma. Por ejemplo, en una variante, la sal bimesilato, representada por la Fórmula IA o IB, puede ser una sal bimesilato monohidrato. Sin ánimo de apoyar ninguna teoría, una sal bimesilato

monohidrato de un compuesto de la Fórmula I también se puede representar mediante la Fórmula IC:



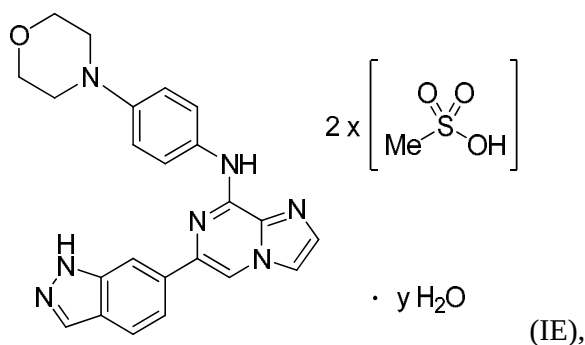
La sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I ha aumentado la solubilidad a pH más altos en comparación con la sal monomesilato de un compuesto de la Fórmula I. Deberá entenderse que la "sal monomesilato" también se puede mencionar aquí como "sal mono-MSA (*por sus siglas en inglés*)". La sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I en comparación con la sal monomesilato de un compuesto de la Fórmula I proporciona una mayor biodisponibilidad y la capacidad para contrarrestar el efecto de agentes reductores de ácido sobre el perfil farmacocinético (PK, *por sus siglas en inglés*) del compuesto de la Fórmula I.

[0058] Sin ánimo apoyar ninguna teoría, en otras variantes, un hidrato de la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I puede representarse por la Fórmula ID.



donde y es al menos 0,5. En algunas variantes, y es al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, o al menos 4, o se encuentra entre 0,5 y 5, entre 0,5 y 4, entre 0,5 y 2, entre 0,5 y 1,5, o alrededor de 0,5, alrededor de 1, alrededor de 1,5, alrededor de 2, alrededor de 3, o alrededor de 4. En algunas variantes, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 1, el compuesto de la Fórmula ID es una sal bimesilato monohidrato. Cuando y es 2, el compuesto de la Fórmula ID es una sal bimesilato bihidrato. Por lo tanto, la variable " y " en la Fórmula ID representa la variabilidad del contenido de agua en el hidrato de la sal bimesilato.

[0059] Sin ánimo de apoyar ninguna teoría, en otra variante, la sal bimesilato hidrato, puede representarse mediante la Fórmula IE:



donde y es al menos 0,5. En algunas variantes, y es al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, o al menos 4, o se encuentra entre 0,5 y 5, entre 0,5 y 4, entre 0,5 y 2, entre 0,5 y 1,5, o alrededor de 0,5, alrededor de 1, alrededor de 1,5, alrededor de 2, alrededor de 3, o alrededor de 4. En algunas variantes, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de la Fórmula IE es una sal bimesilato bihidrato. En otras variantes, y es un número no entero.

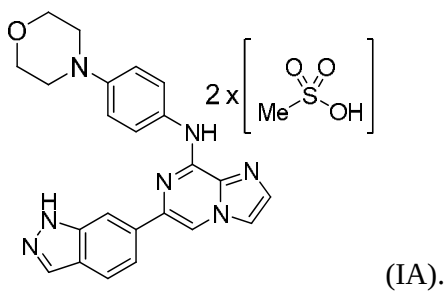
[0060] En otras variantes aún, un hidrato de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I puede tener distintas cantidades de agua.

[0061] En el presente documento se proporcionan los polimorfos de la sal mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En ciertos aspectos, se proporcionan los polimorfos de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En algunas variantes, se proporcionan los polimorfos de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I. En un aspecto, se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IA o IB, o un hidrato del mismo. En otro aspecto, se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IC, ID o IE. Los polimorfos aquí descritos pueden ser caracterizados por una gran variedad de datos analíticos sólidos, que incluyen por ejemplo, el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD), la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA).

Forma polimorfa 3

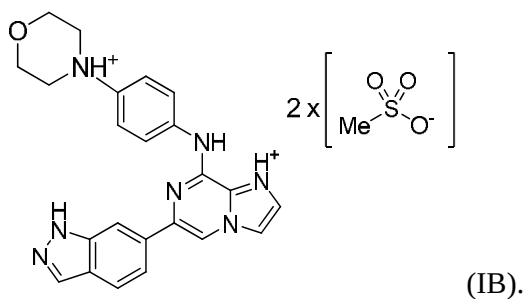
[0062] El uso terapéutico y la comercialización de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de éste; o un compuesto de IC o ID) implica el desarrollo de un compuesto estable y biodisponible. Como un experto en la materia podría apreciar, las variaciones en la estructura cristalina de un principio activo farmacéutico pueden afectar la velocidad de disolución (que puede afectar la biodisponibilidad, *etc.*), la facilidad de fabricación (*por ejemplo*, la facilidad de manipulación, la posibilidad de preparar dosis en concentraciones conocidas de manera uniforme) y la estabilidad (*por ejemplo*, estabilidad térmica, la vida útil, *etc.*) de un producto farmacéutico, especialmente cuando se lo formula en una dosis oral sólida.

[0063] En un aspecto, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I. En ciertas variaciones, la Forma 3 es cristalina. Así, en ciertos aspectos, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA:



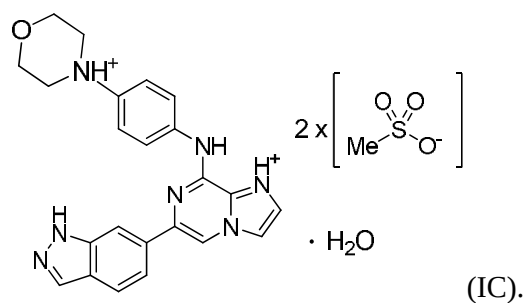
En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 es una forma cristalina de una sal bimesilato monohidrato de la Fórmula IA. Un experto en la materia entendería que cuando se representa la sal bimesilato como la Fórmula IA, antes indicada, se indica la forma iónica (*por ejemplo*, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico).

[0064] En otro aspecto, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IB:



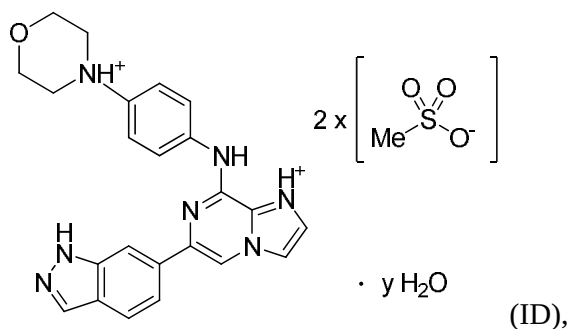
En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 es una forma cristalina de una sal bimesilato monohidrato de la Fórmula IB.

[0065] En ciertos aspectos, se proporciona la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IC:



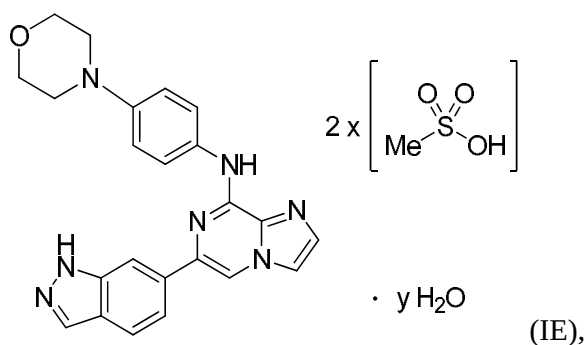
En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 es una forma cristalina de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I.

[0066] En otros aspectos aún, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de un compuesto de la Fórmula ID:



donde y es 1 para un monohidrato de la sal bimesilato. En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 es una forma cristalina de una sal bimesilato monohidrato de la Fórmula ID.

[0067] En otros aspectos aún, se proporciona una Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IE:



[0068] donde y es 1 para un monohidrato de la sal bimesilato. En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 es una forma cristalina de una sal bimesilato monohidrato de la Fórmula IE. A lo largo de toda la presente divulgación, se entiende que la referencia a la “Forma polimorfa 3”, “Forma 3”, “Forma III”, “sal bi-MSA (*por sus siglas en inglés*) de la Forma polimorfa 3”, o “sal bi-MSA (*por sus siglas en inglés*) de la Forma 3” se refiere a la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato del compuesto de la Fórmula I. Tal como se explicara anteriormente, la sal bimesilato puede representarse de distintas maneras, incluso como un compuesto de la Fórmula IA o IB. Además, la sal bimesilato monohidrato puede representarse por la Fórmula IC, ID (donde y es 1) o IE (donde y es 1).

[0069] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 1A o 1B. Sin embargo, deberá entenderse que las intensidades relativas y las asignaciones de los picos de las formas polimórficas representadas en las figuras pueden variar dependiendo de varios factores, que incluyen la preparación de la muestra, el montaje y el instrumento y el procedimiento analítico y las configuraciones utilizadas para obtener el espectro. Como tales, los picos observados en las figuras y las asignaciones mencionadas en el presente documento (que incluyen las FIGS. 1A y 1B para la Forma polimorfa 3) están diseñados para abarcar las variaciones de más o menos 0,2 grados 2θ .

[0070] En otras variaciones, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que comprende 2θ -reflexiones ($\pm 0,2$

grados): 13,8, 16,9, 22,9, y 26,1. En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de al menos uno o más; por lo menos dos o más; o, por lo menos, tres o más de 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 13,8, 16,9, 22,9, y 26,1. En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos-X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1. En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9, y 26,1. En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto por al menos tres o más; por lo menos cuatro o más; o, por al menos, cinco o más de las 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. Al describir las 2 θ -reflexiones en el patrón de difracción de rayos X (*por ejemplo*, de la Forma 3), deberá entenderse que $\pm 0,2$ grados puede expresarse también como "más o menos 0,2 grados 2 θ ".

[0071] En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 se caracteriza por o tiene un gráfico DSC sustancialmente, como se muestra en la FIG. 3A, 3B o 3C.

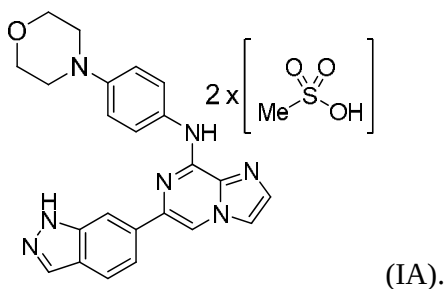
[0072] En algunas variantes, el término "sustancialmente como se muestra en" al referirse a un patrón de difracción de rayos X de polvo o a un perfil de calorimetría diferencial de barrido significa que un patrón o un perfil que no es necesariamente idéntico a aquéllos descritos en el presente documento, pero que está comprendido dentro de los límites del error experimental o de las desviaciones, cuando fuera analizado por un experto en la materia, estaría incluido.

[0073] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 3 también puede tener uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o todas las siguientes propiedades (i)-(vi):

- (i) una celda unitaria determinada por cristalografía de rayos X en cristales de las siguientes dimensiones: $a = 8,7831(6) \text{ \AA}$; $b = 11,8484(8) \text{ \AA}$; $c = 14,2485(10) \text{ \AA}$; $\alpha = 98,108(6)^\circ$; $\beta = 100,955(6)^\circ$; $\gamma = 98,861(6)^\circ$;
- (ii) un sistema de cristales triclinicos;
- (iii) un grupo espacial $P-1$;
- (iv) un volumen de $1416,05(17) \text{ \AA}^3$;
- (v) un valor Z de 2; y
- (vi) una densidad de $1,458 \text{ Mg/m}^3$.

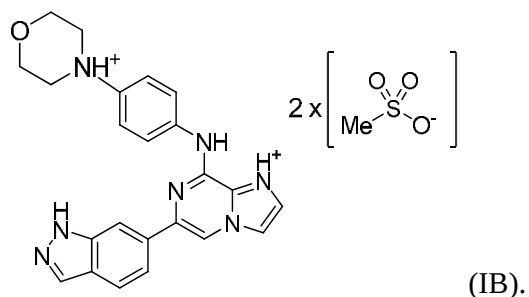
Forma polimorfa 7

[0074] En otro aspecto, se proporciona una Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I. En algunas variaciones, se proporciona una Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de un hidrato de un compuesto de la Fórmula IA:



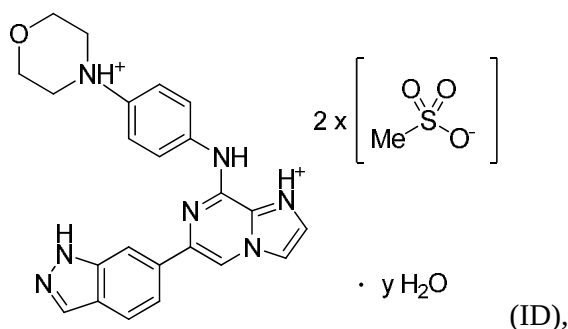
Un experto en la materia entendería que cuando se representa la sal bimesilato como la Fórmula IA, antes mencionada, se indica la forma iónica (*por ejemplo*, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metanosulfónico).

[0075] En otras variaciones, se proporciona una Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IB:



[0076] En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 es hidrato variable de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I. Un hidrato variable puede tener distintos grados de contenido de agua. Por ejemplo, en una variante, la Forma polimorfa 7 es un polimorfo de una sal bimesilato que tiene entre 1,8% y 10% de agua. Diversos factores pueden afectar el contenido de agua de la Forma polimorfa 7, que incluyen, por ejemplo, las condiciones de humedad relativa con las cuáles se caracteriza la Forma polimorfa 7.

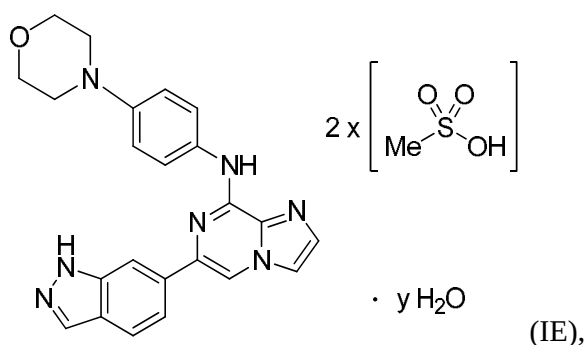
[0077] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 7 es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato que contiene al menos dos moléculas de agua. En una variante, la Forma polimorfa 7 se puede representar mediante la Fórmula ID:



donde y es al menos 0,5. En algunas variantes, y es al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, o al menos 4, o se encuentra entre 0,5 y 5, entre 0,5 y 4, entre 0,5 y 2, entre 0,5 y 1,5, o alrededor de 0,5, alrededor de 1, alrededor de 1,5, alrededor de 2, alrededor de 3, o alrededor de 4. En ciertas variantes, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de la

Fórmula ID es una sal bimesilato bihidrato. En otras variantes, y es un número no entero.

[0078] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 7 es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato que contiene al menos dos moléculas de agua. En una variante, la Forma polimorfa 7 puede representarse mediante la Fórmula de IE:



donde y es al menos 0,5. En algunas variantes, y es al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, o al menos 4, o se encuentra entre 0,5 y 5, entre 0,5 y 4, entre 0,5 y 2, entre 0,5 y 1,5, o alrededor de 0,5, alrededor de 1, alrededor de 1,5, alrededor de 2, alrededor de 3, o alrededor de 4. En algunas variantes, y es un número entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de la Fórmula IE es una sal bimesilato bihidrato. En otras variantes, y es un número no entero.

[0079] A lo largo de toda la solicitud se entiende que la referencia a la “Forma polimorfa 7”, “Forma 7”, “Forma VII”, “sal bi-MSA de la Forma polimorfa 7”, o “sal bi-MSA de la Forma 7” se refiere a la Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato del compuesto de la Fórmula I. Tal como se explicara anteriormente, la sal bimesilato puede representarse de distintas maneras, incluso como un compuesto de la Fórmula IA o IB. Además, una sal bimesilato con distinto contenido de agua puede ser representada por la Fórmula ID.

[0080] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de 2θ-reflexiones ($\pm 0,2$

grados) en 4,9 y 9,8 y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,4$ grados) en 26,7. En ciertas variaciones, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9 y 9,8 y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,3$ grados) en 26,7. En ciertas variaciones, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 4,9, 9,8 y 26,7.

[0081] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de al menos uno o más; o, al menos, dos o más de 2 θ -reflexiones de 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,4$ grados). En algunas variaciones, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de al menos uno o más; o, al menos, dos o más de 2 θ -reflexiones de 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,3$ grados). En ciertas variaciones, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto de al menos uno o más; o, al menos, dos o más de 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 4,9, 9,8. y 26,7.

[0082] En otras variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 15,0 y 18,0. En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0 y 18,0 y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,4$ grados) en 26,7. En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0 y 18,0 y 2 θ -reflexiones ($\pm 0,3$ grados) en 26,7. En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7.

[0083] En otras variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón difracción de rayos X (XRPD) compuesto por al menos tres o más; por lo menos cuatro o más; o cada uno de los 2 θ -reflexiones de 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8

($\pm 0,2$ grados), 15,0 ($\pm 0,2$ grados), 18,0 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,4$ grados). En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto por al menos tres o más; por lo menos cuatro o más; o cada uno de los 2 θ -reflexiones de 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados), 15,0 ($\pm 0,2$ grados), 18,0 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,3$ grados). En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto por al menos tres o más; por lo menos cuatro o más; o cada uno de los 2 θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados) en 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7.

[0084] Al describir el 2 θ -reflexiones en el patrón de difracción de rayos X (*por ejemplo*, de la Forma 7), deberá entenderse que $\pm 0,2$ grados, $\pm 0,3$ grados y $\pm 0,4$ grados puede expresarse también como "más o menos 0,2 grados 2 θ ", "más o menos 0,3 grados 2 θ " y "más o menos 0,4 grados 2 θ ", respectivamente.

[0085] En algunas variaciones, la Forma polimorfa 7 también se caracteriza por o tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. **2A** o **2B**. Sin embargo, deberá entenderse que las intensidades relativas y las asignaciones de los picos de las formas polimórficas representadas en las figuras pueden variar dependiendo de varios factores, que incluyen la preparación de la muestra, el montaje y el instrumento y el procedimiento analítico y las configuraciones utilizadas para obtener el espectro. Como tal, el pico observado en las figuras y asignaciones mencionadas en el presente documento (que incluyen las FIGS. **2A** y **2B** para la Forma polimorfa 7) está diseñado para abarcar las variaciones de más o menos 0,2 grados 2 θ . Además, en algunos casos, el patrón de XRPD de la Forma polimorfa 7 puede ser dependiente de la humedad o variar en función de la humedad relativa por la cual se caracteriza la Forma 7. Por ejemplo, el XRPD en la FIG. **2B** se obtuvo a 25°C y a una humedad relativa (RH, *por sus siglas en inglés*) del 53%.

[0086] En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se proporciona como un compuesto intermedio en la preparación de la Forma polimorfa 3. En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 se proporciona en una mezcla de reacción que

contiene la Forma polimorfa 3. En algunos métodos de preparación de la Forma 3 a partir de un compuesto de la Fórmula I (que también se denomina como la base libre de la Fórmula I), la Forma 7 es un intermedio en la vía de reacción.

Cristalino

[0087] El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la cual el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y ofrece un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales cuando se los calienta en forma suficiente también mostrarán las propiedades de los líquidos, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden (punto de fusión).

[0088] Por ejemplo, en una variante, la Forma polimorfa 3 es sustancialmente cristalina. En algunas variantes, un compuesto que es sustancialmente cristalino (*por ejemplo*, la Forma polimorfa 3) tiene más de un 50%; o más de un 55%; o más de un 60%; o más de un 65%; o más de un 70%; o más de un 75%, o más de un 80%; o más de un 85%, o más de un 90%; o más de un 95%, o más de un 99% del compuesto presente en una composición en forma cristalina. En otras variantes, un compuesto que es sustancialmente cristalino (*por ejemplo*, Forma polimorfa 3) no tiene más de alrededor de un 20%, o no más de alrededor de un 10%, o no más de alrededor de un 5%, o no más de alrededor de un 2% en la forma amorfa. En otras variantes, un compuesto que es sustancialmente cristalino (*por ejemplo*, Forma polimorfa 3) no tiene más de alrededor de un 20%, o no más de alrededor de un 10%, o no más de alrededor de un 5%, o no más de alrededor de un 2% en la forma no cristalina.

Bioequivalentes de los polimorfos

[0089] Aquí también se proporcionan los polimorfos que son bioequivalentes a la Forma polimorfa 3. Aquí también se proporcionan los polimorfos que son bioequivalentes a la Forma polimorfa 7. En ciertas variantes, la bioequivalencia entre dos polimorfos se refiere a que los polimorfos tienen sustancialmente una

biodisponibilidad similar, sustancialmente una eficacia similar, sustancialmente perfiles de seguridad similares, o una combinación de éstos. En otras variantes, la bioequivalencia se refiere a los polimorfos que exhiben sustancialmente perfiles farmacocinéticos (PK) o efectos terapéuticos similares. La bioequivalencia se puede demostrar a través de distintos métodos *in vivo* e *in vitro*. Estos métodos pueden incluir, por ejemplo, los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos y estudios *in vitro*. En algunas variantes, la bioequivalencia se puede demostrar mediante el uso de mediciones farmacocinéticas o de una combinación de mediciones farmacocinéticas conocidas en la técnica, que incluyen la carga de las dosis, las dosis en estado de equilibrio, la concentración inicial o en estado de equilibrio del fármaco, la vida media biológica, la velocidad de eliminación, el área bajo la curva (AUC), la depuración, la concentración sanguínea o plasmática máxima ($C_{\max}$), el tiempo transcurrido hasta la concentración máxima ($T_{\max}$), la biodisponibilidad y la potencia. En algunas variantes, la bioequivalencia se logra con cantidades similares de dosis. En variantes alternativas, la bioequivalencia se logra con diferentes cantidades de dosis.

Métodos de preparación de la forma polimorfa 3

[0090] En algunas variantes, la Forma polimorfa 3 descrita en este documento se prepara mediante la conversión de la Forma 7 en la Forma 3. Convertir la Forma 7 en la Forma 3 puede verse facilitado mediante el agregado de una cantidad de “semillas” de la Forma polimorfa 3 a la Forma 7. En algunas variantes, los métodos de preparación de Forma 3 requieren la formación de la Forma 7 como un compuesto intermedio.

[0091] En algunas variantes, se proporciona un método de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende:

el agregado de semillas de la Forma polimorfa 3 y al menos un disolvente a la Forma polimorfa 7 (que es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato sal de un compuesto de la Fórmula I) para formar una mezcla; y

la producción de una Forma polimorfa 3 en la mezcla.

En ciertas variantes, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3 de la mezcla.

[0092] En algunas variantes, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 y al menos un disolvente a la Forma polimorfa 7 (que es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I) para formar una mezcla; y el aislamiento de la Forma polimorfa 3.

[0093] En algunas variantes de los métodos indicados anteriormente, la cantidad de semillas es una cantidad suficiente para iniciar la nucleación. En algunas variantes, la cantidad de semillas es una cantidad que reduce el tiempo que se tarda en convertir la Forma 7 en la Forma 3 en comparación con la conversión sin semillas. En algunas variantes, el agregado de una cantidad de semillas de la Forma 3 reduce el tiempo de conversión de la Forma 7 en la Forma 3 en alrededor de un 10% a alrededor de un 20 %; en alrededor de un 20% a alrededor de un 50%; en alrededor de un 30% a alrededor de un 60%; en alrededor de un 40% a alrededor de un 75%, o en alrededor del 50% en alrededor de un 80%, en comparación con el tiempo de conversión sin el agregado de semillas de la Forma 3. En algunas variantes, el agregado de una cantidad de semillas de la Forma 3 reduce el tiempo de conversión de la Forma 7 en la Forma 3 en al menos alrededor de un 10% ; en al menos alrededor de un 25% ; en al menos alrededor de un 40% ; al menos alrededor de un 50% en al menos alrededor de un 60% ; en al menos alrededor de un 75%; o, en al menos alrededor de un 80% , en comparación con el tiempo de conversión sin el agregado de semillas de la Forma 3.

[0094] En algunas variantes, los métodos proporcionan el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 a la Forma 7. La cantidad de

semillas de la Forma 3 es sustancialmente menor que la cantidad de la Forma 7 que se convertirá y también es sustancialmente menor que la cantidad de la Forma 3 obtenida mediante los métodos descritos en este documento. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,01 % molar y 5 % molar. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,01 % molar y 3 % molar de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,01 % molar y 2 % molar de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,01 % molar y 1 % molar de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,1 % molar y 2 % molar de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,1 % molar y 1 % molar de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 es de alrededor del 1 % molar de la Forma polimorfa 7.

[0095] En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,001 y 0,1 por ciento en peso de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,01 y 0,1 por ciento en peso de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 se encuentra entre 0,01 y 0,08 por ciento en peso de la Forma polimorfa 7. En algunas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la Forma polimorfa 7 es de alrededor del 0,015 por ciento en peso de la Forma polimorfa 7.

[0096] En una variante, sin embargo, uno o más de los pasos del método para preparar la Forma polimorfa 3 a partir la Forma 7 puede omitirse o se puede variar el orden de los pasos. Por ejemplo, en variantes alternativas, los métodos de preparación de la Forma 3 no requiere el agregado de semillas de la Forma 3 a la

Forma 7. En algunas variantes, el método comprende los pasos de calentamiento y enfriamiento de la mezcla. En algunas variantes, la Forma polimorfa 7 no se aísla de la mezcla de reacción sino que se genera *in situ* y se convierte en la Forma 3.

[0097] En algunas variantes, la Forma 3, incluidas las semillas de la misma, se obtiene a través de métodos alternativos, por ejemplo, el método descrito en el Ejemplo 11. En algunas variantes, el método de preparación de la Forma 3 no incluye el agregado de semillas de la Forma 3.

[0098] En algunas variantes, una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3 es superior a 1 kg, 5 kg, 10 kg, 20 kg, 50 kg, 100 kg, 200 kg o 500 kg. En algunas variantes, una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3 se encuentra entre 1 kg y 500 kg. En algunas variantes, una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3 se encuentra entre 10 kg y 300 kg. En algunas variantes, una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3 se encuentra entre 50 kg y 500 kg.

[0099] En algunas variantes, la mezcla se calienta a reflujo. En algunas variantes, la mezcla se calienta a una temperatura de entre alrededor de 40°C y alrededor de 65°C. En algunas variantes, la mezcla se calienta a una temperatura de entre alrededor de 45°C y alrededor de 65°C. En algunas variantes, la mezcla se calienta a una temperatura de alrededor de 55°C.

[0100] En algunas variantes, la mezcla se puede agitar. En algunas variantes, la mezcla se agita para facilitar la formación del producto Forma 3. En algunas variantes, la agitación aumenta la dispersión de los componentes de una mezcla. Los componentes bien dispersos de una mezcla evitan las concentraciones elevadas de ciertos materiales que se acumulan en una porción de la mezcla de reacción. Por ejemplo, sin agitación, al agregar un disolvente a una solución con el fin de precipitar un material sólido, se puede acumular una mayor concentración de acetona en una porción de la solución, causando la precipitación de los sólidos de manera desigual. Se puede tener como resultado un sólido

gomoso o un sólido con otras características indeseables. La agitación de la solución al agregar el disolvente, sin embargo, puede ayudar a prevenir la distribución desigual del disolvente añadido y evitar así formas indeseables del sólido precipitado. La velocidad de agitación se puede describir en términos de revoluciones por minuto (RPM). En algunas variantes, la agitación es superior a alrededor de 200 RPM, a alrededor de 150 RPM, a alrededor de 100 RPM, o a alrededor de 50 RPM. En algunas variantes, la agitación se encuentra entre alrededor de 150 RPM a alrededor de 250 RPM, a alrededor de 100 RPM a alrededor de 200 RPM, a alrededor de 50 RPM a alrededor de 150 RPM. La agitación es particularmente importante en las mezclas heterogéneas (por ejemplo, una papilla). La velocidad de agitación puede variar dependiendo de la magnitud del volumen de reacción con pequeños volúmenes de reacción que tienen RPM más altas que los volúmenes de reacción más grandes. Por ejemplo, la velocidad máxima de agitación en una planta de producción puede alcanzar alrededor de 100 a alrededor de 150 RPM. La velocidad máxima de agitación en el contexto de un laboratorio puede alcanzar más de alrededor de 200 RPM. En algunos métodos, la agitación se encuentra entre alrededor de 30 a alrededor de 60 RPM.

[0101] En algunas variantes de los métodos, se forma una mezcla. En algunas variantes, la mezcla es una solución homogénea. En otras variantes, la mezcla es heterogénea, en la cual la mezcla se compone de más de una fase, por ejemplo, una fase sólida y una fase líquida. En algunas variantes, la mezcla es una papilla. En algunas variantes, una porción del contenido de una mezcla puede someterse a un cambio de fase a lo largo del tiempo. Por ejemplo, una mezcla de solución homogénea puede formar sólidos a lo largo del tiempo y convertirse en una mezcla heterogénea, en la cual la mezcla se compone de una fase sólida y una líquida. Alternativamente, una mezcla heterogénea puede convertirse en una mezcla de solución homogénea, por ejemplo, cuando un material sólido se disuelve en un disolvente. En algunas variantes, el cambio de fase se produce ante un evento de reacción. Por ejemplo, una mezcla de solución homogénea, tras

un evento de reacción, puede convertirse en una mezcla heterogénea, y viceversa. El evento de reacción puede ser un cambio en las condiciones de la mezcla de reacción, por ejemplo, el enfriamiento o el calentamiento, el agregado de un determinado disolvente, el agregado de un sólido o la evaporación.

[0102] En algunas variantes, se proporciona un método de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende:

el agregado de un compuesto de la Fórmula I al ácido metanosulfónico para producir una sal bimesilato del compuesto de la Fórmula I; y

el agregado de semillas de la Forma polimorfa 3 a la sal bimesilato para convertir la sal bimesilato en la Forma polimorfa 3.

En ciertas variantes, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3 producida.

[0103] En otras variantes, se proporciona un método de preparación de la Forma polimorfa 3 agregando la base libre de un compuesto de la Fórmula I al ácido metanosulfónico para formar la sal bimesilato. La sal bimesilato se agrega a una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 para convertir la sal bimesilato a la Forma 3.

[0104] En ciertas variantes de los métodos descritos anteriormente, la sal bimesilato es la Forma polimorfa 7, que se aísla y luego se utiliza para producir la Forma 3. En otras variantes, la sal bimesilato es la Forma 7 que no se aísla de la mezcla de reacción. La cantidad de semillas de la Forma 3 es sustancialmente menor que la cantidad de base libre utilizada en el método para obtener la Forma 3, y también es sustancialmente menor que la cantidad de Forma 3 obtenida mediante los métodos descritos en este documento. En ciertas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la sal bimesilato se encuentra entre 0,01 % molar y 5 % molar; entre 0,01 % molar y 3 % molar; entre 0,01 % molar y

2 % molar; entre 0,01 % molar y 1 % molar; entre el 0,1 % molar y el 2 % molar; o entre el 0,1 % molar y el 1 % molar; alrededor del 1 % molar de la base libre.

[0105] En ciertas variantes, la cantidad de semillas de la Forma 3 agregadas a la sal bimesilato se encuentra entre 0,001 y 0,1 por ciento en peso; entre 0,01 y 0,1 por ciento en peso; o entre 0,01 y 0,08 por ciento en peso; o alrededor de 0,015 por ciento en peso de la base libre.

[0106] En ciertas variantes, la cantidad de ácido metanosulfónico se encuentra entre alrededor de 2,0 y alrededor de 2,5 equivalentes molares; entre alrededor de 2,0 y alrededor de 2,4 equivalentes molares; entre alrededor de 2,0 y alrededor de 2,2 equivalentes molares; entre alrededor de 2,0 y alrededor de 2,1 equivalentes molares; entre alrededor de 2,0 y alrededor de 2,05 equivalentes molares; o alrededor de 2,05 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de la Fórmula I.

[0107] En la implementación de alguno de los métodos aquí divulgados, en algunas variantes, al menos un disolvente se añade a la mezcla. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes incluyen el metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, agua, metil etil cetona, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano y metilisobutilcetona. En las variantes preferidas, el disolvente es la acetona. En otras variantes, los disolventes son la acetona y el agua. En algunas variantes, al menos un disolvente es un disolvente orgánico. En algunas variantes, al menos un disolvente es un disolvente orgánico, que además contiene agua. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos son el metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metil etil cetona, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano y metilisobutilcetona. En algunas variantes, al menos un disolvente contiene además un disolvente prótico. Algunos ejemplos no limitantes de un disolvente prótico incluyen agua, metanol,

etanol, isopropanol, propanol y butanol. En algunas variantes, al menos un disolvente es la acetona, que contiene además agua.

[0108] En algunas variantes, al menos un disolvente es un disolvente orgánico y agua. En algunas variantes, la concentración de agua en la mezcla de agua/disolvente orgánico es de alrededor del 1% a alrededor del 7,5%; desde alrededor de 2% a alrededor del 5%; desde alrededor de 4% a alrededor del 6%, o alrededor de 5%.

[0109] En algunas variantes, al menos un disolvente es la acetona y agua, donde la concentración de agua en la mezcla de disolvente de acetona/agua es de alrededor del 1% a alrededor del 7,0%; alrededor del 2% a alrededor de un 5%; alrededor de un 4% a alrededor de un 6%, o alrededor de un 5%.

[0110] En algunas variantes la proporción de agua y acetona es de alrededor de 1:15 a alrededor de 1:40; alrededor de 1:18 a alrededor de 1:22; alrededor de 1:19; o alrededor de 1:38.

[0111] En algunas de las variantes antes mencionadas, el método comprende el calentamiento de la mezcla. En algunas variantes, las temperaturas inferiores requieren menos agua. Por ejemplo, mientras que calentar la mezcla a 55°C podría requerir una concentración de agua de alrededor del 5%, calentar la mezcla a 35°C podría requerir una concentración de agua de alrededor del 4%.

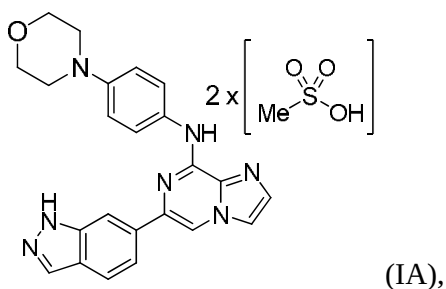
[0112] En algunas variantes, se proporciona un método de producción de la Forma polimorfa 3 (que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I), que comprende:

el agregado de semillas de la Forma polimorfa 3, acetona y agua a la Forma polimorfa 7 (que es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I) para formar una mezcla; y

la producción de una Forma polimorfa 3 en la mezcla.

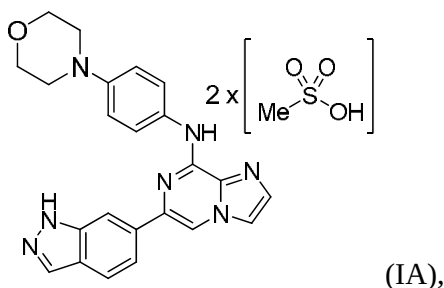
En ciertas variantes, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3 producida a partir de la mezcla.

[0113] En algunas variantes, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, tal como un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA



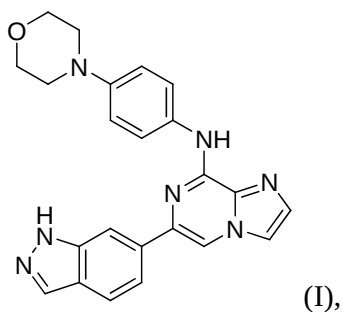
que comprende el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3, acetona y agua a la Forma polimorfa 7 para formar una mezcla; y el aislamiento de la Forma polimorfa 3 producida, donde la proporción de agua y acetona es de alrededor de 1:18 a alrededor de 1:22; que comprende además, opcionalmente, la agitación de la mezcla y, que comprende además, opcionalmente, el calentamiento y enfriamiento de la mezcla antes de aislar la Forma polimorfa 3 producida. En algunas variantes, la mezcla se calienta a reflujo y luego se agita. En algunas variantes, el calentamiento de la mezcla resulta en una rápida conversión de la Forma 7 en la Forma 3 en comparación con el no calentamiento de la mezcla. En algunas variantes, el aislamiento de la Forma polimorfa 3 comprende el filtrado de la mezcla para obtener sólidos. En algunas variantes, los sólidos se enjuagan con un disolvente y luego se secan.

[0114] En algunas variantes, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I, tal como un monohidrato de un compuesto de la Fórmula IA:



que comprende el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 y al menos un disolvente a la Forma polimorfa 7 para formar una mezcla; y el aislamiento de la Forma polimorfa 3 producida, donde la Forma polimorfa 3 tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto por al menos dos o más 2θ-reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 13,8, 16,9, 22,9, y 26,1; y la Forma polimorfa 7 tiene un patrón de difracción de rayos X (XRPD) compuesto por al menos dos o más 2θ-reflexiones ($\pm 0,2$ grados): 4,9, 9,8, y 26,7.

[0115] En algunas variantes, se proporciona un método de preparación de una cantidad a escala de producción de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I:



que comprende el agregado de acetona y agua al componente de la Fórmula I para formar una mezcla, el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla, el calentamiento de la mezcla, el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 a la mezcla; el enfriamiento de la mezcla; y la recuperación del compuesto de la Fórmula I como Forma polimorfa 3, en el cual la cantidad de ácido metanosulfónico es alrededor de 2,05 equivalentes molares con respecto a un equivalente molar del compuesto de la Fórmula I. En ciertas variantes, la

mezcla del compuesto de la Fórmula I, acetona y agua están bajo agitación, y se agrega el ácido metanosulfónico a la mezcla agitada. En algunas variantes, la mezcla se calienta a reflujo y luego se agita.

Métodos de preparación de la forma polimorfa 7

[0116] En algunas variantes, se proporciona un método de producción de la Forma polimorfa 7, que es un polimorfo de un hidrato, la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende:

el agregado de un disolvente a un compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla;

el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla;

el calentamiento de la mezcla; y

el enfriamiento de la mezcla calentada para producir la Forma polimorfa 7.

En algunas variantes, el método comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 7 producida.

[0117] En algunas variaciones, el disolvente incluye el metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, agua, metil etil cetona, diclorometano, 2-metil- tetrahidrofurano y metilisobutilcetona. En una variante, el disolvente se compone de acetona. En otras variantes, el disolvente se compone de acetona y agua. En algunas variantes, el disolvente es un disolvente orgánico. En algunas variantes, el disolvente es un disolvente orgánico, que contiene además agua. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos son el metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, metil-t-butil éter, acetonitrilo, heptanos, hexanos, metil etil cetona, diclorometano, 2-metil- tetrahidrofurano y metilisobutilcetona. En algunas variantes, el disolvente contiene además un disolvente prótico. Algunos

ejemplos no limitantes de un disolvente prótico incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, propanol y butanol. En algunas variantes, al menos un disolvente es la acetona, que contiene además agua.

[0118] En algunas variantes, la mezcla se calienta a reflujo. En algunas variantes, la mezcla se calienta a una temperatura de entre alrededor de 40°C y alrededor de 65°C. En algunas variantes, la mezcla se calienta a una temperatura de entre alrededor de 45°C y alrededor de 65°C. En algunas variantes, la mezcla se calienta a una temperatura de alrededor de 55°C.

[0119] En algunas variantes, la mezcla calentada se enfría a temperatura ambiente. En algunas variantes, la mezcla calentada se enfría a una temperatura entre alrededor de 0°C y alrededor de 30°C, o entre alrededor de 10°C y alrededor de 30°C, o entre alrededor de 10°C y alrededor de 25°C, o entre alrededor de 5°C y alrededor de 30°C, o entre alrededor de 10°C y alrededor de 30°C, o alrededor de 10°C y alrededor de 20°C.

Compuestos deuterados

[0120] Cualquier fórmula o estructura dada aquí, incluyendo un compuesto de la Fórmula I y sales farmacéuticas aceptables del mismo (que incluyen, por ejemplo, las sales monomesilato y bimesilato), o un hidrato de las mismas, también está contemplada como una forma marcada isotópicamente de los compuestos o sales, o hidratos de las mismas. Así, aunque se proporcionan formas sin marcar de los compuestos, se entiende que la presente divulgación también contempla los compuestos marcados isotópicamente, aunque tales isótopos no están explícitamente representados. Los compuestos marcados isotópicamente, o sales, o hidratos de la misma tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí salvo que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionada. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación son los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin carácter limitativo a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C ,

^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin carácter limitativo a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N y ^{35}S pueden incorporarse en un compuesto de la Fórmula I, incluida una sal (*por ejemplo*, una sal mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. Diversos compuestos marcados isotópicamente, o sales, o hidratos de la misma de la presente divulgación, por ejemplo aquéllos en los que los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C están incorporados. Tales compuestos marcados isotópicamente o sales de los mismos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o imagenología, como la tomografía por emisión de positrones (PET, *por sus siglas en inglés*) o una tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT, *por sus siglas en inglés*) incluyendo los ensayos de distribución tisular del fármaco o sustrato o en el tratamiento radioactivo de los sujetos.

[0121] La divulgación también incluye un compuesto de la Fórmula I y sales farmacéuticas aceptables del mismo (que incluyen, por ejemplo, las sales monomesilato y bimesilato), o un hidrato de las mismas, en el cual a partir de 1 hasta n hidrógenos adheridos a un átomo de carbono es/son sustituidos por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Estos compuestos pueden exhibir una mayor resistencia al metabolismo y son por tanto útiles para aumentar la vida media de un compuesto de la Fórmula I, o sales farmacéuticas aceptables del mismo, o hidratos de las mismas (incluyendo una sal bimesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de ésta; o una sal bimesilato hidrato de la Fórmula IC o ID) cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Estos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la práctica, por ejemplo, empleando las materias primas en las cuales uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0122] Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos por deuterio de la divulgación (que incluyen las sales o hidratos de éstas) pueden haber mejorado las

propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética de los fármacos), relativas a la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio pueden permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo*, requerimientos de dosis reducidas y/o una mejoría en el índice terapéutico. Un compuesto marcado ^{18}F puede ser útil para los estudios SPECT o PET. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente mediante la implementación de los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritas a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I y de las sales farmacéuticas aceptables del mismo (incluyendo, por ejemplo, las sales monomesilato y bimesilato), o los hidratos de las mismas.

[0123] La concentración de dicho isótopo pesado, específicamente el deuterio, puede ser definido por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición está designada específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene un hidrógeno en su composición isotópica abundante natural. En consecuencia, en los compuestos o sales de los mismos de esta divulgación cualquier átomo específicamente designado como un deuterio (D) está destinado a representar el deuterio.

Composiciones farmacéuticas

[0124] Las sales mesilato aquí descritas (que incluyen las sales monomesilato y bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de las mismas), y cualquiera de sus formas polimórficas aquí descritas (*por ejemplo*, la Forma 3 y/o

la Forma 7) pueden ser administradas en estado puro, pero es típico, y preferible, administrar el compuesto, o la sal o el hidrato de la misma, en la forma de una composición o formulación farmacéutica. Se proporcionan los compuestos farmacéuticos que comprenden: (i) una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, o un polimorfo de éste, y (ii) un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. El portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico también puede ser denominado aquí como portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico aceptable o como portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico biocompatible. Por consiguiente, se proporcionan las composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma polimorfa 3 y/o Forma polimorfa 7 y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico biocompatible. La composición puede incluir la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, o las formas polimórficas aquí descritas, bien como único agente activo o en combinación con otros agentes, tales como oligo o polinucleótidos, oligo o polipéptidos, fármacos u hormonas mezcladas con uno o más portadores o excipientes farmacéuticos aceptables. Los portadores, excipientes, y demás ingredientes pueden considerarse como un producto farmacéutico aceptable en la medida en que sean compatibles con otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos.

[0125] En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En ciertos aspectos, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En ciertos aspectos, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: la sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma; y

un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En otros aspectos, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: una sal mesilato hidrato de la Fórmula IA o IB; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

[0126] Por ejemplo, en algunas variantes, aquí se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma polimorfa 3 y un portador u otro excipiente farmacéutico aceptable. En una variante de la composición farmacéutica, la Forma polimorfa 3 en la composición está presente en exceso de otras formas polimórficas. Por ejemplo, la proporción del peso de la Forma polimorfa 3 con otras formas polimórficas en la composición farmacéutica puede encontrarse entre 85 a 15, 90 a 10, 95 a 5, o 99 a 1. En una variante, la proporción del peso de la Forma polimorfa 3 con respecto a otras formas polimórficas se encuentra entre 90:1 y 99:1.

[0127] El término "portador" se refiere a los diluyentes, desintegradores, inhibidores de precipitación, surfactantes, fluidificantes, aglutinantes, lubricantes y otros excipientes y vehículos con los que se administra el compuesto. Los portadores se describen aquí generalmente y también en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

[0128] Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para contener los portadores farmacéuticos aceptables adecuados y, opcionalmente, pueden incluir excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de las formas polimórficas aquí descritas en las preparaciones que pueden ser utilizadas como un producto farmacéutico. El modo de administración generalmente determina la naturaleza del portador. Por ejemplo, las formulaciones para la administración parenteral pueden incluir las soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Los portadores adecuados para la administración parenteral pueden seleccionarse de entre la solución salina amortiguada, dextrosa, agua y otras soluciones fisiológicas compatibles. Los portadores preferidos para la administración parenteral son soluciones fisiológicas amortiguadas compatibles

tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer, o la solución salina fisiológica amortiguada. Para la administración tisular o celular, en la formulación se utilizan penetrantes adecuados a la barrera específica que se desea atravesar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para las preparaciones que incluyen proteínas, la formulación puede incluir materiales de estabilización, tales como polioles (p. ej., sacarosa) y/o surfactantes (p. ej., surfactantes no iónicos), y similares.

[0129] Alternativamente, las formulaciones para uso parenteral pueden incluir las dispersiones o suspensiones de las formas polimórficas descritas en este documento preparadas como suspensiones inyectables oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos, tales como el aceite de sésamo y ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como el oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como el sodio carboximetilcelulosa, sorbitol, dextrano, y mezclas de los mismos. Opcionalmente, la suspensión también pueden contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Los polímeros acuosos que proporcionan una solubilización sensible al pH y/o una liberación sostenida del agente activo también pueden ser utilizados como revestimientos o estructuras matriciales, por ejemplo, polímeros metacrílicos, tales como los de la serie EUDRAGITTM disponibles de Rohm America Inc. (Piscataway, N.J.). Las emulsiones, *por ejemplo*, las dispersiones aceite en agua y agua en aceite, también se pueden usar, estabilizadas opcionalmente por un agente emulsionante o dispersante (tensioactivos; surfactantes). Las suspensiones pueden contener agentes suspensoros tales como los alcoholes etoxilados isoestearílicos, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, aluminio metahidróxido, bentonita, agar-agar, goma de tragacanto y mezclas de los mismos.

[0130] Los liposomas que contienen las formas polimórficas descritas en este documento también se puede emplear para la administración parenteral. Los liposomas generalmente derivan de los fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Las composiciones en la forma de liposomas también pueden contener otros ingredientes, tales como estabilizadores, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos incluyen los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos de formación de los liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV, p. 33, Academic Press, New York (1976).

[0131] En algunas variantes, el polimorfo, o la composición de éste, aquí divulgado está formulado para la administración oral utilizando portadores farmacéuticos aceptables bien conocidos en la técnica. Las preparaciones formuladas para la administración oral pueden ser en la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, tabletas, grageas, pastillas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, elixires, suspensiones o polvos. Para ejemplificar esto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse por la combinación de los compuestos activos con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar los auxiliares adecuados si así se desea, para obtener los núcleos de los comprimidos o grageas. Las formulaciones orales pueden emplear portadores líquidos similares en tipo a aquéllos descritos para uso parenteral, por ejemplo, soluciones acuosas amortiguadas, suspensiones y similares.

[0132] Las formulaciones orales preferidas incluyen los comprimidos, grageas, y cápsulas de gelatina. Estas preparaciones pueden contener uno o más excipientes, que incluyen, sin carácter limitativo: a) diluyentes, tales como la celulosa microcristalina y azúcares, incluida la lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol o sorbitol; b) aglutinantes, tales como el almidón glicolato sódico, croscarmelosa de sodio, silicato de magnesio y aluminio, almidón de maíz, trigo, arroz, papa, etc.; c) materiales celulósicos, como la metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa y sodio carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gomas, tales como la goma

arábiga y la goma tragacanto y proteínas, tales como la gelatina y el colágeno; d) agentes desintegrantes o solubilizantes tales como la polivinilpirrolidona reticulada, almidones, agar, ácido algínico o una sal de la misma, tal como el alginato de sodio, o composiciones efervescentes; e) lubricantes, como sílice, talco, ácido esteárico o su sal de calcio o magnesio, y polietilenglicol; f) saborizantes y edulcorantes; g) de colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificar el producto o para caracterizar la cantidad (dosis) de compuesto activo; y h) otros ingredientes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes inflamatorios, agentes emulsionantes, promotores de la solución, sales para la regulación de la presión osmótica, y soluciones amortiguadas.

[0133] Algunos ejemplos de portadores preferidos incluyen, pero sin carácter limitativo al monoestearato de aluminio, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, isoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, hidroxietilcelulosa hidroximetilcelulosa, hidroxi octacosanil hidroxipropilestearato, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, poloxamer 124, poloxamer 181, poloxamer 182, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 407, povidona, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicona, adhesivo de silicona 4102, y emulsión de silicona. No obstante, deberá entenderse que los portadores seleccionados para las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación, y las cantidades de dichos portadores en la composición, pueden variar dependiendo del método de formulación (*por ejemplo*, formulación de granulación en seco, formulación de dispersión de sólidos).

[0134] En algunas variaciones, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, y al menos un portador farmacéutico aceptable seleccionado del grupo conformado por hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, poloxamer, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y cualquier mezcla de los mismos. En otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma polimorfa 3, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un

portador farmacéutico aceptable adicional seleccionado del grupo conformado por manitol, crospovidona, poloxamer, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y cualquier mezcla de los mismos.

[0135] También deberá entenderse que los portadores farmacéuticos aceptables descritos anteriormente pueden realizar una o más funciones diferentes en una formulación determinada, y pueden pertenecer a una o más clases funcionales de portadores (*por ejemplo*, desintegrantes, lubricantes, diluyentes).

[0136] Además, deberá entenderse que, en otras variantes, la composición farmacéutica puede constar de uno o más portadores adicionales para mejorar el flujo, la compresión, la dureza, el sabor y rendimiento del comprimido.

[0137] En algunas variantes, la composición farmacéutica comprende a) alrededor del 34% en peso de una sal mesilato (incluyendo, por ejemplo, la sal monomesilato o bimesilato) de un compuesto de la Fórmula I; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En una variación, la composición farmacéutica comprende: a) alrededor del 34% en peso de sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variación, la composición farmacéutica comprende: a) alrededor del 34% en peso de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variación aún, la composición farmacéutica comprende: a) alrededor del 34% en peso de la Forma polimorfa 3, de la Forma polimorfa 7, o una combinación de ambas; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor

del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer.

Métodos de uso

[0138] También se proporciona el uso de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación para inhibir selectivamente o específicamente la actividad de la Syk en forma terapéutica o profiláctica. El método comprende la administración de la composición farmacéutica a una persona con necesidad de la misma en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de la Syk. El método puede ser empleado para tratar sujetos (*por ejemplo*, seres humanos) que sufren o padecen una condición cuyos síntomas o patología está mediada por la expresión o actividad de la Syk.

[0139] En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al ser humano. En ciertos aspectos, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I al ser humano. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I al ser humano. En ciertos aspectos, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma, al ser humano. En otros aspectos, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal mesilato hidrato de la Fórmula IA o IB al ser humano. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de una Forma polimorfa 3 al ser humano. En un aspecto, se proporciona un método de

tratamiento de un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración de una Forma polimorfa 7 al ser humano.

[0140] "Tratamiento" o "de tratamiento" es un enfoque para la obtención de los resultados deseados o beneficiosos que incluyen los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes:

a) inhibición de la enfermedad o afección (*por ejemplo*, disminución de uno o más síntomas derivados de la enfermedad o afección, y/o disminución de la magnitud de la enfermedad o afección).

b) retraso o detención del desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (*por ejemplo*, estabilización de la enfermedad o afección, prevención o retraso del empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevención o retraso de la propagación (*por ejemplo*, metástasis) de la enfermedad o afección; y/o

c) alivio de la enfermedad, es decir, que cause la regresión de los síntomas clínicos (*por ejemplo*, la mejora del estado de la enfermedad, ofreciendo una remisión total o parcial de la enfermedad o afección, la mejora del efecto de otro medicamento, el retraso de la progresión de la enfermedad, la mejora en la calidad de vida, y/o la prolongación de la supervivencia).

[0141] "Prevención" o "que prevenga" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que provoca que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Los compuestos pueden, en algunas variantes, ser administrados a un sujeto (incluyendo un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[0142] "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluyendo al ser humano), que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos aquí pueden ser útiles en la terapia humana y/o en

aplicaciones veterinarias. En ciertas variantes, el sujeto es un mamífero. En una variante, el sujeto es un ser humano.

[0143] El término "cantidad terapéutica efectiva" de la composición farmacéutica significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un sujeto, a fin de ofrecer un beneficio terapéutico como el mejoramiento de los síntomas o el retraso de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéutica efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de la actividad de la Syk. La cantidad terapéutica efectiva puede variar dependiendo del sujeto, y de la enfermedad o afección que está siendo tratada, del peso y de la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o afección, y de la manera de administrar, que puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia.

[0144] El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. "La inhibición de la actividad de la actividad de la Syk" se refiere a una disminución en la actividad de la Syk como respuesta directa o indirecta a la presencia de la composición farmacéutica, en comparación con la actividad de la Syk en ausencia de dicha composición farmacéutica. En algunas variantes, la inhibición de la actividad de la Syk se puede comparar en el mismo sujeto antes del tratamiento, o con otros sujetos que no reciben el tratamiento.

[0145] En ciertos aspectos, una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, y las composiciones de la misma descritas en el presente documento se utilizan para tratar a un sujeto con cáncer, con un trastorno alérgico y/o con una enfermedad autoinmune y/o con una enfermedad inflamatoria y/o con una reacción inflamatoria aguda.

[0146] En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación pueden ser utilizadas en el tratamiento del cáncer. En algunas variantes, los polimorfos y las composiciones de los mismos aquí

descritos pueden utilizarse en métodos de inhibición del crecimiento o de proliferación de las células cancerígenas de origen hematopoyético, tales como las células cancerígenas. En algunas variantes, las células cancerígenas son de origen linfocítico y, en ciertas variantes, las células cancerígenas están relacionadas con o derivan de los linfocitos B o de los progenitores de los linfocitos B.

[0147] Los cánceres susceptibles de tratamiento mediante el método divulgado en la presente la divulgación incluyen, sin carácter limitativo, los linfomas (*por ejemplo*, tumores malignos de los tejidos linfoides y reticuloendoteliales, tales como el linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, los linfomas de no-Hodgkin, los linfomas linfocíticos); los mielomas múltiples; las leucemias (*por ejemplo*, las leucemias linfocíticas, las leucemias mieloides crónicas (mielógenas)). Otras células cancerígenas de origen hematopoyético o de otro tipo, que expresan tirosina quinasa del bazo (Syk) también pueden ser tratadas mediante la administración de los polimorfos y composiciones de los mismos descritos en este documento.

[0148] En variantes particulares de los métodos proporcionados en el presente, el cáncer es la leucemia o el linfoma. En ciertas variantes, el cáncer es la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), el síndrome mielodisplásico (MDS), la enfermedad mieloproliferativa (MPD), la leucemia mieloide crónica (CML), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), el linfoma iNHL refractario, el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma de células del manto (MCL), el linfoma folicular (FL), la macroglobulinemia de Waldstrom (WM), el linfoma de células T, el linfoma de células B, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma linfoplasmacítico (LPL), y linfoma de la zona marginal (MZL). En ciertas variantes, el cáncer es la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), el síndrome mielodisplásico (MDS), la enfermedad mieloproliferativa (MPD), la leucemia mieloide crónica (CML), el mieloma

múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), el linfoma iNHL refractario, el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma de células del manto (MCL), el linfoma folicular (FL), la macroglobulinemia de Waldestrom (WM), el linfoma de células T, el linfoma de células B, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En una variante, el cáncer es la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) o la leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL). El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades indolentes de células B que incluyen, por ejemplo, el linfoma folicular, el linfoma linfoplasmacítico, la macroglobulinemia de Waldenstrom y el linfoma de la zona marginal, así como los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y el linfoma de células del manto (MCL). En una variante, el cáncer es el linfoma no-Hodgkin indolente (iNHL). En otra variante aún, el cáncer no es el linfoma iNHL no FL.

[0149] En variantes particulares de los métodos proporcionados en el presente, el cáncer es una neoplasia hematológica. En ciertas variantes, la neoplasia hematológica es la leucemia (*por ejemplo*, la leucemia linfocítica crónica) o el linfoma (*por ejemplo*, el linfoma no Hodgkin). En algunas variaciones, el cáncer es la MCL, DLBCL, iNHL, FL, MZL, LPL, SLL, o WM. En otras variaciones, el cáncer es la CLL, MCL DLBCL, iNHL (que incluyen, por ejemplo, non-FL iNHL) o FL.

[0150] En otras variantes, el cáncer es un cáncer de tumor sólido (o tumor cancerígeno sólido). En ciertas variantes el cáncer es un tumor sólido y expresa la actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk). En otras variantes, el cáncer de tumor sólido se selecciona del grupo compuesto por el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de esófago, el adenocarcinoma, el cáncer hepatocelular. En una variante, el cáncer de tumor sólido se selecciona del grupo compuesto por el cáncer de páncreas, el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de ovario y el cáncer hepatocelular.

[0151] Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados aquí puede ser utilizado para tratar el cáncer en un estadio avanzado. Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados aquí puede ser utilizado para tratar el cáncer en un estadio avanzado localmente. Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados aquí puede ser utilizado para tratar el cáncer en etapa prematura. Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados aquí puede ser utilizado para tratar el cáncer en remisión. En algunas de las variantes de cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados aquí, el cáncer ha vuelto después de la remisión. En algunas variantes de cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados aquí, el cáncer es un cáncer progresivo.

[0152] En algunas variantes, las afecciones y enfermedades que pueden resultar afectadas mediante el uso de los compuestos y de las composiciones aquí descritas, incluyen, pero sin carácter limitativo a: los trastornos alérgicos, incluyendo pero sin carácter limitativo al eccema, a la rinitis alérgica o coriza, a la fiebre del heno, al asma bronquial, a la urticaria y a las alergias alimentarias, y a otras afecciones atópicas; a las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluyendo, pero sin carácter limitativo a, la psoriasis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el síndrome de intestino irritable, la enfermedad de Sjogren, el rechazo de injertos de tejido, y el rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, el asma, el lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), la dermatomiositis, la esclerosis múltiple, la esclerodermia, la vasculitis (asociada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, al síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), la aterosclerosis, la artritis reumatoidea, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *por sus siglas en inglés*), al síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS, *por sus siglas en inglés*), la púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, *por sus siglas en inglés*), la enfermedad de Addison, la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la diabetes, al shock séptico y a la miastenia gravis; las reacciones inflamatorias agudas, incluyendo pero sin carácter limitativo a las quemaduras cutáneas causadas por el sol, la

enfermedad pélvica inflamatoria, la enfermedad inflamatoria intestinal, la uretritis, la uveítis, la sinusitis, la neumonitis, la encefalitis, la meningitis, la miocarditis, la nefritis, la osteomielitis, la miositis, la hepatitis, la gastritis, la enteritis, la dermatitis, la gingivitis, la apendicitis, el pancreatitis y la colecistitis; la enfermedad renal poliquística.

[0153] En algunas variantes, se proporciona también el uso de los compuestos y composiciones aquí descritas en el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Algunas variantes de una enfermedad autoinmune incluyen el asma, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y el lupus.

[0154] En otro aspecto aún, se proporcionan métodos de tratamiento de una persona que tiene un trastorno mediado por la Syk mediante la administración al individuo de cualquiera de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación. También se proporcionan los métodos de modulación de la Syk en un individuo mediante la administración al individuo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación.

[0155] En algunos de los métodos antes mencionados, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación se pueden administrar al individuo como dosis unitaria, por ejemplo en la forma de comprimido. En algunas variaciones, una sal mesilato (incluyendo, por ejemplo, la sal monomesilato o bimesilato), o un hidrato de la misma, se administra en la forma de comprimido. En otra variación, la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I (*por ejemplo*, polimorfo de un monohidrato de la sal bimesilato de la Fórmula IA) se utiliza en la preparación en seco por pulverización de una dosis unitaria, en la cual la última dosis unitaria no contiene sustancialmente la Forma polimorfa 3.

Sujetos

[0156] Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados puede ser utilizado para tratar a un sujeto que ha sido diagnosticado con, o se sospecha que

tiene un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o una enfermedad inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda.

[0157] En algunas de las variantes de cualquiera de los métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto es un ser humano que está en riesgo de desarrollar un cáncer (por ejemplo, una persona que está predispuesta genéticamente o sujetos predispuestos de otro modo a desarrollar un cáncer) y que ha sido diagnosticado o no ha sido diagnosticado con cáncer. Tal como se utiliza aquí, un sujeto "de riesgo" es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer (*por ejemplo*, una neoplasia hematológica). Los sujetos pueden tener o no una enfermedad detectable, y pueden haber manifestado o no la enfermedad detectable antes de administrarse los métodos de tratamiento que se describen en este documento. Un sujeto de riesgo puede tener uno o más de los llamados factores de riesgo, los cuales son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo del cáncer, tales como los descritos aquí. Un sujeto que presenta uno o más de estos factores de riesgo tiene una probabilidad mayor de desarrollar cáncer que una persona sin estos factores de riesgo.

[0158] Estos factores de riesgo pueden incluir, por ejemplo, la edad, el sexo, la raza, la dieta, antecedentes de la enfermedad previa, la presencia de la enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas variantes, un sujeto con riesgo de cáncer incluye, por ejemplo, un sujeto cuyos familiares han experimentado esta enfermedad, y aquéllos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores bioquímicos o genéticos. Los antecedentes previos de haber tenido cáncer también pueden ser un factor de riesgo para los casos de recurrencia del cáncer.

[0159] En el presente documento se proporcionan también los métodos para tratar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que presenta uno o más de los síntomas asociados con el cáncer (*por ejemplo*, una neoplasia hematológica). En

algunas variantes, el sujeto se encuentra en un estadio precoz del cáncer. En otras variantes, el sujeto se encuentra en un estadio avanzado del cáncer.

[0160] En algunas variantes, el sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) tiene un cáncer receptivo a la actividad de la Syk. En otra variante, el ser humano tiene un tumor canceroso sólido que expresa Syk. En algunas variantes, el ser humano tiene una delección 17p, una mutación del gen TP53, NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de los mismos. En una variante, el ser humano tiene una delección 17p, una mutación del gen TP53, o una combinación de los mismos. En otra variante, el ser humano tiene NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de los mismos.

[0161] En el presente documento se proporcionan los métodos para tratar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que está experimentando una o más terapias estándar para el tratamiento del cáncer (*por ejemplo*, una neoplasia hematológica), tales como la quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía. Así, en algunas variantes antes mencionadas, la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, y las composiciones aquí descritas se administra antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía.

[0162] En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento los métodos de tratamiento de un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que es "refractario" a un tratamiento contra el cáncer o que sufrió una "recaída" después del tratamiento contra el cáncer (*por ejemplo*, una neoplasia hematológica). Un sujeto "refractario" a una terapia anti-cáncer significa que no responde al tratamiento en particular, también denominado como resistente. El cáncer puede ser resistente al tratamiento desde el inicio del tratamiento, o puede volverse resistente durante el curso del tratamiento, por ejemplo, después de que el tratamiento haya mostrado algún efecto en el cáncer, pero no lo suficiente como para ser considerado una remisión o una remisión parcial. Un sujeto en "recaída"

significa que el cáncer reapareció o que los signos y síntomas del cáncer han reaparecido después de un período de mejoría, por ejemplo después de que un tratamiento haya mostrado una reducción efectiva del cáncer, como cuando un sujeto está en remisión o remisión parcial.

[0163] En algunas variantes, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario al menos a una terapia contra el cáncer, o que sufrió (ii) una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas variantes, el sujeto es refractario al menos a dos, al menos a tres, o al menos a cuatro terapias contra el cáncer (incluyendo, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales).

[0164] En ciertas variantes, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario, y/o (ii) que sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma de células del manto (MCL), el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma folicular (FL), o el linfoma no-Hodgkin indolente no FL (incluyendo, por ejemplo, el linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldestrom (LPL/WM), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), y el linfoma de la zona marginal (MZL).

[0165] En algunas variaciones, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario a, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa al menos a una terapia para el tratamiento del linfoma no Hodgkin indolente no FL. En ciertas variantes, el linfoma no Hodgkin indolente no FL es el linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldestrom (LPL/WM), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), o el linfoma de la zona marginal (MZL). En otra variación, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario a, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa al menos a una terapia para el tratamiento del linfoma folicular (FL). En otra variación, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario a, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene antecedentes de exposición al menos a una terapia para el tratamiento del linfoma

difuso de células B grandes (DLBCL). En otra variación, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario a, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa al menos a una terapia para el tratamiento del linfoma de células del manto (MCL). En otra variación aún, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario a, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa al menos a una terapia para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra variación aún, el sujeto es un ser humano que (i) es refractario a, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa al inhibidor fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) o un inhibidor del receptor de células B (BCR) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL).

[0166] En algunas variantes, el sujeto es refractario al menos a uno, al menos a dos, al menos a tres, o al menos a cuatro terapias anti-cáncer (incluyen por ejemplo, a la quimioterapia estándar o experimental) seleccionadas de tratamientos con fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, citarabina dexametasona); R-hiperCVAD (rituximab-hiperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Yodo-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP- CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

[0167] Otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen las quimioterapias estándar o experimentales) se describen a continuación. Además,

se revisa el tratamiento de ciertos linfomas en Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma” *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; and Wierda, W.G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” *Hematology* 2006, p. 285-294. Lymphoma incidence patterns in the United States is profiled in Morton, L.M., *et al.* “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001” *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

[0168] Por ejemplo, el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente el de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (*por ejemplo*, CHOP, CVP, FCM, MCP, y similares), de radioinmunoterapia, y combinaciones de las mismas, especialmente la integración de una terapia con anticuerpos con la quimioterapia. Algunos ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento del linfoma no Hodgkin / cánceres de células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74. Algunos ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales utilizados en el tratamiento del linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40 CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab. Algunos ejemplos de los regímenes estándar de quimioterapia para el tratamiento del linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucil, y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-FCM (rituximab más FCM), R-CVP (rituximab más CVP) y R- MCP (R-MCP). Algunos ejemplos de radioinmunoterapia para el tratamiento del linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen ibritumomab tiuxetan marcado con itrio 90 y tositumomab marcado con yodo 131.

[0169] En otro ejemplo, los tratamientos terapéuticos para el tratamiento del linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapias de combinación tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), hiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina hiperfraccionadas), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona). Además, estos regímenes pueden ser complementados con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan) para formar las terapias de combinación R-CHOP, hiperCVAD-R y R-FCM. Otros enfoques incluyen la combinación de cualquiera de las terapias antes mencionadas con el trasplante de células madre o con el tratamiento con ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). Otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen la inmunoterapia como por ejemplo el uso de anticuerpos monoclonales tales como Rituximab (Rituxan). Rituximab puede utilizarse para el tratamiento de cánceres indolentes de células B, incluyendo el linfoma de la zona marginal, WM, CLL y el linfoma linfocítico pequeño. Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la cual se combina un anticuerpo monoclonal con una partícula de radioisótopo, tal como el Yodo-131 tositumomab (Bexxar[®]) y el Itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]). En otro ejemplo, Bexxar[®] es utilizado en el tratamiento secuencial con CHOP. Otro ejemplo de inmunoterapia incluye el uso de las vacunas contra el cáncer, que se basan en la composición genética del tumor de un sujeto individual. Un ejemplo de una vacuna contra el linfoma es GTop-99 (MyVax[®]). Sin embargo, otros enfoques de tratamiento del linfoma de células del manto incluye el trasplante autólogo de células madre junto con la quimioterapia en dosis altas, o el tratamiento del linfoma de células del manto incluye la administración de los inhibidores del proteasoma, como Velcade[®] (bortezomib o PS-341) o agentes antiangiogénesis, tales como talidomida, especialmente en combinación con Rituxan. Otro enfoque de tratamiento es la administración de fármacos que llevan a la degradación de la proteína Bcl-2 y a un aumento de la sensibilidad de las células cancerígenas a la quimioterapia, tales como oblimersen (Genasense) en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Otro enfoque de tratamiento incluye la administración de inhibidores de la mTOR, que puede conducir a la

inhibición del crecimiento celular e incluso la muerte celular; un ejemplo, pero no exhaustivo, es Temsirolimus (CCI-779) y Temsirolimus en combinación con Rituxan[®], Velcade[®] u otros agentes quimioterapéuticos.

[0170] Se han divulgado otras terapias recientes para el tratamiento de MCL (*Nature Reviews*; Jares, p. 2007). Estos ejemplos incluyen Flavopiridol, EP0332991, R-roscovitina (Selicilib, CYC202), Sulfonas estirilo, Obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos Anti-TRAIL DR4 y DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS-345541, Curcumina, Vorinostat (SAHA), Talidomida, Lenalidomida (Revlimid[®], CC-5013) y Geldanamycin (17-AAG).

[0171] Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos utilizados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) incluyen la perifosina, bortezomib (Velcade[®]), rituximab, citrato de sildenafil (Viagra[®]), CC-5103, talidomida, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2- anti-CD22), simvastatina, enzastaurin, campath-1H, dexametasona, DT PACE, oblimersen, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, alemtuzumab, beta aletina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, prednisona, sulfato de vincristina, fludarabina, filgrastim, melfalán, interferón alfa recombinante, carmustina, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, melfalán, dolastatin 10, indio-111 de anticuerpo monoclonal MN-14, epratuzumab humanizado itrio Y 90, globulina antitumoral, busulfán, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil, linfocitos alogénicos terapéuticos, Itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatino, tiotepa, paclitaxel, aldesleukina, interferón alfa, docetaxel, ifosfamida, mesna, interleuquina-12 recombinante, interleuquina-11 recombinante, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, denileukin diftotox, tanespimicina, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina recombinante humana, células asesinas activadas por linfocina, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, clorhidrato de irinotecan, acetato de caspofungina, clofarabina, epoetina alfa, nelarabina, pentostatina, sargramostim, ditartrato de vinorelbina, vacuna peptídica contra WT-1 , vacuna peptídica contra WT1 126-134, fenretinida, ixabepilona,

oxaliplatino, anticuerpo monoclonal CD19, anticuerpo monoclonal CD20, ácidos grasos omega-3, clorhidrato de mitoxantrona, octreotida acetato, tositumomab y yodo I-131 tositumomab, motexafin gadolinio, trióxido de arsénico, tipifarnib, derivado tumoral autólogo humano HSPPC-96, veltuzumab, briostatina 1, y clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada y cualquier combinación de los mismos.

[0172] Algunos ejemplos de procedimientos terapéuticos utilizados para tratar la WM incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas, el trasplante de médula ósea autóloga, la terapia con anticuerpos, la terapia biológica, la terapia con inhibidor de enzimas, la irradiación corporal total, la infusión de células madre, la ablación de la médula ósea con apoyo de células madres, el trasplante de células madre de la sangre periférica tratadas *in vitro*, el trasplante de sangre del cordón umbilical, la técnica enzimática, el estudio farmacológico, la terapia de rayos de cobalto - 60 gamma de baja LET, la bleomicina, la cirugía convencional, la radioterapia y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas no mieloablativo.

[0173] Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos utilizados en terapias farmacológicas para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (*Blood* 2005 Abramson, J.) incluyen la ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes indicados para la macroglobulinemia de Waldenstrom, y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R-ICE.

[0174] Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos utilizados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) incluyen el Clorambucil (Leukeran), Ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), Fludarabina (Fludara), Pentostatina (Nipent), Cladribina (Leustatin), Doxorubicina (Adriamycin[®], Adriblastine), Vincristina (Oncovin), Prednisona, Prednisolona, Alemtuzumab (Campath, MabCampath), muchos de los agentes indicados para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenstrom, y la

quimioterapia y quimioinmunoterapia de combinación, incluido el régimen de combinación común: CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab); y FR (fludarabina, rituximab).

[0175] En otro aspecto, se proporciona un método para sensibilizar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que es (i) refractario al menos a un tratamiento de quimioterapia, o (ii) que sufrió una después del tratamiento con quimioterapia, o ambas (i) y (ii), en el cual el método comprende la administración de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, al sujeto. Un sujeto que está sensibilizado es un sujeto que responde a la administración de un tratamiento con sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye polimorfos de dicha sal bimesilato, tal como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, y las composiciones de los mismos descritos en este documento, o que no ha desarrollado resistencia a estos tratamientos.

[0176] En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento los métodos para tratar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) de un cáncer, con comorbilidad, en el cual el tratamiento es también efectivo en el tratamiento de la comorbilidad. La "comorbilidad" con el cáncer es una enfermedad que se produce al mismo tiempo que el cáncer.

[0177] En algunas variantes, se proporcionan en el presente documento los métodos para tratar a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL), con comorbilidad, en el cual el tratamiento es también efectivo en el tratamiento de la comorbilidad. Muchos sujetos con CLL tendrán una o más de otras enfermedades, por ejemplo, que afectan al sistema de presión arterial, al sistema cardiovascular, al sistema endocrino-metabólico, al sistema genitourinario, al sistema musculoesquelético,

al sistema respiratorio, al sistema neurológico, al sistema gastrointestinal superior e inferior, al sistema psiquiátrico, al sistema otorrinolaringológico, al sistema renal o al sistema hepático. Algunas afecciones específicas de la CLL incluyen, pero sin carácter limitativo, a uno o más de otros tipos de cáncer (p.ej. de mama, cabeza y cuello, de pulmón, melanoma, linfoma no-Hodgkin de células T, de próstata, de colon, de intestino delgado, ginecológico y de tracto urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades articulares, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de la tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis (Satram-Hoang et al., *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4:1321-1329; Thurmes et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49(1):49-56).

[0178] En algunas variantes, un método de tratamiento de la comorbilidad de la CLL en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano), en el cual el método comprende la administración de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica aceptable de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, al sujeto. En algunas variantes, la comorbilidad se selecciona del grupo que consiste de uno o más de otros tipos de cáncer (p.ej. de mama, de cabeza y cuello, de pulmón, melanoma, linfoma no-Hodgkin de células T, de próstata, de colon, de intestino delgado, ginecológico y de tracto urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades articulares, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de la tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

Monoterapia y terapias de combinación

[0179] Se proporcionan métodos de tratamiento en los que la composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación se administra a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano), de tal modo que la sal mesilato (incluyendo, *por ejemplo*, la sal bimesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es el único agente terapéutico administrado al sujeto. También se proporcionaron métodos de tratamiento en los que la composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación administrada a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) es administra a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) en combinación con uno o más agentes terapéuticos u otras terapias adicionales. Tanto la monoterapia como las terapias de combinación están destinadas y son descritas para ser utilizadas en los métodos detallados en este documento, tal como en un método de tratamiento de alguna de las enfermedades o afecciones detalladas en el presente y para ser utilizado con cualquier sujeto aquí detallado.

Monoterapia

[0180] En algunas variantes, un método de tratamiento del cáncer, de un trastorno alérgico y/o de una enfermedad autoinmune y/o de una enfermedad inflamatoria y/o de una reacción inflamatoria aguda comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, en el cual el sujeto no se está sometiendo a una terapia para la misma enfermedad o afección con otro agente o procedimiento.

[0181] En algunas variantes donde la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye los polimorfos de dichas sales bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, se administra como monoterapia al sujeto a quien se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene un cáncer, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario al menos a una terapia contra el cáncer, o (ii) que sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o tanto (i) como (ii). En algunas variantes,

el sujeto es refractario al menos a dos, al menos a tres, o al menos a cuatro terapias contra el cáncer (incluyendo, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales). Por ejemplo, en algunas variantes, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a la terapia utilizando un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (*por ejemplo*, la bendamustina), un análogo de la purina (*por ejemplo*, la fludarabina), una antraciclina, o cualquier combinación de los mismos; (ii) que sufrió una recaída después del tratamiento con un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (*por ejemplo*, la bendamustina), un análogo de la purina (*por ejemplo*, la fludarabina), una antraciclina, o cualquier combinación de los mismos, o tanto (i) como (ii).

[0182] Un sujeto humano que es refractario al menos a una terapia anti-cáncer y/o que sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, como se ha descrito anteriormente, puede haberse sometido a una o más terapias previas. En algunas variantes, esos sujetos se han sometido a una, dos, tres, o cuatro, o al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco, o entre uno y diez, entre uno y nueve, entre uno y ocho, entre uno y siete, entre uno y seis, entre uno y cinco, o entre uno y cuatro, terapias anti-cáncer antes del tratamiento mediante el uso de los métodos descritos en este documento (*por ejemplo*, previamente a la administración del compuesto de la Fórmula I, o de una sal farmacéutica aceptable del mismo, como monoterapia).

[0183] Deberá entenderse que cuando se trata a un sujeto (*p. ej.* un ser humano) con el compuesto de la Fórmula I, o con una sal farmacéutica aceptable del mismo, como monoterapia, el sujeto podrá someterse también a una o más de las otras terapias que no son terapias anti-cáncer.

[0184] En algunas variantes, un método de tratamiento de la comorbilidad de un cáncer, incluyendo pero sin carácter limitativo, a CLL, en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) que ha sido diagnosticado con cáncer, por ejemplo, CLL, donde el método comprende la administración de una terapia para tratar la comorbilidad en combinación con una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo

los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o Forma 7), o un hidrato de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, al sujeto. En algunas variantes, la comorbilidad se selecciona del grupo que consiste de uno o más de otros tipos de cáncer (p.ej. de mama, de cabeza y cuello, de pulmón, melanoma, linfoma no-Hodgkin de células T, de próstata, de colon, de intestino delgado, ginecológico y de tracto urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades articulares, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de la tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

Terapias de combinación

[0185] En algunas variantes, un método de tratamiento del cáncer, de un trastorno alérgico y/o de una enfermedad autoinmune y/o de una enfermedad inflamatoria y/o de una reacción inflamatoria aguda comprende la administración a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica aquí descrita, junto con una o más terapias adicionales (*por ejemplo*, uno o más agentes terapéuticos adicionales), que puede ser útil para el tratamiento de un cáncer, de un trastorno alérgico y/o de una enfermedad autoinmune y/o de una enfermedad inflamatoria y/o de una reacción inflamatoria aguda.

[0186] En algunas variantes, un método de tratamiento del cáncer, de un trastorno alérgico y/o de una enfermedad autoinmune y/o de una enfermedad inflamatoria y/o de una reacción inflamatoria aguda comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o Forma 7), o un hidrato del misma, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para el tratamiento de un cáncer,

de un trastorno alérgico y/o de una enfermedad autoinmune y/o de una enfermedad inflamatoria y/o de una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente anti-inflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser anterior, concomitante con, o posterior al tratamiento con una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma. En algunas variantes, la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, está combinada con otro agente activo en una misma forma farmacéutica.

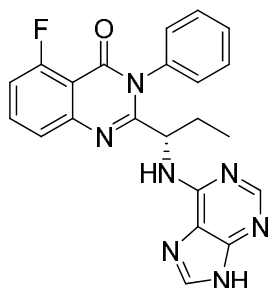
[0187] En el presente documento también se proporcionan los métodos de tratamiento en el cual la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, se administra a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) a quien se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene un cáncer, se le administra al sujeto en combinación con una o más terapias adicionales, incluyendo una o más terapias anti-cáncer descritas anteriormente. Así, en algunas variantes, el método para el tratamiento del cáncer en un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano) con necesidad del mismo comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéutica efectiva de sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, junto con una o más terapias complementarias, que pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer. Uno o más terapias adicionales puede involucrar la administración de uno o más agentes terapéuticos.

[0188] En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en los seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I (incluyendo los polimorfos de dicha sal bimesilato, tales como la Forma 3 y/o la Forma 7), o un hidrato de la misma, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En ciertos aspectos, se

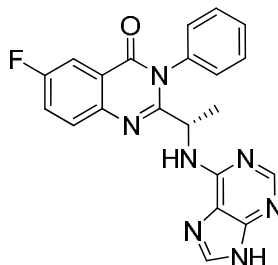
proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En ciertos aspectos, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En otros aspectos, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal mesilato hidrato de la Fórmula IA o IB al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de la Forma polimorfa 3 al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de la Forma polimorfa 7 al ser humano, y un agente terapéutico adicional al ser humano. En cualquiera de las variantes antes mencionadas, el tratamiento del cáncer puede incluir, por ejemplo, la leucemia, el linfoma y tumores de células sólidas.

[0189] El agente terapéutico adicional puede ser uno o más agentes. En algunas variantes, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un inhibidor fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K, *por sus siglas en inglés*), incluyendo, por ejemplo, Compuestos A, B, C y D, cuyas estructuras se indican a continuación.

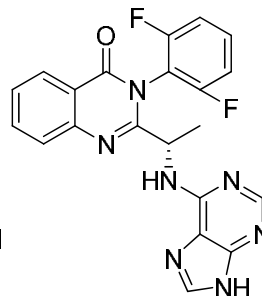
Compuesto A



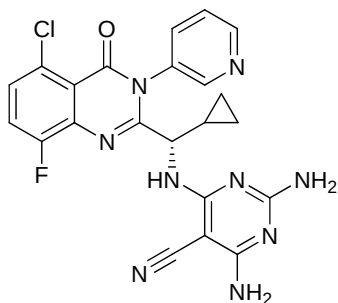
Compuesto B



Compuesto C



Compuesto D



[0190] En otras variantes, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser inhibidores de la lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2) o una sustancia que se une a LOXL2, incluyendo, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con un isotipo de inmunoglobulina IgG4 dirigido contra LOXL2 humana. En otras variantes aún, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un inhibidor de quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1, *por sus siglas en inglés*) o una sustancia que se une a ASK-1. En otras variantes aún, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un inhibidor de la quinasa janus, como JAK1 o JAK2, o una sustancia que se une a una quinasa Janus, como JAK1 o JAK2. En una variante, uno o más agentes terapéuticos adicionales es momelotinib. En otras variantes, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, *por sus siglas en inglés*). En otras variantes aún, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un inhibidor del linfoma de células B (BCL, *por sus siglas en inglés*). En

algunas variaciones, el inhibidor BCL es un inhibidor BCL-2. En una variación, el inhibidor BCL es ABT-199.

[0191] En otras variantes aún, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, citarabina, dexametasona hiperfraccionadas); R-hiperCVAD (rituximab-hiperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade[®]; Yodo-131 tositumomab (Bexxar[®]) y CHOP, CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin[®], ciclofosfamida, etopósido).

[0192] En otras variantes, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un alcaloide de la vinca. En una variación, el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo conformado por vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, desoxivincaminol, vincaminol, vinburnina, vincamajina y vineridina, y sales farmacéuticas aceptables de los mismos. En ciertas variaciones, al menos un alcaloide de la vinca se selecciona del grupo conformado por vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, desoxivincaminol, vincaminol, vinburnina, vincamajina y vineridina, y sales farmacéuticas aceptables de los mismos. En algunas variaciones, el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo conformado por vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y sales farmacéuticas aceptables de los mismos. En otras variaciones, el alcaloide de la vinca se selecciona del grupo conformado por vincristina y vinblastina, y sales farmacéuticas aceptables de los mismos. En una variación, el alcaloide de la vinca es la vincristina y sales farmacéuticas aceptables del mismo. En otra variante, el alcaloide de la vinca es la vinblastina y sales farmacéuticas aceptables

del mismo. Así, en un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración al ser humano de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de ésta; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéutica aceptable de éste. En ciertos aspectos, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración al ser humano de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I; y un alcaloide de la vinca o una sal farmacéutica aceptable del mismo. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; y un alcaloide de la vinca o una sal farmacéutica aceptable del mismo. En ciertos aspectos, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de ésta; y un alcaloide de la vinca o una sal farmacéutica aceptable del mismo. En otros aspectos, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en seres humanos con necesidad del mismo, que comprende la administración de una sal mesilato hidrato de la Fórmula IA o IB; y un alcaloide de la vinca, o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

[0193] En otras variantes, una o más terapias adicionales puede ser cualquier monoterapia o terapia de combinación adecuada para el tratamiento de la leucemia, incluyendo, por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica (CLL), la leucemia linfocítica aguda (ALL), y/o la leucemia mieloide aguda (AML)

[0194] En otras variantes, uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un agente anti-inflamatorio. El tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser anterior a, concomitante con o posterior al tratamiento con la composición farmacéutica aquí descrita. En algunas variantes, la composición farmacéutica aquí descrita se combina con otro agente terapéutico en una misma forma farmacéutica. Las terapias antitumorales adecuadas que pueden utilizarse en combinación con al menos una entidad química aquí descrita

incluyen, pero sin carácter limitativo, a los agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación compuesta por al menos uno de los agentes quimioterapéuticos antes mencionados. También se pueden utilizar agentes antitumorales radioterapéuticos solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

[0195] La composición farmacéutica aquí descrita puede ser útil como agentes quimiosensibilizadores y, por lo tanto, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, medicamentos que inducen la apoptosis.

[0196] También se proporciona en este documento un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas a la quimioterapia, que comprende la administración a un sujeto (*por ejemplo*, un ser humano), que recibe quimioterapia, un agente quimioterapéutico junto con la composición farmacéutica aquí descrita en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerígenas a los agentes quimioterapéuticos. Algunos ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden utilizarse en combinación con las entidades químicas aquí descritas incluyen los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), los agentes alquilantes (por ej. ciclofosfamida, melfalán y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y los agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como los anticuerpos anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citoquinas).

[0197] En algunas variantes, la composición farmacéutica aquí descrita se utiliza en combinación con Rituxan® (Rituximab) u otros agentes que trabajan reduciendo selectivamente las células B CD20+.

[0198] En el presente documento se incluyen los métodos de tratamiento en los que la composición farmacéutica aquí descrita se administra en combinación con un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios incluyen, pero sin

carácter limitativo, a los NSAIDs, a los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de la COX-2, a los compuestos de oro, a los corticosteroides, al metotrexato, al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, *por sus siglas en inglés*), a los antagonistas de receptores, a los inmunosupresores y al metotrexato. Algunos ejemplos de NSAIDs incluyen, pero sin carácter limitativo, al ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, a las combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, sodio nabumetona, sulfasalazina, tolmetina sódica y la hidroxiclороquina. Algunos ejemplos de NSAIDs también incluyen a los inhibidores específicos de la COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con un IC50 que es al menos 50 veces inferior a la IC50 para COX-1) como el celecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib y/o el rofecoxib.

[0199] En una nueva variante, el agente anti-inflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero sin carácter limitativo, al ácido acetilsalicílico o aspirina, al salicilato de sodio y al salicilato de colina y magnesio. El agente anti-inflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide se puede elegir de entre la cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio prednisolona y prednisona. En algunas variantes, el agente terapéutico anti-inflamatorio es un compuesto de oro como el tiomolato sódico de oro o auranofina. En algunas variantes, el agente anti-inflamatorio es un inhibidor metabólico como el inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como el metotrexato o un inhibidor de la deshidrogenasa dihidrooorotate, como la leflunomida.

[0200] En algunas variantes, se utilizan combinaciones en las que al menos un compuesto anti-inflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

[0201] En algunas variantes, se utilizan combinaciones en las que al menos un agente terapéutico es un compuesto inmunosupresor como el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetil.

[0202] Deberá entenderse que se puede utilizar cualquiera de las combinaciones de agentes terapéuticos adicionales descritas anteriormente, como si se mencionara a cada combinación en forma individual. Por ejemplo, en ciertas variantes, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de PI3K y un inhibidor de LOXL2.

Kits

[0203] Los kits que comprenden una composición farmacéutica que incluye una sal mesilato (incluyendo, por ejemplo, la sal bimesilato) del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico (*por ejemplo*, al menos un polímero farmacéutico aceptable) también están incluidos.

[0204] En un aspecto, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En ciertos aspectos, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En un aspecto, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En ciertos aspectos, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: la sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En otros aspectos, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: una sal mesilato hidrato de la Fórmula IA o IB; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En un

aspecto, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: la Forma polimorfa 3; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico. En otro aspecto, se proporciona un kit compuesto por una composición farmacéutica, que comprende: la Forma polimorfa 7; y un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

[0205] En una variación, la sal mesilato es la sal bimesilato de la Fórmula IA. En una variación particular, la sal mesilato es la Forma 3 de la sal bimesilato de la Fórmula IA, la Forma 7 de la sal bimesilato de la Fórmula IA, o una mezcla de las mismas. Tal como se describe aquí, la Forma 3 y la Forma 7 son formas polimórficas de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I. Por ejemplo, la Forma 3 es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I.

[0206] En un aspecto, el kit incluye instrucciones para su uso en el tratamiento del cáncer o de afecciones inflamatorias. En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, incluida, por ejemplo, la leucemia o el linfoma. En ciertas variantes, el cáncer es la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), el síndrome mielodisplásico (MDS), la enfermedad mieloproliferativa (MPD), la leucemia mieloide crónica (CML), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), el linfoma iNHL refractario, el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma de células del manto (MCL), el linfoma folicular (FL), la macroglobulinemia de Waldestrom (WM), el linfoma de células T, el linfoma de células B, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma linfoplasmácítico (LPL), y linfoma de la zona marginal (MZL). En ciertas variantes, el cáncer es la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), el síndrome mielodisplásico (MDS), la enfermedad mieloproliferativa (MPD), la leucemia mieloide crónica (CML), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), el linfoma

iNHL refractario, el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma de células del manto (MCL), el linfoma folicular (FL), la macroglobulinemia de Waldestrom (WM), el linfoma de células T, el linfoma de células B, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En una variante, el cáncer es la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) o la leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL). En algunas variantes, el cáncer es MCL, DLBCL, iNHL, FL, MZL, LPL, SLL, o WM. En otras variantes, el cáncer es CLL, MCL DLBCL, iNHL (incluyendo, por ejemplo, los no-FL iNHL) o FL.

[0207] El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades indolentes de células B que incluyen, por ejemplo, el linfoma folicular, el linfoma linfoplasmacítico, la macroglobulinemia de Waldenstrom y el linfoma de la zona marginal, así como los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y el linfoma de células del manto (MCL). En una variante, el cáncer es el linfoma no-Hodgkin indolente (iNHL). En otra variante, el cáncer es iNHL no FL (non-FL iNHL).

[0208] En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Algunas variantes de una enfermedad autoinmune incluyen el asma, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y el lupus.

[0209] Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede ser utilizada en los kits, como si cada composición fuera específicamente e individualmente mencionada para ser utilizada en los kits. Por ejemplo, en una variante un kit puede comprender: a) alrededor del 34% en peso de una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, la sal monomesilato o bimesilato) de un compuesto de la Fórmula I; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variante, un kit puede comprender: a) alrededor del 34% en peso de sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma;

b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variante aún, un kit puede comprender a) alrededor del 34% en peso de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variación aún, un kit puede comprender: a) alrededor del 34% en peso de la Forma polimorfa 3, de la Forma polimorfa 7, o una combinación de ambas; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer.

Artículos de fabricación

[0210] Se proporcionan artículos de fabricación que consisten en un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una sal mesilato (que incluye, por ejemplo, la sal bimesilato) de un compuesto de la Fórmula I y al menos un polímero farmacéutico aceptable. El artículo de fabricación puede ser una botella, frasco, ampolla, aplicador desechable de un solo uso, o similar, que contenga la composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación. El recipiente puede ser fabricado a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico, y en un aspecto también contiene un prospecto en, o en relación con, el recipiente, que indica las instrucciones de uso en el tratamiento del cáncer o de afecciones inflamatorias.

[0211] En un aspecto, se proporciona un artículo de fabricación que contiene una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En ciertos aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que contiene una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I. En un aspecto, se proporciona un artículo de fabricación que contiene una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I. En ciertos aspectos, se

proporciona un artículo de fabricación que contiene una sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma. En otros aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que contiene una sal mesilato hidrato de Fórmula IA o IB para el ser humano. En un aspecto, se proporciona un artículo de fabricación que contiene una Forma polimorfa 3. En un aspecto, se proporciona un artículo de fabricación que contiene una Forma polimorfa 7. En cualquiera de las variantes antes mencionadas, el artículo de fabricación puede contener además un prospecto que contenga las instrucciones de uso de la sal mesilato.

[0212] También se proporcionan dosis unitarias de la composición farmacéutica que contiene una sal mesilato (incluyendo, por ejemplo, la sal monomesilato o bimesilato) de un compuesto de la Fórmula I y al menos un polímero farmacéutico aceptable.

[0213] En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que contiene una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En ciertos aspectos, se proporciona una dosis unitaria que contiene una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que contiene una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I. En ciertos aspectos, se proporciona una dosis unitaria que contiene una sal mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma. En otros aspectos, se proporciona una dosis unitaria que contiene una sal mesilato hidrato de la Fórmula IA o IB. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que contiene la Forma polimorfa 3. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que contiene la Forma polimorfa 7. En ninguna de las variantes antes mencionadas, la dosis unitaria es un comprimido.

[0214] En algunas variantes, la dosis unitaria contiene desde alrededor de 10 mg a alrededor de 1800 mg o alrededor de 10 mg a alrededor de 1500 mg, o alrededor de 10 mg a alrededor de 1.300 mg o alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg, o alrededor de 10 mg a alrededor de 800 mg, o alrededor de 10 mg a alrededor de 600 mg, o alrededor de 10 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de

10 mg a alrededor de 200 mg, o alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg o alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, o alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg o alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg o alrededor de 200 mg a alrededor de 350 mg, o alrededor de 250 mg a alrededor de 300 mg, o alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, o alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg o alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, o alrededor de 600 mg o alrededor de 800 mg o alrededor de 800 mg o alrededor de 1.200 mg, o alrededor de 1200 a alrededor de 1600 mg de una sal mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas variantes de una sal monomesilato o bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una variante de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; o en otra variante, la Forma polimorfa 3, la Forma polimorfa 7, o una combinación de los mismos. En ciertas variantes, la dosis unitaria contiene alrededor de 25 mg, alrededor 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 1000 mg, alrededor de 1.100 mg, alrededor de 1.200 mg, o alrededor de 1300 mg de una sal mesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en ciertas variantes de una sal monomesilato o bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una variante de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; o en otra variante, una Forma polimorfa 3, una Forma polimorfa 7, o una combinación de los mismos.

[0215] En algunas de las variantes antes mencionadas, la dosis unitaria contiene además al menos un portador farmacéutico aceptable.

[0216] Las dosis para la administración oral descrita anteriormente pueden ser administradas una vez al día (QD, *por sus siglas en inglés*) o dos veces al día (BID, *por sus siglas en inglés*). En algunas variantes, una sal mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas variantes, una

sal monomesilato o bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una variante, una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; o en otra variante, una Forma polimorfa 3, una Forma polimorfa 7, o una combinación de las mismas, o una composición farmacéutica de cualquiera de las mencionadas anteriormente, se administra por vía oral en una dosis unitaria de alrededor de 1 mg QD, alrededor de 2 mg QD, alrededor de 5 mg QD, alrededor de 10 mg QD, alrededor de 15 mg QD, alrededor de 20 mg QD, alrededor de 25 mg QD, alrededor de 30 mg QD, alrededor de 35 mg QD, alrededor de 40 mg QD, alrededor de 45 mg QD, alrededor de 50 mg QD, alrededor de 75 mg QD, alrededor de 100 mg QD, alrededor de 125 mg QD, alrededor de 150 mg QD, alrededor de 175 mg QD, alrededor de 200 mg QD, alrededor de 225 mg QD, alrededor de 250 mg QD, alrededor de 300 mg QD, alrededor de 350 mg QD, alrededor de 400 mg QD, alrededor de 450 mg QD, alrededor de 500 mg QD, alrededor de 550 mg QD, alrededor de 600 mg QD, unos 650 mg QD, alrededor de 700 mg QD, alrededor de 750 mg QD, alrededor de 800 mg QD, alrededor de 850 mg QD, alrededor de 900 mg QD, alrededor de 950 mg QD, o alrededor de 1000 mg QD. En algunas variantes, una sal mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas variantes, una sal monomesilato o bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una variante, una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; o en otra variante, una Forma polimorfa 3, una Forma polimorfa 7, o una combinación de las mismas, o una composición farmacéutica de cualquiera de las variantes antes mencionadas, se administra por vía oral en una dosis unitaria de alrededor de 1 mg BID, alrededor de 2 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 10 mg BID, alrededor de 15 mg BID, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg BID, alrededor de 30 mg BID, alrededor de 35 mg BID, alrededor de 40 mg BID, alrededor de 45 mg BID, alrededor de 50 mg BID, alrededor de 75 mg BID, alrededor de 100 mg BID, alrededor de 125 mg BID, alrededor de 150 mg BID, alrededor de 175 mg BID, alrededor de 200 mg BID, alrededor de 225 mg BID, alrededor de 250 mg BID, alrededor de 300 mg BID, alrededor de 350 mg BID, alrededor de 400 mg BID, alrededor de 450 mg BID, alrededor de 500 mg BID, alrededor de 550 mg

BID, alrededor de 600 mg BID, alrededor de 650 mg BID, alrededor de 700 mg BID, alrededor de 750 mg BID, alrededor de 800 mg BID, alrededor de 850 mg BID, alrededor de 900 mg BID, alrededor de 950 mg BID, o alrededor de 1000 mg BID.

[0217] Por ejemplo, en ciertas variaciones, se proporciona un comprimido que contiene una sal mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas variantes, una sal monomesilato o bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una variante, una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; o en otra variante, la Forma polimorfa 3, la Forma polimorfa 7, o una combinación de las mismas, en la cual el comprimido se administra por vía oral a un ser humano con necesidad del mismo en una dosis unitaria de alrededor de 1 mg BID, alrededor de 2 mg BID, alrededor de 5 mg BID, alrededor de 10 mg BID, alrededor de 15 mg BID, alrededor de 20 mg BID, alrededor de 25 mg BID, alrededor de 30 mg BID, alrededor de 35 mg BID, alrededor de 40 mg BID, alrededor de 45 mg BID, alrededor de 50 mg BID, alrededor de 75 mg BID, alrededor de 100 mg BID, alrededor de 125 mg BID, alrededor de 150 mg BID, alrededor de 175 mg BID, alrededor de 200 mg BID, alrededor de 225 mg BID, alrededor de 250 mg BID, alrededor de 300 mg BID, alrededor de 350 mg BID, alrededor de 400 mg BID, alrededor de 450 mg BID, alrededor de 500 mg BID, alrededor de 550 mg BID, alrededor de 600 mg BID, alrededor de 650 mg BID, alrededor de 700 mg BID, alrededor de 750 mg BID, alrededor de 800 mg BID, alrededor de 850 mg BID, alrededor de 900 mg BID, alrededor de 950 mg BID, o alrededor de 1000 mg BID. En una variación de las mencionadas anteriormente, el ser humano tiene una afección seleccionada del grupo conformado por el linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldestrom (LPL/WM), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), el linfoma de la zona marginal (MZL), el linfoma folicular (FL), el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma de células del manto (MCL) y la leucemia linfocítica crónica (CLL), o cualquier combinación de los mismos. En otra variación de cualquiera de las mencionadas anteriormente, el ser humano es (i)

refractario, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una terapia para el tratamiento de un linfoma no Hodgkin indolente no FL. En ciertas variantes, el linfoma no Hodgkin indolente no FL es el linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldestrom (LPL/WM), el linfoma linfocítico pequeño (SLL), o el linfoma de la zona marginal (MZL). En otra variación, el ser humano es (i) refractario, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una la terapia para el tratamiento del linfoma folicular (FL). En otra variación, el ser humano es (i) refractario, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con al menos un terapia para el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En otra variación, el ser humano es (i) refractario, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una terapia para el tratamiento del linfoma de células del manto (MCL). En otra variación aún, el ser humano es (i) refractario, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con al menos una terapia para el tratamiento para la leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra variación aún, el ser humano es (i) refractario, y/o (ii) sufrió una recaída después del tratamiento con un inhibidor fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK,) o un inhibidor del receptor de células B (BCR) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL).

[0218] Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede ser utilizada en los artículos de fabricación, al igual que si cada composición estuviera específicamente e individualmente indicada para uso en un artículo de fabricación. Por ejemplo, en una variante, un artículo de fabricación puede contener: a) alrededor del 34% en peso de una sal mesilato (incluyendo, por ejemplo, la sal monomesilato o bimesilato) de un compuesto de la Fórmula I; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variante, un artículo de fabricación puede contener: a) alrededor del 34% en peso de sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; b) alrededor del 15% en

peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variante aún, un artículo de fabricación puede contener a) alrededor del 34% en peso de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer. En otra variante aún, un artículo de fabricación puede contener: a) alrededor del 34% en peso de la Forma polimorfa 3, de la Forma polimorfa 7, o una combinación de ambas; b) alrededor del 15% en peso de HPMC; c) alrededor del 22% en peso de manitol; d) alrededor del 10% en peso de crospovidona; y e) alrededor del 1% en peso a alrededor del 3% en peso de poloxamer.

EJEMPLOS

[0219] Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar las variantes preferidas de esta divulgación. Aquellos expertos en la materia apreciarán que las técnicas divulgadas en este documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación. Aquellos expertos en la materia apreciarán que, a la luz de la presente divulgación, se puedan realizar cambios en los ejemplos y aún obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y del alcance de la divulgación.

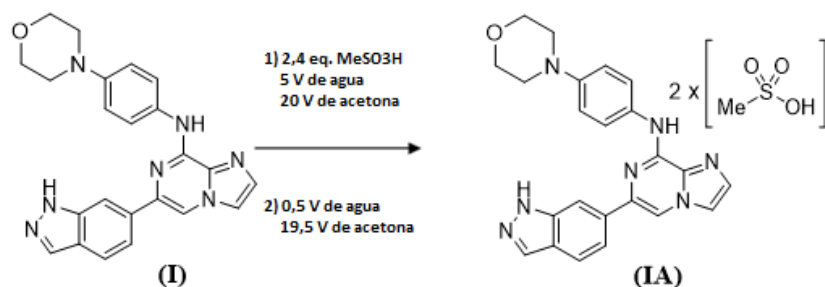
[0220] Los polimorfos aquí descritos pueden ser caracterizadas por diversos métodos conocidos en la técnica, tales como un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD), la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA), la adsorción dinámica de vapor (DVS), la difracción de rayos X en monocristal, la resonancia magnética nuclear (NMR, por ej., ^1H NMR), incluyendo, por ejemplo, los métodos descritos en los ejemplos en 4A, 4B, 4C, 5A, 5B, 6A, 6B y 11. Con respecto a la Forma polimorfa 3, se proporcionan ejemplos de patrones XRPD en las FIGS. **1A** y **1B**; se proporcionan ejemplos de los perfiles DSC y TGA en las FIGS. **3A**, **3B** y **3C**; se proporcionan ejemplos de

los gráficos DVS en las FIGS. 5A y 5C; se proporciona un ejemplo de una espectrometría ^1H NMR en la FIG. 13. Con respecto a la Forma polimorfa 7, se proporcionan patrones representativos de XRPD en las FIGS. 2A y 2B; se proporcionan ejemplos de los datos DSC y TGA en las FIGS. 4A, 4B y 4C; se proporcionan ejemplos de los gráficos DVS en las FIGS. 5B y 5D; y se proporciona un ejemplo de una espectrometría ^1H NMR en la FIG. 14.

[0221] En algunos ejemplos, el término "X" se refiere a equivalentes en peso, y "V" se refiere a equivalentes en volumen. "RH" se refiere a la humedad relativa.

Ejemplo 1: Síntesis de la forma polimorfa 3

[0222] Generalmente los métodos para realizar diversas formas del compuesto de la Fórmula I pueden encontrarse en las Patentes de EE.UU. Nros. 8.450.321 y 8.455.493. El siguiente es un método para producir la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I (y también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente esquema de reacción).



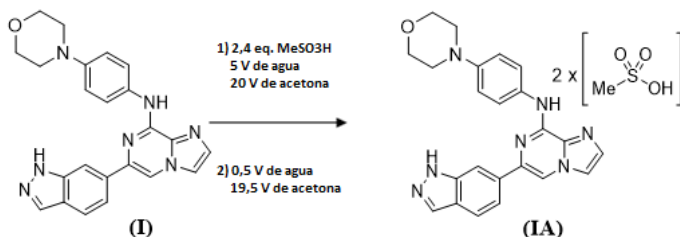
[0223] Se agregó un compuesto de la Fórmula I (1,0 X) al Reactor A. Se agregó ácido metanosulfónico (0,56 X 2,40 eq), agua (4 X, 4 V) y acetona (3,2 X, 4 V) al Reactor B. El contenido del Reactor B se agregó al Reactor A manteniendo la temperatura del Reactor A por debajo de 35°C. Después de que los sólidos se disolvieron, se transfirió el contenido del Reactor A al Reactor B. El Reactor A se enjuagó con agua (1 X, 1 V) y acetona (0,8 X, 1 V), y se transfirió al

Reactor B. La temperatura del Reactor B se ajustó en 19-25°C. Bajo alta agitación, se agregó acetona (11,9 X 15 V) al Reactor B. La temperatura del Reactor B se ajustó en 0-6°C y el contenido del Reactor B se mezcló durante 5 horas, luego se filtró, y se enjuagó con acetona (4,0 X, 5 V) para producir la Forma polimorfa 7. La Forma 7 se secó en vacío a 60°C hasta alcanzarse un peso constante. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 7 se muestran en las FIGS. **2A** y **4A**, respectivamente.

[0224] Se agregó la Forma polimorfa 7 aislada a las semillas de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA (0,01 X, 1 mol%) en el Reactor B. Se agregó acetona (15,4 X 19,5 V) y agua (0,5 x 0,5 V) al Reactor B y se mezcló a 19-25°C hasta que la Forma polimorfa 7 se convirtió en la Forma polimorfa 3. Se controló la conversión mediante XRPD o DSC. El contenido del Reactor B se filtró y se enjuagó con acetona (2,4 X, 3 V) y se secó en vacío a 60°C hasta que se alcanzó un peso constante. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA se muestran en las Figs. **1A** y **3A**, respectivamente. Otros patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA se muestran en las FIGS. **1B** y **3C**, respectivamente.

Ejemplo 2: Síntesis alternativa de la forma polimorfa 3

[0225] El siguiente es un método para producir la Forma polimorfa 3, la sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I (que también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente esquema de reacción).

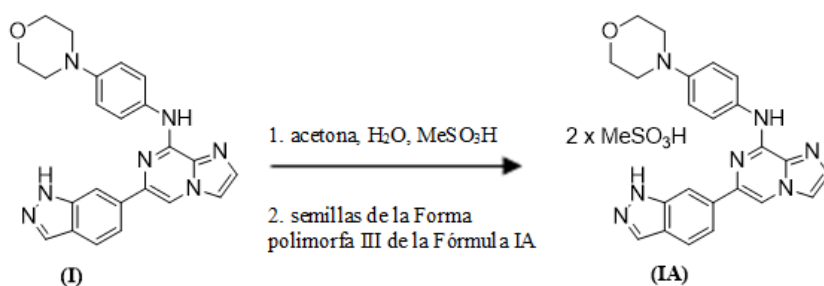


[0226] Se obtuvo la Forma polimorfa 7 como se describe en el ejemplo 1.

[0227] Se agregó la Forma polimorfa 7 aislada a las semillas de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA (0,01 X, 1 mol%) en el Reactor B. Se agregó acetona (15,0 X 19,0 V) y agua (1,0 x 1,0 V) al Reactor B. El contenido del Reactor B se calentó a reflujo (alrededor de 55° C) hasta que la Forma polimorfa 7 se convirtió en la Forma 3. Se controló la conversión mediante XRPD o DSC. El contenido del Reactor B fue una papilla y se enfrió a 19-25°C, luego se filtró, se enjuagó con acetona (2,4 X, 3 V) y se secó en vacío a 60 °C hasta que se alcanzó un peso constante para producir la Forma polimorfa 3. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA se muestran en las Figs. 1A y 3A, respectivamente. Otros patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA se muestran en las FIGS. 1B y 3C, respectivamente.

Ejemplo 3: Síntesis de la Forma polimorfa 3 en un solo tubo (*one-pot*)

[0228] El siguiente es un método para producir la Forma polimorfa 3, una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I (que también puede describirse como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente esquema de reacción) de un compuesto de la Fórmula I (como la base libre). El método descrito utiliza un solo reactor en la conversión de un compuesto de la Fórmula I en la Forma polimorfa 3, y no



requiere el aislamiento de ningún compuesto intermedio.

[0229] Se añadió un compuesto de la Fórmula I (1,0x) a la acetona (14,2X, 18V) en el Reactor A y se mezcló. Se agregó agua (0,8X, 0,8V) al Reactor A, seguida de ácido metanosulfónico (0,48 X 2,05 eq). Se bombeó acetona (0,9 x 1,2 V) para enjuagar las líneas hacia el Reactor A con acetona. El contenido del Reactor A se calentó a reflujo (alrededor de 55°C) durante aproximadamente 2 horas. Se agregaron las semillas de la Forma polimorfa 3 (0,015 X, 1 mol%) al Reactor A y se mezcló el contenido a reflujo para convertir un compuesto de la Fórmula IA en una Forma polimorfa 3. Se controló la conversión mediante XRPD. El contenido del Reactor se enfrió a 19-25 °C, se filtró y se enjuagó con acetona (4,0 X, 5 V), y se secó en vacío a 60°C. Los patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA se muestran en las FIGS. **1A** y **3A**, respectivamente. Otros patrones representativos de XRPD y DSC de la Forma polimorfa 3 de un compuesto de la Fórmula IA se muestran en las FIGS. **1B** y **3C**, respectivamente.

Ejemplo 4A: Mediciones XRPD de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0230] Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones XRPD de la Forma polimorfa 3 y Forma polimorfa 7.

Forma polimorfa 3

[0231] Se recolectaron patrones XRPD con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD utilizando un haz incidente de radiación de cobre producida mediante una fuente Optix de foco fino largo. Se utilizó un espejo elíptico multicapa para enfocar los rayos X Cu Ka a través del espécimen y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640d) para verificar si la posición observada del pico Si 111 es consistente con la posición certificada por el NIST. Se intercaló un espécimen de la muestra entre películas de 3 µm de grosor y se lo analizó en geometría de transmisión. Se

utilizó un haz de parada, una extensión antidifusora corta y una cuchilla antidifusora para minimizar el fondo generado por el aire. Se utilizaron rendijas de Soller para el incidente y haces difractados para minimizar la ampliación de la divergencia axial. Se recolectaron los patrones de difracción utilizando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) situado a 240 mm del espécimen y el programa Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de los datos para cada patrón se muestran por encima de la imagen en la sección Datos de este informe, que incluye la rendija de divergencia (DS, *por sus siglas en inglés*) delante del espejo. Se seleccionaron los picos prominentes a partir de los picos observados identificando preferentemente los picos de ángulo bajo, no superpuestos con gran intensidad.

[0232] Se muestra un ejemplo de patrón XRPD de la Forma polimorfa 3 en la FIG. 1A. Con referencia a la FIG. 1A, las 2 θ -reflexiones XRPD ($\pm 0,2$ grados) características para la Forma 3 son 13,75, 16,90, 22,88 y 26,06.

Forma polimorfa 7

[0233] Se recolectaron patrones XRPD utilizando un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert MPD Pro Powder configurado con una etapa de reflectancia con *spinning*, rango de adquisición de datos: 2-40 grados 2 θ , ánodos de cobre (Cu); radiación Ka1/Ka2; corriente del tubo de 40 mA; tensión del tubo de 45 kV; divergencia automática y rendijas antidispersión. Las muestras se prepararon para el análisis mediante la distribución del material sólido como una capa fina sobre un soporte de silicio. Cada soporte fue colocado en una etapa de reflectancia/transmitancia y se rotó durante la adquisición de datos.

[0234] Se muestra un ejemplo de patrón XRPD de la Forma polimorfa 7 en la FIG. 2A. Con referencia a la FIG. 2A, las 2 θ -reflexiones XRPD ($\pm 0,2$ grados) características para la Forma 7 son 4,94, 9,82, y 26,68.

Ejemplo 4B: Mediciones XRPD de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0235] Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones XRPD de la Forma polimorfa 3 y Forma polimorfa 7.

[0236] Se recolectaron los patrones de difracción de Rayos X de polvo (XRPD) en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS que utiliza radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), etapa automatizada XYZ, microscopio de vídeo láser para posicionamiento automático de las muestras y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consta de único espejo multicapa Göbel junto con un colimador estenopeico de 0,3 mm. Se realizó una comprobación del rendimiento semanal utilizando un patrón de corindón NIST 1976 certificado (placa plana).

[0237] La divergencia del haz, es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X sobre la muestra, fue de aproximadamente 4 mm. Se utilizó un modo de barrido continuo de θ - θ con una distancia muestra - detector de 20 cm, que da un rango 2θ efectivo de 3,2 ° - 29,7 °. Normalmente la muestra estaría expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. El programa utilizado para la recolección de datos fue GADDS para XP/2000 4.1.43 y los datos fueron analizados y presentados mediante *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0.

[0238] Condiciones ambientales: Las muestras procesadas bajo condiciones ambientales fueron preparadas como especímenes de placa plana utilizando polvo como se lo recibió sin moler. Aproximadamente se presionó ligeramente 1 - 2 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

[0239] Condiciones no ambientales: Las muestras procesadas bajo condiciones no ambientales se colocaron sobre una oblea de silicio con un compuesto conductor del calor. A continuación, se calentó la mezcla a una temperatura adecuada a 20 °C/min y posteriormente se mantuvo de manera isotérmica durante 1 minuto antes de iniciar la recopilación de datos.

Ejemplo 4C: Mediciones XRPD de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0240] Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones XRPD de la Forma polimorfa 3 y Forma polimorfa 7.

[0241] Se recolectaron los patrones de difracción de Rayos X de polvo (XRPD) en un difractómetro Bruker D8 utilizando radiación de Cu K α (40 kV, 40 mA), un goniómetro $\theta - 2\theta$ y una divergencia de V4 y rendijas de recepción, un monocromador de GE y un detector Lynxeye. Se comprobó el rendimiento del instrumento utilizando un patrón de Corindón certificado (NIST, 1976). El programa utilizado para la recopilación de datos fue *Diffraction Plus XRD Commander v2.6.1* y los datos fueron analizados y presentados mediante *Diffraction Plus EVA v15.0.0.0*.

[0242] Las muestras se procesaron bajo condiciones ambientales como especímenes de placa plana utilizando el polvo como fue recibido. La muestra se colocó suavemente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida sin fondo (510). La muestra se rotó en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recopilación de datos son:

Rango angular: de 2 a 42 $^{\circ}2\theta$

Tamaño de paso: 0,05 $^{\circ}2\theta$

Hora de recopilación: 0,5 s/paso

[0243] Muestras procesadas bajo condiciones no ambientales: Se colocó aproximadamente 40 mg de la muestra en un portamuestras recubierto con níquel (Ni) en condiciones ambientales. La muestra se cargó a 25 $^{\circ}\text{C}$. A continuación, la muestra se calentó a una temperatura adecuada. Los detalles de la recopilación de datos son:

Rango angular: de 3 a 30 $^{\circ}2\theta$

Tamaño de paso: 0,05 $^{\circ}2\theta$

Hora de recopilación: 0,5 s/paso

Ejemplo 5A: Mediciones DSC de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0244] Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de la Calorimetría Diferencial de Barrido Modulada (mDSC, *por sus siglas en inglés*) y del Análisis Termogravimétrico (TGA) de la Forma polimorfa 3 y Forma polimorfa 7.

[0245] Se realizó la DSC con aproximadamente 2 a 5 mg de sólidos en una bandeja de aluminio con una perforación, calentados a 2 °C/min, con una modulación de $\pm 0,8$ °C cada 60 segundos bajo una purga de nitrógeno seco utilizando un equipo TA Instruments (New Castle, DE, EUA) Model 1000. Se realizó el TGA con aproximadamente 2 a 5 mg de sólidos, calentados a una velocidad de 2 o 10 °C/min utilizando un equipo TA Instruments (New Castle, DE, EUA) Model 500.

Forma polimorfa 3

[0246] El termograma DSC y la superposición de los termogramas DSC y TGA de la Forma polimorfa 3 se muestran en las FIGS. 3A y 3B, respectivamente. Se observó que el patrón DSC característico de la Forma 3 tenía tres endotermas que comenzaron a 109°C, 206°C y 255°C. El evento principal del termograma DSC que se observó fue el derretimiento a 260°C con descomposición concurrente. Se observó una endoterma menor a ~170°C y una exoterma menor a ~210°C cuyo origen se desconoce. El termograma TGA de la Forma 3 en este ejemplo muestra un cambio gradual de ~3% entre la temperatura de 75°C y 100°C que podría deberse a la pérdida del disolvente residual. Se observó otro cambio de paso de aproximadamente 200°C, que coincide con la exoterma pequeña en el termograma DSC. Se observó que la descomposición importante comenzó cerca de los 230°C.

Forma polimorfa 7

[0247] El termograma DSC y la superposición de los termogramas DSC y TGA de la Forma 7 se muestran en las FIGS. **4A** y **4B**, respectivamente. Se observaron dos endotermas pequeñas a $\sim 110^{\circ}\text{C}$ y 170°C antes de la aparición de la descomposición a $\sim 280^{\circ}\text{C}$. El flujo de calor reversible mostró un tg típico a 170°C que puede indicar que la endoterma mostrada en el flujo total de calor a la misma temperatura no es un evento de fusión. Estas propiedades térmicas pueden ser compatibles con un estado de cristal líquido. El termograma TGA de la Forma 7 muestra cambios de dos pasos de $\sim 1\%$ cada uno por debajo de 80°C que podrían deberse a la pérdida del disolvente residual. La aparición de la descomposición se observó a $\sim 220^{\circ}\text{C}$ que es similar a la del termograma DSC.

Ejemplo 5B: Mediciones DSC de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0248] Este ejemplo describe las condiciones experimentales y los datos para las mediciones de la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y del Análisis Termogravimétrico (TGA) de la Forma polimorfa 3 y Forma polimorfa 7.

[0249] Se recopilaron los datos DSC en un Mettler DSC 823E equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento fue calibrado para medir la energía y la temperatura mediante el uso de indio certificado. Normalmente, se calentó 0,5-3 mg de cada muestra en un cárter de aluminio perforado a una temperatura de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a partir de 25°C a 300°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno a $50\text{ ml}/\text{min}$ sobre la muestra. El programa de control de los instrumentos y análisis de datos fue STARe v12.1. Se recopilaron los datos TGA en un Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. Se calibró la temperatura del instrumento mediante el uso de indio certificado. En general, se cargó de 5 a - 30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pesado previamente y se calentó a una temperatura de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ desde la temperatura ambiente hasta 350°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno a $50\text{ ml}/\text{min}$ sobre la muestra. El programa de control de los instrumentos y análisis de datos fue STARe v12.1.

[0250] Se muestran ejemplos de termogramas DSC and TGA de la Forma polimorfa 3 y Forma polimorfa 7 en las FIGS. 3C y 4C, respectivamente.

Ejemplo 6A: Estudios de higroscopicidad de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0251] Este ejemplo demuestra la excelente estabilidad física de la Forma polimorfa 3 en comparación con la Forma polimorfa 7.

[0252] Se determinó la higroscopicidad de la Forma polimorfa 3 y de la Forma polimorfa 7 a 25 °C mediante la adsorción dinámica de vapor (DVS) utilizando una balanza automatizada de adsorción de vapor (Q5000SA; TA instruments, New Castle, DE). Se estudió la higroscopicidad como una función de la humedad relativa (RH) en el rango de 0% a 90%. Se colocó aproximadamente 10 mg de la muestra sólida directamente en un recipiente para muestras DVS de cuarzo de 13 mm y se equilibró a una humedad relativa del 0% (RH) hasta alcanzar un peso constante. Después de alcanzar el equilibrio, se incrementó la RH en incrementos del 10% hasta alcanzar el 90%, y se controló la adsorción de agua. Para la desorción, se redujo la humedad relativa de una manera similar para lograr un ciclo completo de adsorción/desorción.

[0253] Para todos los experimentos, se operó el instrumento en modo dm/dt (variación de masa en el tiempo) para determinar cuándo se alcanzó el equilibrio. Se seleccionó un valor dm/dt fijo de $0,0010 \text{ \% min}^{-1}$ para todos los segmentos de RH. Se seleccionó una etapa de 360 minutos y una etapa mínima de 60 minutos para estos experimentos.

[0254] No se observó que la Forma polimorfa 3 fuera higroscópica a una RH del 70% e inferior. Por encima del 70 % de RH, se observó que absorbió una gran cantidad de humedad. Al 90%, se observó que la adsorción del agua llegó a ~28%. Se observó que la adsorción del agua era irreversible como lo indicó la existencia de una gran histéresis. Al final del experimento DVS, se recolectó la

muestra y se analizó mediante XRPD, que mostró que la muestra se había convertido en la Forma 7. Véase la FIG. 6.

[0255] Se observó que la Forma polimorfa 7 era sumamente higroscópica. Se observó que adsorbía agua constantemente en todos los segmentos RH evaluados. A una RH del 40%, se observó que la ganancia de peso fue de casi el 10%. Sin embargo, se observó que la ganancia de peso a una RH del 90% era ~22%, que es inferior a la de la Forma 3. A medida que disminuye la RH, la muestra pierde peso y se observó que la ganancia de peso volvió a ser casi cero con una RH del 0%.

[0256] En resumen, en hasta una RH del 70%, no se observó que la Forma polimorfa 3 fuera higroscópica y muestra una mayor estabilidad en comparación con la Forma 7 que adsorbe agua por debajo de una RH del 70%.

Ejemplo 6B: Estudios de higroscopicidad de la forma polimorfa 3 y forma polimorfa 7

[0257] Este ejemplo demuestra las estabilidades físicas de la Forma polimorfa 3 y de la Forma polimorfa 7.

[0258] Se obtuvieron las isothermas de adsorción utilizando un analizador de adsorción de humedad Hiden IGASorp, controlado con el programa CFRSorp. La temperatura de la muestra se mantuvo en 25 °C por medio de un baño recirculador de atemperado Huber. La humedad se controló mediante la mezcla de flujos de nitrógeno seco y húmedo, con una velocidad total de flujo de 250 ml/min. Se midió la humedad relativa (RH) con una sonda calibrada Vaisala RH (rango dinámico de 0 - 95 %RH), situada cerca de la muestra. Se controló constantemente el cambio de peso, (relajación de la masa) de la muestra como una función de %RH mediante una microbalanza (con una precisión de $\pm 0,001$ mg).

[0259] Se colocó una muestra de 10-20 mg en una cesta de malla de acero inoxidable previamente pesada en condiciones ambiente. La muestra se cargó y descargó a una RH del 40 % y 25 °C (condiciones ambientales típicas).

[0260] La isoterma de adsorción de humedad se realizó tal como se indica en la Tabla 1 que aparece a continuación (2 barridos dando 1 ciclo completo). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de RH del 10 % sobre un rango de 0 - 90 %RH

Tabla 1. Parámetros del método para los experimentos Hiden IGASorp

Parámetro	Valor
Adsorción - Barrido 1	40 - 90
Adsorción/desorción - Barrido 2	85 - Seco, Seco - 40
Intervalos (%RH)	10
Cantidad de barridos	2
Velocidad de flujo (ml/min)	250
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0,05
Tiempo mínimo de adsorción (horas)	1
Tiempo máximo de adsorción (horas)	4
Modo	AF2
Precisión (%)	98

[0261] El software utiliza un procedimiento de minimización de los cuadrados mínimos junto con un modelo de relajación de la masa, para predecir un valor asintótico. El valor de relajación de la masa medido debe estar dentro del 5% de aquél pronosticado por el software, antes de seleccionar el siguiente valor %RH. El tiempo mínimo de equilibrio se fijó en 1 hora y el máximo en 4 horas. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa IGASorp Systems Software v 6.50.55 La muestra se recuperó tras la finalización de la isoterma y se analizó nuevamente mediante XRPD.

[0262] En otros casos, las isotermas de adsorción se obtuvieron también utilizando un analizador de adsorción de humedad intrínseca SMS DVS, controlado por el DVS Intrinsic Control software v1.0.1.2 (o v 1.0.1.3). La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante los controles de los instrumentos. La humedad se controló mediante la mezcla de flujos de nitrógeno

seco y húmedo, con una velocidad de flujo total de 200 ml/min. Se midió la humedad relativa utilizando una sonda Rotronic calibrada (rango dinámico de 1,0 - 100 %RH), situada cerca de la muestra. El cambio de peso (relajación de la masa) de la muestra como una función de %RH se controló constantemente mediante la microbalanza (con una precisión de $\pm 0,005$ mg).

[0263] Se colocó una muestra de 5-20 mg en una cesta de malla de acero inoxidable previamente pesada en condiciones ambiente. La muestra se cargó y descargó a una RH del 40 % y 25 °C (condiciones ambientales típicas). La isoterma de adsorción de humedad se realizó tal como se indica en la Tabla 2 a continuación (2 barridos dando 1 ciclo completo). La isoterma estándar se realizó a 25 °C a intervalos de RH del 10 % sobre un rango de 0 - 90 %RH El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando Microsoft Excel que utilizaba el DVS Analysis Suite v6.2 (o 6.1 o 6.0). La muestra se recuperó tras la finalización de la isoterma y se analizó nuevamente mediante XRPD.

Tabla 2. Parámetros del método para experimentos intrínsecos SMS DVS

Parámetro	Valor
Adsorción - Barrido 1	40 - 90
Adsorción/desorción - Barrido 2	90 - 0, 0 - 40
Intervalos (%RH)	10
Cantidad de barridos	2
Velocidad de flujo (ml/min)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidad (°C/min)	0,2
Tiempo de adsorción (horas)	6 horas de tiempo de espera

[0264] No se observó que la Forma polimorfa 3 fuera higroscópica a una RH del 70% ni por debajo de este valor (FIG. 5C). Sin embargo, la Forma 3 absorbe hasta ~20 % en peso de agua hasta una RH del 90% a 25 °C. El análisis XRPD de la muestra después del análisis DVS muestra que el material se había convertido en la Forma 7.

[0265] Se observó que la Forma polimorfa 7 era sumamente higroscópica (FIG. 5D) absorbiendo ~21 % en peso de agua hasta una RH del 90% a 25 °C. Se observó que la forma era estable a temperatura ambiente entre una RH del 30 y 60 %. Sin embargo, por debajo de este intervalo el material se tornó amorfo. En resumen, hasta una RH del 70% la Forma polimorfa 3 no es higroscópica y muestra una mayor estabilidad en comparación con la Forma 7.

Resonancia Magnética Nuclear ^1H (NMR)

[0266] Los espectros de NMR fueron recogidos en un instrumento Bruker 400MHz equipado con un muestreador automático y controlado por una consola DRX400. Los experimentos automatizados se realizaron mediante un equipo ICON-NMR v4.0.7 que funcionaba con Topspin v1.3 que utilizaba los experimentos utiliza los experimentos estándar cargados en el equipo Bruker. Para la espectroscopia no rutinaria, los datos se obtuvieron mediante el uso de Topspin únicamente.

[0267] Las muestras se prepararon en DMSO- d_6 , a menos que se indicara lo contrario. El análisis off-line se realizó utilizando el procesador ACD Spectrus Processor 2012. Las FIGS. 13 y 14 son ejemplos de espectros NMR de protones de la Forma polimorfa 3 y de la Forma polimorfa 7, respectivamente.

Ejemplo 7: Estudios de disolución intrínseca de la forma polimorfa 3 y una sal mono-MSA de un compuesto de la fórmula I

[0268] Este ejemplo demuestra la mejora observada en la velocidad de disolución de la Forma polimorfa 3 (*es decir*, un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I) en comparación con una sal monomesilato de un compuesto de la Fórmula I.

[0269] Se realizaron experimentos con la velocidad de disolución intrínseca se utilizando un aparato de disco giratorio. Los discos del fármaco fueron preparados comprimiendo directamente 100 mg de polvo de la Forma polimorfa 3 en una

matriz a una presión de 2500 psi durante 2 minutos utilizando una prensa hidráulica (Carver Press, Fred Carver, NJ, USA). La superficie expuesta para el disco resultante fue de 0,5 cm². Un aparato de disolución USP regular mantenido a 37 ± 0,5 °C, se utilizó para el estudio de disolución. Cada recipiente de disolución contenía 500 mL de medio de disolución acuoso de 0,05 N HCl o 20 mM de una solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8 con 1% de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB, *por sus siglas en inglés*). El soporte del disco (matriz) estaba inmerso por la mitad en el medio de disolución y se rotó a 100 rpm. Se retiraron las muestras en intervalos de tiempo específicos y se analizaron mediante HPLC.

[0270] La velocidad de disolución (J) de sólidos por unidad de superficie puede describirse mediante un modelo de difusión:

$$J = \frac{DA}{h}(C_s - C_b) \quad (\text{Ecuación 2})$$

[0271] Donde D es el coeficiente de difusión del soluto, h es el espesor de la capa de difusión durante la disolución en la superficie de sólidos, C_s es la solubilidad de la saturación del sólido en el medio de disolución, y C_b es su concentración en el medio masivo. Bajo la condición de absorción (C_s >> C_b) la Ecuación 2 se reduce a:

$$J = \frac{DA}{h}(C_s) \quad (\text{Ecuación 3})$$

donde la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad saturada.

[0272] Las velocidades de disolución intrínseca (IDR) del compuesto de base libre de la Fórmula I, de la sal mono-MSA del compuesto de la Fórmula I y de la Forma polimorfa 3 (una sal bi-MSA monohidrato del compuesto de la Fórmula I) se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3.

Propiedades fisicoquímicas	Base Libre, Compuesto de la Fórmula I	Mono-MSA	Forma polimorfa 3 (bi-MSA monohidrato)
Solubilidad en agua (mg/mL).	< 0,00005	0,08 (pH <1,6 final).	> 100 (pH <1,5 final).
La velocidad de disolución intrínseca en pH 1,3 0,05 N HCl con 0,9% de NaCl (mg/min/cm ²).	0,00046	2,5	No determinada
La velocidad de disolución intrínseca en fosfato 20 mM pH 6,8 con 1% CTAB (mg/min/cm ²).	No determinada	0,003	1,2

[0273] La IDR de la forma cristalina anhidra de la base libre de la Fórmula I es de 0,00046 mg/min/cm² a pH 1,3. A un pH 6,8, no pudo determinarse la velocidad de disolución intrínseca porque no había una base libre detectable en el medio de disolución.

[0274] La IDR de la forma cristalina del compuesto mono-MSA de la Fórmula I mostró una alta dependencia al pH. A partir de pH 1,3 a 6,8, la IDR disminuyó en aproximadamente 1000 veces, desde 2,5 hasta 0,003 mg/min/cm². En contraste, la IDR de la forma cristalina de la Forma polimorfa 3 mostró una IDR mucho mayor que la IDR del compuesto mono-MSA a pH 6,8. Con 1,2 mg/min/cm², la IDR de la Forma polimorfa 3 es 400 veces mayor que la del

compuesto mono-MSA. Además, la FIG. 7 muestra una comparación gráfica de la velocidad de disolución de los dos compuestos a pH 6,8.

[0275] La Forma polimorfa 3 tiene el resultado inesperado y sorprendente de desempeñarse significativamente mejor que el compuesto mono-MSA en condiciones de aumento del pH.

Ejemplo 8: Estudio de farmacocinética (PK) en el modelo de perro

[0276] Este ejemplo demuestra los efectos farmacocinéticos de la administración de la sal mono-MSA o sal bi-MSA (Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bi-MSA monohidrato) de la Fórmula I a los perros pretratados con pentagastrina o famotidina.

[0277] Se utilizó el pretratamiento con pentagastrina (inyección intramuscular de 6 µg/kg 30 minutos antes de administrar la formulación de prueba) en los perros en ayunas para simular el pH gástrico en ayunas en los seres humanos. Se utilizó el pretratamiento con famotidina (20 mg por vía oral 1 hora antes de la administración de la formulación de prueba) en los perros en ayunas para simular el pH gástrico humano cuando se coadministró el supresor de ácido con la formulación de prueba. Los comprimidos de sal mono-MSA o sal bi-MSA de un compuesto de la Fórmula I (comprimido convencional y formulación seca por pulverización) se administraron por vía oral seguidos de un flujo de agua de 30 mL.

[0278] La exposición del compuesto de la Fórmula I en los perros tratados con comprimidos que contienen sal mono-MSA es altamente dependiente del pH gástrico. Como se muestra en la Tabla 2, el área bajo la curva durante 24 horas después de la administración (AUC_{0-24}) disminuyó en más de 100 veces en los perros pretratados con famotidina en comparación con la AUC_{0-24} en los perros pretratados con pentagastrina. Estos resultados son consistentes con el perfil de solubilidad cinética de la sal mono-MSA de un compuesto de la Fórmula I, donde la solubilidad disminuye drásticamente a medida que el pH aumenta de 2 a 3.

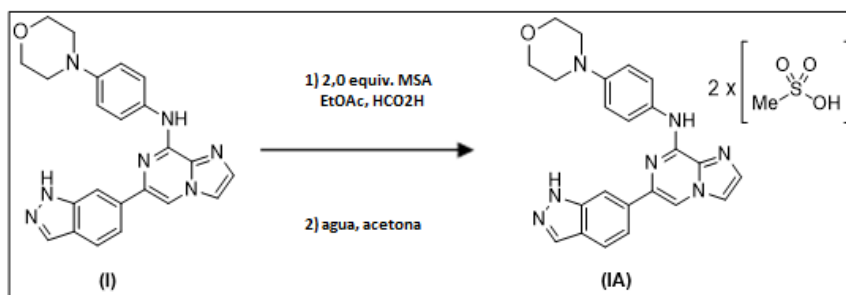
[0279] Cuando se administró una formulación de comprimido similar que contenía la Forma 3 en los perros pretratados con famotidina, la AUC_{0-24} aumentó inesperadamente más de 10 veces en comparación con la formulación de sal mono-MSA. Una formulación seca por pulverización proporciona incluso más aumentos en la biodisponibilidad oral con respecto a la formulación de los comprimidos convencionales. Estos resultados sorprendentes e inesperados muestran una mejora en la biodisponibilidad y sugieren que la utilización de la Forma 3 reduce las interacciones medicamentosas con supresores de ácido, en comparación con la sal mono-mesilato. Una representación gráfica de los resultados se muestra en la FIG. 8.

Tabla 4.

Pretratamiento de los perros	Compuesto de la Fórmula I	F (%)	AUC_{0-24} μM (RH)		C_{max} (μM)		T_{max} (RH)	
		Media	Media	SD	Media	SD	Media	SD
pentagastrina	sal mono-MSA, comprimidos convencionales, 100 mg	34	11	1,8	1,6	0,2	2,4	1,2
famotidina	20% de la carga del fármaco (clínico)	0,2	0,06	0,01	0,02	0,002	1,7	0,6
pentagastrina	Forma 3 (sal bimesilato monohidrato), comprimidos convencionales, 100 mg	13	4,1	1,4	0,8	0,2	1,8	0,4
famotidina	20% de la carga del fármaco	15	4,9	4,2	0,7	0,5	4,9	9,4
pentagastrina	Forma 3 (sal bimesilato monohidrato), 100 mg, comprimido seco	18	6,1	1,8	1,1	0,1	2,3	0,8
famotidina	20% de la carga del fármaco	20	6,4	7,8	0,8	0,5	1,7	0,5

Ejemplo 9: Método alternativo de obtención de la forma polimorfa 3

[0280] Este ejemplo describe un método alternativo de obtención de la Forma polimorfa 3, en el cual el método no incluye el agregado de semillas de la Forma 3. La Forma polimorfa 3 es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I (y también puede describirse como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente



esquema de reacción).

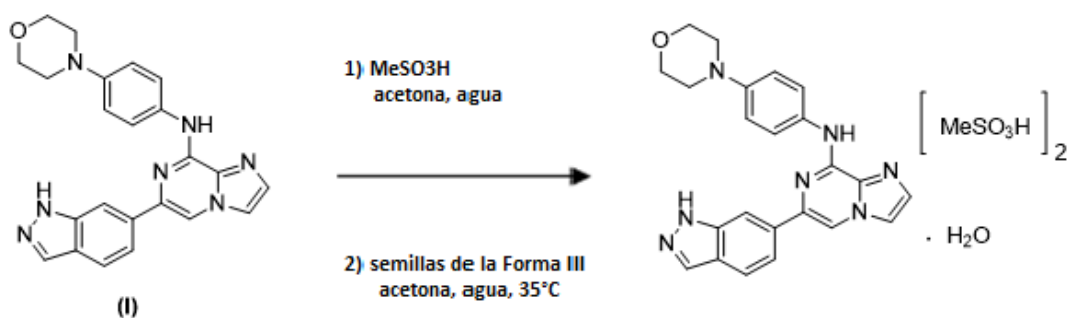
[0281] Se agregó ácido fórmico (3V, 3,6X) y acetato de etilo (2V, 1,8X) al Reactor A y se ajustó a 19-25°C. Se agregó el compuesto de la Fórmula I (1,0x) al Reactor A mientras se mantenía la temperatura del reactor en 19-25°C, y se mezcló hasta que los sólidos se disolvieron. Se transfirió la solución del Reactor A al Reactor B. Se agregó ácido fórmico (0,08 V; 0,1X), acetato de etilo, 1,8X (2V) y ácido metanosulfónico (2,0 equiv. mol., 0,47x) al Reactor A. Se transfirió la solución en el Reactor A al Reactor B, mientras se mantenía la temperatura en 19-25°C en el Reactor B. Se agregó acetato de etilo (5V; 4,5X) al Reactor A y luego al Reactor B durante un mínimo de 1 hora. Se agitó el contenido del Reactor B durante alrededor de 16 horas a 19-25°C, luego se filtró y enjuagó con acetato de etilo (4V, 3,6X) y se secó en vacío a 60°C.

[0282] Los sólidos se transfirieron al Reactor A junto con acetona (18,9V, 15,0 X) y agua (0,5V; 0,5X). La bomba y las tuberías se enjuagaron hacia el

Reactor A con acetona (0,9 V; 0,7X). Se mezcló el contenido del Reactor a 19-25°C. Se monitoreó la conversión mediante el análisis XRPD. Se filtró la mezcla de reacción, y se enjuagó con acetona (3V, 2,4X) y se secó en vacío a 60°C para obtener la Forma polimorfa 3.

Ejemplo 10: Síntesis de la forma polimorfa 3

[0283] Este ejemplo describe un método de obtención de la Forma polimorfa 3, que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I tal como se ilustra en el siguiente esquema de reacción.



[0284] Se agregó una mezcla de ácido metanosulfónico (0,56 X) y agua (0,5 X) a una mezcla de los compuestos de la fórmula I (1,0 X), acetona (3,6 X) y agua (4,0 X) manteniendo una temperatura de contenido por debajo de alrededor de 35 °C hasta que los sólidos se disolvieron. Se agitó la solución durante alrededor de 10 minutos y se ajustó la temperatura del contenido a alrededor de 19 °C a 25 °C. Bajo alta agitación, se agregó acetona (11,9 x) durante alrededor de 2 horas. Después de este período, se ajustó la temperatura del contenido a alrededor de 0 a 6 °C. Se agitó la mezcla durante al menos unas 5 horas, luego se filtró y se enjuagó la torta de filtrado con acetona (4,0 X). Se secó la torta húmeda en vacío a una temperatura máxima de alrededor de 60 °C.

[0285] Los sólidos secos fueron transferidas nuevamente al recipiente de reacción y se agregó acetona (15,0 X 0,5), agua (X) y acetona (0,4 X) en forma secuencial. Se agregaron las semillas de la Forma polimorfa 3 (0,0147 x, 1 % molar) y se ajustaron los contenidos a una temperatura de alrededor de 32 a 38 °C, y se agitó hasta que la conversión de la Forma 7 en la Forma 3 se consideró completa mediante XRD (alrededor de 24 a 60 horas). La papilla se enfrió a alrededor de 19 a 25 °C y luego se filtró. La torta de filtración se enjuagó con acetona (2,4 X). Se secó la torta húmeda en vacío a una temperatura máxima de alrededor de 60 °C.

Ejemplo 11: Estructura de difracción de rayos X en monocristal de la forma polimorfa 3

[0286] Este ejemplo describe la estructura de difracción de rayos X en monocristal de la Forma polimorfa 3 de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I.

[0287] La estructura de difracción de rayos X en monocristal de la Forma polimorfa 3 se determinó con RT en el sistema triclinico, grupo espacial P-1. Hubo una cación del compuesto de la Fórmula I, 2 aniones mesilato y una molécula de agua en la unidad asimétrica y en la R1 [$I > 2s(I)$] = 4,53 % final. Se calculó un patrón XRPD a partir de la estructura del cristal para servir como referencia para esta forma (FIG. 9).

Características estructurales

[0288] Se obtuvo un cristal de tamaño y calidad adecuados para el análisis mediante la difracción de rayos X en monocristal por maduración entre 50 °C y RT en un ciclo de ocho horas en acetato de isopropilo. El cristal tenía morfología de bloque con dimensiones aproximadas de 0,50 x 0,22 x 0,15 mm.

[0289] La estructura de la Forma polimorfa 3 se determinó como se representa en las FIGS. **10A**, **10B**, **11** y **12**. La tabla 5 a continuación resume los datos de la muestra y del cristal de la Forma polimorfa 3.

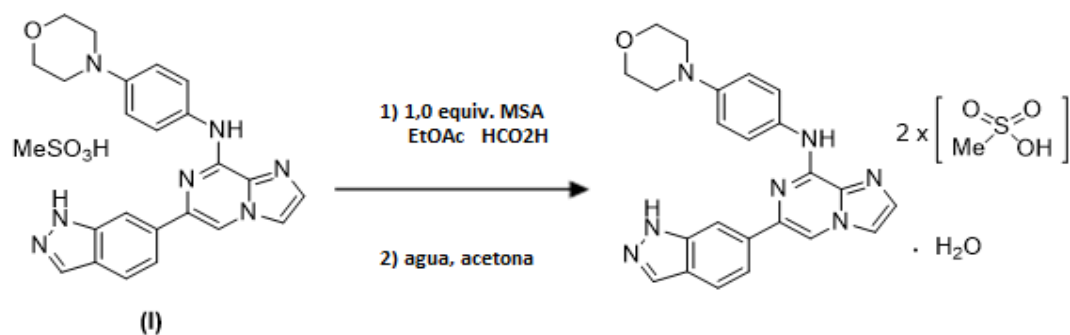
Tabla 5.

Método de cristalización	Maduración entre RT y 50°C	
Fórmula empírica	$C_{25}H_{31}N_7O_2S$	
Peso de la fórmula	621,69	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Tamaño del cristal	0,500 x 0,220 x 0,150 mm	
Hábitos del cristal	Columna Incolora	
Sistema del cristal	Triclínico	
Grupo espacial	<i>P</i> -1	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 8,7831(6)$ Å	$= a^\circ$
98,108(6)°	$B = 11,8484(8)$ Å	$\beta =$
100,955(6)°	$C = 14,2485(10)$ Å	$\gamma = 98,861(6)^\circ$
Volumen	1416,05(17) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,458 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	2,239 mm ⁻¹	
F(000)2	652	

Ejemplo 12: Vía sintética alternativa de la forma polimorfa 3 a través de un intermedio de mono-MSA

[0290] En este ejemplo, se proporciona una descripción de la síntesis de la Forma polimorfa 3 (que es un polimorfo de una sal bimesilato monohidrato de un

compuesto de la Fórmula I) a partir de una sal mono-MSA de un compuesto de la Fórmula I.



[0291] Se coloca el ácido fórmico (3,7 X) en un recipiente de reacción y se combina con acetato de etilo (9,7 X). El contenido se agita y se ajusta a alrededor de 19 a 25 °C. El compuesto mono-MSA de la Fórmula I (1,0 X) se coloca en porciones, mientras se mantiene la temperatura del contenido en alrededor de 19 a 25 °C. Se agita el contenido en alrededor de 19 a 25 °C hasta que todos los sólidos se disuelven.

[0292] Al contenido antes mencionado se le agrega una solución de acetato de etilo (0,6 X) y de ácido metanosulfónico (0,169 X, corregido para el contenido de MSA y el agua presente en el contenido mono-MSA) preparado en otro recipiente de reacción. La mezcla resultante se agita en alrededor de 19 a 25 °C durante aproximadamente 24 h. Se muestrea y se analiza la mezcla de reacción para evaluar el contenido de MSA mediante una cromatografía de iones. Se continúa la agitación hasta alcanzar el rango deseado del contenido de MSA. Tras la finalización de la reacción, se filtra el contenido del recipiente de reacción y se enjuaga con acetato de etilo (3,6 X) y la torta húmeda de filtrado se seca en vacío a unos 60 °C. Los sólidos secos se transfieren nuevamente al recipiente de reacción.

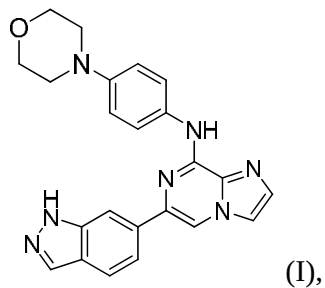
[0293] A los sólidos secos se les añadió acetona (15,0 X) y la mezcla resultante se pone bajo la máxima agitación. Se agrega agua (0,50 X) seguida de acetona (0,70 X). La mezcla se agita a alrededor de 19 a 25 °C hasta completar la conversión de la forma en la Forma polimorfa 3 según se confirma mediante el análisis XRPD. Se filtran los sólidos y se enjuagan con acetona (2,4 X), y la torta húmeda se seca en vacío a unos 60 °C.

[0294] A lo largo de esta especificación, se hace referencia a varias patentes, a solicitudes de patentes y a otros tipos de publicaciones (por ejemplo, artículos de revistas). La divulgación de todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad a todos los efectos.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

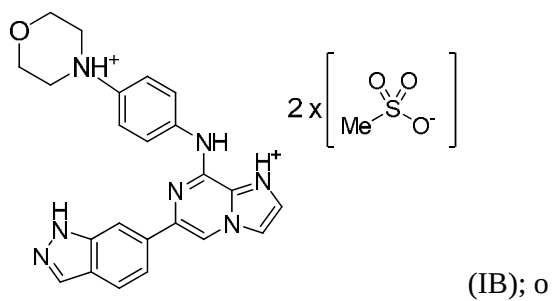
1. Una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I:



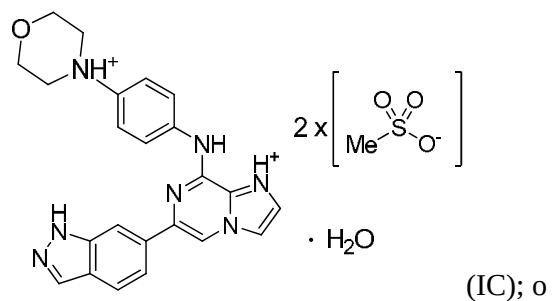
o un hidrato de la misma.

2. La sal bimesilato de la reivindicación 1, según la cual la sal bimesilato, o un hidrato de la misma, es:

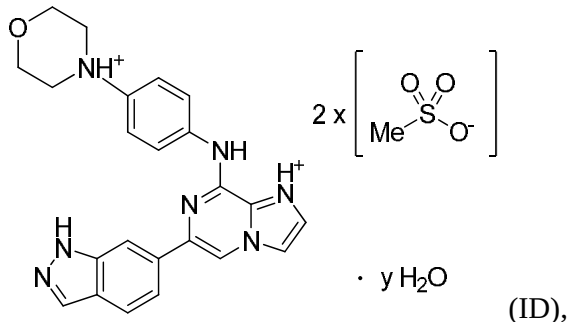
un compuesto de la Fórmula IB:



un compuesto de la Fórmula IC:



un compuesto de la Fórmula ID:



donde y es al menos 0,5.

3. La sal bimesilato de la reivindicación 1 o 2, según la cual la sal bimesilato, o un hidrato de la misma, es cristalina.

4. La sal bimesilato de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en la cual la sal bimesilato es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende 2θ-reflexiones, más o menos 0,2 grados 2θ, en 13,8, 16,9, 22,9, y 26,1.

5. La sal bimesilato de la reivindicación 4, en la cual el patrón de difracción de rayos X comprende además 2θ-reflexiones, más o menos 0,2 grados 2θ, en 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1.

6. La sal bimesilato de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en la cual la sal bimesilato es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende 2θ-reflexiones, más o menos 0,2 grados 2θ, en 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1.

7. La sal bimesilato de la reivindicación 6 en la cual el patrón de difracción de rayos X comprende además 2θ-reflexiones, más o menos 0,2 grados 2θ, en 13,8, 16,9, 22,9, y 26,1.

8. La sal bimesilato de la reivindicación 1, en la cual la sal bimesilato es un polimorfo de una sal bimesilato hidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones, más o menos 0,2 grados 2 θ , 4,9, 9,8 y 26,7.

9. La sal bimesilato de la reivindicación 8, en la cual el patrón de difracción de rayos X comprende además 2 θ -reflexiones, más o menos 0,2 grados 2 θ , en 15,0 y 18,0.

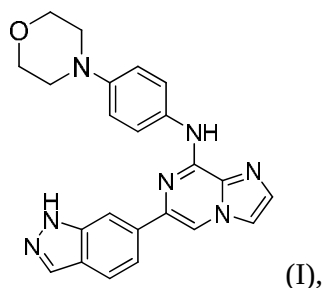
10. La sal bimesilato de la reivindicación 1, en la cual la sal bimesilato es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende 2 θ -reflexiones, más o menos 0,2 grados 2 θ , en 15,0 y 18,0.

11. La sal bimesilato de la reivindicación 10, en la cual el patrón de difracción de rayos X comprende además 2 θ -reflexiones, más o menos 0,2 grados 2 θ , 4,9, 9,8 y 26,7.

12. La sal bimesilato de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en la cual la sal bimesilato es un polimorfo de la sal bimesilato monohidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. **1A** o **1B**.

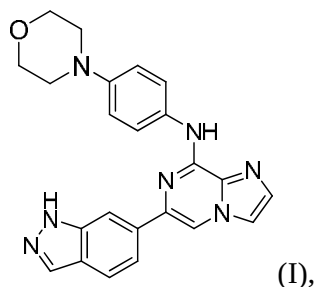
13. La sal bimesilato de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en la cual la sal bimesilato es un polimorfo de la sal bimesilato hidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. **2A** o **2B**.

14. Un polimorfo de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma, en la cual el polimorfo es bioequivalente a la sal bimesilato de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, o un hidrato de la misma.

15. Un método de producción de la Forma polimorfa 3 de una sal bimesilato monohidrato del compuesto de la Fórmula I:



comprende:

el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 y un disolvente a la Forma polimorfa 7 de una sal bimesilato hidrato de un compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla; y

la producción de la Forma polimorfa 3 en la mezcla,

en el cual la Forma polimorfa 3 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2θ-reflexiones, más o menos 0,2 grados 2θ, seleccionado del grupo que está constituido por: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9, y 26,1; y

en el cual la Forma polimorfa 7 tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende 2θ-reflexiones, más o menos 0,2 grados 2θ, seleccionado del

grupo que está constituido por A:4,9, 9,8 y 26,7; B: 15,0 y 18,0; y C: 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7.

16. El método de la reivindicación 15 comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3.

17. El método de la reivindicación 16, en el cual el disolvente contiene acetona.

18. El método de la reivindicación 17, en el cual el disolvente contiene además agua.

19. El método de la reivindicación 18, en el cual la proporción de agua y acetona es de alrededor de 1:15 a alrededor de 1:40.

20. El método de la reivindicación 18, en el cual la proporción de agua y acetona es de alrededor de 01:18 a.m. a alrededor de 01:22 a.m.

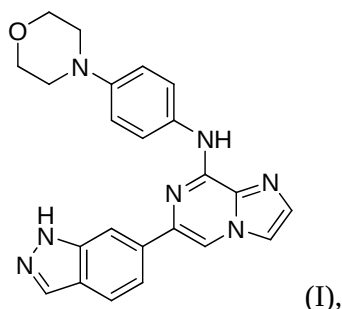
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 15 a la 20, que comprende además:

la agitación de la mezcla.

el calentamiento de la mezcla agitada; y

el enfriamiento de la mezcla calentada.

22. Un método de producción de una Forma polimorfa 3 de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I:



que comprende:

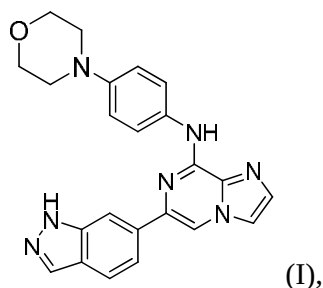
- a) el agregado de un disolvente a un compuesto de la Fórmula I para formar una mezcla;
- b) el agregado de una cantidad de ácido metanosulfónico a la mezcla del paso (a);
- c) el calentamiento de la mezcla del paso (b);
- d) el agregado de una cantidad de semillas de la Forma polimorfa 3 a la mezcla del paso (c) y
- e) el enfriamiento de la mezcla del paso (d) para producir la Forma polimorfa 3;

en el cual el patrón de difracción de rayos X de la Forma polimorfa 3 comprende 2 θ -reflexiones, más o menos 0,2 grados 2 θ , seleccionado del grupo que está conformado por: 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1; B 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1; y C: 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1.

23. El método de la reivindicación 22 comprende además el aislamiento de la Forma polimorfa 3.

24. El método de la reivindicación 22, en el cual la cantidad de ácido metanosulfónico agregado está entre 2,0 y 2,4 equivalentes molares con respecto a 1 equivalente molar del compuesto de la Fórmula I.

25. Forma polimorfa 3 de una sal bimesilato monohidrato de un compuesto de la Fórmula I



(I),
preparada mediante un método de cualquiera de las reivindicaciones de la 15 a la 24.

26. Una composición farmacéutica que comprende:

una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, o un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 14 y 25; y

un portador, excipiente, adyuvante o vehículo farmacéutico.

27. Un artículo de fabricación que contiene una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 14 y 25; o una composición farmacéutica de la reivindicación 26.

28. Un método de tratamiento de una afección en un ser humano con necesidad del mismo, que comprende la administración al ser humano de una sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13; un polimorfo de cualquiera de las reivindicaciones 14 y 25; o una composición farmacéutica de la reivindicación 26, en el cual se selecciona la condición del grupo que está constituido por el cáncer y la enfermedad autoinmune.

29. El método de la reivindicación 28, en el cual la afección se selecciona del grupo que está constituido por la leucemia linfocítica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), el

linfoma linfocítico pequeño (SLL), el síndrome mielodisplásico (MDS), la enfermedad mieloproliferativa (MPD), la leucemia mieloide crónica (CML), el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma de células del manto (MCL), el linfoma folicular (FL), la macroglobulinemia de Waldestrom (WM), el linfoma de células T, el linfoma de células B, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma linfoplasmacítico (LPL), y linfoma de la zona marginal (MZL).

30. El método de la reivindicación 29, en el cual la afección es el linfoma no Hodgkin (NHL).

31. El método de la reivindicación 30, en el cual la afección es el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL).

32. El método de la reivindicación 31, en el cual el iNHL es el iNHL refractario.

33. El método de la reivindicación 31, en el cual el iNHL es el iNHL no FL.

34. El método de la reivindicación 28, en el cual la afección se selecciona del grupo que está constituido por el asma, la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple y el lupus.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

22373

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

GILEAD CONNECTICUT, INC.

domiciliado (s) 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404
en/of Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also

© CAVELIER ABOGADOS

procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

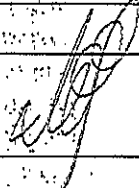
procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

30 de noviembre de
2015

En/in Buenos Aires, Argentina

Por/by Dagmar Messerer

Firma/Signature 

CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para **POLIMORFO DE LOS INHIBIDORES DE LA SYK**

PCT/US2014/048733

Solicitante :**GILEAD CONNECTICUT, INC.**

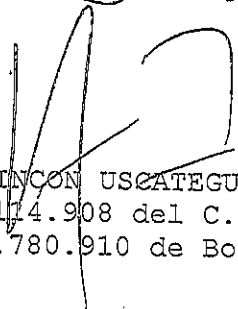
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **GILEAD CONNECTICUT, INC.**, confiero poder a los doctores ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

MMS\SDC\COLO-22373-841-005-7

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

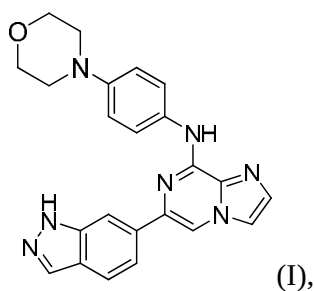
BOGOTÁ - Edificio Siskl - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

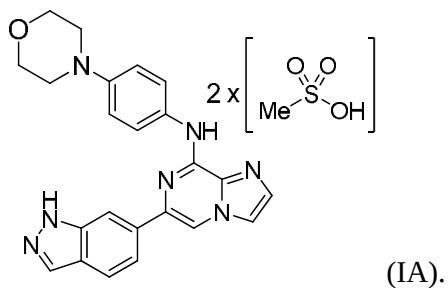
POLIMORFO DE LOS INHIBIDORES DE LA SYK

RESUMEN

Se proporcionan los polimorfos de la sal bimesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma. También se puede representar la sal bimesilato como un compuesto de la Fórmula IA:



En este documento también se proporcionan las composiciones de los mismos, los métodos para su preparación y los métodos para la obtención de dichos polimorfos.

FIG. 14

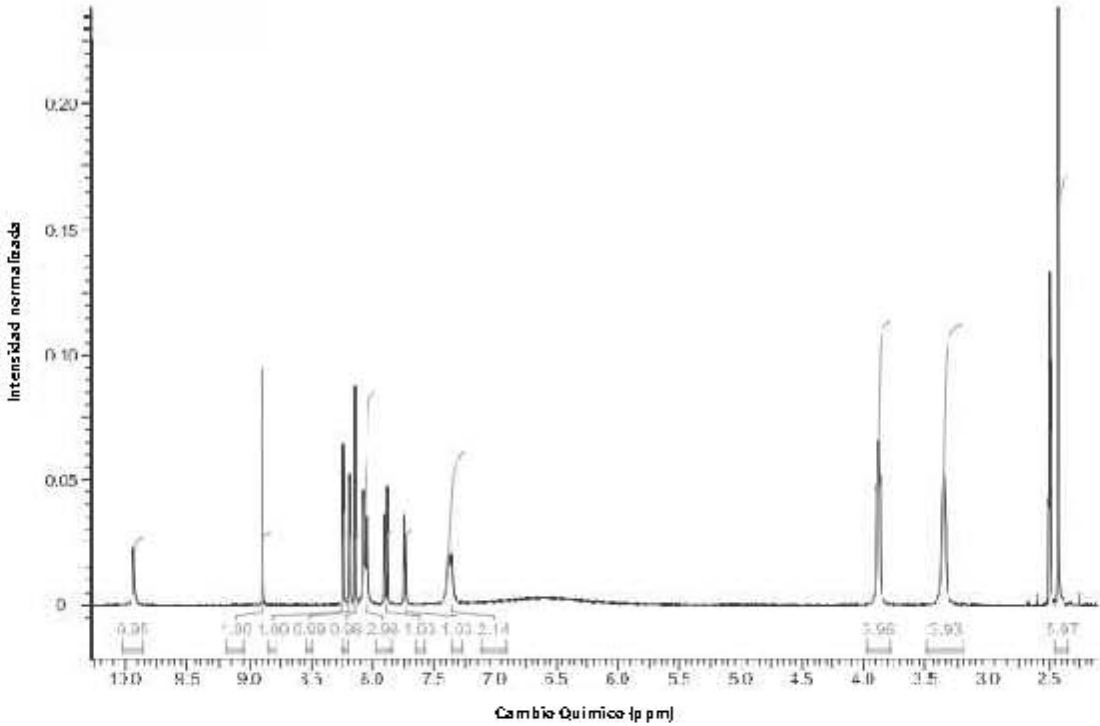


FIG. 12

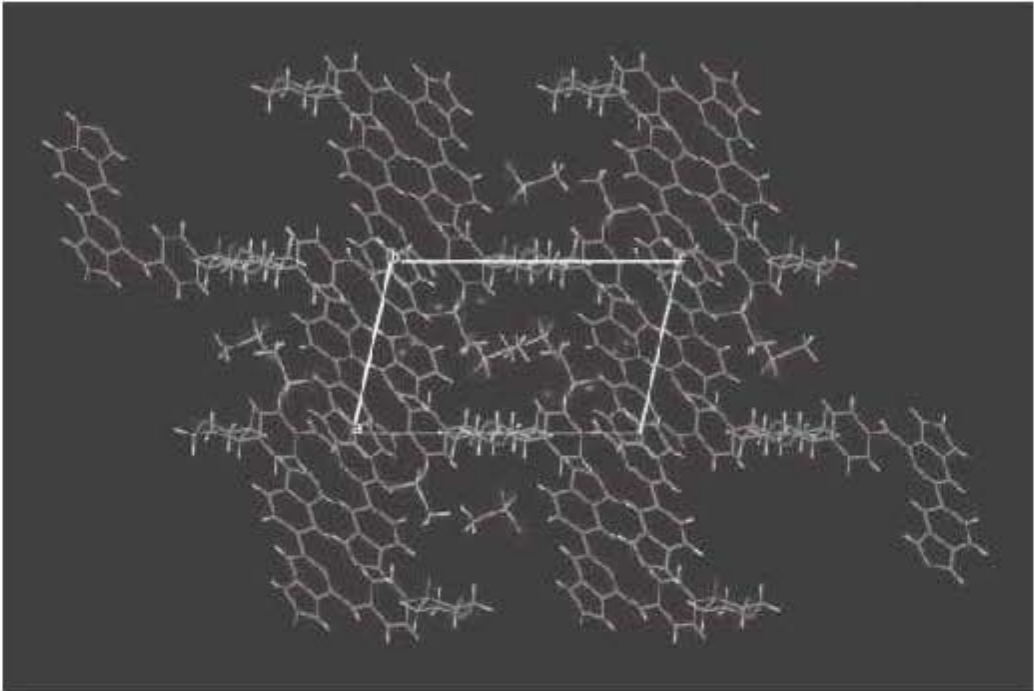


FIG. 13

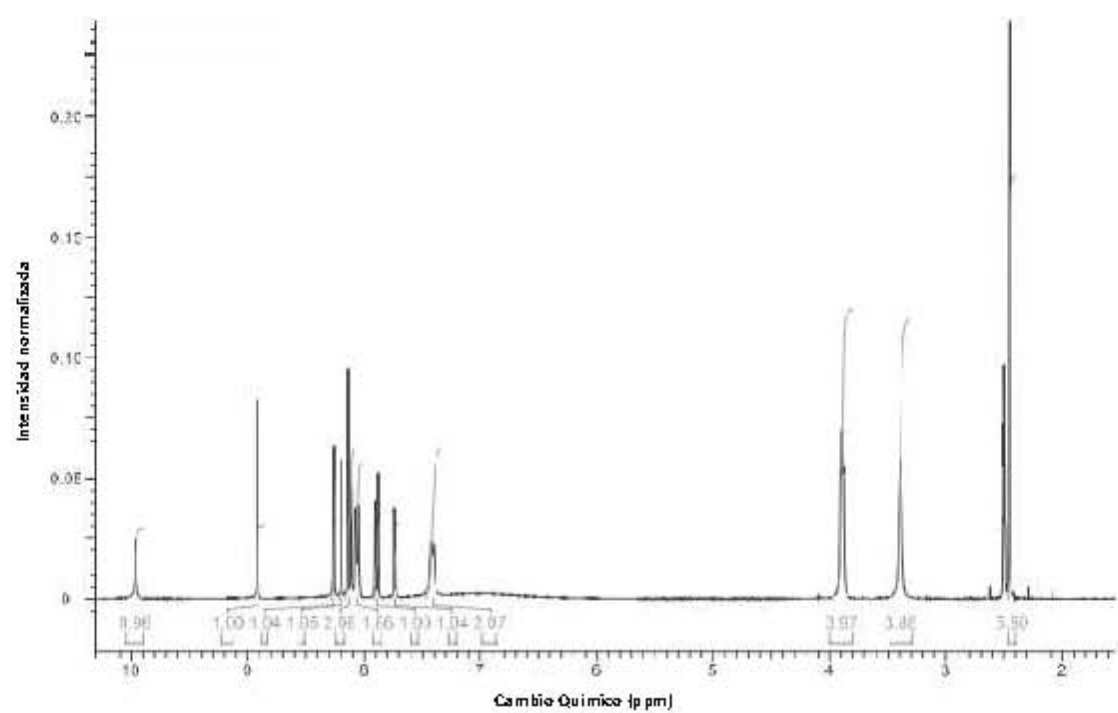


FIG. 10B

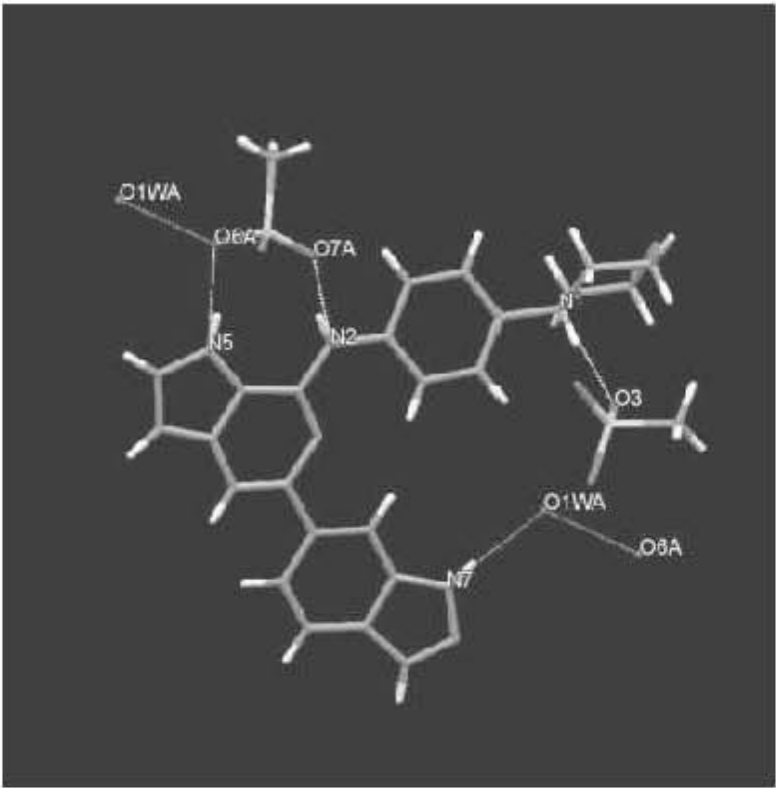


FIG. 11

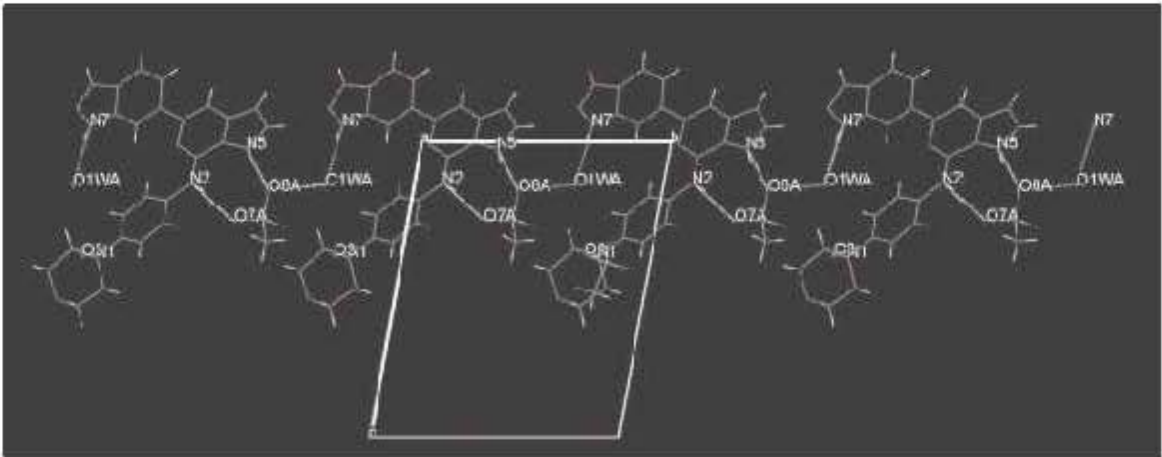


FIG. 9

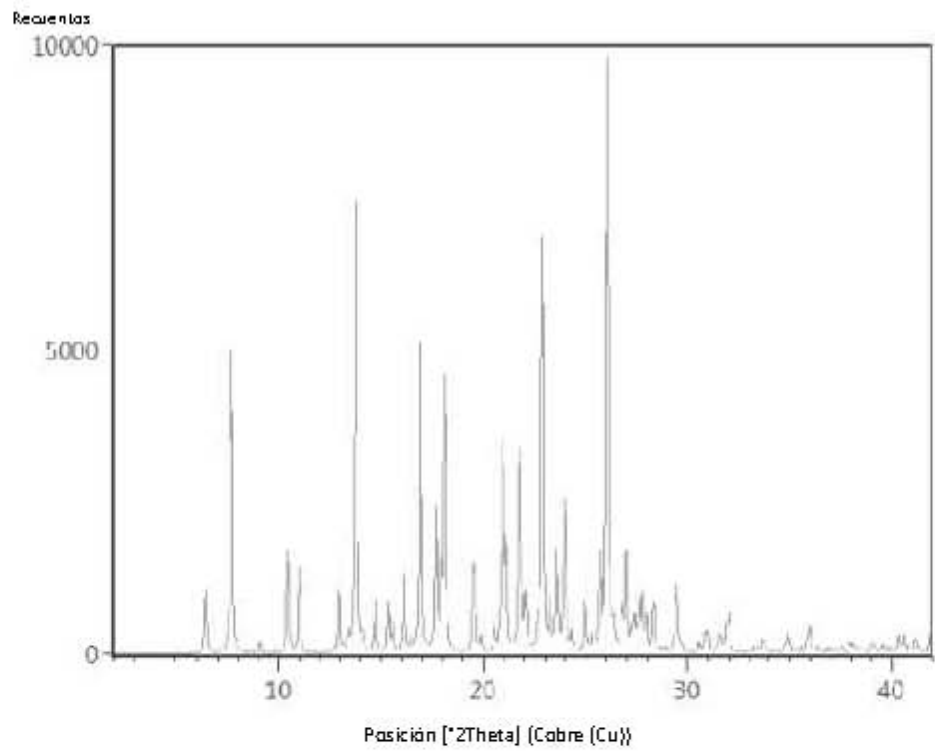


FIG. 10A

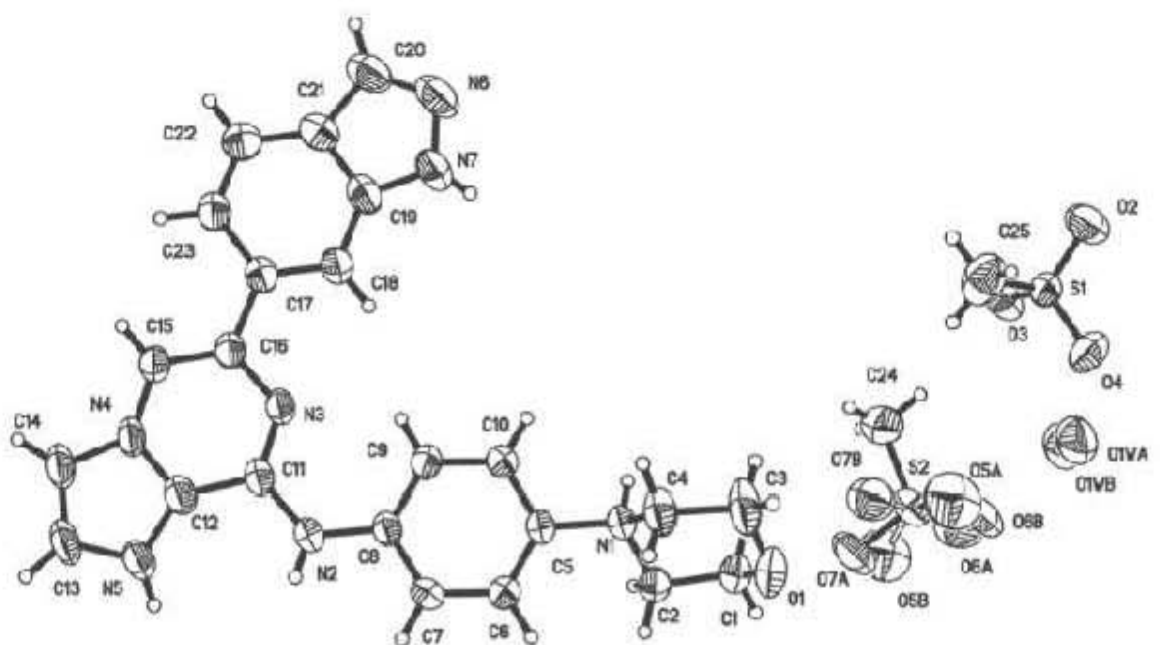


FIG. 7

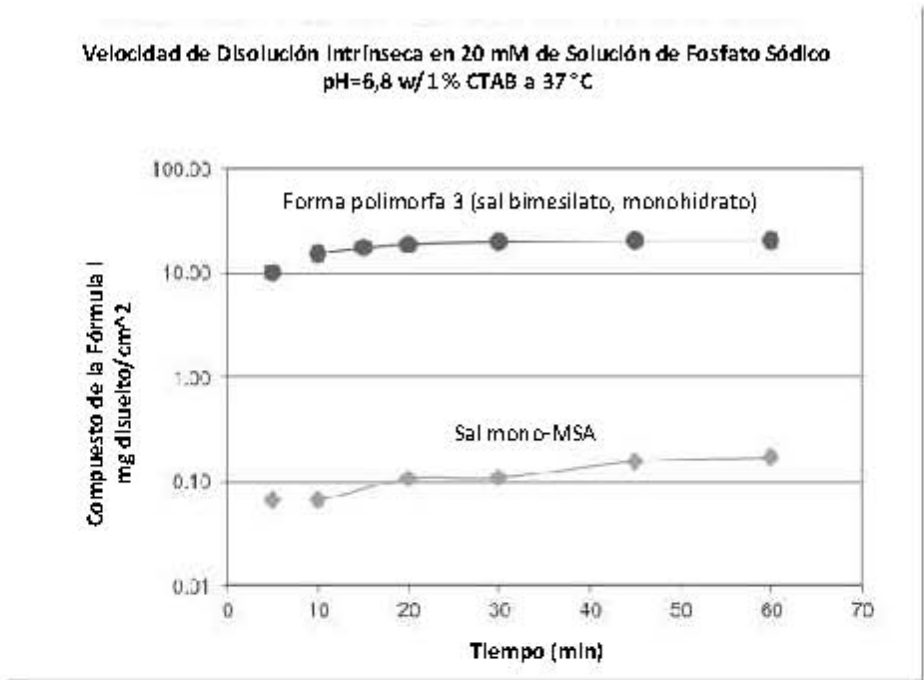


FIG. 8

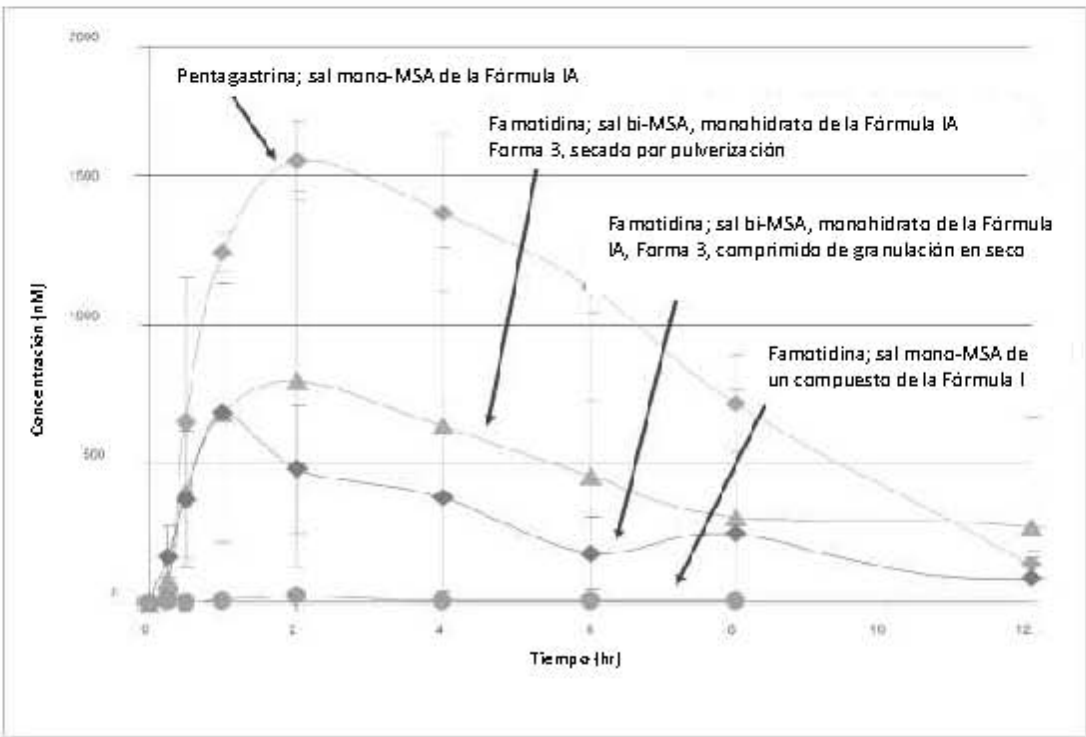


FIG. 5D

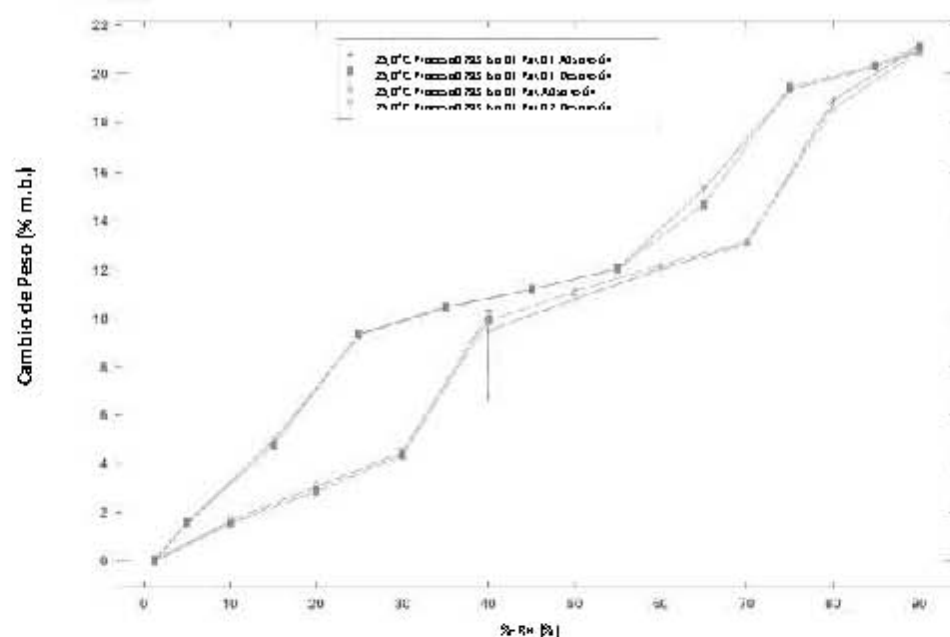


FIG. 6

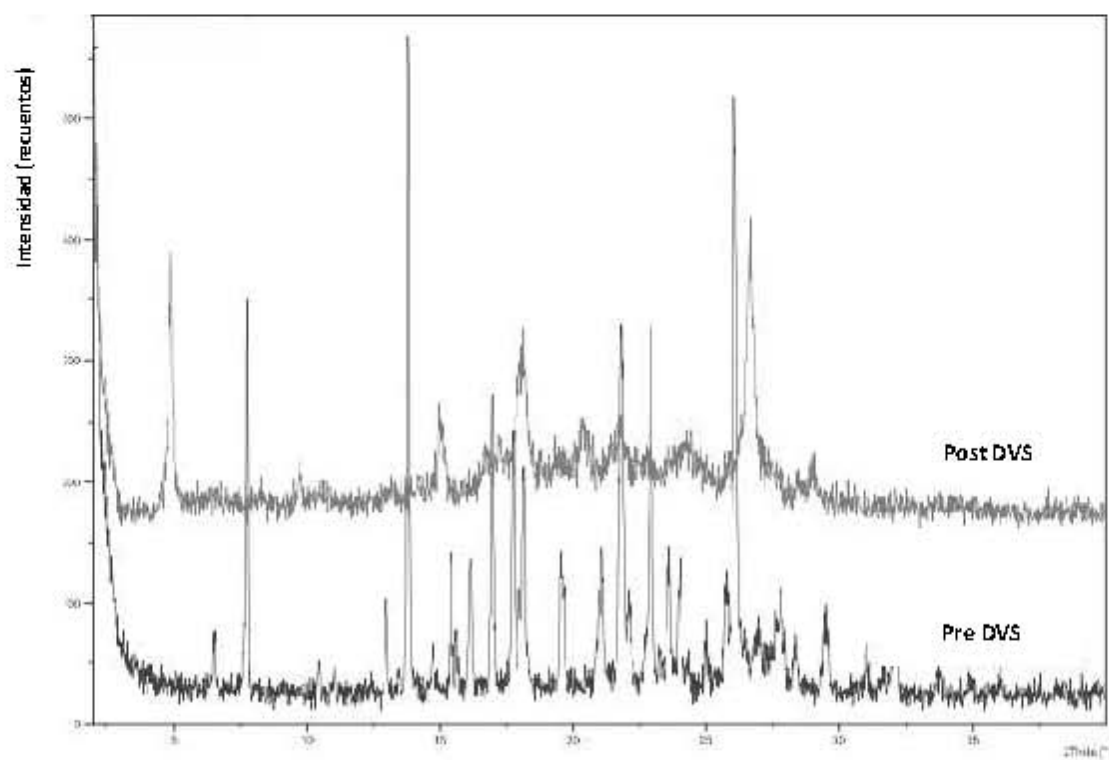


FIG. 5

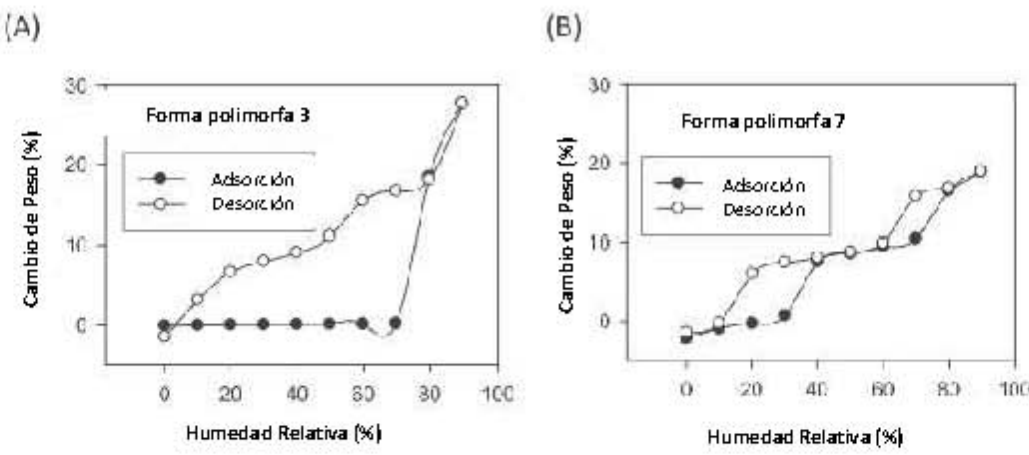


FIG. 5C

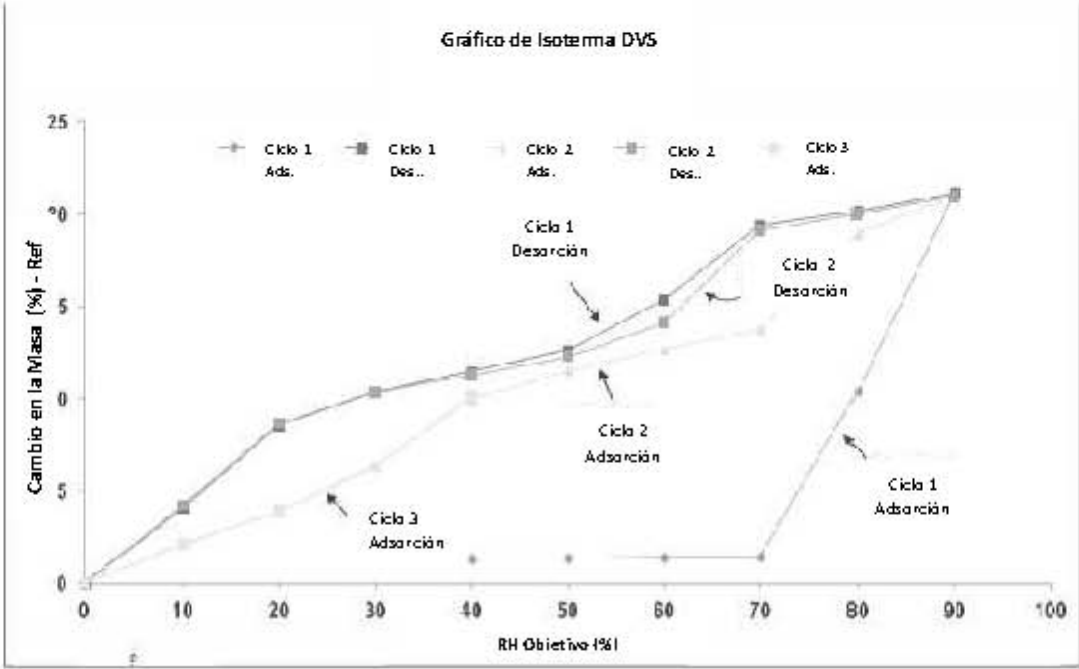


FIG. 4B

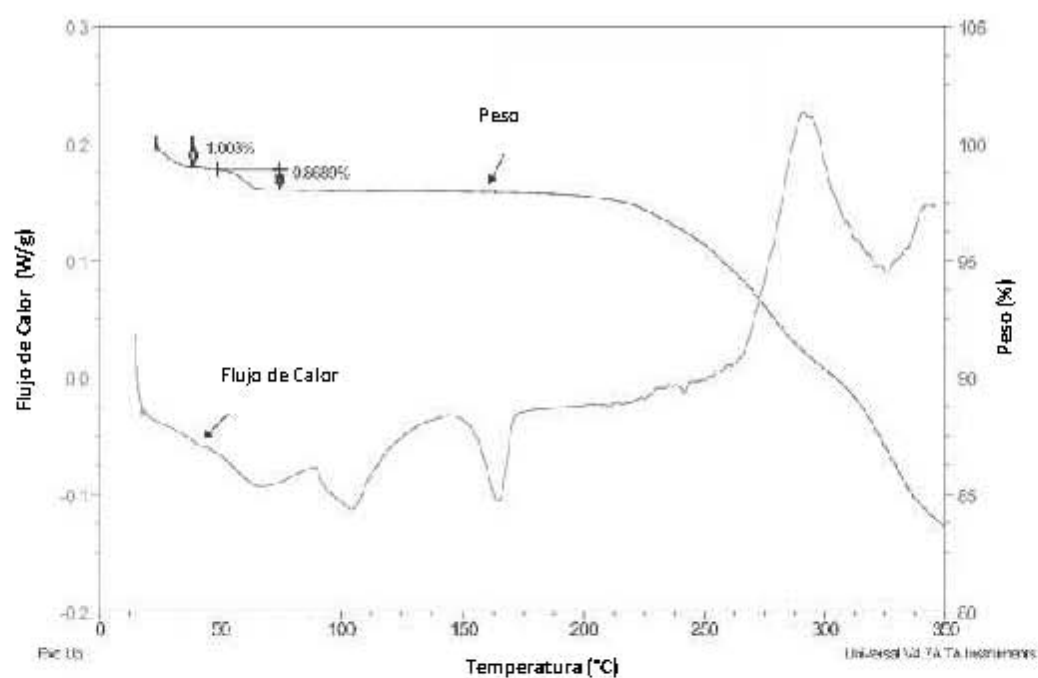


FIG. 4C

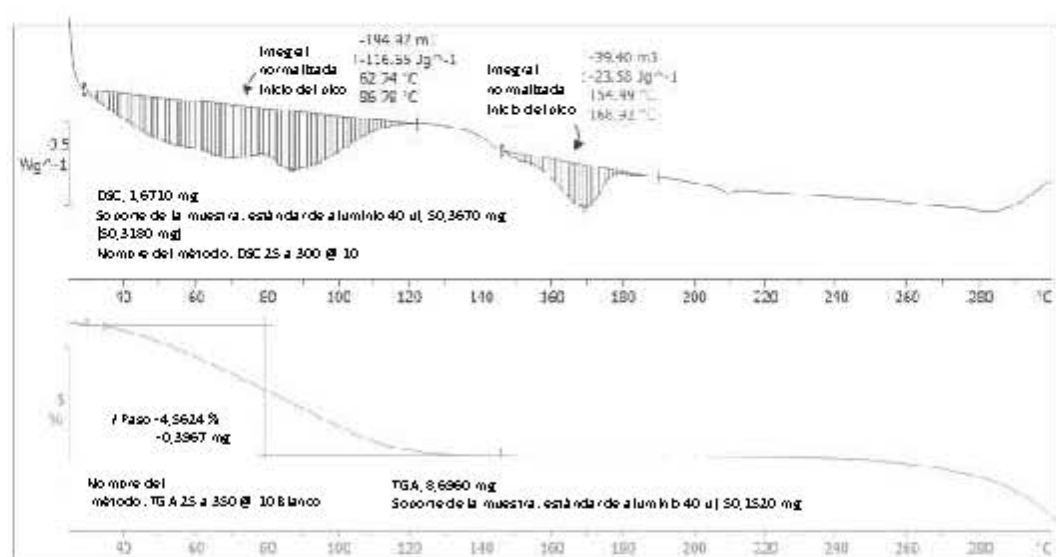


FIG. 3C

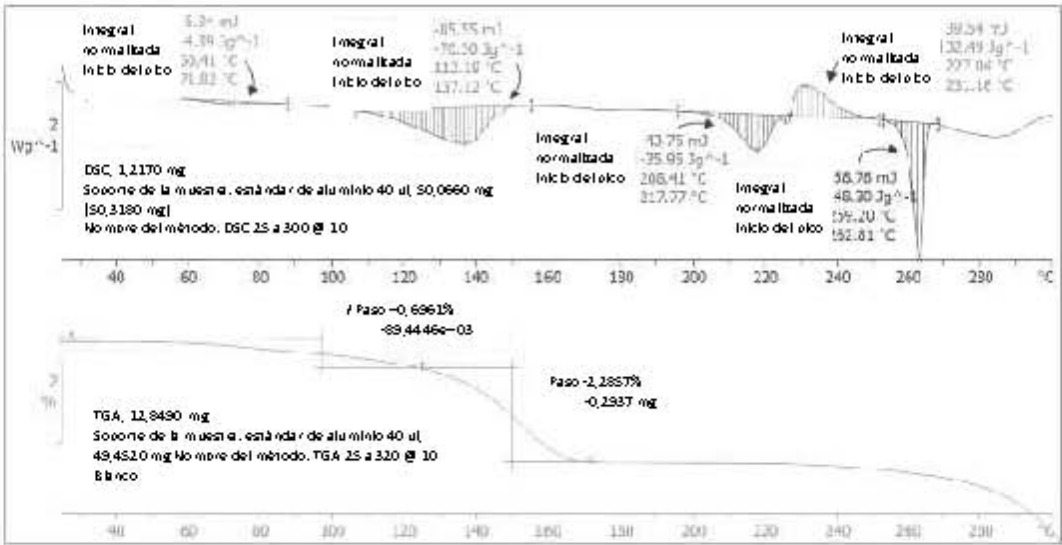


FIG. 4A

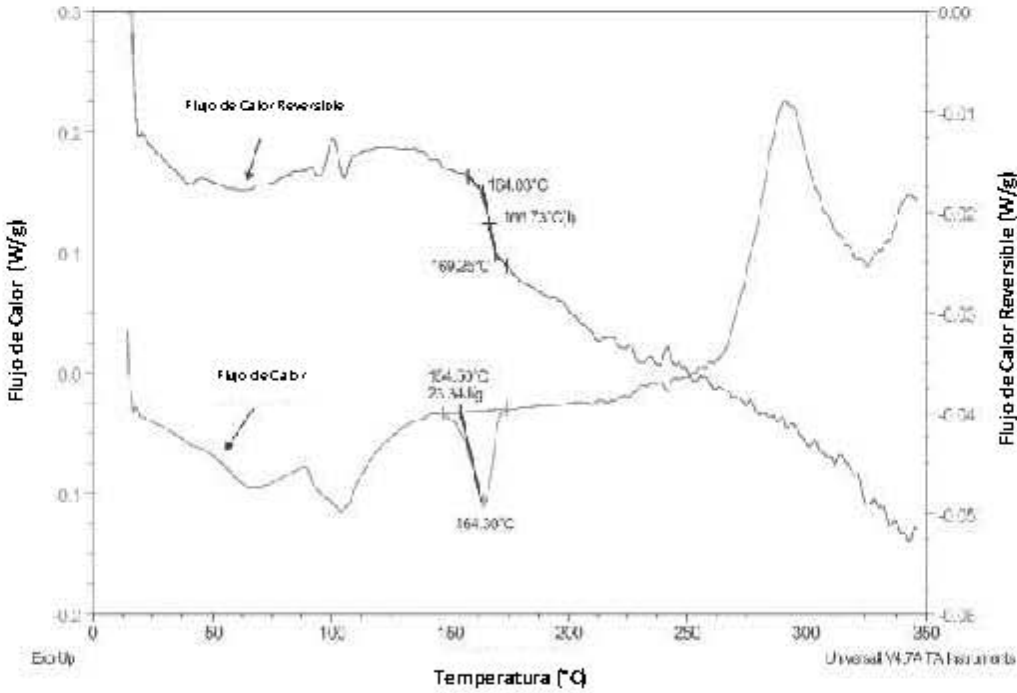


FIG. 3A

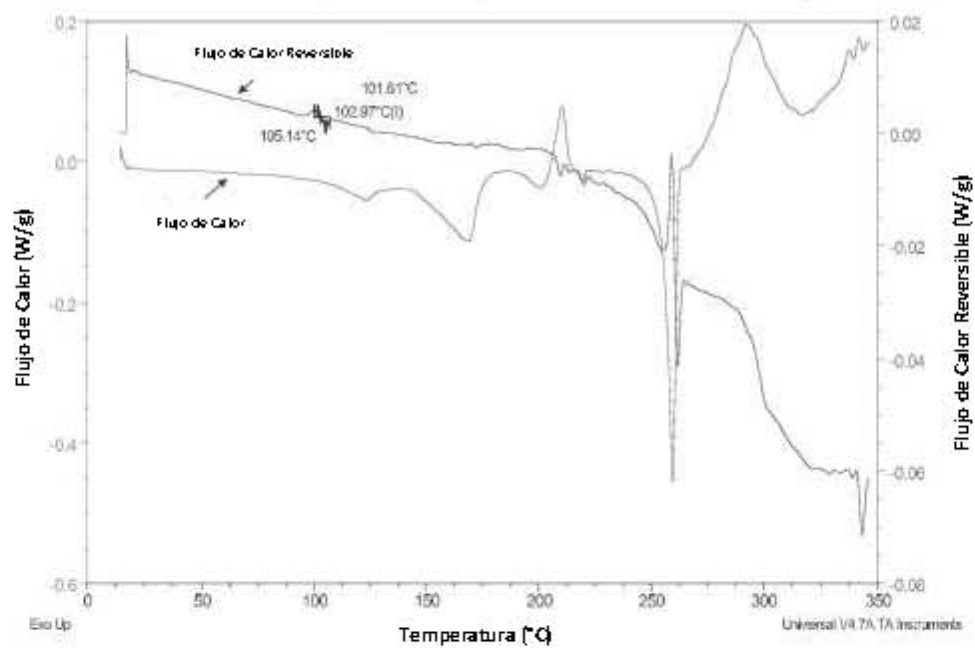


FIG. 3B

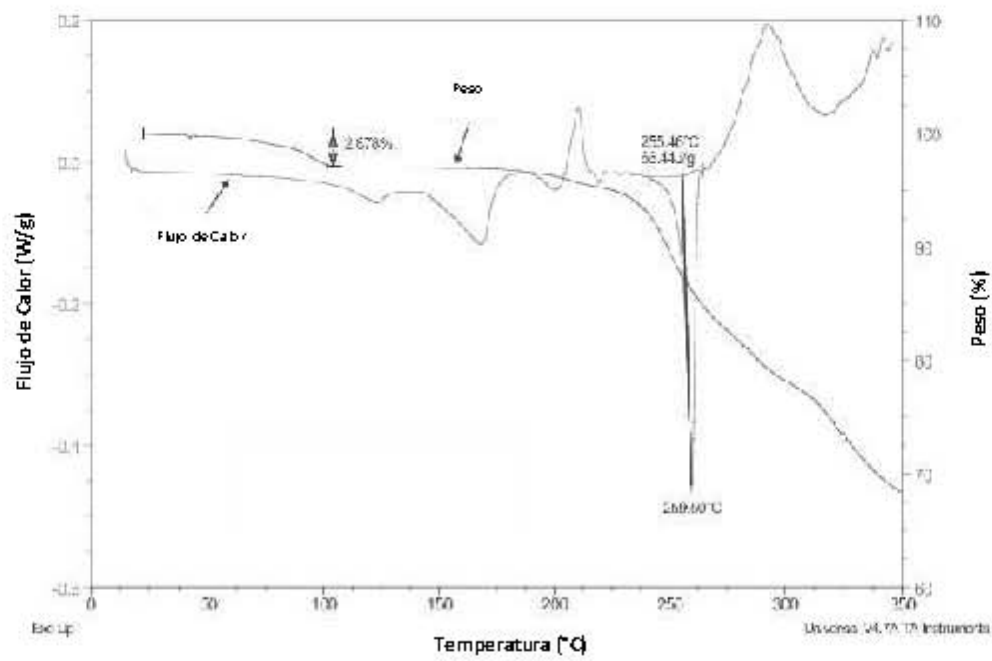


FIG. 2A

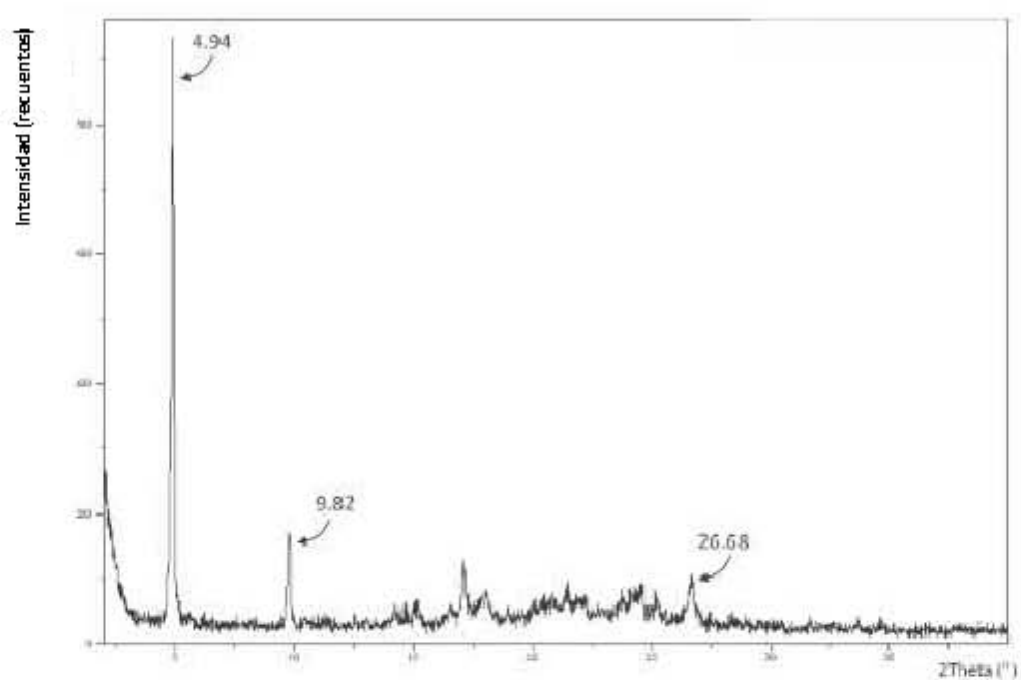


FIG. 23

Tomado a 25°C/53%RH

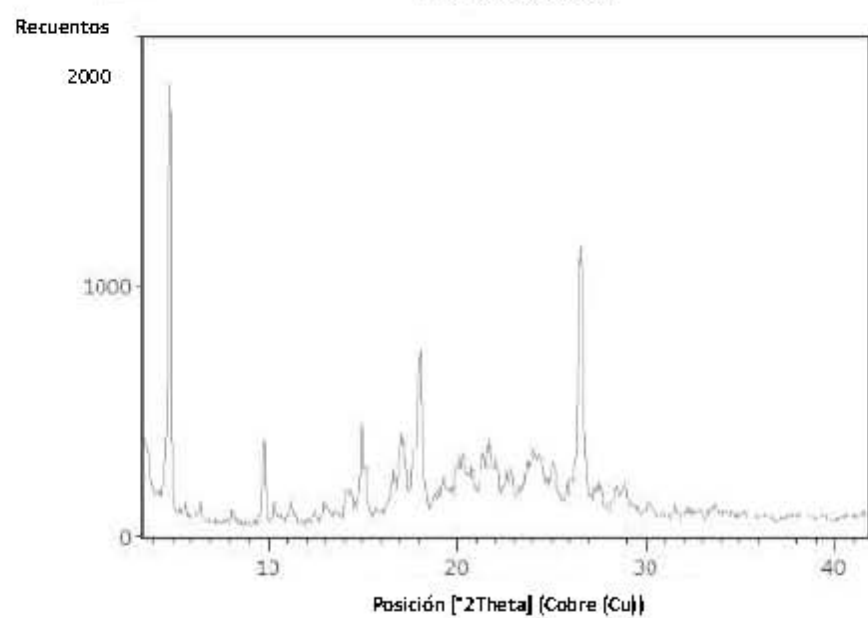


FIG. 1A

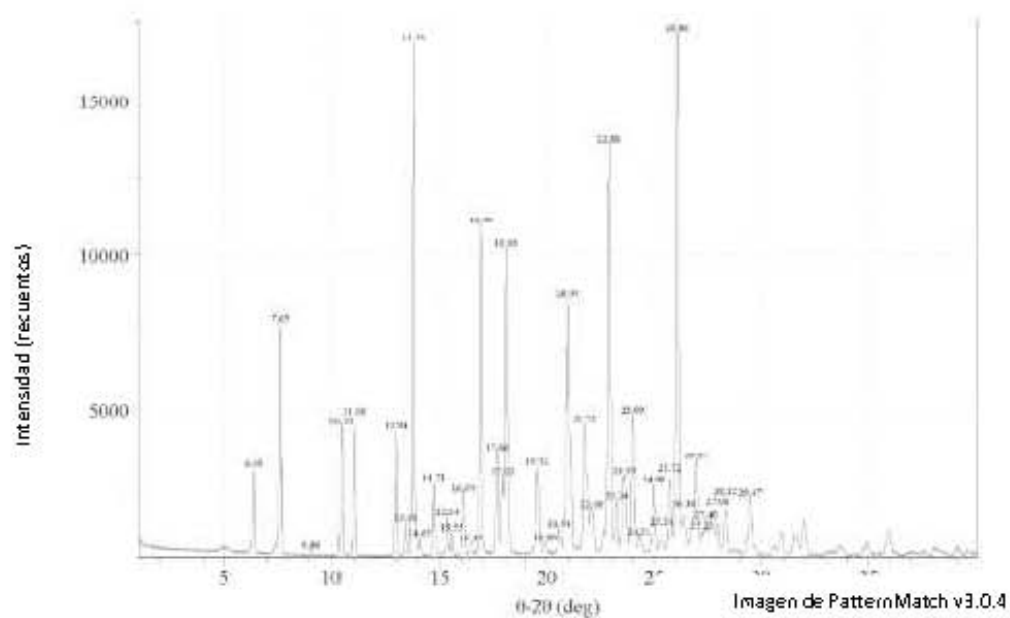


FIG. 1B

