



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16050099
Recibo: 17-80747
Fecha: 05/10/2017

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
CC: 80.410.337
Pago PSE No: 118259
CUS: 286438141

Patente PCT
COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400

COMPUESTOS TERAPÉUTICAMENTE ACTIVOS Y SUS MÉTODOS DE USO

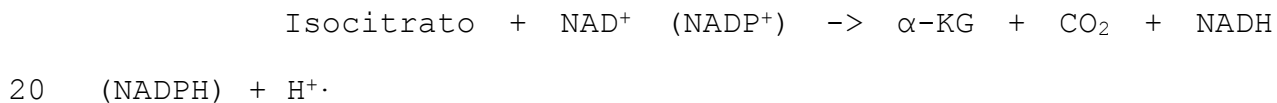
Esta solicitud reclama la prioridad de la Solicitud de los Estados Unidos No. de Serie 61/861,884 presentada el 2 de agosto de 2013, Solicitud Internacional No de Serie PCT/CN2013/081170 presentada el 9 de agosto de 2013, Solicitud de los Estados Unidos No. de Serie 61/939,098 presentada el 12 de febrero de 2014, Solicitud de los Estados Unidos No. de Serie 61/975,448 presentada el 4 de abril de 2014, y Solicitud de los Estados Unidos No. de Serie 62/011,948 presentada el 13 de junio de 2014, cada una de las cuales se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa del isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como el aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han reportado cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), las cuales se ubican en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isoforma dependiente de NADP(+) es un homodímero.

La IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+),

mitocondrial) es también conocida como IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; o mNADP-IDH. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) encontrada en las mitocondrias. Juega un papel en el metabolismo intermediario y producción de energía. Esta proteína puede asociarse o interactuar estrechamente con el complejo de piruvato deshidrogenasa. El gen de IDH2 humano codifica una proteína de 452 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 pueden encontrarse como ingresos GenBank NM_002168.2 y NP_002159.2, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH2 de humano también se describen en, *por ejemplo*, Huh *et al.*, presentado en (NOV-1992) a las bases de datos de EMBL/GenBank/DDBJ; y a The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

La IDH2 no mutante, *por ejemplo*, de tipo silvestre, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato (α -KG) por lo tanto reduce la NAD^+ (NADP^+) a NADH (NADPH), *por ejemplo*, en la reacción directa:



Se ha descubierto que las mutaciones de IDH2 presente en ciertas células de cáncer resultan en una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato (2-HG). El 2-HG no se forma por la IDH2 de

tipo silvestre. Se piensa que la producción de 2-HG contribuye a la formación y avance del cáncer (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Por lo tanto, la inhibición de IDH2 mutante y su
5 neoactividad es un tratamiento terapéutico potencial para cáncer. En consecuencia, existe una necesidad en marcha para inhibidores de mutantes de IDH2 que tienen neoactividad de alfa hidroxilo.

Un problema primario para la fabricación de
10 composiciones farmacéuticas a gran escala es que el ingrediente activo debe tener una morfología cristalina estable para garantizar parámetros de procesamiento consistentes y calidad farmacéutica. El ingrediente activo debe poseer propiedades aceptables con respecto a
15 higroscopicidad, solubilidad, y estabilidad, lo cual puede reproducirse de forma consistente debido al impacto de diversas condiciones ambientales tales como temperatura y humedad. Si se utiliza una forma cristalina inestable, la morfología cristalina puede cambiar durante la fabricación
20 y/o almacenamiento que resulta en problemas de control de calidad, e irregularidades en la formulación. Tal cambio puede afectar la capacidad de reproducción del proceso de fabricación y de ese modo llevar a formulaciones farmacéuticas que no cumplan con los requerimientos de alta
25 calidad y severidad impuestos en las formulaciones de las

composiciones farmacéuticas.

Cuando un compuesto se cristaliza a partir de una solución o suspensión, puede cristalizarse con disposiciones espaciales diferentes, una propiedad denominada como "polimorfismo." Cada una de las formas de cristal es un "polimorfo." Mientras que los polimorfos de una sustancia dada tienen la misma composición química, pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, punto de fusión, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o solubilidad en estado sólido.

El comportamiento polimórfico de las sustancias farmacéuticamente activas es de gran importancia en la farmacología y farmacia. Las diferencias en las propiedades físicas mostradas por polimorfos afectan parámetros prácticos tales como estabilidad en almacenamiento, capacidad de compresión y densidad (importante en la fabricación de composiciones farmacéuticas), y tasas de disolución (un factor importante para determinar la biodisponibilidad de un ingrediente activo). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (*por ejemplo*, oxidación diferencial, de modo que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando se encuentra un polimorfo que cuando se encuentra otro polimorfo) o cambios mecánicos (*por ejemplo*, comprimidos que se desmoronan en almacenamiento

cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (*por ejemplo*, tabletas de un polimorfo que son más susceptibles al rompimiento en alta humedad que otro polimorfo). Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento: *por ejemplo*, es más probable que un polimorfo pueda formar solvatos que provoquen que la forma sólida se agregue e incremente la dificultad de manejo del sólido, o puede ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas (*es decir*, la forma de la partícula y distribución de tamaño pueden ser diferentes entre un polimorfo en relación con otro).

Aunque se desean formulaciones farmacéuticas que tengan propiedades físicas y químicas mejoradas, no hay medios predecibles para preparar nuevas formas cristalinas (*por ejemplo*, polimorfos) de moléculas existentes para tales formulaciones. Existe una necesidad de formas cristalinas de inhibidores de IDH2 mutantes que poseen propiedades físicas consistentes sobre el margen de ambientes que pueden encontrarse durante la fabricación y almacenamiento de una formulación farmacéutica. Tales formas cristalinas podrían tener utilidad en tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (*por*

ejemplo, linfoma de células T), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, así como tener propiedades adecuadas para una fabricación y formulación a gran escala.

5 La Publicación de PCT No. WO 2013/102431 y la Publicación de los Estados Unidos No. US 2013/0190287 incorporadas en la presente para referencia en su totalidad, describen compuestos que inhiben mutantes de IDH2 (*por ejemplo*, IDH2R140Q e IDH2R172K). Estas aplicaciones describen
10 adicionalmente métodos para la preparación de inhibidores de IDH2 mutante, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos para la terapia de enfermedades, trastornos o padecimientos (*por ejemplo*, cáncer) asociados con la sobreexpresión y/o amplificación de IDH2 mutante.

15

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Se describen en la presente métodos para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
20 leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (*por ejemplo*, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 1 del compuesto 3.

La FIGURA 2 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 2 del compuesto 3.

La FIGURA 3 es un perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de la Forma 2 del compuesto 3.

La FIGURA 4 es un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 2 del compuesto 3.

La FIGURA 5 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 3 del compuesto 1.

La FIGURA 6 es un perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de la Forma 3 del compuesto 1.

La FIGURA 7 es un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 3 del compuesto 1.

La FIGURA 8 es un perfil de sorción de vapor dinámica (DVS) de la Forma 3 del compuesto 1.

La FIGURA 9 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 4 del compuesto 1.

La FIGURA 10 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 4 del compuesto 1.

La FIGURA 11 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 5 del compuesto 1.

La FIGURA 12 es una calorimetría de barrido

diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 5 del compuesto 1.

La FIGURA 13 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 6 del compuesto 1.

5 La FIGURA 14 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 6 del compuesto 1.

La FIGURA 15 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 7 del compuesto 1.

10 La FIGURA 16 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 7 del compuesto 1.

La FIGURA 17 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 8 del compuesto 1.

15 La FIGURA 18 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 8 del compuesto 1.

La FIGURA 19 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 9 del compuesto 1.

20 La FIGURA 20 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 9 del compuesto 1.

La FIGURA 21 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 10 del compuesto 1.

25 La FIGURA 22 es una calorimetría de barrido

diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 10 del compuesto 1.

La FIGURA 23 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 11 del compuesto 1.

5 La FIGURA 24 es un perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de la Forma 11 del compuesto 1.

La FIGURA 25 es un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 11 del compuesto 1.

10 La FIGURA 26 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 12 del compuesto 1.

La FIGURA 27 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 12 del compuesto 1.

15 La FIGURA 28 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 13 del compuesto 1.

La FIGURA 29 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 13 del compuesto 1.

20 La FIGURA 30 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 14 del compuesto 1.

La FIGURA 31 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 14 del compuesto 1.

25 La FIGURA 32 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 15 del compuesto 1.

La FIGURA 33 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 15 del compuesto 1.

La FIGURA 34 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 16 del compuesto 3.

La FIGURA 35 es un perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de la Forma 16 del compuesto 3.

La FIGURA 36 es un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 16 del compuesto 3.

La FIGURA 37 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 17 del compuesto 3.

La FIGURA 38 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 18 del compuesto 3.

La FIGURA 39 es un difractograma de polvo por rayos X (XRPD) de la Forma 19 del compuesto 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los detalles de construcción y la disposición de componentes establecidos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no significan ser limitantes. Otras modalidades y diferentes maneras de practicar la invención se incluyen expresamente. También, la fraseología y terminología utilizada en la presente es para el propósito de descripción y no debe considerarse como limitante. El uso de "que incluye," "que comprende," o "que tiene," "que contiene",

"que implica", y variaciones de los mismos en la presente, significa que abarca los artículos listados en lo sucesivo y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

5 **Definiciones:**

Como se utiliza en lo anterior, y a través de toda la descripción de la invención, deberán entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados.

10 Como se utiliza en la presente, el término "niveles elevados de 2-HG" significa 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más de 2-HG cuando se encuentra presente en un sujeto que no porta un alelo de IDH mutante (por ejemplo, un alelo de IDH2 mutante). El término "niveles elevados de 2-HG"
15 puede referirse a la cantidad de 2-HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

El término "fluido corporal" incluye uno o más de líquido amniótico que rodea un feto, humor acuoso, sangre
20 (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, fluido cerebroespinal, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculado femenino, fluido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), fluido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción
25 vaginal, o vómito.

Como se utiliza en la presente, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen tanto la inhibición como la prevención completa y parcial. Un inhibidor puede inhibir parcial o completamente el objetivo pretendido.

5 El término un "inhibidor de IDH2 mutante" o "inhibidor de mutantes IDH2" significa una molécula *por ejemplo*, un polipéptido, péptido, o molécula pequeña (*por ejemplo*, una molécula de menos de 1,000 daltons), o aptómero, que se une a una subunidad mutante de IDH2 e inhibe la
10 neoactividad, *por ejemplo*, al inhibir la formación de un dímero, *por ejemplo*, subunidades de un homodímero de IDH2 mutante o un heterodímero de un mutante y una subunidad de tipo silvestre. En algunas modalidades, la inhibición de neoactividad es al menos alrededor de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%
15 o 99%.

El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o avance de una enfermedad/trastorno (*por ejemplo*, una neoplasia hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena
20 aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (*por ejemplo*, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2), reducir la severidad de la enfermedad/trastorno o
25 mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno.

Como se utiliza en la presente, una cantidad de un compuesto, incluyendo una forma cristalina del mismo, efectivo para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, incluyendo una forma cristalina del mismo, la cual es efectiva, después de la administración de una sola o múltiples dosis a un sujeto, en tratar una célula, o en curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" pretende significar humano. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano (denominado como paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente o un sujeto normal.

"Base libre equivalente" o "fuerza de la base libre equivalente" es la cantidad de compuesto 1 u otra sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3 que es equivalente a la dosis del compuesto 3 de base libre. Por ejemplo, 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) pueden ser iguales a 36 mg del compuesto 1, 50 mg (de fuerza de base libre equivalente) pueden ser iguales a 60 mg del compuesto 1, 75 mg (de fuerza de base libre equivalente) pueden ser iguales a 90 mg, 100 mg (de fuerza de base libre equivalente)

pueden ser iguales a 120 mg, y 125 mg (de fuerza de base libre equivalente) pueden ser iguales a 150 mg.

La "Forma 1" o "Forma 1 del compuesto 3" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 1 del
5 compuesto 3, como se sintetiza en el Ejemplo 3A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en la FIGURA 1.

La "Forma 2" o "Forma 2 del compuesto 3" se
10 utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 2 del compuesto 3, como se sintetiza en el Ejemplo 4A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 2, 3, y 4.

15 La "Forma 3" o "Forma 3 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 3 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 6A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las
20 FIGURAS 5, 6, 7, y 8.

La "Forma 4" o "Forma 4 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 4 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 7A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a
25 continuación, y se representa por los datos mostrados en las

FIGURAS 9 y 10.

La "Forma 5" o "Forma 5 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 5 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 8A, en la
5 sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 11 y 12.

La "Forma 6" o "Forma 6 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 6 del
10 compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 9A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 13 y 14.

La "Forma 7" o "Forma 7 del compuesto 1" se
15 utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 7 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 10A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 15 y 16.

20 La "Forma 8" o "Forma 8 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 8 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 11A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las
25 FIGURAS 17 y 18.

La "Forma 9" o "Forma 9 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 9 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 12A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 19 y 20.

La "Forma 10" o "Forma 10 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 10 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 13A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 21 y 22.

La "Forma 11" o "Forma 11 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 11 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 14A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 23, 24, y 25.

La "Forma 12" o "Forma 12 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 12 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 15A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 26 y 27.

La "Forma 13" o "Forma 13 del compuesto 1" se

utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 13 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 16A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las
5 FIGURAS 28 y 29.

La "Forma 14" o "Forma 14 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 14 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 17A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a
10 continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 30 y 31.

La "Forma 15" o "Forma 15 del compuesto 1" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 15 del compuesto 1, como se sintetiza en el Ejemplo 18A, en la
15 sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 32 y 33.

La "Forma 16" o "Forma 16 del compuesto 3" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 16 del
20 compuesto 3, como se sintetiza en el Ejemplo 2A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en las FIGURAS 34, 35 y 36.

La "Forma 17" o "Forma 16 del compuesto 3" se
25 utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 16 del

compuesto 3, como se sintetiza en el Ejemplo 20A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en la FIGURA 37.

5 la "Forma 18" o "Forma 16 del compuesto 3" se utilizan de forma intercambiable, y describen la Forma 16 del compuesto 3, como se sintetiza en el Ejemplo 21 A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a continuación, y se representa por los datos mostrados en la
10 FIGURA 38.

 La "Forma 19" o "Forma 16 del compuesto 3" se utilizan de forma intercambiable; y describen la Forma 16 del compuesto 3, como se sintetiza en el Ejemplo 22A, en la sección de Ejemplos a continuación, y como se describe a
15 continuación, y se representa por los datos mostrados en la FIGURA 39.

 Como se utiliza en la presente, "cristalino" se refiere a un sólido que tiene una estructura química altamente regular. En particular, un compuesto 3 o compuesto
20 1 cristalino puede producirse como uno o más de formas cristalinas simples del compuesto 3 o el compuesto 1. Para propósitos de esta solicitud, los términos "forma cristalina", "forma cristalina simple" y "polimorfo" son sinónimos; los términos que distinguen entre cristales que
25 tienen propiedades diferentes (por ejemplo, patrones de XRPD

diferentes y/o resultados del escaneo de DSC diferentes). El término "polimorfo" incluye pseudopolimorfos, que son solvatos típicamente diferentes de un material, y de este modo sus propiedades difieren entre sí. De este modo, cada
5 polimorfo y pseudopolimorfo distinto del compuesto 3 o el compuesto 1 se considera en la presente por ser una forma cristalina simple distinta.

"Sustancialmente cristalino" se refiere a formas que pueden ser al menos un por ciento en peso particularmente
10 cristalinas. Los porcentajes en peso particulares son 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. En algunas modalidades, sustancialmente cristalino se refiere a un
15 compuesto 3 o el compuesto 1 que al menos es 70% cristalino. En otras modalidades, sustancialmente cristalino se refiere a un compuesto 3 o el compuesto 1 que al menos es 90% cristalino.

Como se utiliza en la presente, el término
20 "aislado" se refiere a formas que pueden ser al menos un por ciento en peso particular de una forma cristalina particular del compuesto 1 o el compuesto 3. Los porcentajes en peso particulares son 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, o cualquier porcentaje entre 90% y 100%.

25 El término "solvato o solvatado" significa una

asociación física de un compuesto de esta invención, incluyendo una forma cristalina del mismo, con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física incluye enlaces hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de
5 aislarse, por ejemplo cuando una o más de las moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato o solvatado" abarca solvatos de fase en solución y que pueden aislarse. Solvatos representativos incluyen, por ejemplo, un hidrato, etanolatos o un
10 metanolato.

El término "hidrato" es un solvato en donde la molécula de solvente es H_2O que se encuentra presente en una cantidad estequiométrica definida, y por ejemplo, puede incluir hemihidrato, monohidrato, dihidrato, o trihidrato.

15 El término "mezcla" se utiliza para referirse a los elementos combinados de la mezcla con respecto al estado de fase de la combinación (por ejemplo, líquido o líquido/cristalino).

El término "sembrar" se utiliza para referirse a la
20 adición de un material cristalino para iniciar la recrystalización o cristalización.

El término "antisolvente" se utiliza para referirse a un solvente en el cual los compuestos, incluyendo formas cristalinas de los mismos, son poco solubles.

25 Como se utiliza en la presente, el término

"alrededor" significa aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando se utiliza el término "alrededor" junto con un margen numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza de 10%.

10 Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Tratamiento

Se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IDH2 mutante.

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende

administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IDH2 mutante.

También se proporciona un método para tratar una neoplasia hematológica avanzada seleccionada de leucemia
5 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,
mieloma múltiple, y linfoma (por ejemplo, linfoma de células
T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
10 administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad
terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
15 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,
mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células
T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
20 administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad
terapéuticamente efectiva del compuesto 1.

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
25 leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,

mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva
5 de metasulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol (compuesto 1).

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
10 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
15 administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de IDH2 mutante, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar una
20 neoplasia hematológica avanzada seleccionada de leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, y linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
25 presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende

administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una
composición farmacéutica que comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más
5 portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar
neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,
10 mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células
T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una
composición farmacéutica que comprende una cantidad
15 terapéuticamente efectiva del compuesto 1, y uno o más
portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar
neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
20 leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,
mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células
T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo
mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en
necesidad del mismo, una composición farmacéutica que
25 comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del

compuesto 1, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
5 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una
10 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 1, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
15 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
20 administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo.

También se proporciona un método para tratar
25 neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia

mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,
mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células
T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
5 presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una
composición farmacéutica que comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma
cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva
10 del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo; y uno o
más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar
neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
15 leucemia mielomonocítica crónica (CMML), o linfoma (por
ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la
presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una
composición farmacéutica que comprende una cantidad
20 terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma
cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva
del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo; y uno o
más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para tratar una
25 neoplasia hematológica avanzada seleccionada de leucemia

mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide,
mieloma múltiple, y linfoma (por ejemplo, linfoma de células
T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
5 presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende
administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una dosis
terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente
aceptable del compuesto 3, en donde la dosis terapéuticamente
efectiva es alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg (de
10 fuerza de base libre equivalente), una vez al día o dos veces
al día (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg
una vez al día o dos veces al día; o alrededor de 30 mg a
alrededor de 150 mg una vez al día o dos veces al día). En
una modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de
15 fuerza de base libre equivalente de 30 mg, una vez al día o
dos veces al día. En otra modalidad, la dosis
terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre
equivalente de 50 mg, una vez al día o dos veces al día. En
otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de
20 fuerza de base libre equivalente de 75 mg, una vez al día o
dos veces al día. En otra modalidad, la dosis
terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre
equivalente de 100 mg, una vez al día o dos veces al día. En
otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de
25 fuerza de base libre equivalente de 125 mg, una vez al día o

dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 150 mg, una vez al día o dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 175 mg, una vez al día o dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 200 mg, una vez al día o dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 225 mg, una vez al día o dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 250 mg, una vez al día o dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 275 mg, una vez al día o dos veces al día. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente efectiva es una de fuerza de base libre equivalente de 300 mg, una vez al día o dos veces al día.

En algunas modalidades, en los métodos de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3 se administra oralmente como cualquier combinación de tabletas de 5, 10, 50, o 200 mg de fuerza de base libre equivalente, dos veces al día o una vez al día. En algunas modalidades, el compuesto 1 se administra oralmente como cualquier combinación de tabletas de 5, 10, 50, o 200 mg

de fuerza de base libre equivalente, dos veces al día o una vez al día. En algunas modalidades, una forma cristalina del compuesto 1 se administra oralmente como cualquier combinación de tabletas de 5, 10, 50, o 200 mg de fuerza de
5 base libre equivalente, dos veces al día o una vez al día.

En algunas modalidades, en los métodos de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3 se administra oralmente como cualquier combinación de tabletas de 5, 10, 50, 100, 150 o 200 mg de
10 fuerza de base libre equivalente, dos veces al día o una vez al día. En algunas modalidades, el compuesto 1 se administra oralmente como cualquier combinación de tabletas de 5, 10, 50, 100, 150 o 200 mg de fuerza de base libre equivalente, dos veces al día o una vez al día. En algunas modalidades,
15 una forma cristalina del compuesto 1 se administra oralmente como cualquier combinación de tabletas de 5, 10, 50, 100, 150 o 200 mg de fuerza de base libre equivalente, dos veces al día o una vez al día.

También se proporciona un método para tratar
20 neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
25 presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende

administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1 a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg; alrededor de 30 mg a
5 alrededor de 200 mg; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente)) dos veces al día.

También se proporciona un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
10 leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1 a una dosis de al menos
15 alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg; alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente)) dos veces al día.

20 En algunas modalidades, el método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células
25 T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la

presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg; alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente)) dos veces al día.

En algunas modalidades, el método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, a una dosis de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg; alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente)) dos veces al día.

En algunas modalidades, la segunda administración al día se proporciona entre alrededor de 8 horas y alrededor

de 16 horas de la primera administración.

En una modalidad, la dosis de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 50 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 75 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 100 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 125 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 175 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 200 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 225 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día. En otra modalidad, la dosis de 250 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En algunas modalidades, el método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), o leucemia mielomonocítica crónica (CMML), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto

3, o una forma cristalina del mismo, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente) dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para
5 tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base
10 libre equivalente) dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, en la
15 forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante
20 de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

25 En una modalidad, el método es un método para

tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de
5 dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar CMML caracterizado por la presencia de un alelo
10 mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

15 En una modalidad, el método es un método para tratar CMML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma
20 de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar sarcoma mieloide caracterizado por la presencia de un
25 alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en

necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

5 En una modalidad, el método es un método para tratar sarcoma mieloide caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una
10 dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

 En una modalidad, el método es un método para tratar mieloma múltiple caracterizado por la presencia de un
15 alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

20 En una modalidad, el método es un método para tratar mieloma múltiple caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una
25

dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células T caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para

tratar linfoma de células T caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células B caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células B caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), dos veces al día.

En algunas modalidades, la segunda administración al día se proporciona entre alrededor de 10 horas y alrededor de 14 horas después de la primera administración al día.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente incluyen la administración oral del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a un sujeto a una dosis de alrededor de 30 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, o alrededor de 250 mg (cada uno de los cuales es la fuerza de base libre equivalente) dos veces al día. En una modalidad, se proporciona la segunda dosis diaria 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 horas después de la dosis diaria inicial.

En algunas modalidades, el método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1 a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día (por ejemplo, alrededor de 75 mg a alrededor de 200 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día).

En algunas modalidades, el método para tratar

neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células
5 T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 3000 mg (de fuerza de
10 base libre equivalente), una vez al día (por ejemplo, alrededor de 75 mg a alrededor de 200 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día).

En algunas modalidades, el método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
15 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma
20 cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 75 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día (por ejemplo, alrededor de 75 mg a alrededor de 200 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al
25 día).

En una modalidad, la dosis de 100 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día. En una modalidad, la dosis de 150 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día. En una modalidad, la dosis de 175 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día. En una modalidad, la dosis de 200 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día. En una modalidad, la dosis de 225 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día. En una modalidad, la dosis de 250 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día. En una modalidad, la dosis de 275 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día.

En algunas modalidades, el método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), o leucemia mielomonocítica crónica (CMML), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día (por ejemplo, alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg (fuerza de base libre equivalente), una vez al día).

En una modalidad, el método es un método para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante

de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día (por ejemplo, alrededor de 150 mg a alrededor de 200 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día).

En una modalidad, el método es un método para tratar AML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar MDS caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el

compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

5 En una modalidad, el método es un método para tratar CMML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis
10 de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

 En una modalidad, el método es un método para tratar CMML caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad
15 del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

20 En una modalidad, el método es un método para tratar sarcoma mielóide caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo
25 a una dosis de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de

fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar sarcoma mieloides caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en
5 necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

10 En una modalidad, el método es un método para tratar mieloma múltiple caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo
15 a una dosis de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar mieloma múltiple caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en
20 necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

25 En una modalidad, el método es un método para

tratar linfoma caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis
5 de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad
10 del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

15 En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células T caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo
20 a una dosis de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células T caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto
25 en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina

del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

5 En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células B caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo
10 a una dosis de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

 En una modalidad, el método es un método para tratar linfoma de células B caracterizadas por la presencia de un alelo mutante de IDH2 comprende administrar al sujeto
15 en necesidad del mismo un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, en la forma de dosificación oral de una tableta, a una dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg (de fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

20 En algunas modalidades, el método incluye la administración oral del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a un sujeto a una dosis de alrededor de 75, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de
25 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 225 mg, alrededor

de 250 mg, alrededor de 275 mg, o alrededor de 300 mg (cada uno de los cuales es la fuerza de base libre equivalente) una vez al día.

Se entenderá que una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, puede tomarse en cualquier momento del día o de la noche. En algunas modalidades, una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1 se toma en la mañana. En otras modalidades, una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo se toma en la noche. Se entenderá que una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo puede tomarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se toma con una comida (por ejemplo, administración de una sola dosis oral 30 minutos después del inicio de un alimento alto en grasas [alimento estándar alto en grasas, Administración de Fármacos y Alimentos: por ejemplo, 2 huevos extragrandes cocinados en mantequilla, 2 partes curadas,

tocino cocido, 2 partes enriquecidas con pan blanco con mantequilla, 113.3 g (4 onzas) de papas pardas tipo hash, y 236 ml (8 onzas) de leche entera (3.3%)). En algunas modalidades, los sujetos requieren ayunar durante al menos 4
5 horas después de una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. Se permite agua *ad libitum*, excepto 1 hora antes hasta 1 hora después de la dosificación del
10 compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, (con la excepción de 240 mL de agua proporcionados con la dosificación).

En algunas modalidades, una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o
15 una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo se toma mientras se ayuna (por ejemplo, administración de una sola dosis oral después de un ayuno de 10 horas durante la noche).

En una modalidad, la invención abarca una forma de
20 dosificación oral que comprende una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. En otra modalidad, la invención abarca una forma de dosificación oral de 5 mg, 10 mg, 25 mg,
25 50 mg, 100 mg, 150 mg, o 200 mg (cada uno de los cuales es la

fuerza de base libre equivalente), que comprende el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. En una modalidad, la forma de dosificación oral además comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la invención abarca compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, para su uso en un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2 in un sujeto en necesidad del mismo. En una modalidad, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada

por la presencia de un alelo mutante de IDH2 in un sujeto en necesidad del mismo.

También se proporciona un método para reducir un tratamiento previo o nivel de valor de referencia de 2-HG (por ejemplo, un tratamiento previo en el Día 3 en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2), reducir un tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, un tratamiento previo en el Día 3 en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2) de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica, y/o incrementar un tratamiento previo o nivel de valor de referencia de conteo de neutrófilos (por ejemplo, el Día 3 de tratamiento previo en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2), en un sujeto que tiene una neoplasia hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar al sujeto (a) compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente), una vez al día o dos veces al día (por ejemplo,

en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3 (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg una vez al día o dos veces al día; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg una vez al día o dos veces al día), o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3 (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg una vez al día o dos veces al día; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg una vez al día o dos veces al día), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un método para reducir un tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, un tratamiento previo en el Día 3 en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2) de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica (por ejemplo, por al menos 50%) en un sujeto que tiene una neoplasia hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células

T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende:

Adquirir conocimiento del tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, medir el
5 tratamiento previo o nivel de valor de referencia) de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica en el sujeto;
administrar al sujeto (a) el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30
10 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3 (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg una vez al día o dos veces al día; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg una
15 vez al día o dos veces al día), o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una
20 cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3 (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg una vez al día o dos veces al día; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg una vez al día o dos veces al día), y uno o más portadores
25 farmacéuticamente aceptables;

adquirir conocimiento del nivel posterior al tratamiento (por ejemplo, medir el nivel posterior al tratamiento) de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica en el sujeto;

5 comparar el nivel posterior al tratamiento de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica en el sujeto con el tratamiento previo o nivel de valor de referencia; y

 determinar que el nivel de células de médula ósea
10 y/o blastos de sangre periférica es reducido (por ejemplo, por al menos 50%).

En algunas modalidades, el método comprende reducir el nivel de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica por al menos 50% (por ejemplo, 50%, 50.5%, 51%,
15 51.5%, 52%, 52.5%, 53%, 53.5%, 54%, o 54.5%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%) cuando se compara con un tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, el Día 3 de tratamiento previo en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el
20 gen de IDH2). En algunas modalidades, el método comprende reducir el nivel de células de médula ósea y/o blastos de sangre periférica a menor que 5% (por ejemplo, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2%, 2.25%, 2.5%,
25 2.75%, 3%, 3.25%, 3.5%, 3.75%, 4%, 4.25%, 4.5%, 4.75%, o 5%)

de las células de médula ósea cuando se compara con un tratamiento previo o nivel de valor de referencia.

También se proporciona un método para incrementar un tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, un tratamiento previo en el Día 3 en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2) de conteo de neutrófilos (por ejemplo, en al menos $1.0 \times 10^9/L$), en un sujeto que tiene una neoplasia hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende:

adquirir conocimiento del tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, medir el tratamiento previo o nivel de valor de referencia) de conteo de neutrófilos en el sujeto;

administrar al sujeto (a) compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3 (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg una vez al día o dos

veces al día; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg una vez al día o dos veces al día), o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3 (por ejemplo, alrededor de 30 mg a alrededor de 200 mg una vez al día o dos veces al día; o alrededor de 30 mg a alrededor de 150 mg una vez al día o dos veces al día), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables;

adquirir conocimiento del nivel posterior al tratamiento (por ejemplo, medir el nivel posterior al tratamiento) de conteo de neutrófilos en el sujeto;

comparar el nivel posterior al tratamiento de conteo de neutrófilos en el sujeto con el tratamiento previo o nivel de valor de referencia; y

determinar que el nivel de conteo de neutrófilos se incrementa (por ejemplo, en al menos $1.0 \times 10^9/L$).

En algunas modalidades, el método comprende incrementar el conteo de neutrófilos en un sujeto, en al menos $1.0 \times 10^9/L$, (por ejemplo, $1.0 \times 10^9/L$, $1.5 \times 10^9/L$, $2.0 \times 10^9/L$, $2.5 \times 10^9/L$, $3.0 \times 10^9/L$, $3.5 \times 10^9/L$, $4.0 \times 10^9/L$, $4.5 \times 10^9/L$, $5.0 \times 10^9/L$, $5.5 \times 10^9/L$, $6.0 \times 10^9/L$, $6.5 \times$

$10^9/L$, $7.0 \times 10^9/L$, o $7.5 \times 10^9/L$). En algunas modalidades, el método comprende incrementar el conteo de neutrófilos in un sujeto en al menos $0.5 \times 10^9/L$, (por ejemplo, $0.5 \times 10^9/L$, $0.6 \times 10^9/L$, $0.7 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$, $0.9 \times 10^9/L$, o $1.0 \times 10^9/L$).

5 En una modalidad el inhibidor de IDH2 mutante es un polipéptido. En una modalidad, el polipéptido actúa como un negativo dominante con respecto a la neoactividad de la enzima mutante. El polipéptido puede corresponder a la IDH2 de longitud completa o un fragmento de la misma. El
10 polipéptido no necesita ser idéntico con los residuos correspondientes de la IDH2 de tipo silvestre, pero en modalidades tiene al menos 60, 70, 80, 90 o 95 % de homología con la IDH2 de tipo silvestre.

 En una modalidad el inhibidor de IDH2 mutante
15 reduce la afinidad de una proteína mutante neoactiva de IDH2 para NADH, NADPH o un ión metálico divalente, por ejemplo, Mg^{2+} o Mn^{2+} , o reduce los niveles o disponibilidad de NADH, NADPH o ión metálico divalente, por ejemplo, Mg^{2+} o Mn^{2+} , *por ejemplo*, al competir por la unión a la enzima mutante. En una
20 modalidad, la enzima se inhibe al remplazar Mg^{2+} o Mn^{2+} con Ca^{2+} .

 En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante reduce el nivel a neoactividad de IDH2, *por ejemplo*, neoactividad de 2-HG.

25 En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante

reduce el nivel de producto de un mutante que tiene una neoactividad de una IDH2 mutante, *por ejemplo*, reduce el nivel de 2-HG, *por ejemplo*, R-2-HG.

En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante
5 interactúa directamente con, *por ejemplo*, uniones, ya sea la Proteína de IDH2 mutante o interactúa directamente con, *por ejemplo*, uniones, del ARNm de la IDH2 mutante.

En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante interactúa directamente con, *por ejemplo*, se une a, la
10 proteína de IDH2 mutante.

En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante interactúa directamente con, *por ejemplo*, se une a, el ARNm e la IDH2 mutante.

En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante
15 reduce la cantidad de actividad enzimática neoactiva, *por ejemplo*, al interactuar con, *por ejemplo*, unirse a, la proteína de IDH2 mutante.

En una modalidad, el inhibidor de IDH2 mutante es una molécula pequeña, *por ejemplo*, el compuesto 1, e
20 interactúa con, *por ejemplo*, se une, al ARN mutante, *por ejemplo*, ARNm de la IDH2 mutante.

En algunas modalidades, el inhibidor de IDH2 mutante también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede encontrarse en cualquier
25 forma isotópica, que incluye ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o

tritio); C puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; N puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{13}N , ^{14}N y ^{15}N ; O puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{15}O , ^{16}O y ^{18}O ; F puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{18}F ; y similares. Por ejemplo, el compuesto se enriquece en una forma isotópica sencilla de H, C, N, O y/o F por al menos alrededor de 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%. Por ejemplo, las sustituciones isotópicas para el compuesto 1 o el compuesto 3 pueden incluir deuterio sustituido en el compuesto 1 o 2 en uno o más átomos de hidrógeno del compuesto 1 o 2. Las sustituciones isotópicas para el compuesto 1 o el compuesto 3 pueden incluir 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il-4- ^{14}C) amino]propan-2-ol; 1-((4-(6-(difluoro(fluoro- ^{18}F)metil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol, 1-((4-((2-(difluoro(fluoro- ^{18}F)metil)piridin-4-il)amino)-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol, 2-(((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d $_6$ -2-ol; 2-metil-1-((4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-1,1-d $_2$ -2-ol o

sales farmacéuticamente aceptables del mismo (*por ejemplo*,
 metasulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-
 il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-
 2-il-4-¹⁴C)amino]propan-2-ol; metasulfonato de 1-((4-(6-
 5 (difluoro(fluoro-¹⁸F)metil)piridin-2-il)-6-(2-
 trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-
 2-metilpropan-2-ol, metasulfonato de 1-((4-(2-
 (difluoro(fluoro-¹⁸F)metil)piridin-4-il)amino)-6-(6-
 (trifluorometil)piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-
 10 metilpropan-2-ol), metasulfonato de 2-(((4-(6-
 (trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-
 4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)metil)propan-
 1,1,1,3,3,3-d₆-2-ol; metasulfonato de 2-metil-1-((4-(6-
 (trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-
 15 4-il)amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)propan-1,1-d₂-2-ol).

Estos métodos de tratamiento y composiciones
 farmacéuticas se ilustran aún más por las descripciones
 detalladas y ejemplos ilustrativos proporcionados en lo
 siguiente.

20

Composiciones y vías de administración

El inhibidor de IDH2 mutantes, *por ejemplo*,
 compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto
 3, o una forma cristalina del mismo utilizado en los métodos
 25 descritos en la presente puede formularse junto con uno o más

portadores o adyuvantes farmacéuticamente aceptables en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente
5 aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto descrito en la presente, y el cual no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del
10 compuesto.

En algunas modalidades, los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina,
15 estearato de aluminio, lecitina, sistemas de liberación de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como d- α -tocoferol succinato de polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de liberación polimérica similares, proteínas
20 de suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato
25 ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice

coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y
5 grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α -, β -, y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden utilizarse de forma ventajosa
10 para mejorar el suministro de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de forma oral, parenteral, por inhalación de aerosol, tópica, rectal, nasal, bucal,
15 vaginal o mediante un depósito implantado, de preferencia por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención pueden contener cualesquier portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos o
20 convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o reguladores farmacéuticamente aceptables para intensificar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de liberación. El término parenteral como se utiliza en la presente incluye las
25 técnicas subcutánea, intracutánea, intravenosa,

intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal por inyección o infusión.

En algunas modalidades, las composiciones
5 farmacéuticas pueden encontrarse en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en el arte utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados (tales como,
10 por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes
15 aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean de forma convencional como un solvente o medio de suspensión. para este propósito, cualquier aceite fijo blando puede
20 emplearse incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, cuando son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus
25 versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones

oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente
5 aceptables tales como emulsiones y o suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes intensificadores de la biodisponibilidad similares que se utilizan comúnmente en la fabricación de sólidos, líquidos u otras formas de
10 dosificación farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse para propósitos de formulación.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación aceptable oralmente incluida, pero no
15 limitada a, cápsulas, tabletas, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de tabletas para su uso oral, los portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se agregan
20 típicamente. Para la administración oral en forma de una cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa que se combina
25 con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea,

pueden agregarse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para su administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto, se funda en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, mantequilla de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

En algunas modalidades, la administración tópica de las composiciones farmacéuticas es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos de fácil acceso por la aplicación tópica. Para la aplicación tópica en la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento aceptable que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Los portadores adecuados incluyen, 5 pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cetilésteres de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de un aspecto de esta invención también pueden aplicarse tópicamente en el tracto intestinal 10 inferior por una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuado. En un aspecto de esta invención, también se incluyen parches tópicamente transdérmicos.

En algunas modalidades, las composiciones 15 farmacéuticas pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservadores 20 adecuados, promotores de absorción para intensificar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

El inhibidor de IDH2 mutantes, *por ejemplo*, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 25 3, o una forma cristalina del mismo, utilizados en los

métodos descritos en la presente, por ejemplo, pueden administrarse por inyección, de forma intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o de forma oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que oscile de alrededor de 0.5 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal. Alternativamente, las dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requerimientos del fármaco particular. Los métodos en la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva del compuesto o la composición de compuesto para obtener el efecto deseado o establecido. Típicamente, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de alrededor de 1 a alrededor de 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede utilizarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales iniciales para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de alrededor de 5% a alrededor de 95% del compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de alrededor de 20% a alrededor de 80% del compuesto activo.

Puede administrarse una dosis de un inhibidor de

IDH2 mutante a un sujeto, *por ejemplo*, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, como se describe en el Ejemplo 5. Pueden requerirse dosis menores o mayores como aquellas
5 mencionadas en lo anterior. Los regímenes de tratamiento y dosificación específicos para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de
10 administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, severidad y curso de la enfermedad, padecimiento o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, padecimiento o síntomas, y el juicio del médico tratante.

Después de la mejora del padecimiento de un sujeto,
15 puede administrarse si es necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición, forma cristalina o combinación de un aspecto de esta invención. Posteriormente, puede reducirse la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, como una función de los síntomas,
20 a un nivel en el cual el padecimiento mejorado se retiene cuando los síntomas se han mejorado al nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir de un tratamiento intermitente o en una base a largo plazo después de cualquier recurrencia de los síntomas de enfermedad.

25 Algunas modalidades de la invención se dirigen

hacia una tableta que comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable; y un inhibidor de IDH2 mutante.

Algunas modalidades de la invención se dirigen hacia una tableta que comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable; y el compuesto 1. Algunas modalidades de la invención se dirigen hacia una tableta que comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable; y el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo.

Algunas modalidades de la invención se dirigen hacia una tableta que comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente; y el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. En otras modalidades, la forma cristalina del compuesto 1 o el compuesto 3 es al menos 90% por peso de una forma cristalina particular; la forma cristalina particular siendo una forma descrita en la presente. En otras modalidades, la forma cristalina del compuesto 1 o el compuesto 3 es al menos 95% por peso de una forma cristalina particular; la forma cristalina particular siendo una forma descrita en la presente.

Métodos de Uso

Las actividades inhibidoras del compuesto 1 o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma

cristalina del mismo, contra mutantes de IDH2 (por ejemplo, IDH2R140Q e IDH2R172K) pueden probarse por los métodos descritos en el Ejemplo 12 de la Publicación PCT No. WO 2013/102431 y la Publicación de los Estados Unidos No. US 5 2013/0190287 incorporada en la presente para referencia en su totalidad, o métodos análogos.

Se proporciona un método para inhibirla actividad de una IDH2 mutante, que comprende poner en contacto un sujeto en necesidad del mismo, con un inhibidor de IDH2 10 mutante. En una modalidad, el método para inhibir la actividad de una IDH2 mutante comprende poner en contacto un sujeto en necesidad del mismo, con el compuesto 1. En una modalidad, la neoplasia hematológica avanzada descrita en la presente, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome 15 mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T) que se trata, se caracteriza por un alelo mutante de IDH2 en donde la mutación de IDH2 resulta en una nueva habilidad de la enzima para catalizar la 20 reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X 25 es una mutación R140W. En otro aspecto de esta modalidad, la

mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X
5 es una mutación R172G.

En otra modalidad, el método para inhibir la actividad de una IDH2 mutante comprende poner en contacto un sujeto en necesidad del mismo, con el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma
10 cristalina del mismo. En una modalidad, la neoplasia hematológica avanzada descrita en la presente, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma
15 de células T) que se trata, se caracteriza por un alelo mutante de IDH2 en donde la mutación de IDH2 resulta en una nueva habilidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxiglutarato en un paciente. En un aspecto de esta
20 modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de esta
25 modalidad, la IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro

aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de esta modalidad, la mutación R172X es una mutación R172G. Neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome
5 mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, puede analizarse al secuenciar muestras de células para
10 determinar la presencia y naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente en) una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

En una modalidad, la eficacia de tratamiento de las neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
15 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, se monitorea al medir los niveles de 2HG en
20 el sujeto. Típicamente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado se indica para el uso del compuesto 1 para tratar la neoplasia hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica
25 (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por

ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

En una modalidad, la eficacia de tratamiento de las neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia
5 mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, se monitorea al medir
10 los niveles de 2-HG en el sujeto. Típicamente los niveles de 2-HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado se indica para el uso del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, para tratar una neoplasia hematológica
15 avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de
20 IDH2. Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2-HG se determina durante el curso de y/o seguimiento al término del tratamiento para establecer su eficacia. En ciertos aspectos, el nivel de 2-HG sólo se determina durante el curso de y/o seguimiento al término del
25 tratamiento. Una reducción de los niveles de 2-HG durante el

curso de tratamiento y después del tratamiento es indicador de eficacia. De forma similar, una determinación de que los niveles de 2-HG no se elevan durante el curso de o después del tratamiento también es indicadora de eficacia.

5 Típicamente, las mediciones de este 2-HG se utilizarán junto con otras determinaciones de eficacia de tratamiento de cáncer bien conocidas, tales como reducción en el número y tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas con cáncer, evaluación de biopsias y/o aspirados de médula ósea,
10 conteos sanguíneos completos, examen de películas de sangre periférica, mejora en la salud general del sujeto, y alteraciones en otros biomarcadores que se encuentran asociados con la eficacia del tratamiento de cáncer.

También se proporciona un método para inhibir 2-HG
15 cuando se compara con un tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, un tratamiento previo en el Día 3 en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2) de 2-HG (por ejemplo, por al menos 50%) en un sujeto que tiene una neoplasia
20 hematológica avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la
25 presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende:

adquirir conocimiento del tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, medir el tratamiento previo o nivel de valor de referencia) de 2-HG en el sujeto;

5 administrar al sujeto (a) compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg
10 equivalentes a la base libre del compuesto 3), o (b) una composición farmacéutica que comprende un compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo a una dosis de al menos alrededor de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) (por ejemplo, en una
15 cantidad de alrededor de 30 mg a alrededor de 300 mg equivalentes a la base libre del compuesto 3), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables;

 adquirir conocimiento del nivel posterior al tratamiento (por ejemplo, medir el nivel posterior al
20 tratamiento) de 2-HG en el sujeto;

 comparar el nivel posterior al tratamiento de 2-HG en el sujeto con el tratamiento previo o nivel de valor de referencia; y

 determinar que el nivel de 2-HG se inhibe (por
25 ejemplo, por al menos 50%).

En algunas modalidades, el método comprende inhibir 2-HG en los pacientes que tienen o se ha determinado que tienen una Mutación R140Q en IDH2 por al menos 50% (por ejemplo, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 5 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%) cuando se compara con un tratamiento previo o nivel de valor de referencia (por ejemplo, el Día 3 de tratamiento previo en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2). En algunas modalidades, 10 el método comprende inhibir 2-HG en los pacientes que tienen o se ha determinado que tienen una mutación R172K en IDH2 por hasta 60% (por ejemplo, reduciendo el nivel de 2-HG por hasta 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, o 60%) cuando se compara con un tratamiento previo o nivel de valor 15 de referencia (por ejemplo, un tratamiento previo en el Día 3 en los pacientes, o niveles medidos en sujetos sin la enfermedad mutada por el gen IDH2). En algunas modalidades, puede lograrse por análisis espectroscópico al medir el nivel de 2-HG en el sujeto, *por ejemplo*, un análisis a base de 20 resonancia magnética, *por ejemplo*, medición por MRI y/o MRS, un análisis de muestra de fluido corporal, tal como un análisis de sangre, plasma, orina, médula ósea, o fluido de médula espinal, o por análisis de material quirúrgico, *por ejemplo*, por espectroscopía de masas (por ejemplo LC-MS, GC- 25 MS).

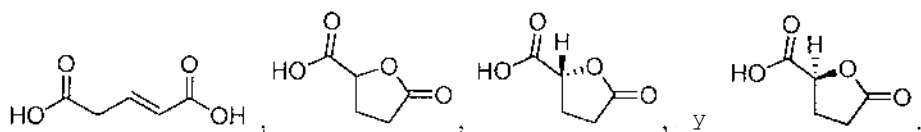
Puede detectarse 2-HG en una muestra por los métodos de la Publicación de PCT No. WO 2013/102431 y la Publicación de los Estados Unidos No. US 2013/0190287 incorporadas en la presente para referencia en su totalidad,
 5 o por métodos análogos.

En una modalidad se evalúa directamente 2-HG.

En otra modalidad, se evalúa un derivado de 2-HG formado en un proceso para realizar el método analítico. A manera de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado
 10 en el análisis por MS. Los derivados pueden incluir un aducto de sal, *por ejemplo*, un aducto de Na, una variante de hidratación, o una variante de hidratación que también es un aducto de sal, *por ejemplo*, un aducto de Na, *por ejemplo*, como se forma en el análisis por MS.

15 En otra modalidad, se evalúa un derivado metabólico de 2-HG. Ejemplos incluyen especies que se construyen o son elevadas o reducidas, como resultado de la presencia de 2-HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionará con 2-HG, *por ejemplo*, R-2-HG.

20 Los derivados ejemplares de 2-HG incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto de sal de los mismos:



En una modalidad, la neoplasia hematológica

avanzada, tal como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada
5 una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células de tumor portan una mutación de IDH2, y en particular, una mutación R140Q, R140W, o R140L y/o R172K o R172G de IDH2, al momento del diagnóstico o tratamiento.

10 En algunas modalidades, el sujeto tiene o se ha determinado que tiene una enfermedad mutada por el gen de IDH2 (por ejemplo, mutación de R140Q o R172K) al momento del diagnóstico o tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto también tiene o se ha determinado que tiene una mutación
15 seleccionada de FLT3 con ITD (tirosina cinasa 3 (FLT3) relacionada con una duplicación en tándem interno (ITD)), CEPBA (CCAAT/intensificado de unión de la alfa proteína), NPM1 (nucleofosmina (fosfoproteína nucleolar B23)), y DNMT3A (DNA (citosina-5-)metiltransferasa 3 alfa, ASXL1: peines
20 adicionales similares a 1 como sexo) al momento del diagnóstico o tratamiento.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una citogenética normal antes del tratamiento. En algunas otras modalidades, el sujeto tiene una citogenética anormal o
25 desfavorable, por ejemplo, una o más de of: Monosomía 7 (o

supresión parcial del brazo largo del cromosoma 7 (7q-)),
Trisomía 8, Trisomía 11, translocación t(17;18), o
translocación t(1; 13) antes del tratamiento. La Tabla 8
describe la clasificación citogenética (IPSS y clasificación
5 de 5 grupos nuevos).

En una modalidad, la neoplasia hematológica
avanzada que se trata es AML. En algunas modalidades, la AML
es por recaída y/o refractaria primaria. En otras
modalidades, la AML no se encuentra tratada. En algunas
10 modalidades, la AML es por recaída y/o refractaria primaria
en los pacientes de 60 años de edad y mayores. En algunas
modalidades, la AML no se encuentra tratada en los pacientes
de 60 años de edad y mayores. En algunas modalidades, la AML
es por recaída y/o refractaria primaria en los pacientes
15 menores de 60 años de edad. En una modalidad, el compuesto 1
se administra como una primera línea de tratamiento para AML.
En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una
segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento
para AML. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma
20 cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma
cristalina del mismo, se administra como una primera línea de
tratamiento para AML, En una modalidad, el compuesto 1, o una
forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma
cristalina del mismo, se administra como una segunda línea,
25 tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para AML, En una

modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra después de una primera recaída. En una modalidad, el compuesto 1 se administra después de una primera falla de inducción. En una modalidad, el compuesto 1 se administra después de una falla de reinducción. En una modalidad, la administración del compuesto 1 puede ocurrir antes de, durante, o después del trasplante. En una modalidad, el compuesto 1 se administra después de una recaída que es después del trasplante. En una modalidad, la presentación de AML es posterior a MPD. En una modalidad, la presentación de AML es posterior a MDS y CMML. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra después de una primera falla de inducción. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra después de una falla de reinducción. En una modalidad, la administración del compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, puede ocurrir antes de, durante, o después del trasplante. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra después de una recaída que es después del trasplante. En una modalidad, después de la recaída y posterior a la falla por reinducción,

se administra el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. En una modalidad, después de la recaída (después del trasplante) y posterior a la falla por reinducción, se administra el
5 compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. En una modalidad, la presentación de AML es posterior a MPD, y el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra después de una primera
10 falla de inducción. En una modalidad, después de la falla por inducción primaria y recaída posterior (después del trasplante), se administra el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo. En una modalidad, la presentación de
15 AML es posterior a MDS y CMML, y después de la falla por inducción primaria y posterior a la falla por reinducción, se administra el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo.

En otra modalidad, la neoplasia hematológica
20 avanzada que se trata es MDS con anemia refractaria con exceso de blastos (subtipo RAEB-1 o RAEB-2). En otras modalidades, el MDS no se encuentra tratado. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se
25 administra como una primera línea de tratamiento para MDS. En

una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para MDS. En una modalidad, el compuesto
5 1 se administra como una primera línea de tratamiento para MDS. En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para MDS. En una modalidad, la presentación de MDS es posterior a AML. En una modalidad, la presentación de MDS es
10 posterior a AML, y el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una primera línea de tratamiento para MDS.

En otra modalidad, la neoplasia hematológica avanzada que se trata es por recaída y/o refractaria primaria
15 CMML. En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una primera línea de tratamiento para CMML, En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para CMML. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo;
20 o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una primera línea de tratamiento para CMML, En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta
25 línea de tratamiento para CMML, En una modalidad, el

compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra después de una segunda recaída.

En otra modalidad, la neoplasia hematológica
5 avanzada que se trata es linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin (NHL) tal como linfoma de células B (*por ejemplo*, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma inmunoblástico de células
10 grandes, linfoma linfoblástico precursor de células B, y linfoma de células del manto) y linfoma de células T (*por ejemplo*, micosis fungoides, linfoma anaplásico de células grandes, y linfoma linfoblástico precursor de células T).

En otra modalidad, la neoplasia hematológica
15 avanzada que se trata es por recaída y/o refractaria primaria sarcoma mieloide. En otras modalidades, el sarcoma mieloide no se encuentra tratada. En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una primera línea de tratamiento para sarcoma mieloide. En una modalidad, el compuesto 1 se administra como
20 una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para sarcoma mieloide. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una primera línea de tratamiento para sarcoma mieloide. En una
25 modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo;

o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para sarcoma mieloide. En una modalidad, el sarcoma mieloide se presenta de forma simultánea con AML.

5 En una modalidad, el sarcoma mieloide se presenta en la recaída de AML.

En otra modalidad, la neoplasia hematológica avanzada que se trata es por recaída y/o refractaria primaria mieloma múltiple. En otras modalidades, el mieloma múltiple
10 no se encuentra tratado. En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una primera línea de tratamiento para mieloma múltiple. En una modalidad, el compuesto 1 se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para mieloma múltiple. En otras modalidades, el
15 mieloma múltiple no se encuentra tratado. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una primera línea de tratamiento para mieloma múltiple. En una modalidad, el compuesto 1, o una forma cristalina del
20 mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, se administra como una segunda línea, tercera línea, o cuarta línea de tratamiento para mieloma múltiple.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente pueden comprender adicionalmente diversas etapas de
25 evaluación antes y/o después del tratamiento con un inhibidor

de IDH2 mutante, *por ejemplo*, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo.

En una modalidad, antes y/o después del tratamiento
5 con un inhibidor de IDH2 mutante, *por ejemplo*, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, el método además comprende la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, etapa y/u otro fenotipo de la neoplasia hematológica
10 avanzada.

En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con un inhibidor de IDH2 mutante, *por ejemplo*, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, el método además comprende la
15 etapa de evaluar el genotipo de IDH2 del cáncer. Esto puede obtenerse por métodos ordinarios en la técnica, tales como secuenciación de ADN, inmunoanálisis, y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2-HG.

En una modalidad, antes y/o después del tratamiento
20 con un inhibidor de IDH2 mutante, *por ejemplo*, el compuesto 1, o una forma cristalina del mismo; o el compuesto 3, o una forma cristalina del mismo, el método además comprende la etapa de determinar el nivel de 2-HG en el sujeto. Esto puede lograrse por análisis espectroscópico, *por ejemplo*, análisis
25 a base de resonancia magnética, *por ejemplo*, medición por MRI

y/o MRS, un análisis de muestra de fluido corporal, tal como análisis de fluidos de sangre, plasma, orina, médula ósea, o médula espinal, o por análisis de material quirúrgico, *por ejemplo*, por espectroscopía de masas (por ejemplo LC-MS, GC-
5 MS).

Formas cristalinas

Se proporcionan las formas cristalinas del compuesto 1. También se proporcionan las formas cristalinas
10 de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol (compuesto 3).

En una modalidad, el compuesto 1 es una forma cristalina simple, o cualquiera de las formas cristalinas
15 simples descritas en la presente. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; y el compuesto 1, en donde compuesto 1 es una forma cristalina simple, o cualquiera de las formas cristalinas que se
20 describen en la presente. También se proporcionan usos del compuesto 1, en donde el compuesto 1 es una forma cristalina simple, o cualquiera de las formas cristalinas simples descritas en la presente, para preparar una composición farmacéutica.

25 En una modalidad, el compuesto 3 es una forma

cristalina simple, o cualquiera de las formas cristalinas simples descritas en la presente. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; y el
5 compuesto 3, en donde el compuesto 3 es una forma cristalina simple, o cualquiera de las formas cristalinas que se describen en la presente. También se proporcionan usos del compuesto 3, en donde el compuesto 3 es una forma cristalina simple, o cualquiera de las formas cristalinas simples
10 descritas en la presente, para preparar una composición farmacéutica.

También se proporcionan métodos para tratar neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS),
15 leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T o linfoma de células B), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, (a) una forma
20 cristalina simple del compuesto 1 o el compuesto 3, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la forma cristalina simple en (a) es cualquier porcentaje entre 90% y 100% puro.

25 También se proporcionan métodos para tratar

neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2, que comprende 5 administrar a un sujeto en necesidad del mismo, (a) una forma cristalina simple del compuesto 1 o el compuesto 3, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la forma 10 cristalina simple en (a) es cualquier porcentaje entre 90% y 100% puro.

Se proporciona en la presente una selección de información caracterizante para describir las formas cristalinas del compuesto 1 y el compuesto 3. Sin embargo, 15 deberá entenderse que no toda la información se requiere por alguien con experiencia en la técnica para determinar que tal forma particular se encuentra presente en una composición dada, pero que la determinación de una forma particular puede obtenerse utilizando cualquier porción de la información 20 caracterizante que alguien con experiencia en la técnica podría reconocer como suficiente para establecer la presencia de una forma particular, *por ejemplo*, incluso un pico que se distinga puede ser suficiente para que alguien con experiencia en la técnica aprecie que tal forma particular se 25 encuentra presente.

Las formas cristalinas del compuesto 1 tienen propiedades físicas que son adecuadas para la fabricación de una formulación farmacéutica a gran escala. Muchas de las formas cristalinas del compuesto 1 descritas en la presente
5 muestran alta cristalinidad, alto punto de fusión, y un solvente solvatado o limitado ocluido. Las formas cristalinas del compuesto 1 han mejorado la biodisponibilidad cuando se comparan con las formas amorfas compuesto 1. En particular, la Forma 3 no es higroscópica, y muestra ventajas de
10 estabilidad (por ejemplo, estabilidad termodinámica, química, o física) a una humedad relativa de hasta 40% a temperatura ambiente durante al menos 3 meses.

En una modalidad, al menos un porcentaje particular por peso del compuesto 3 es cristalino. Los porcentajes en
15 peso particulares pueden ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. Cuando un porcentaje particular por peso del compuesto 3 es cristalino, el resto del compuesto 3 es la
20 forma amorfa del compuesto 3. Ejemplos no limitantes del compuesto 3 cristalino incluyen una forma cristalina simple del compuesto 3 o una mezcla de formas cristalinas simples diferentes. En algunas modalidades, el compuesto 3 es al menos 90% por peso cristalino. En algunas otras modalidades,
25 el compuesto 3 es al menos 95% por peso cristalino.

En otra modalidad, un porcentaje particular por peso del compuesto 3 cristalino es una forma cristalina simple específica o una combinación de formas cristalinas simples. Los porcentajes en peso particulares pueden ser de 5 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. En otra modalidad, el compuesto 3 es al menos 90% por peso de una forma cristalina simple. En otra modalidad, el compuesto 3 es 10 al menos 95% por peso de una forma cristalina simple.

En una modalidad, al menos un porcentaje particular por peso del compuesto 1 es cristalino. Los porcentajes en peso particulares pueden ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 15 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. Cuando un porcentaje particular por peso del compuesto 1 es cristalino, el resto del compuesto 1 es la forma amorfa del compuesto 1. Ejemplos no limitantes del compuesto 1 cristalino incluyen una forma cristalina simple 20 del compuesto 1 o una mezcla de formas cristalinas simples diferentes. En algunas modalidades, el compuesto 1 es al menos 90% por peso cristalino. En algunas otras modalidades, el compuesto 1 es al menos 95% por peso cristalino.

En otra modalidad, un porcentaje particular por 25 peso del compuesto 1 cristalino es una forma cristalina

simple específica o una combinación de formas cristalinas simples. Los porcentajes en peso particulares pueden ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 5 99.9%, o cualquier porcentaje entre 10% y 100%. En otra modalidad, el compuesto 1 es al menos 90% por peso de una forma cristalina simple. En otra modalidad, el compuesto 1 es al menos 95% por peso de una forma cristalina simple.

En la siguiente descripción del compuesto 3, las 10 modalidades de la invención pueden describirse con referencia a una forma cristalina particular del compuesto 3, como se caracteriza por una o más de las propiedades como se discuten en la presente. Las propiedades que caracterizan las formas cristalinas también pueden utilizarse para describir la 15 mezcla de formas cristalinas diferentes que pueden estar presentes en un compuesto 3 cristalino. Sin embargo, las formas cristalinas particulares del compuesto 3 también pueden caracterizarse por una o más de las características de la forma cristalina como se describe en la presente, con o 20 sin respecto a hacer referencia a una forma cristalina particular.

En la siguiente descripción del compuesto 1, las modalidades de la invención pueden describirse con referencia a una forma cristalina particular del compuesto 1, como se 25 caracteriza por una o más de las propiedades como se discuten

en la presente. Las propiedades que caracterizan las formas cristalinas también pueden utilizarse para describir la mezcla de formas cristalinas diferentes que pueden estar presentes in a cristalino compuesto 1. Sin embargo, las
5 formas cristalinas particulares del compuesto 1 también pueden caracterizarse por una o más de las características de la forma cristalina como se describe en la presente, con o sin respecto a hacer referencia a una forma cristalina particular.

10 Las formas cristalinas se ilustran aún más por las descripciones y ejemplos ilustrativos proporcionados a continuación. Los picos de XRPD descritos en las Tablas 1A a 19A pueden variar por $\pm 0.2^\circ$ dependiendo del instrumento utilizado para obtener los datos. La intensidad de los picos
15 de XRPD descritos en las Tablas 1A a 19A pueden variar por 10%.

Forma 1

En una modalidad, una forma cristalina simple, la
20 Forma 1, del compuesto 3 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 1, y los datos se muestran en la Tabla 1, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos
25 tomados de la FIGURA 1, como se muestra en la Tabla 1A. Por

ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 1A.

5

Tabla 1A

Ángulo	Intensidad
°2 Teta	%
6.7	42.2
8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

En otra modalidad, la Forma 1 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 8.9, 13.0, 18.9, 23.8, y 28.1°. En otra modalidad, la Forma 1 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 8.9, 18.9, y 24.8°.

10

Forma 2

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 2, del compuesto 3 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 2, y los datos se muestran en la Tabla 2A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos

15

tomados de la FIGURA 2, como se muestra en la Tabla 2A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 2A.

5

Tabla 2A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
8.4	65.2
12.7	75.5
16.9	57.9
17.1	69.4
17.7	48.6
19.2	100.0
23.0	69.7
23.3	61.1
24.2	87.3

En otra modalidad, la Forma 2 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 12.7, 17.1, 19.2, 23.0, y 24.2°. En otra modalidad, la Forma 2 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 12.7, 19.2, y 24.2°.

En otra modalidad, la Forma 2 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 3. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C/min. El perfil se caracteriza por una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de

alrededor de 88.2 °C con una fusión en alrededor de 91.0°C.

En otra modalidad, la Forma 2 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 4. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C/min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 9.9% del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 26.6°C a 150.0°C.

10

Forma 3

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 3, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 5, y los datos se muestran en la Tabla 3A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 5, como se muestra en la Tabla 3A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve o ten de los picos mostrados en la Tabla 3A.

15

20

Tabla 3A

Ángulo °2 Teta°	Intensidad %
7.5	100.0
9.0	16.5
9.3	27.2
14.5	48.5
15.2	17.2
18.0	17.0
18.8	32.6
19.9	18.7
21.3	19.3
24.8	33.8

En otra modalidad, la Forma 3 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 7.5, 9.3, 14.5, 18.8, 21.3, y 24.8° . En una modalidad adicional, la

5 Forma 3 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ 7.5, 14.5, 18.8, y 24.8° . En otra modalidad, la Forma 3 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 7.5, 14.5, y 24.8° .

En otra modalidad, la Forma 3 puede caracterizarse

10 por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 6. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^\circ\text{C} / \text{min}$. El perfil se caracteriza por una

15 fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de

alrededor de 210.7 °C con una fusión en alrededor de 213.4 °C.

En otra modalidad, la Forma 3 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 7. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C/min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0.03% del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 21°C a 196 °C y alrededor de 7.5% del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 196°C a 241°C.

En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de difracción con polvo por rayos X sustancialmente similar a la FIGURA 5. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) sustancialmente similar a la FIGURA 6. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por a perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) sustancialmente similar a la FIGURA 7. En modalidades adicionales, una forma cristalina simple de la Forma 3 se caracteriza por una o más de las características listadas en este párrafo. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un perfil de DVS sustancialmente similar a la FIGURA 8.

Forma 4

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 4, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 9, y los datos se muestran en la Tabla 4A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 9, como se muestra en la Tabla 4A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 4A.

Tabla 4A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.2	28.9
6.5	38.0
7.5	29.5
18.6	25.0
19.0	34.8
19.4	58.8
19.9	100.0
22.9	31.0
24.7	36.9

En otra modalidad, la Forma 4 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2 θ de 6.5, 19.0, 19.4, 19.9, y 24.7°. En una modalidad adicional, la Forma 4

puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 6.5, 19.4, y 19.9°.

En otra modalidad, la Forma 4 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 10. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica débil con un inicio de temperatura de alrededor de 59.2 °C con una fusión en alrededor de 85.5°C y una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 205.2 °C con una fusión en alrededor de 209.1 °C.

En otra modalidad, la Forma 4 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 10. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 1.8 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 44.8 °C a 140.0°C.

Forma 5

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 5, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de

difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 11, y los datos se muestran en la Tabla 5, obtenidos utilizando radiación de CuK α , en una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 11, como se muestra en la Tabla 5A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 5A.

10

Tabla 5A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
7.1	100.0
14.5	40.0
17.1	29.8
19.2	6.1
21.8	47.8
22.7	7.7
23.4	6.5
28.5	2.1
29.4	17.6

En una modalidad, la Forma 5 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2 θ de 7.1, 14.5, 17.1, y 21.8°. En una modalidad adicional, la Forma 5 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2 θ de 7.1 y 21.8°.

En otra modalidad, la Forma 5 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 12. Los gráficos de DSC grafican el

flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica débil con un inicio de temperatura de
5 alrededor de 50.1°C con una fusión en alrededor de 77.5°C y una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 203.1°C con una fusión en alrededor de 208.2°C .

En otra modalidad, la Forma 5 puede caracterizarse
10 por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 12. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor
15 de 0.3% del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 36.0°C a 120.0°C .

Forma 6

En una modalidad, una forma cristalina simple, la
20 Forma 6, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 13, y los datos se muestran en la Tabla 6A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos
25 tomados de la FIGURA 13, como se muestra en la Tabla 6A. Por

ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 6A.

5

Tabla 6A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.3	53.7
7.2	100.0
8.1	71.5
12.2	19.2
12.7	34.0
14.9	37.2
17.9	21.4
18.4	31.0
26.4	20.2

En otra modalidad, la Forma 6 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 6.3, 7.2, 8.1, 12.7, y 14.9°. En una modalidad adicional, la Forma 6 puede caracterizarse por los picos que se identifican en ángulos 2θ de 6.3, 7.2, y 8.1°.

En otra modalidad, la Forma 6 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 14. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por tres transiciones endotérmicas débiles: con un inicio de

temperatura de alrededor de 61.7 °C con una fusión en
alrededor de 86.75°C, un inicio de temperatura de alrededor
de 140.0°C con una fusión en alrededor de 149.0°C, y un
inicio de temperatura de alrededor de 175.3 °C con una fusión
5 en alrededor de 192.1 °C.

En otra modalidad, la Forma 6 puede caracterizarse
por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la
FIGURA 14. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de
peso de la muestra como una función de la temperatura, el
10 cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C
/min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor
de 5.4 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia
de alrededor de 31.8 °C a 150.0°C.

15 **Forma 7**

En una modalidad, una forma cristalina simple, la
Forma 7, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de
difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA
15, y los datos se muestran en la Tabla 7A, obtenidos
20 utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el
polimorfo puede caracterizarse. Por uno o más de los picos
tomados de la FIGURA 15, como se muestra en la Tabla 7A. Por
ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o
tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los
25 picos mostrados en la Tabla 7A.

Tabla 7A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
9.7	32.5
14.1	59.0
18.6	35.7
19.1	100.0
20.2	50.6
21.8	65.9
23.5	72.4
25.7	57.7
28.9	27.7

En otra modalidad, la Forma 7 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 14.1, 19.1, 21.8, 23.5, y 25.7°. En una modalidad adicional, la Forma 7
5 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 19.1, 21.8, y 23.5°.

En otra modalidad, la Forma 7 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 16. Los gráficos de DSC grafican el
10 flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 213.6 °C con una fusión en alrededor de 214.7
15 °C.

En otra modalidad, la Forma 7 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 16. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0.01 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 32.2 °C a 150.0°C.

10 **Forma 8**

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 8, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 17, y los datos se muestran en la Tabla 8A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 17, como se muestra en la Tabla 8A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los
20 picos mostrados en la Tabla 8A.

Tabla 8A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
9.0	38.7
9.2	39.6
14.1	12.0
16.8	21.9
19.9	53.4
21.9	100.0
22.1	65.9
24.2	56.6
24.6	66.7

En otra modalidad, la Forma 8 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 9.0, 9.2, 21.9, 22.1, 24.2, y 24.6°. En una modalidad adicional, la Forma 8 puede caracterizarse por los picos que se identifican en ángulos 2θ de 21.9, 22.1, 24.2, y 24.6°.

En otra modalidad, la Forma 8 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 18. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 211.5°C con una fusión en alrededor de 212.8 °C.

En otra modalidad, la Forma 8 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 18. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de

peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0.2 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia
5 de alrededor de 31.2 °C a 150.0°C.

Forma 9

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 9, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de
10 difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 19, y los datos se muestran en la Tabla 9A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 19, como se muestra en la Tabla 9A. Por
15 ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 9A.

Tabla 9A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.5	33.8
10.7	21.8
17.7	8.6
18.4	23.7
19.0	13.6
19.6	40.1
20.1	100.0
21.6	26.9
29.9	9.9

En otra modalidad, la Forma 9 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 6.5, 19.6, 20.1, y 21.6°. En una modalidad adicional, la Forma 9 puede caracterizarse por los picos que se identifican en ángulos 2θ de 19.6 y 20.1°.

En otra modalidad, la Forma 9 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 20. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 172.3°C con una fusión en alrededor de 175.95°C y una transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 192.3 °C con una fusión en alrededor de 202.1 °C.

En otra modalidad, la Forma 9 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 20. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0.7 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 24.7 °C a 150.0°C.

Forma 10

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 10, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 21, y los datos se muestran en la Tabla 10A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 21, como se muestra en la Tabla 10A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 10A.

Tabla 10A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.7	46.8
7.7	31.0
9.1	100.0
10.8	76.9
13.3	11.6
16.0	15.6
19.9	84.6
21.9	52.3
25.8	15.2

En otra modalidad, la Forma 10 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 6.7, 9.1, 10.8, 19.9, y 21.9°. En una modalidad adicional, la Forma 10 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 9.1, 10.8, y 19.9°.

En otra modalidad, la Forma 10 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 22. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo
5 alrededor de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 139.9°C con una fusión en alrededor de 150.9°C y una transición endotérmica con un inicio de temperatura de
10 alrededor de 197.3°C con una fusión en alrededor de 201.3°C .

En otra modalidad, la Forma 10 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 22. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de
15 peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0.5% del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 31.0°C a 120.0°C .

20

Forma 11

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 11, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA
25 23, y los datos se muestran en la Tabla 11 A, obtenidos

utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 23, como se muestra en la Tabla 11 A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos
 5 o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve o diez u once de los picos mostrados en la Tabla 11 A.

Tabla 11A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.3	53.1
7.7	32.8
16.3	40.2
17.2	16.8
20.0	74.6
20.2	100.0
20.5	79.2
21.2	89.4
23.2	21.4
26.5	56.0
28.1	17.2

En otra modalidad, la Forma 11 puede caracterizarse
 10 por los picos identificados en los ángulos 2 θ de 6.3, 20.0, 20.2, 20.5, 21.2, y 26.5°. En una modalidad adicional, la Forma 11 puede caracterizarse por los picos que se identifican en ángulo 2 θ de 20.0, 20.2, 20.5, y 21.2°.

En otra modalidad, la Forma 11 puede caracterizarse
 15 por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 24. Los gráficos de DSC grafican el

flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con un inicio de temperatura de
5 alrededor de 144.3°C con una fusión en alrededor de 154.5°C y una transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 193.4°C con una fusión en alrededor de 201.6°C .

En otra modalidad, la Forma 11 puede caracterizarse
10 por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 25. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor
15 de 3.0% del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 25.7°C a 98.4°C .

Forma 12

En una modalidad, una forma cristalina simple, la
20 Forma 12, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 26, y los datos se muestran en la Tabla 12A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos
25 tomados de la FIGURA 26, como se muestra en la Tabla 12A. Por

ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 12A.

5

Tabla 12A

10

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
7.2	75.7
7.4	100.0
8.0	61.3
8.2	52.4
13.2	9.4
16.5	27.2
18.6	32.7
20.2	23.6
20.8	18.7

En otra modalidad, la Forma 12 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 7.2, 7.4, 8.0, 8.2, 16.5, y 18.6°. En una modalidad adicional, la Forma 12 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 7.2, 7.4, 8.0, y 8.2°.

En otra modalidad, la Forma 12 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 27. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 80.9 °C con una fusión en alrededor de 106.3 °C,

una transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 136.32 °C con una fusión en alrededor de 150.3 °C, y una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 199.0°C con una fusión en
5 alrededor de 203.1°C.

En otra modalidad, la Forma 12 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 27. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el
10 cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 6.4 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 25.9 °C a 80.0°C, y una pérdida de alrededor de 7.2 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia
15 de alrededor de 25.9 °C a 150.0°C.

Forma 13

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 13, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA
20 28, y los datos se muestran en la Tabla 13A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 28, como se muestra en la Tabla 13A. Por
25 ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o

tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 13A.

Tabla 13A

5

10

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.3	100.0
12.7	30.1
14.9	14.1
18.0	8.4
19.1	10.8
20.3	24.3
20.8	15.2
22.0	7.2
26.5	18.2

En otra modalidad, la Forma 13 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 6.3, 12.7, 20.3, 20.8, y 26.5°. En una modalidad adicional, la Forma 13 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 6.3, 12.7, y 20.3°.

En otra modalidad, la Forma 13 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 29. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica débil con un inicio de temperatura de alrededor de 144.1 °C con una fusión en alrededor de 152.4 °C, y una fuerte transición endotérmica con un inicio de

temperatura de alrededor de 198.1 °C con una fusión en alrededor de 204.8 °C.

En otra modalidad, la Forma 13 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 29. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C/min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 4.1 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 24.9 °C a 150.0°C.

Forma 14

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 14, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 30, y los datos se muestran en la Tabla 14A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 30, como se muestra en la Tabla 14A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 14A.

Tabla 14A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.6	100.0
8.7	26.9
10.3	6.7
13.3	30.8
15.1	26.5
17.5	49.6
20.8	54.8
23.3	49.1
26.8	33.4

En otra modalidad, la Forma 14 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 6.6, 17.5, 20.8 y 23.3°. En una modalidad adicional, la Forma 14 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 6.6 y 20.8°.

En otra modalidad, la Forma 14 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 31. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica débil con un inicio de temperatura de alrededor de 122.3 °C con una fusión en alrededor de 134.5°C, y una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 207.6 °C con una fusión en alrededor de 211.8 °C.

En otra modalidad, la Forma 14 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 31. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 5.71 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 28.1 °C a 150.0°C.

10 **Forma 15**

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 15, del compuesto 1 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 32, y los datos se muestran en la Tabla 15A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 32, como se muestra en la Tabla 15A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 15A.

Tabla 15A

Ángulo ° 2 Teta	Intensidad %
6.4	100.0
11.5	9.2
12.9	18.0
19.5	8.0
20.2	12.4
21.6	5.0
23.2	10.2
26.1	19.0
29.4	3.2

5

10 En otra modalidad, la Forma 15 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 6.4, 12.9, 20.2, y 26.1°. En una modalidad adicional, la Forma 15 puede caracterizarse por los picos que se identifican en los ángulos 2θ de 6.4, 12.9, y 26.1°.

15 En otra modalidad, la Forma 15 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 33. Los gráficos de DSC grafican el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo

20 alrededor de 10°C /min. El perfil se caracteriza por una transición endotérmica débil con un inicio de temperatura de alrededor de 136.5°C con una fusión en alrededor de 140.1 °C, y una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 213.1 °C con una fusión en

25 alrededor de 215.2 °C.

En otra modalidad, la Forma 15 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 33. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 7.6 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia de alrededor de 28.7 °C a 150.0°C.

10 **Forma 16**

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 16, del compuesto 3 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 34, y los datos se muestran en la Tabla 16A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 34, como se muestra en la Tabla 16A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 16A.

Tabla 16A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
6.8	35.5
10.1	30.7
10.6	53.1
13.6	46.0
14.2	63.8
17.2	26.4
18.4	34.0
19.2	100.0
23.5	3.8

En otra modalidad, la Forma 16 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 6.8, 10.6, 13.6, 14.2, y 19.2° . En otra modalidad, la Forma 16 puede
 5 caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 10.6, 14.2, y 19.2° .

En otra modalidad, la Forma 16 puede caracterizarse por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) mostrado en la FIGURA 35. Los gráficos de DSC grafican el
 10 flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de $10^\circ\text{C} / \text{min}$. El perfil se caracteriza por una fuerte transición endotérmica con un inicio de temperatura de alrededor de 169.7°C con una fusión en alrededor de 172.1
 15 $^\circ\text{C}$.

En otra modalidad, la Forma 16 puede caracterizarse por un análisis gravimétrico térmico (TGA) mostrado en la FIGURA 36. El perfil TGA grafica el por ciento de pérdida de

peso de la muestra como una función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura siendo alrededor de 10°C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0.1 % del peso de la muestra cuando la temperatura cambia
5 de alrededor de 23.9 °C a 150.0°C.

Forma 17

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 17, del compuesto 3 se caracteriza por el patrón de
10 difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 37, y los datos se muestran en la Tabla 17A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 37, como se muestra en la Tabla 17A. Por
15 ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 17A.

Tabla 17A

Ángulo °2 Teta	Intensidad %
7.2	53.3
10.1	26.7
11.5	20.5
13.6	100.0
18.5	72.0
19.3	46.9
20.3	39.4
21.9	55.4
23.5	77.5

En otra modalidad, la Forma 17 puede caracterizarse por los picos identificados en los ángulos 2θ de 7.2, 13.6, 18.5, 19.3, 21.9, y 23.5° . En otra modalidad, la Forma 17 puede caracterizarse por los picos identificados en los

5 ángulos 2θ de 13.6, 18.5, y 23.5° .

Forma 18

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 18, del compuesto 3 se caracteriza por el patrón de

10 difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 38, y los datos se muestran en la Tabla 18A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 38, como se muestra en la Tabla 18A. Por

15 ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve de los picos mostrados en la Tabla 18A.

Tabla 18A

Ángulo $^\circ 2 \text{ Teta}$	Intensidad %
6.4	45.4
8.4	84.0
9.8	100.0
16.1	26.0
16.9	22.7
17.8	43.6
19.7	40.4
21.1	20.5
26.1	15.9

En otra modalidad, la Forma 18 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 6.4, 8.4, 9.8, 17.8, y 19.7° . En otra modalidad, la Forma 18 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 8.4 y 9.8° .

Forma 19

En una modalidad, una forma cristalina simple, la Forma 19, del compuesto 3 se caracteriza por el patrón de difracción con polvos de rayos X (XRPD) mostrado en la FIGURA 39, y los datos se muestran en la Tabla 19A, obtenidos utilizando radiación de CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo puede caracterizarse por uno o más de los picos tomados de la FIGURA 39, como se muestra en la Tabla 19A. Por ejemplo, el polimorfo puede caracterizarse por uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho de los picos mostrados en la Tabla 19A.

Tabla 19A

Ángulo $^\circ 2 \text{ Teta}$	Intensidad %
8.1	97.9
11.4	24.9
14.1	51.5
15.2	28.4
16.4	85.0
17.3	100.0
20.5	54.7
24.1	88.7

En otra modalidad, la Forma 19 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 8.1, 14.1, 16.4, 17.3, 20.5, y 24.1° . En otra modalidad, la Forma 19 puede caracterizarse por los picos identificados en ángulos 2θ de 8.1, 16.4, 17.3, y 24.1° .

Otras modalidades se dirigen a una forma cristalina simple del compuesto 1 o el compuesto 3 caracterizada por una combinación de las características mencionadas en lo anterior de cualquiera de las formas cristalinas simples discutidas en la presente. La caracterización puede ser por cualquier combinación de uno o más de XRPD, TGA, DSC, y DVS descritos para un polimorfo particular. Por ejemplo, la forma cristalina simple del compuesto 1 o el compuesto 3 puede caracterizarse por cualquier combinación de los resultados de XRPD con respecto a la posición de los picos mayores en un escaneo por XRPD; y/o cualquier combinación de uno o más de los parámetros derivados de los datos obtenidos de un escaneo por XRPD. La forma cristalina simple del compuesto 1 o el compuesto 3 también pueden caracterizarse por determinaciones TGA de la pérdida de peso asociada con una muestra sobre un margen de temperatura designado; y/o la temperatura en la cual una pérdida de peso particular comienza la pérdida de transición. Las determinaciones de temperatura por DSC asociadas con el máximo flujo de calor durante una transición de flujo de calor y/o la temperatura en la cual una muestra

comienza a someterse a una transición de flujo de calor también puede caracterizar la forma cristalina. El cambio en peso en una muestra y/o cambio en la sorción/desorción de agua por molécula del compuesto 1 o el compuesto 3 como se
5 determina por las mediciones de sorción/desorción de agua durante un margen de humedad relativa (por ejemplo, de 0% a 90%) también puede caracterizar una forma cristalina simple del compuesto 1 o el compuesto 3.

Las combinaciones de las caracterizaciones que se
10 discuten en lo anterior pueden utilizarse para describir cualquiera de los polimorfos del compuesto 1 o el compuesto 3 discutidos en la presente, o cualquier combinación de estos polimorfos.

15 **Ejemplos**

Abreviaturas

ca aproximadamente

CHCl₃ - cloroformo

DCM - diclorometano

20 DMF - dimetilformamida

Et₂O - éter dietílico

EtOH - alcohol etílico

EtOAc - acetato de etilo

MeOH - alcohol metílico

25 MeCN - acetonitrilo

	PE - éter de petróleo
	THF - tetrahidrofurano
	AcOH - ácido acético
	HCl - ácido clorhídrico
5	H ₂ SO ₄ - ácido sulfúrico
	NH ₄ Cl - cloruro de amonio
	KOH - hidróxido de potasio
	NaOH - hidróxido de sodio
	Na ₂ CO ₃ - carbonato de sodio
10	TFA - ácido trifluoroacético
	NaHCO ₃ - bicarbonato de sodio
	DMSO dimetilsulfóxido
	DSC calorimetría por barrido diferencial
	DVS sorción de vapor dinámica
15	GC cromatografía de gas
	h horas
	HPLC cromatografía líquida de alto desempeño
	min minutos
	m/z masa a carga
20	MS espectro de masas
	NMR resonancia magnética nuclear
	RT temperatura ambiente
	TGA análisis gravimétrico térmico
	XRPD difracción de polvo por rayos X /
25	difractograma de polvo por rayos X / difractómetro de polvo

por rayos X

Métodos generales

En los siguientes ejemplos, los reactivos pueden
5 adquirirse a partir de fuentes comerciales (incluyendo Alfa,
Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent
Company), y utilizarse sin purificación adicional. los
espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) pueden
obtenerse en un Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Suiza). los
10 desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón
(ppm, δ) campo debajo de tetrametilsilano. Los espectros de
masa pudieron correrse con ionización por electroaspersión
(ESI) a partir de un Espectrómetro de Masas Waters LCT TOF
(Waters, EUA).

15 Para los compuestos ejemplares, incluyendo las
formas cristalinas de los mismos descritas en esta sección,
la especificación de un estereoisómero (por ejemplo, un
estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación en la que el
compuesto tal como el compuesto se enriquece en el
20 estereocentro especificado por al menos alrededor de 90%,
95%, 96%, 97%, 98%, o 99%.

El nombre químico de cada uno de los compuestos
ejemplares descritos a continuación se generó por el software
ChemDraw.

Parámetros de Difracción en polvo por Rayos X: el análisis de XRPD se realizó utilizando un difractómetro en polvo por rayos X (XRPD) PANalytical Empirean con una etapa de 12 muestras automática. Los parámetros de XRPD utilizados se listan en la Tabla 20.

Tabla 20.

Parámetros para el Modo de Reflexión	
Longitud de onda de los rayos X	Cu, $k\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1.540598, $K\alpha_2$ (Å): 1.544426
Ajuste del tubo de rayos X	Relación de intensidad de $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0.50
Rendija de divergencia	45 kV, 40 mA
Modo de escaneo	Automática
Margen de escaneo ($^{\circ}2\theta$)	Continuo
Tamaño de la etapa ($^{\circ}2\theta$)	3°-40°
Velocidad de escaneo ($^{\circ}/\text{min}$)	0.0170
	Alrededor de 10

Para la Forma 3, se realizó un análisis de XRPD utilizando un Detector LYNXEYE XE (Braker). Los parámetros de XRPD utilizados se listan en la Tabla 21.

Tabla 21.

	Parámetros para el Modo de Reflexión
5	Cu, $k\alpha$, Longitud de onda $K\alpha_1$ (Å): 1.54060, $K\alpha_2$ (Å): 1.54439 de rayos X relación de intensidad de $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0.50 Margen de escaneo 3°-40° ($^\circ 2\theta$) tamaño de la etapa ($^\circ 2\theta$) 0.012

10

Parámetros de Calorimetría por Barrido Diferencial (DSC): El análisis por DSC se realizó utilizando un DSC TA Q100, o Q200/Q2000 de TA Instruments. La temperatura se elevó desde la temperatura ambiente hasta la temperatura deseada a una

15 tasa de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ utilizando N_2 como el gas de purga, con una bandeja engarzada.

Parámetros del Análisis Termogravimétrico (TGA): El análisis TGA se realizó utilizando un TGA TA Q500/Q5000 de TA Instruments. La temperatura se elevó desde la temperatura

20 ambiente hasta la temperatura deseada a una tasa de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ o $20^\circ\text{C}/\text{min}$ utilizando N_2 como el gas de purga.

Parámetros de Sorción de Vapor Dinámica (DVS): La DVS se midió mediante un DVS Intrínseco de SMS (Sistema de Medición

25 de Superficie). La humedad relativa a 25°C se calibró contra

el punto de delicuescencia de LiCl, Mg(NO₃)₂ y KCl. Los Parámetros de DVS utilizados se listan en la Tabla 22.

Tabla 22

DVS	
5	Temperatura 25°C
	Tamaño de la muestra 10-20 mg
	Tasa de flujo y gas N ₂ , 200 mL/min
	dm/dt 0.002%/min
	Duración de la estabilidad mínima dm/dt 10 min
	Tiempo de equilibrio máximo 180 min
10	60% de HR-95% de HR-0% de HR-95% de HR
	Margen de HR 10% (0% de HR-90% de HR, 90% de HR-0% de HR) 5% (90% de HR-95% de HR-90% de HR)
	Tamaño de la etapa de HR

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 3

Ejemplo 1, Etapa 1: preparación del ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico

Se agregaron éter dietílico(4.32 L) y hexanos (5.40 L) en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de N₂, y se enfriaron de -75°C a -65°C. La adición por goteo de n-butyl-litio (3.78 L en hexano 1.6 M) bajo una atmósfera de N₂ debajo de -65°C se siguió por la adición por goteo de dimetilaminoetanol (327.45 g, 3.67 moles) y después de 10 min. La adición por goteo de 2-trifluorometilpiridina (360 g, 2.45 moles). La reacción se agitó bajo N₂ mientras que se mantuvo la temperatura debajo de -65°C durante alrededor de

2.0-2.5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco picado bajo N_2 , entonces se llevó a una temperatura de 0 a 5°C mientras se agitó (aproximadamente de 1.0 a 1.5 h) seguido por la adición de agua (1.8 L). La mezcla de reacción se agitó durante 5-10 minutos y se le permitió calentarse a 5-10°C. Se agregó por goteo HCl 6 N (900 mL) hasta que la mezcla alcanzó un pH de 1.0 a 2.0, entonces la mezcla se agitó durante 10-20 minutos a 5-10°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo a 25-35°C, después se lavó con una solución de salmuera. La reacción se concentró y se enjuagó con n-heptano y después se secó para producir ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

Ejemplo 1, Etapa 2: preparación del éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

Se agregó metanol en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó el ácido de 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (150 g, 0.785 moles) y se disolvió a temperatura ambiente. Se agregó por goteo cloruro de acetilo (67.78 g, 0.863 moles) a una temperatura debajo de 45°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 65-70°C durante alrededor de 2-2.5 h, y después se concentró a 35-45°C bajo vacío y se enfriaron a 25-35°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con una solución de $NaHCO_3$ saturado, después se enjuagó con una solución de salmuera. La

mezcla se concentró a una temperatura de 35-45°C bajo vacío y se enfrió a 25-35°C, después se enjuagó con n-heptano y se concentró a una temperatura de 35-45°C bajo vacío, entonces se desgasificó para obtener un sólido café, el cual se enjuagó con n- heptano y se agitó durante 10-15 minutos a 25-35°C. La suspensión se enfrió de -40 a -30°C mientras se agitó, y se filtró y secó para proporcionar el éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

10 ***Ejemplo 1, Etapa 3: preparación de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona***

Se cargó 1 L de etanol absoluto en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de N₂ y se agregó Sodio Metálico (11.2 g, 0.488 moles) en porciones bajo una atmósfera de N₂ a debajo de 50°C. La reacción se agitó durante 5-10 minutos, después se calentó a 50-55°C. Se agregó Biuret Seco (12.5 g, 0.122 moles) en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de N₂ a una temperatura de 50-55°C, y se agitó 10-15 minutos. Mientras que se mantuvieron 50-55°C, se agregó éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (50.0 g, 0.244 moles). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (75-80°C) y se mantuvo durante 1.5-2 horas. Luego se enfrió a 35-40°C, y se concentró a 45-50°C bajo vacío. Se agregó agua y la mezcla se concentró bajo vacío, luego se enfrió a 35-40°C se agregó más agua y la mezcla se enfrió a 0-5°C. El pH

se ajustó a 7-8 por una lenta adición de HCl 6 N, y se precipitó un sólido que se centrifugó y se enjuagó con agua y se centrifugó de nuevo. El sólido café blanquecino a claro de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona
5 se secó bajo vacío durante 8 a 10 horas de 50°C a 60°C bajo una presión de 600 mm/Hg para proporcionar 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona.

Ejemplo 1, Etapa 4: preparación de 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina
10

Se cargó POCl₃ (175.0 mL) en el recipiente de reacción a 20-35°C, y se agregó 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona (35.0 g, 0.1355 moles) en porciones a debajo de 50°C. La mezcla de reacción se
15 desgasificó 5-20 minutos al purgar con gas N₂. Se agregó pentacloruro de fósforo (112.86 g, 0.542 moles) mientras se agitó a debajo de 50°C y la suspensión resultante se calentó hasta reflujo (105-110°C) y se mantuvo durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50-55°C, y se concentró a
20 debajo de 55°C, luego se enfrió a 20-30°C. La mezcla de reacción se enjuagó con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se agregó lentamente en agua fría (temperatura ~5°C) mientras se agitó y la temperatura se mantuvo debajo de 10°C. La mezcla se agitó 3-5 minutos a una temperatura de entre 10
25 a 20°C y se recolectó la capa de acetato de etilo. La mezcla

de reacción se enjuagó con una solución de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material se secó 2-3 h bajo vacío a debajo de 45°C para proporcionar 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina.

5

Ejemplo 1, Etapa 5: preparación de 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

Se agregó una mezcla de THF (135 mL) y 2,4-dicloro-
 10 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina (27.0 g, 0.0915 moles) en el recipiente de reacción a 20 - 35°C, después se agregaron 4-amino-2-(trifluorometil)piridina (16.31 g, 0.1006 moles) y bicarbonato de sodio (11.52 g, 0.1372 moles). La suspensión resultante se calentó hasta
 15 reflujo (75-80°C) durante 20-24 h. La reacción se enfrió a 30-40°C y se evaporó THF a debajo de 45°C bajo una presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35°C y se enjuagó con acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de etilo se recolectó y enjuagó con HCl 0.5 N y una solución de
 20 salmuera. La capa orgánica se concentró bajo vacío a debajo de 45°C, después se enjuagó con diclorometano y hexanos, se filtró y lavó con hexanos y se secó durante 5-6 h a 45-50°C bajo vacío para proporcionar 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-
 25 4-il)-1,3,5-triazin-2-amina.

Ejemplo 1, Etapa 6: preparación de 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol

5 Se agregaron THF (290 mL), 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (29.0 g, 0.06893 moles), bicarbonato de sodio (8.68 g, 0.1033 moles), y 1,1-dimetilaminoetanol (7.37 g, 0.08271 moles) en el recipiente
10 de reacción a 20-35°C. La suspensión resultante se calentó hasta reflujo (75-80°C) durante 16-20 h. La reacción se enfrió a 30-40°C y se evaporó THF a debajo de 45°C bajo una presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35°C y se enjuagó con acetato de etilo y agua, y la capa de acetato
15 de etilo se recolectó. La capa orgánica se concentró bajo vacío a debajo de 45°C después se enjuagó con diclorometano y hexanos, se filtró y lavó con hexanos y se secó durante 8-10 h a 45-50°C bajo vacío para proporcionar 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol.
20

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 1

Se agregaron acetona (435.0 mL) y el compuesto 3 (87.0 g, 0.184 moles) en el recipiente de reacción a 20-35°C.
25 En un recipiente separado, se agregó ácido metansulfónico

durante 10 minutos para enfriar (0-4 °C) la acetona (191.4 mL) mientras se agitó para preparar una solución de ácido metansulfónico. Mientras que se hizo pasar a través de un filtro de micras, la solución ácido metansulfónico preparada
5 recientemente se agregó por goteo a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se filtró utilizando un filtro Nutsche y se lavó con acetona. El material filtrado se secó durante 30-40 minutos utilizando vacío para proporcionar compuesto 1.

10 **Ejemplo 2A: Síntesis de la Forma 16 del compuesto 3**

Ejemplo 2A, Etapa 1: preparación del ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico

Se agregaron éter dietílico(4.32 L) y hexanos (5.40 L) en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de N₂, y
15 se enfriaron de -75°C a -65°C. La adición por goteo de n-butil-litio (3.78 L en hexano 1.6 M) bajo una atmósfera de N₂ a debajo de -65°C se siguió por la adición por goteo de dimetilaminoetanol (327.45 g, 3.67 moles) y después de 10 minutos, la adición por goteo de 2-trifluorometilpiridina
20 (360 g, 2.45 moles). La reacción se agitó bajo N₂ mientras que se mantuvo la temperatura debajo de -65°C durante alrededor de 2.0-2.5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco picado bajo N₂, entonces se llevó a una temperatura de 0 a 5°C mientras se agitó (aproximadamente de
25 1.0 a 1.5 h) seguido por la adición de agua (1.8 L). La

mezcla de reacción se agitó durante 5-10 minutos y se le permitió calentarse a 5-10°C. Se agregó por goteo HCl 6 N (900 mL) hasta que la mezcla alcanzó un pH de 1.0 a 2.0, entonces la mezcla se agitó durante 10-20 minutos a 5-10°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo a 25-35°C, después se lavó con una solución de salmuera. La reacción se concentró y se enjuagó con n-heptano y después se secó para producir ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

10

Ejemplo 2A, Etapa 2: preparación del éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

Se agregó metanol en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (150 g, 0.785 moles) y se disolvió a temperatura ambiente. Se agregó por goteo cloruro de acetilo (67.78 g, 0.863 moles) a una temperatura debajo de 45°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 65-70°C durante alrededor de 2-2.5 h, y después se concentró a 35-45°C bajo vacío y se enfriaron a 25-35°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se enjuagó con una solución de NaHCO₃ saturado, después se enjuagó con una solución de salmuera. La mezcla se concentró a una temperatura de 35-45°C bajo vacío y se enfrió a 25-35°C, después se enjuagó con n-heptano y se concentró a una temperatura de 35-45°C bajo vacío, entonces se desgasificó

para obtener un sólido café, el cual se enjuagó con n-heptano y se agitó durante 10-15 minutos a 25-35°C. La suspensión se enfrió de -40 a -30°C mientras se agitó, y se filtró y secó para proporcionar el éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

Ejemplo 2A, Etapa 3: preparación de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona

Se cargó 1 L de etanol absoluto en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de N₂ y se agregó Sodio Metálico (11.2 g, 0.488 moles) en porciones bajo una atmósfera de N₂ a debajo de 50°C. La reacción se agitó durante 5-10 minutos, después se calentó a 50-55°C. Se agregó Biuret Seco (12.5 g, 0.122 moles) en el recipiente de reacción bajo una atmósfera de N₂ a una temperatura de 50-55°C, y se agitó 10-15 minutos. Mientras que se mantuvieron 50-55°C, se agregó el éster metílico del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (50.0 g, 0.244 moles). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (75-80°C) y se mantuvo durante 1.5-2 horas. Luego se enfrió a 35-40°C, y se concentró a 45-50°C bajo vacío. Se agregó agua y la mezcla se concentró bajo vacío luego se enfrió a 35-40°C se agregó más agua y la mezcla se enfrió a 0-5°C. El pH se ajustó a 7-8 por una lenta adición de HCl 6 N, y se precipitó un sólido que se centrifugó y se enjuagó con agua y se centrifugó de nuevo. El sólido café de blanquecino

a claro de 6-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona se secó bajo vacío durante 8 a 10 horas de 50°C a 60°C bajo una presión de 600 mm/Hg para proporcionar 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona.

5

Ejemplo 2A, Etapa 4: preparación de 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina

Se cargó POCl₃ (175.0 mL) en el recipiente de reacción a 20-35°C, y se cargó 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona (35.0 g, 0.1355 moles) en 10 porciones a debajo de 50°C. La mezcla de reacción se desgasificó 5-20 minutos al purgar con gas N₂. Se agregó pentacloruro de fósforo (112.86 g, 0.542 moles) mientras se agitó a debajo de 50°C y la suspensión resultante se calentó 15 hasta reflujo (105-110°C) y se mantuvo durante 3-4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50-55°C, y se concentró a debajo de 55°C luego se enfrió a 20-30°C. La mezcla de reacción se enjuagó con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se agregó lentamente en agua fría (temperatura de - 20 5°C) mientras que se agitó y la temperatura se mantuvo debajo de 10°C. La mezcla se agitó 3-5 minutos a una temperatura de entre 10 a 20°C y la capa de acetato de etilo se recolectó. La mezcla de reacción se enjuagó con solución de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El 25 material se secó 2-3 h bajo vacío a debajo de 45°C para

proporcionar 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina.

Ejemplo 2A, Etapa 5: preparación de 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

Una mezcla de THF (135 mL) y 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1,3,5-triazina (27.0 g, 0.0915 moles) se agregó en el recipiente de reacción a 20 - 35°C, después se agregaron 4-amino-2-(trifluorometil)piridina (16.31 g, 0.1006 moles) y bicarbonato de sodio (11.52 g, 0.1372 moles). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo (75-80°C) durante 20-24 h. La reacción se enfrió a 30-40°C y se evaporó THF a debajo de 45°C bajo una presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35°C y se enjuagó con acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de etilo se recolectó y se enjuagó con HCl 0.5 N y una solución de salmuera. La capa orgánica se concentró bajo vacío a debajo de 45°C después se enjuagó con diclorometano y hexanos, se filtró y lavó con hexanos y se secó durante 5-6 h a 45-50°C bajo vacío para proporcionar 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina.

Ejemplo 2A, Etapa 6: preparación de 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol, compuesto 3

Se agregaron THF (290 mL), 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (29.0 g, 0.06893 moles), bicarbonato de sodio (8.68 g, 0.1033 moles), y 1,1-dimetilaminoetanol (7.37 g, 0.08271 moles) en el recipiente de reacción a 20-35°C. La suspensión resultante se calentó hasta reflujo (75-80°C) durante 16-20 h. La reacción se enfrió a 30-40°C y se evaporó THF a debajo de 45°C bajo una presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35°C y se enjuagó con acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de etilo se recolectó. La capa orgánica se concentró bajo vacío a debajo de 45°C después se enjuagó con diclorometano y hexanos, se filtró y lavó con hexanos y se secó durante 8-10 h a 45-50°C bajo vacío para proporcionar 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol.

20

Ejemplo 3A: Síntesis de la Forma 1 del compuesto 3

Método A:

La conversión de la suspensión se llevó a cabo al suspender aproximadamente 10 mg de la Forma 3 en 0.5-1.0 mL de agua. Después que la suspensión se agitó a 50°C durante 48

25

h, los sólidos restantes se centrifugaron para proporcionar la Forma 1.

Método B:

5 Se disolvieron 9.61 mg de la Forma 3 en 0.2 mL de etanol. La solución se colocó en una condición ambiental y el etanol se evaporó para proporcionar la Forma 1.

Método C:

10 Se disolvieron 6.93 mg de la Forma 3 en 0.2 mL de acetato de isopropilo. La solución se colocó a temperatura ambiente y el acetato de isopropilo se evaporó para proporcionar la Forma 1.

15 **Ejemplo 4A: Síntesis de la Forma 2 del compuesto 3**

Método A:

La conversión de la suspensión se llevó a cabo al suspender aproximadamente 10 mg de la Forma 3 en 0.5-1.0 mL de agua. Después que la suspensión se agitó a TA durante 48
20 h, los sólidos restantes se centrifugaron para proporcionar la Forma 2.

Método B:

Se suspendieron 6.07 mg de la Forma 3 en 1.0 mL de
25 agua. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante

alrededor de 24 horas. El sólido se aisló para obtener la Forma 2.

Ejemplo 6A: Síntesis de la Forma 3 del compuesto 1

5 Mientras se agitó, se agregó acetona (961.1 ml) en el recipiente de reacción. La reacción se agitó y se enfriaron a 15°C, entonces se agregó ácido metansulfónico (28.3 g) y la reacción se dejó envejecer durante al menos 10 minutos. La cristalización a la Forma 3 se acompañó mediante
10 la siguiente formación de sal: 1) se cargó acetona (500 ml, 4.17 volúmenes) en el cristalizador, entonces la mezcla se agitó (550 rpm) durante 10 minutos, 2) el compuesto 3 (120.0 g, 253.5 mmoles) se cargó en el cristalizador *mediante* un cargador sólido durante 45 minutos, 3) el cargador sólido se
15 enjuagó con acetona (100 ml, 0.83 volúmenes), 4) la reacción se agitó (550 rpm) y se calentó a 35°C para obtener una solución transparente (en 10 minutos), 5) se agregó una primera porción (2%) de una solución de MSA/acetona (0.3 moles/L, 18.1 ml, 3.8 ml/min) durante 5 min *mediante* una
20 bomba de pistón, entonces la tubería de la bomba se lavó con acetona (5 ml, 0.04 volúmenes), 6) la mezcla se dejó envejecer a 35°C durante 10 a 15 min, mientras que se garantizó que la solución permaneciera transparente, 7) se agregó una semilla del compuesto 1 (2.4 g como se generó en
25 el Ejemplo 5, 2% en peso) a la solución transparente, 8) se

agregó una segunda porción (49%) de una solución de MSA/acetona (0.3 moles/L, 444 ml, 3.7 ml/min) durante 2 horas, 9) la mezcla se dejó envejecer a 35°C durante 30 min, 10) se agregó una tercera porción (49%) de una solución de MSA/acetona (0.3 moles/L, 444 ml, 7.4 ml/min) durante 1 hr, 11) la mezcla se dejó envejecer a 35°C durante 2 hr, 12) la mezcla se enfrió a 20°C durante 1 hora, 13) la mezcla se filtró y la torta se lavó con acetona (240 ml, dos veces), 17) y se secó bajo vacío a 30°C; para proporcionar los cristales de la Forma 3.

Ejemplo 7A: Síntesis de la Forma 4 del compuesto 1

La cristalización reactiva se llevó a cabo al mezclar el compuesto 3 (0.1 mol/L) y ácido metansulfónico (0.1 mol/L) en MeCN para proporcionar la Forma 4.

Ejemplo 8A: Síntesis de la Forma 5 del compuesto 1

La cristalización reactiva se llevó a cabo al mezclar el compuesto 3 (0.1 mol/L) y ácido metansulfónico (0.1 mol/L) en alcohol isopropílico para proporcionar la Forma 5.

Ejemplo 9A: Síntesis de la Forma 6 del compuesto 1

Se realizó una evaporación lenta al disolver aproximadamente 10 mg de la Forma 3 en 0.4-3.0 mL de solvente

en un frasco de vidrio de 3 mL. Los frascos se cubrieron con aluminio con alrededor de 6 a 8 orificios y las soluciones visualmente transparentes se sometieron a una evaporación lenta a TA para inducir la precipitación. Entonces se
5 aislaron los sólidos. La Forma 6 se proporciona cuando el solvente o mezcla de solvente es MeOH, EtOH, IPA, THF, MeOH/Tolueno=3:1, MeOH/CAN=3:1, MeOH/IPAc=3:1, MeOH/H₂O=3:1, EtOH/Acetona=5:1, EtOH/DCM=5:1, MeOH/Dioxano=3:1, MeOH/MTBE=3:1, EtOH/Acetona=1: 1, y THF/H₂O=3:1.

10

Ejemplo 10A: Síntesis de la Forma 7 del compuesto 1

La cristalización reactiva se llevó a cabo al agregar rápidamente ácido metansulfónico (0.1 mol/L) al compuesto 3 (0.1 mol/L) en acetona o MeCN para proporcionar
15 la Forma 7.

Ejemplo 11 A: Síntesis de la Forma 8 del compuesto 1

Método A

Se agregó rápidamente ácido metansulfónico (0.1
20 mol/L) al compuesto 3 (0.1 mol/L) en acetona para proporcionar la Forma 8.

Método B

La Forma 12 se calentó a 155°C en TGA y se enfriaron a TA para proporcionar la Forma 8.

25

Ejemplo 12A: Síntesis de la Forma 9 del compuesto 1

El compuesto 3 (0.1 mol/L) y ácido metansulfónico (0.1 mol/L) se mezclaron en acetona, y la Forma 9 se precipitó inmediatamente fuera de la solución.

5

Ejemplo 13A: Síntesis de la Forma 10 del compuesto 1

La Forma 10 se produjo ya sea al calentar la Forma 12 a 80°C a 10°C/min o mantener la Forma 12 bajo una condición de barrido con N₂ durante 1 h en TGA.

10

Ejemplo 14A: Síntesis de la Forma 11 del compuesto 1

La Forma 11 se obtuvo al calentar la Forma 6 a 80°C o calentar la Forma 13 a 100°C en el XRPD.

Ejemplo 15A: Síntesis de la Forma 12 del compuesto 1**Método A**

Se llevó a cabo un enfriamiento lento al disolver aproximadamente 10 mg de la Forma 3 en 0.3-1.0 mL de solvente o mezcla de solvente a 60°C. Las suspensiones se filtraron a 60°C y se recolectó el filtrado. La solución saturada se enfrió de 60°C a 5°C en una incubadora a una tasa de 0.05°C/min. Si no se observó precipitación, la solución se sometió a evaporación a TA para inducir precipitación. Los sólidos se aislaron para proporcionar la Forma 12 cuando el solvente o mezcla de solvente fue MeOH/H₂O=3:1, n-

25

PrOH/H₂O=3:1, o THF/MTBE=3:1.

Método B

Se llevó a cabo una difusión de vapor en solución
5 en solventes a TA al disolver aproximadamente 10 mg de la
Forma 3 en MeOH para obtener una solución transparente en un
frasco de 3 mL. El frasco se selló en un frasco de 20 mL
cargado aproximadamente con 3 mL de agua, y se mantuvo a TA
durante 5 a 7 días, permitiendo un tiempo suficiente para
10 precipitarse. Los sólidos se separaron para proporcionar la
Forma 12.

Ejemplo 16A: Síntesis de la Forma 13 del compuesto 1

Método A:

15 La Forma 13 se obtuvo al calentar la Forma 6 a 80°C
y enfriar a TA.

Método B:

La conversión de la suspensión se llevó a cabo
20 partiendo de las mezclas de la Forma 6 y la Forma 12 en una
actividad de agua de 0.31 a TA.

Ejemplo 17A: Síntesis de la Forma 14 del compuesto 1

Se llevó a cabo una difusión por vapor de la
25 solución en los solventes a TA al disolver aproximadamente 10

mg de la Forma 3 en MeOH para obtener una solución transparente en un frasco de 3 mL. El frasco se selló en un frasco de 20 mL cargado aproximadamente con 3 mL de heptano, y se mantuvo a TA durante 5 a 7 días, permitiendo un tiempo suficiente para precipitarse. Los sólidos se separaron para proporcionar la Forma 14.

Ejemplo 18A: Síntesis de la Forma 15 del compuesto 1

Se llevó a cabo una difusión por vapor de la solución en los solventes a TA al disolver aproximadamente 10 mg de la Forma 3 en EtOH para obtener una solución transparente en un frasco de 3 mL. El frasco se selló en un frasco de 20 mL cargado aproximadamente con 3 mL IP Ac o MTBE, y se mantuvo a TA durante 5 a 7 días, permitiendo un tiempo suficiente para precipitarse. Los sólidos se separaron para proporcionar la Forma 15.

Ejemplo 20A: Síntesis de la Forma 17 del compuesto 3

Método A:

Se suspendieron 10.26 mg de la Forma 16 en 0.4 mL de heptano. La suspensión se agitó a TA durante alrededor de 24 horas. El sólido se aisló para obtener la Forma 17.

Método B:

Se suspendieron 10.10 mg de la Forma 16 en 0.2 mL de éter metílico de ter-butilo. La suspensión se agitó a TA

durante alrededor de 24 horas. El sólido se aisló para obtener la Forma 17.

Ejemplo 21 A: Síntesis de la Forma 18 del compuesto 3

5 Se disolvieron 8.17 mg de la Forma 16 en 0.2 mL de MeOH. La solución se mantuvo a TA ambiental y se evaporó MeOH para proporcionar la Forma 18.

Ejemplo 22A: Síntesis de la Forma 19 del compuesto 3

10 Se suspendieron 905.61 mg de la Forma 16 en 5.0 mL de agua. La suspensión se agitó a TA durante alrededor de 4 horas, y el sólido se aisló para proporcionar la Forma 19.

 En los Ejemplos 3, 4, y 5 a continuación, el compuesto 1 puede ser amorfo, o una mezcla de la forma
15 cristalina, o una forma cristalina simple.

Ejemplo 3: experimentos *In vitro*

 En este Ejemplo 3, las fuerzas de dosis del compuesto 1 pretenden reflejar la fuerza de base libre
20 equivalente.

El compuesto 1 o el compuesto 3 reducen los niveles intracelular y extracelular de 2-HG en una manera dependiente de la dosis

25 Las células mutantes de TF-1/IDH2 (R140Q) se

trataron *in vitro* durante 7 días con un vehículo (dimetilsulfóxido; DMSO) o niveles incrementados del compuesto 1 o el compuesto 3 (a concentraciones de 1.6 a 5000 nM). Los niveles intracelulares de 2-HG se redujeron en la
5 línea celular mutante (de 15.5 mM con DMSO a 0.08 mM con 5 μ M compuesto 1 o el compuesto 3) y la reducción fue dependiente de la concentración. Con esta titulación de dosis, la IC₅₀ intracelular para la inhibición de 2-HG se calculó como 16 nM y la concentración inhibidora, 90% (IC₉₀) fue de 160 nM.

10

El compuesto 1 o el compuesto 3 reducen los niveles de vimentina asociados con los niveles elevados de 2-HG, indicando una reducción en líneas celulares inmaduras (no diferenciadas)

15

Después de 7 días de tratamiento con el compuesto 1 o el compuesto 3, la expresión de vimentina, un marcador de células madre, inducido por IDH2 (R140Q) en células TF-1 se redujo al nivel de los valores de referencia en los niveles de 2-HG debajo de 1 mM (es decir, la dosis del compuesto 1 o
20 el compuesto 3 >200 nM).

La consecuencia funcional para inhibir IDH2 y reducir de este modo los niveles intracelulares de 2-HG también se evaluó en el modelo celular mutante en la IDH2 IDH2 (R140Q) en TF-1.

25

El compuesto 1 o el compuesto 3 reducen el crecimiento independiente de GM-CSF inducido por IDH2 (R140Q) en células TF-1

Después del tratamiento de células de TF-1 para
5 IDH2 (R140Q) con el compuesto 1 o el compuesto 3 (1 μ M) durante 7 días, se inhibió la producción de 2-HG por >99% y se invirtió el crecimiento independiente de GM-CSF conferido por la expresión de IDH2 (R140Q) en TF-1.

10 El compuesto 1 o el compuesto 3 reducen la hipermetilación de histonas asociadas con niveles elevados de 2-HG

Después del tratamiento con el compuesto 1 o el compuesto 3, la hiperventilación de histonas inducidas por
15 IDH2 (R140Q) en células TF-1 se invirtió con base en un análisis por transferencia Western. se observó una reducción dependiente de la concentración en la metilación de histonas en los 4 marcadores de histonas (H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, y H3K36me3). Este efecto es más aparente a concentraciones
20 conocidas del compuesto 1 o el compuesto 3 para reducir los niveles intracelulares de 2-HG debajo de 1 mM (es decir, la dosis del compuesto 1 o el compuesto 3 >200 nM) en el sistema de células mutantes de IDH2 (R140Q) en TF-1). La IC₅₀ para la desmetilación de histonas en H3K4me3 después de 7 días de
25 tratamiento se calculó como 236 nM. Este resultado fue

consistente con el requerimiento para la dosis a $>IC_{90}$ para el compuesto 1 o el compuesto 3 para alterar la hipermetilación de histonas y fue consistente con la dosis de 200 nM del compuesto 3 necesario para inducir cambios en la metilación de histonas dentro de los primeros 7 días.

El compuesto 1 o el compuesto 3 invierten el bloque de diferenciación inducido por la mutación de IDH2 (R140Q) en las líneas celulares TF-1 para eritroleucemia

El tratamiento con el compuesto 1 o el compuesto 3 restauró la expresión inducida por EPO tanto de gamma hemoglobina 1/2 como del factor 1 similar a Kruppel (KLF-1), un factor de la transcripción que regula la eritropoyesis, en células mutantes IDH2 (R140Q) en TF-1 cuando los niveles de 2-HG caen debajo de 1 mM.

El tratamiento de células de blastos con AML primaria en humanos con el compuesto 1 o el compuesto 3 lleva a un incremento en la diferenciación celular

Las muestras de pacientes con IDH2 (R140Q) mutante se trataron en un ensayo ex vivo con el compuesto 1 o el compuesto 3. Las células vivas se clasificaron y cultivaron en presencia o ausencia del compuesto 1 o el compuesto 3 (500, 1000, y 5000 nM). Las células se contaron en los Días 3, 6, 9, y 13 y se normalizaron para un control con DMSO.

Después del tratamiento con el compuesto, se observó un estallido proliferativo que comenzó en el Día 6 consistente con el inicio de la diferenciación celular. Después de 9 días de tratamiento *ex vivo*, los blastos de la médula ósea se
5 analizaron el estado de morfología y diferenciación en presencia o ausencia del compuesto 1 o el compuesto 3; el análisis citológico se realizó en ciego con respecto al tratamiento. La citología reveló que el porcentaje de las células de blastos se redujo de 90% a 55% al Día 6 y además
10 se redujo a 40% al Día 9 de tratamiento con el compuesto 1 o el compuesto 3. Además, hubo un claro incremento en la población de células más diferenciadas como se observó por un incremento en los metamielocitos.

En resumen, el tratamiento *ex vivo* de las células
15 de AML mutantes de IDH2 (R140Q) primarias de humano con el compuesto 1 o el compuesto 3 resultó en una reducción de 2-HG intracelular y diferenciación de los blastos de AML a través de los linajes de macrófagos y granulocíticos. Estos datos demostraron que la inhibición de IDH2 mutante fue capaz de
20 mejorar un bloque en la diferenciación presente en este subconjunto leucémico.

Ejemplo 4: experimentos *In vivo*

En este Ejemplo 4, las fuerzas de dosis del
25 compuesto 1 pretenden reflejar la fuerza de base libre

equivalente.

El tratamiento In vivo con el compuesto 1 o el compuesto 3 en un modelo de xenoinjerto de ratón llevó a una reducción en las concentraciones de 2-HG en el tumor

Los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) se llevaron a cabo en ratones desnudos hembra que se inocularon subcutáneamente con un tumor de IDH2 (R140Q) en U87MG. Los animales recibieron vehículo o dosis orales sencillas o múltiples del compuesto 1 o el compuesto 3 en dosis que oscilaron de 10 a 150 mg/kg.

La concentración de 2-HG en el tumor se redujo rápidamente después de una sola dosis oral del compuesto 1 o el compuesto 3. La concentración de 2-HG en el tumor incrementó cuando la concentración plasmática del compuesto 1 o el compuesto 3 se redujo debajo de 1000 ng/mL.

En este modelo, los niveles de 2-HG en el tumor se redujeron a los valores de referencia, como se encontró en el tejido de tipo silvestre, después de 3 dosis consecutivas de 25 mg/kg o mayores (dos veces al día, intervalo de dosificación de 12 horas) del compuesto 1 o el compuesto 3. El área estimada bajo la concentración del compuesto 1 o el compuesto 3 x curva de tiempo de 0 a 12 horas (AUC_{0-12hr}) que resultó en una inhibición sostenida a 90% de 2-HG en el tumor ($EAUC_{90[0-12hr]}$) y una inhibición sostenida a 97% de 2-HG en el

tumor (EAUC_{97[0-12hr]}) fueron aproximadamente de 5000 y 15200 hr•ng/ml, respectivamente.

El efecto del tratamiento con el compuesto 1 o el compuesto 3 o citarabina sobre la carga de supervivencia del tumor y diferenciación en ratones que portaron el tumor y en ratones nativos

Se injertaron 40 ratones NOD/SCID en el Día 1 con 2×10^6 células congeladas/ratones de AMM7577-P2 (modelo HuKemia®, Crown BioScience Inc.) que se descongelaron fuera del N₂ líquido. Se recolectaron muestras de sangre periférica semanalmente para el análisis FACS de células de leucemia humana que comenzaron en la Semana 3 después de la inoculación celular. Semanalmente se recolectaron muestras de plasma y orina comenzando en la Semana 3 hasta el punto de término. Cuando el crecimiento de tumor se encontró alrededor de 10% en las células CD45+ humanas en las muestras de sangre periférica, los ratones injertados se ubicaron al azar en 5 grupos utilizando el calendario de tratamiento indicado en la Tabla 1.

Tabla 1.

#de Grupo	Tratamiento*	n	Vía	Calendario de Tratamiento	Supervivencia al término del estudio
1	Vehículo	9	PO/BID intervalo 8/16	Días 48-84	0/9
2	5 mg/kg del compuesto 1 o compuesto 3	9	PO/BID intervalo 8/16	Días 48-84	4/9
3	15 mg /kg del compuesto 1 o compuesto 3	9	PO/BID intervalo 8/16	Días 48-84	6/9
4	45 mg/kg el compuesto 1 o compuesto 3	9	PO/BID intervalo 8/16	Días 48-84	9/9
5	citarabina, 2mg/kg	4	5 Días	Días 48-52	0/4
6	- sin tratamiento previo, coinciden con la edad	5	-	Sin tratamiento	5/5

* El compuesto 1 se proporcionó como la dosis de fuerza de base libre equivalente.

Como se muestra en la Tabla 1, el tratamiento con el compuesto 3 en un modelo de ratón con AML positivo mutante, resultó en una ventaja de supervivencia dependiente de la dosis en comparación con citarabina. En el grupo de ratones que recibieron la dosis más alta del compuesto 3 (Grupo 4, 45 mg/kg) los 9 ratones sobrevivieron hasta que se completó el estudio. Se observaron una reducción dependiente de la dosis en leucemia y la evidencia de una diferenciación normal en todos los animales tratados con el compuesto 3.

Ejemplo 5:

El estudio clínico fue de Fase 1, multicéntrico, de etiqueta abierta, con evaluación de escalación de dosis, seguridad, PK/PD, y actividad clínica del compuesto 1 administrado oralmente en sujetos con neoplasias hematológicas avanzadas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, o linfoma (por ejemplo, linfoma de células T), que alojaron una mutación de IDH2. En este Ejemplo 5, las fuerzas de dosis del compuesto 1 pretendieron reflejar la fuerza de base libre equivalente (*por ejemplo*, cuando la fuerza de dosis del compuesto 1 se listó como 30 mg, esta dosis reflejó 30 mg del compuesto 3 de base libre, el cual fue equivalente a 36 mg del compuesto 1).

Los objetivos primarios del estudio incluyeron 1) evaluación de la tolerancia y capacidad de tolerancia del tratamiento con el compuesto 1 administrado continuamente como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en los Días 1 a 28 de un ciclo de 28 días en sujetos con neoplasias hematológicas avanzadas, y 2) determinación de la dosis máxima tolerada (MTD) y/o la dosis de Fase 2 recomendada del compuesto 1 en sujetos con neoplasias hematológicas avanzadas. Los objetivos secundarios del estudio incluyeron 1) descripción de las

toxicidades limitantes de la dosis (DLT) del compuesto 1 en
sujetos con neoplasias hematológicas avanzadas, 2)
caracterización de la farmacocinética (PK) del compuesto 1 y
su metabolito de 6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N2-(2-
5 (trifluorometiil)piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
(compuesto 2) en sujetos con neoplasias hematológicas
avanzadas, 3) caracterización de la relación
PK/farmacodinámica (PD) del compuesto 1 y 2-hidroxiglutarato
(2-HG), y 4) caracterización de la actividad clínica asociada
10 con el compuesto 1 en sujetos con neoplasias hematológicas
avanzadas.

Los objetivos del estudio exploratorio incluyeron
1) caracterización de los efectos PD del compuesto 1 en
sujetos con neoplasias hematológicas avanzadas por la
15 evaluación de cambios en los patrones de diferenciación
celular de las células de tumor mutadas con isocitrato
deshidrogenasa 2 (TDH2) y cambios en la metilación de
histonas y ácido desoxirribonucleico (ADN) en células de
tumor mutadas con IDH2, y 2) evaluación del estado de
20 mutación génica, perfiles de expresión génica global, y otros
marcadores potenciales de pronóstico (citogenética) en
células de tumor mutadas por IDH2, así como poblaciones
subclonadas de células de tumor mutadas sin IDH2, para
explorar los predictores de la actividad anti-tumor y/o
25 resistencia, y 3) evaluación de los cambios en los perfiles

metabólicos en células de tumor mutadas por IDH2.

El estudio incluyó una fase de escalación de dosis para determinar la MTD seguida por cohortes de expansión para evaluar aún más la seguridad y capacidad de tolerancia de la MTD. La fase de escalación de dosis utilizó un diseño estándar de "3 + 3". Durante la fase de escalación de dosis, se consintió que los sujetos elegidos se seleccionaran en cohortes secuenciales de dosis incrementadas del compuesto 1. Cada cohorte de dosis seleccionó un mínimo de 3 sujetos. Los primeros 3 sujetos seleccionados en cada cohorte de dosificación durante la porción de escalación de dosis del estudio recibirá una sola dosis del fármaco de estudio en el Día -3 (es decir, 3 días antes de iniciar la dosificación dos veces al día) y se sometieron a evaluaciones de seguridad y PK/PD durante 72 horas para evaluar las concentraciones del fármaco y niveles de 2-HG. La siguiente dosis del Fármaco de estudio die en el Día 1 del Ciclo 1 (C1D1) tiempo en el cual comenzó la dosificación dos veces al día. si hubo múltiples sujetos en el proceso de selección al momento en que el tercer sujeto dentro de una cohorte comenzó el tratamiento, hasta 2 sujetos adicionales pudieron seleccionarse con la aprobación del Monitor Médico. Para estos sujetos adicionales, las evaluaciones de PK/PD del Día-3 al Día 1 fueron opcionales después de la discusión con el Monitor Médico.

Las toxicidades limitantes de la dosis se evaluaron durante el Ciclo 1 de tratamiento. La severidad de la toxicidad se clasificó de acuerdo con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para
5 Eventos Adversos (NCI CTCAE) Versión 4.03. Se definió un DLT como sigue. No hematológico incluye todas las toxicidades CTCAE no hematológicas clínicamente significativas $\geq$ Grado 3. (Por ejemplo, la alopecia no se considera un evento clínicamente significativo). Hematológico incluye una
10 mielosupresión prolongada, defina como la persistencia de neutropenia o trombocitopenia $\geq$ Grado 3 (por NCI CTCAE, versión 4.03, criterios específicos de leucemia, es decir, celularidad de médula ósea $<5\%$ en el Día 28 o después del inicio del fármaco de estudio sin evidencia de leucemia) al
15 menos 42 días después del inicio de la terapia del Ciclo 1. La clasificación específica de leucemia debe utilizarse para citopenias (basadas en el porcentaje de reducción del valor de referencia: 50 a 75% = Grado 3, $>75\%$ = Grado 4). Debido a las comorbilidades frecuentes y medicamentos simultáneos en
20 la población bajo el estudio, se expone la atribución de eventos adversos (EA) para un fármaco particular. Por lo tanto, todos los EA que no puedan determinarse claramente para el compuesto 1 se consideran relevantes para determinar los DLT.

25 Si después que el tercer sujeto complete el período

de evaluación de DLT de 28 días (es decir, Ciclo 1), y no se observan DLT, el estudio procederá con una escalación de dosis en la siguiente cohorte después de una revisión de la seguridad. Si 1 de 3 sujetos experimenta una DLT durante el primer Ciclo, 3 se seleccionarán sujetos adicionales en esta cohorte. Si ninguno de los 3 sujetos adicionales experimenta una DLT, la escalación de dosis podrá continuar a la siguiente cohorte después de una revisión de seguridad. Si 2 o más sujetos en una cohorte experimenta DLT durante el primer Ciclo, se detendrá la escalación de dosis y el siguiente nivel de dosis inferior se declarará la MTD. Si la cohorte de MTD solo incluye 3 sujetos, se seleccionarán 3 sujetos adicionales en la cual el nivel de dosis para confirmar que <2 de 6 sujetos experimentaron una DLT en esa dosis.

Los incrementos en la dosis del compuesto 1 para cada cohorte de dosis se encuentran guiados por un diseño de titulación acelerado, donde se duplica la dosis (100% de incremento) a partir de una cohorte en la siguiente hasta que se observa una toxicidad NCI CTCAE de Grado 2 relacionada con el compuesto 1 o mayor en cualquier sujeto dentro de la cohorte. Los incrementos en dosis posteriores fueron de 50% o menos hasta que se determinó la MTD. El incremento de por ciento absoluto en la dosis se determine por el Equipo del Estudio Clínico mencionado sobre el tipo y severidad de

cualquier toxicidad vista en las cohortes anteriores de dosis. Si se garantiza con base en los datos emergentes, puede explorarse un calendario de dosificación alternativo (por ejemplo, una vez al día o tres veces al día). La MTD es
5 la dosis más alta que provoque las DLT en <2 de 6 sujetos.

Si no se identifican DLTs durante la fase de escalación de dosis, la escalación de dosis puede continuar por 2 niveles de dosis por encima de la dosis máxima biológicamente efectiva, como se determina por una evaluación
10 en marcha de PK/PD y cualquier actividad clínica observada, para determinar la dosis de Fase 2 recomendada.

Para optimizar el número de sujetos tratados en una dosis potencial y clínicamente relevante, se permite la escalación de dosis entre sujetos. Después de la
15 determinación de la dosis de Fase 2 recomendada, cada una de las 3 cohortes de expansión (en indicaciones de neoplasia hematológica específicas) de aproximadamente 12 sujetos se trata en esa dosis. El propósito de las cohortes de expansión es evaluar y confirmar la seguridad y capacidad de tolerancia
20 de la dosis de Fase 2 recomendada en las indicaciones de enfermedad específicas. Los sujetos seleccionados en estas cohortes se someterán a los mismos procedimientos como los sujetos en las cohortes de escalación de dosis con excepción de que no requerirán someterse a las evaluaciones de PK/PD
25 del Día -3 al Día 1.

Las dosis de estudio planeadas del compuesto 1 se resumen en la Tabla 2. La dosis de partida para este estudio fue de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) administrados aproximadamente cada 12 horas. Con base en la
 5 evaluación de la seguridad, capacidad de tolerancia, y datos de PK/PD de los niveles de dosis previos, también se puede decidir que la escalación tomará lugar a un nivel de dosis intermedio no especificado en la Tabla 2.

10 **Tabla 2: Esquema de escalación de dosis**

Nivel de Cohorte	Dosis 1 del Compuesto 1	Número de sujetos
-1	15 mg ²	3 a 6
1	30 mg	3 a 6
2	60 mg	3 a 6
3	120 mg	3 a 6
4	240 mg	3 a 6
5, etc.	480 mg ³	3 a 6
Cohortes de expansión ³	MTD ⁴	36 ⁵

* El compuesto 1 se proporciona como 15, 30, 60, 120, 240, o
 20 480 mg de dosis de fuerza de base libre equivalente (por ejemplo, en el Nivel de Cohorte 1, 36 mg del compuesto 1 son equivalentes a 30 mg del compuesto 3 de base libre).

¹ Administrados como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en los Días 3 a
 25 28 de un ciclo de 28 días. Si se garantiza con base en los

datos emergentes, puede explorarse un calendario de dosificación alternativo (por ejemplo, una vez al día o tres veces al día).

² Si se observan DLT en el Nivel de Dosis 1 (30 mg), la dosis para la segunda cohorte se reduce a 15 mg (Nivel de Dosis - 1).

³ Duplicado continuo de la dosis hasta que se observe toxicidad NCI CTCAE >Grado 2 relacionada con el compuesto 1. Después de la evaluación de los eventos, incrementos posteriores de dosis <50% hasta que se determine la MTD. El incremento en por ciento absoluto en la dosis se menciona en el tipo y severidad de cualquier toxicidad observada en las cohortes de dosis previas. La escalación de dosis nunca sobrepasará el 100%.

⁴ Definido como la dosis más alta que provoca las DLT en <2 de 6 sujetos. Si no se identifican DLT, la dosificación continuará por 2 niveles de dosis por encima de la dosis máxima biológicamente efectiva, como se determina por una evaluación en marcha de PK/PD y cualquier actividad clínica observada para determinar la dosis de Fase 2 recomendada.

⁵ Para incluir 3 cohortes de 12 sujetos cada uno en la indicación de neoplasia hematológica específica.

Si se garantiza con base en los datos emergentes, puede explorarse un calendario de dosificación alternativa (por ejemplo, una vez al día o tres veces al día) como se

muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Esquema de Escalación de Dosis

Nivel de Cohorte	Dosis del Compuesto 1*	Número de Sujetos
1	30 mg ¹	3 a 6
2	50 mg ¹	3 a 6
3	75 mg ¹	3 a 6
4	100 mg ²	3 a 6
5	100 mg ¹	3 a 6
6	150 mg ²	3 a 6

¹ Administrado como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en los Días 1 a 28 de un ciclo de 28 días.

² Administrado como un solo agente dosificado oralmente una vez al día en los Días 1 a 28 de un ciclo de 28 días. Una vida media de plasma medio mayor de 40 horas, un perfil de PK favorable, llevó a la posibilidad de dosificación una vez al día.

* El Compuesto 1 se proporcionó como 30, 50, 75, 100 o 150 mg de dosis de fuerza de base libre equivalente (por ejemplo, en el Nivel de Cohorte 1, 36 mg del compuesto 1 fueron equivalentes a 30 mg del compuesto 3 de base libre).

Los sujetos se someterán a procedimientos de selección a los 28 días antes del inicio del estudio con el fármaco de tratamiento para determinar su capacidad de elección. Los procedimientos de selección incluyeron

historial médico, quirúrgico y de medicamentos, confirmación de una mutación de IDH2 en blastos leucémicos (si no se documentó previamente), examen médico, signos vitales, estado de desempeño (PS) según el Grupo Oncológico de la Cooperativa del Este (ECOG), electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, evaluación e la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF), evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química, coagulación, urianálisis, y prueba de embarazo en suero), biopsia de médula ósea y/o aspirado, y muestras de sangre y orina para la medición de 2-HG.

Tres días antes de comenzar la dosificación del compuesto 1 dos veces al día (Día -3), los primeros 3 sujetos elegidos en cada cohorte en la fase de escalación de dosis recibirán una sola dosis del compuesto 1 en la clínica y tendrán muestras en serie de sangre y orina obtenidas para la determinación de las concentraciones del compuesto 1, su metabolito y 2-HG en sangre y orina. Se llevó a cabo un perfil de PK/PD completo de 72 horas: a los sujetos se les solicitó permanecer en el sitio de estudio durante 10 horas en el Día -3 y regresar en los Días -2,-1, y 1 durante muestras de 24, 48, y 72 horas, respectivamente. Durante el período en la clínica en el Día -3, se llevaron a cabo evaluaciones de observación clínica y ECG de 12 derivaciones en serie y de signos vitales.

El tratamiento con el compuesto 1 dos veces al día

comenzará en C1D1; para los sujetos quienes no se sometieron a las evaluaciones de PK/PD en el Día -3, se llevaron a cabo evaluaciones de observación clínica y ECG de 12 derivaciones en serie y signos vitales durante 8 horas después de su primera dosis del compuesto 1 en C1D1. Las evaluaciones de seguridad que se llevaron a cabo durante el período de tratamiento incluyeron examen médico, signos vitales, ECOG PS, ECG de 12 derivaciones, evaluación de LVEF, y evaluaciones de laboratorio clínico (hematología, química, coagulación, y urianálisis).

Todos los sujetos se sometieron a evaluaciones de PK/PD durante un período de 10 horas en CEDIS y C2D1. Además, se recolectarán muestras de orina de los sujetos en casa una vez cada dos semanas (comenzando en C1D8) antes de la dosis de la mañana para la determinación de los niveles de 2-HG.

Los sujetos que tendrán el grado de su enfermedad evaluada, incluyendo biopsias de médula ósea y/o aspirados y sangre periférica, en la selección, en el Día 15, Día 29 y Día 57, y cada 56 días después de esto mientras que se encuentren en el tratamiento con el fármaco de estudio, independiente de los retrasos de dosis y/o interrupciones de dosis, y/o en cualquier momento cuando se sospeche el avance de la enfermedad. La respuesta de tratamiento se determinará por los Investigadores con base en los criterios de respuesta del Grupo Internacional de Trabajo (IWG) modificado para

leucemia mielógena aguda (AML).

Los sujetos continuaron el tratamiento con el compuesto 1 hasta el avance de la enfermedad, aparición de una DLT, o desarrollo de otra toxicidad inaceptable. Todos
5 los sujetos se sometieron a una evaluación al final del tratamiento (dentro de 5 días de la última dosis del fármaco de estudio); además, se programó una evaluación de seguimiento 28 días después de la última dosis.

Se estimó que aproximadamente 57 sujetos se
10 seleccionaron en el estudio. Esto supone que la identificación de la MTD requirió de la evaluación de 6 niveles de dosis del compuesto 1 con sólo 3 sujetos por nivel de dosis, con la excepción de la MTD que requirió de 6 sujetos (n = 21) con 12 sujetos elegidos por cohorte en la
15 fase de expansión (n = 36). Pudieron necesitarse sujetos adicionales para la expansión de la cohorte durante la escalación de dosis, para el remplazo de sujetos que no pudieron evaluarse, o para la evaluación de regímenes de dosificación diferentes que el esquema de escalación planeado
20 o la MTD, para optimizar la dosis de Fase 2 recomendada.

Un paciente debió cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para seleccionarse en el estudio clínico. 1) El sujeto debió tener ≥ 18 años de edad; 2) Los sujetos debieron tener neoplasia hematológica avanzada
25 incluyendo: a) una AML por recaída y/o refractaria primaria

como se define por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO), b) AML sin tratamiento. ≥ 60 años de edad y no ser candidatos para terapia estándar debido a la edad estado de desempeño, y/o factores adversos de riesgo, de acuerdo con el médico tratante y con aprobación del Monitor Médico, c) Síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos (subtipo RAEB-1 o RAEB-2), o considerarse de alto riesgo por el Sistema Internacional de Clasificación de Pronóstico Revisado (IPSS-R) (Greenberg et al. *Blood*. 2012;120(12):2454-65) que sea recurrente o refractaria, o que el paciente sea intolerante a la terapia establecida conocida que proporcione un beneficio clínico para su padecimiento (es decir, los pacientes no deben ser candidatos para regímenes conocidos que proporcionen un beneficio clínico), de acuerdo con el médico tratante y con aprobación del Monitor Médico, y d) Sujetos con otros cánceres hematológicos primarios por recaída y/o refractarios, por ejemplo CMML, quienes cumplan con los criterios de inclusión/exclusión podrán considerarse en una base de caso por caso; 3) los sujetos deben tener documentada una enfermedad mutada por el gen de IDH2 con base en una evaluación local. El análisis de células de blastos leucémicos para la mutación del gen de IDH2 se evaluará en la selección (si no se evaluó previamente) por el laboratorio local del sitio para determinar la capacidad de elección del

sujeto para el estudio. Si el sitio no tiene acceso a un laboratorio local para el análisis de la mutación del gen de IDH2, puede aceptarse la evaluación de un laboratorio central. Se requiere de un tratamiento previo de la muestra

5 de tumor (de sangre y/o médula ósea) para todos los sujetos seleccionados para el análisis de biomarcadores en el laboratorio central. El análisis de la mutación génica de una muestra de tumor (de sangre o médula ósea) es para repetirse en la visita del término de tratamiento y presentarse al

10 laboratorio central para análisis de biomarcadores; 4) Los sujetos deben tener disposición para las biopsias en serie de médula ósea, muestreo de sangre periférica, y muestreo de orina durante el estudio (el diagnóstico y evaluación de AML o MDS puede hacerse por aspiración de la médula ósea cuando

15 una biopsia de núcleo no pudo obtenerse y/o no es parte del estándar de cuidados. Se requiere de una biopsia de médula ósea en caso de of toque seco o falla (dilución principal) con la aspiración); 5) Los sujetos o sus representantes legales deben ser capaces de entender y firmar un

20 consentimiento informado; 6) Los sujetos deben tener PS de ECOG de 0 a 2; 7, conteo plaquetario $>20,000/\mu\text{L}$ (se permiten transfusiones para obtener este nivel). Los sujetos con un valor de referencia de conteo plaquetario de $<20,000/\mu\text{L}$ debido a que la neoplasia subyacente puede elegirse con

25 aprobación del Monitor Médico; 8) Los sujetos deben tener una

función hepática adecuada como se evidencia por: a) suero total, bilirrubina $<1.5 \times$ límite superior de la normal (ULN), a menos que se considere debido a la implicación de la enfermedad de Gilbert o un órgano leucémico, y b) Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa (ALT), y fosfatasa alcalina (ALP) $<3.0 \times$ ULN, a menos que se considere debido a la implicación de un órgano leucémico; 9) Los sujetos deben tener una función renal adecuada como se evidencia por una creatinina en suero $<2.0 \times$ ULN o eliminación de creatinina >40 mL/min con base en la estimación de la tasa de filtración glomerular de Cockcroft-Gault (GFR): $(140 - \text{Edad}) \times (\text{pero en kg}) \times (0.85 \text{ si es mujer}) / 72 \times \text{creatinina en suero}$; 10) Los sujetos deben recuperarse de cualesquier efectos tóxicos clínicamente relevantes de cualquier cirugía anterior, radioterapia, u otra terapia pretendida para el tratamiento de cáncer. (Los sujetos con toxicidad residual de Grado 1, por ejemplo neuropatía periférica o alopecia residual de Grado 1, se les permitirá con aprobación del Monitor Médico); y 11) Los sujetos femeninos con potencial reproductivo deberán tener una prueba de embarazo en suero negativa a los 7 días antes del inicio de la terapia. Los sujetos con potencial reproductivo se definen como uno quien es biológicamente capaz de embarazarse. Mujeres con potencial de maternidad, así como hombres fértiles y sus parejas deberán abstenerse de relaciones sexuales o utilizar una forma

anticonceptiva efectiva durante el estudio y por 90 días (hombres y mujeres) después de la última dosis del compuesto 1.

El Compuesto 1 se proporciona como tabletas de 5, 10, 50, y 200 mg de fuerza de base libre equivalente que se administrarán oralmente dos veces al día o una vez al día. Las tabletas contienen 6, 12, 60, y 240 mg del compuesto 1, respectivamente.

Alternativamente, el compuesto 1 podrá proporcionarse como tabletas de 25, 50, 100 y/o 150 mg de fuerza de base libre equivalente. Estas tabletas contuvieron 30, 60, 120 y/o 180 mg del compuesto 1, respectivamente.

Los primeros 3 sujetos en cada cohorte en la porción del estudio de escalación de dosis recibirán una sola dosis del fármaco de estudio en el Día -3; su siguiente dosis del fármaco de estudio se administrará en C1D1 en cuyo tiempo los sujetos comenzarán con una dosificación dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en los Días 1 a 28 en ciclos de 28 días. Al comenzar en C1D1, la dosificación será continua; no habrá períodos de descanso entre ciclos. Los sujetos que no requirieron someterse a las evaluaciones de PK/PD en el Día -3 iniciarán una dosificación dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) con el compuesto 1 en C1D1.

A los sujetos se les solicitó ayunar (se permitió

agua) durante 2 horas antes de la administración del fármaco de estudio y durante 1 hora después de la administración del fármaco de estudio.

La dosis del compuesto 1 que se administró a un
5 sujeto fue dependiente de cuál cohorte de dosis estaba abierta para selección cuando el sujeto calificó para el estudio. La dosis de partida del compuesto 1 para administrarse en la primera cohorte de sujetos fue de 30 mg (de fuerza de base libre equivalente) administrados oralmente
10 dos veces al día.

Los sujetos pudieron continuar el tratamiento con el compuesto 1 hasta el avance de la enfermedad, aparición de una DLT, o desarrollo de otra toxicidad inaceptable.

15 **Criterios para la evaluación**

Seguridad

Deberá obtenerse un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en la selección, en los Días 8, 15, y 22 del Ciclo 1, en los Días 1 y 15 del Ciclo 2, en el Día 1 de cada
20 ciclo de tratamiento después de esto, en la visita al término del estudio, y en la visita de seguimiento. Adicionalmente, deberán obtenerse ECG de 12 derivaciones en serie después de la primera dosis de tratamiento de estudio (es decir, en el Día -3 para los sujetos que se sometieron al perfil de PK/PD
25 de 72 horas o en C1D1 para sujetos quienes no atendieron la

evaluación en el Día -3) en los siguientes tiempos: dosis
previa, y 30 ± 10 minutos y a las 2,4, 6, y 8 horas (+ 15
minutos) después de la dosificación seguida de la
administración del fármaco de estudio en la mañana. Los ECG
5 en serie deberán obtenerse después de las evaluaciones de
signos vitales. Deberá instruirse a los sujetos para que
tomen su dosis del compuesto 1 en la clínica en estos días.
Los ECG de 12 derivaciones deberán obtenerse después de 3
minutos en posición de decúbito.

10 Sujetos a los que no se les determinó la fracción
de expulsión ventricular izquierda (LVEF) por
electrocardiograma (ECHO) o escaneo por adquisición de
múltiples puertos (MUGA) a los 28 días de C1D1; se llevarán a
cabo evaluaciones de repetición en C3D1, Día 1 después de
15 cada otro ciclo de tratamiento (por ejemplo, C5D1, D7D1,
etc), en la visita al término del tratamiento, y en la visita
de seguimiento. Deberá llevarse a cabo el mismo procedimiento
para evaluar la LVEF a través de todo el estudio.

20 No se permitirán las siguientes terapias durante el
estudio: (1) otra terapia con antineoplásicos (Hidroxiurea,
se permitirá antes de la selección y por hasta 28 días
después del inicio de la dosificación del compuesto 1 para el
control inicial de blastos leucémicos periféricos en sujetos
con WBC $>30,000/\mu\text{L}$). Si se requiere una terapia alternativa
25 para el tratamiento de la enfermedad del sujeto, el sujeto

debe discontinuarse del tratamiento con el compuesto 1; (2) Corticosteroides, con la excepción de esteroides tópicos, cutáneos, oftálmicos, nasales y por inhalación. (Se permite la terapia con esteroides a corto plazo para tratar co-

5 morbilidades tales como por ejemplo, síndrome de diferenciación); (3) Medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT: amiodarona, trióxido arsénico, astemizol, azitromicina, bepridilo, cloroquina, clorpromazina, cisaprida, citalopram, claritromicina, disopiramida,

10 dofetilida, domperidona, droperidol, eritromicina, escitalopram, flecainida, halofantrina, haloperidol, ibutilida, levometadilo, mesoridazina, metadona, moxifloxacino, pentamidina, pimozida, probucol, procainamida, quinidina, sevoflurano, sotalol, esparfloxacino, terfenadina,

15 tioridazina, o vandetanib; (4) Medicamentos sensibles a sustrato CYP que tienen un margen terapéutico estrecho: paclitaxel (CYP2C8) warfarina, fenitoína (CYP2C9), S-mefenitoína (CYP2C19), tioridazina (CYP2D6), teofilina y tizanidina (CYP1A2). La coadministración de otros sustratos

20 CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 1A2 solo deberá utilizarse si médicamente es necesario; y (5) Sustratos sensibles a los transportadores P-gp y BCRP de digoxina y rosuvastatina. La coadministración de otros sustratos de P-gp o BCRP sólo deberá utilizarse si médicamente es necesario.

25 Los siguientes productos consumibles no se

permitirán a los 7 días antes de la dosificación en el Día 1 o durante el estudio: (1) medicamentos de libre venta (OTC) (excluyendo vitaminas de rutina), (2) jugos de fruta, (3) carnes al carbón, y (4) vegetales de la familia verde mostaza (por ejemplo, col, brócoli, berro, col rizada, colinabo, coles de Bruselas, mostaza).

Los siguientes productos consumibles no se permitirán a los 14 días antes de la dosificación en el Día 1 o durante el estudio: (1) frutos cítricos tales como naranjas de Sevilla, toronja o jugo de toronja y/o pomelos, frutos de cítricos exóticos, o híbridos de toronja, y (2) vino tinto.

El consumo de la Hierba de San Juan no se permitirá a los 28 días antes de la dosificación en el Día 1 o durante el estudio. El consumo de alimentos o bebidas que contienen cafeína o xanteno no se permitirá durante 48 horas antes de la dosificación hasta el Día 6 después de la dosificación.

Medicamentos y tratamientos diferentes que aquellos especificados en lo anterior se permitirán durante el estudio. Todos los padecimientos y complicaciones médicas intercurrentes de la neoplasia subyacente se tratarán de acuerdo con los estándares de cuidado médico. Los sujetos recibirán analgésicos, antieméticos, anti-infecciosos, antipiréticos, y productos sanguíneos cuando sea necesario. Los medicamentos adicionales permitidos incluyen (1) Pueden utilizarse factores de crecimiento (factor estimulante de

colonias de granulocitos [G-CSF], factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]) para apoyar a sujetos quienes han desarrollado neutropenia limitante de Grado 4 o neutropenia de Grado 3 con fiebre y/o infección. Se
5 permite el uso de eritropoyetina de acuerdo con los Lineamientos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (Rizzo, et al. *Blood*. 2010; 116(20):4045-59); (2) Se permite hidroxurea antes de la selección y hasta 28 días después de iniciar la dosificación del compuesto 1 para el control
10 inicial de blastos leucémicos periféricos en sujetos con WBC >30,000/pL; y (3) esteroides para el tratamiento del síndrome de diferenciación, si se garantiza como estándar de cuidado.

El compuesto 1 puede provocar sensibilidad a la luz solar de forma directa o indirecta. Deberá advertirse a los
15 pacientes de evitar la exposición directa al sol. Cuando se anticipe la exposición al sol por más de 15 minutos, deberá instruirse al paciente para que se aplique protector solar de factor 30 o mayor en las áreas expuestas y llevar ropa de protección y anteojos de sol.

20 EA, incluyendo la determinación de los DLT, eventos adversos serios (SAE), y EA que llevan a la discontinuación; parámetros de seguridad de laboratorio; hallazgos en el examen médico; signos vitales; ECG de 12 derivaciones; LVEF; y PS de ECOG serán monitoreados durante el estudio clínico.
25 La determinación de PS de ECOG se realizará en la selección,

en el Día -3 (para sujetos que se sometieron a un perfil de PK/PD de 72 horas), en los Días 1 y 15 del Ciclo 1, en el Día 1 después de cada ciclo de tratamiento, en la visita al término del tratamiento, y en la visita de seguimiento. La
5 severidad de EA se evaluará por el NCI CTCAE, Versión 4.03.

El monitoreo de eventos adversos (EA) se llevó a cabo a través de todo el estudio. Los eventos adversos y eventos adversos severos (SAE) se registraron en la forma electrónica de informe de casos (eCRF) a partir del momento
10 de la firma del consentimiento informado hasta 28 días después de la última dosis del fármaco de estudio. Además, también se reportaron los SAE que se evaluaron como posible o probablemente relacionados con el tratamiento de estudio que ocurrieron >28 días después del tratamiento. Todos los EA
15 serán monitoreados hasta que se resuelvan o determine claramente que fueron debidos a una enfermedad o enfermedades estables del sujeto o padecimiento crónico o intercurrente.

Un evento adverso (EA) es cualquier aparición médica adversa asociada con el uso de un fármaco en humanos,
20 si se considera o no relacionado con el fármaco. Un EA (también denominado como una experiencia adversa) puede ser cualquier signo desfavorable y no pretendido (por ejemplo, un hallazgo anormal en laboratorio), síntoma, o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un fármaco, sin ningún
25 juicio sobre la causalidad. Un EA puede surgir a partir de

cualquier uso del Fármaco (por ejemplo, uso fuera de la etiqueta, uso en combinación con otro fármaco) y a partir de cualquier vía de administración, formulación o dosis, incluyendo una sobredosis.

5 Una sospecha de reacción adversa es cualquier EA para el cual existe una posibilidad razonable de que el fármaco provocó el AE. Para Propósitos de informes expeditos de seguridad, una 'posibilidad razonable' significa que existe evidencia que sugiere una relación causal entre el
10 fármaco y el EA. Una EA inesperado es uno por el cual la naturaleza o severidad del evento no es consistente con la información aplicable del producto, por ejemplo, el folleto del Investigador. Un EA o sospecha de reacción adversa considera diversos (SAE) si, desde la visión de cualquier
15 Investigador o Patrocinador resulta en cualquiera de los siguientes resultados: (a) muerte; (b) que amenaza la vida (el sujeto se encuentra en un riesgo de muerte inmediato a partir de la reacción como ocurrió, es decir, no incluye una reacción que hipotéticamente pueda haber provocado la muerte
20 que ocurrió de una forma más severa), (c) hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente (las admisiones a hospitalización y/u operaciones quirúrgicas programadas que ocurren durante el período de estudio, pero planeadas antes del ingreso al estudio no se considerarán
25 como EA si la dolencia o enfermedad existen antes de que el

sujeto se seleccionara en el estudio, siempre que no se deteriore de manera inesperada durante el estudio (por ejemplo, una cirugía realizada antes de lo planeado)); (d) una incapacidad persistente o significativa o interrupción sustancial de la capacidad para llevar a cabo las funciones de vida normales; (e) anomalía congénita/defecto de nacimiento; o (f) un evento médico importante (u evento que no resulte en muerte, que amenace la vida, o requiera de hospitalización pero que se considera un SAE cuando con base en el juicio médico apropiado, se pone en riesgo al paciente o sujeto y puede requerir de intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados listados en las definiciones para los SAE. Ejemplos de tales eventos médicos incluyen broncoespasmo alérgico que requiere de un tratamiento intensivo en una sala de urgencias o en casa, discrasias sanguíneas o convulsiones que no resulten en una hospitalización del paciente, o el desarrollo de dependencia al fármaco o abuso del fármaco).

La intensidad de todos los EA, incluyendo anomalías clínicamente significativas emergentes en laboratorio, se clasifican de acuerdo con el NCI CTCAE Versión 4.03. Los eventos adversos no listados por el CTCAE se clasifican como sigue: (a) Leves: el evento es notorio en el sujeto pero no interfiere con la actividad de rutina; (b) Moderado: el evento interfiere con la actividad de rutina

pero responde a una terapia sintomática o descanso; (c) Severo: el evento limita significativamente la capacidad del sujeto para realizar actividades de rutina debido a la terapia sintomática; (d) Que amenaza la vida: un evento en el cual el sujeto se encontró en riesgo de muerte al momento del evento; o (e) Fatal: un evento que resulta en la muerte del sujeto.

Las relaciones para la administración del Fármaco de estudio se determinarán por el Investigador de acuerdo con los siguientes criterios: (a) No Relacionada: No ocurre exposición al tratamiento de estudio, o la aparición del EA no se encuentra razonablemente relacionada en tiempo, o el EA se considera improbable que se relacione con el tratamiento de estudio; (b) Posiblemente Relacionado: El tratamiento de estudio y el EA se relacionaron de forma razonable en tiempo, y el EA puede explicarse de igual forma bien por causas distintas a la exposición al tratamiento de estudio; o (c) Probablemente Relacionado: El tratamiento de estudio y el EA se relacionaron de forma razonable en tiempo, y el EA se explicó más probablemente por la exposición al tratamiento de estudio que por otras causas, o el tratamiento de estudio fue probablemente la mayor causa del EA.

Para propósitos de análisis de seguridad, todos los EA que se clasificaron como posibles o probables se consideraron EA relacionados con el tratamiento.

Ejemplos de eventos adversos que pueden ocurrir son leucocitosis (por ejemplo, hiperleucocitosis de Grado 2, leucocitosis de Grado 3), síndrome de diferenciación relacionado con la enfermedad, confusión (por ejemplo, 5 confusión de Grado 3), y falla respiratoria (sepsis) (por ejemplo, falla respiratoria de Grado 5), anorexia (por ejemplo, anorexia de Grado 3), náuseas (por ejemplo náuseas de Grado 1), pirexia, diarrea (por ejemplo, diarrea de Grado 3), trombocitopenia, anemia, mareos, neutropenia (por 10 ejemplo, neutropenia febril), edema periférico, sepsis, tos, fatiga, petequia, y erupciones.

Farmacocinética y Farmacodinámica

Las muestras de sangre en serie se evaluaron para 15 la determinación de los perfiles de concentración-tiempo del compuesto 1 y su compuesto 2 metabolito. Se evaluaron muestras de orina para la determinación de la excreción urinaria del compuesto 1 y su compuesto 2 metabolito. Se evaluaron muestras de sangre, médula ósea, y de orina para la 20 determinación de los niveles de 2-HG.

Evaluaciones farmacocinéticas:

Se extrajeron muestras de sangre en serie antes y después de la dosificación con el compuesto 1 para determinar 25 las concentraciones plasmáticas circulantes del compuesto 1

(y si es técnicamente confiable, el compuesto 2 metabolito). Las muestras de sangre también se utilizarán para la determinación de las concentraciones de 2-HG.

Para los primeros 3 sujetos seleccionados en una
5 cohorte durante la fase de escalación de dosis, se administró una sola dosis del compuesto 1 en el Día -3 (es decir, 3 días antes de su dosis C1D1 programada). Las muestras de sangre se extrajeron antes de la administración de una sola dosis del compuesto 1 y en los siguientes puntos de tiempo después de
10 la administración: 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, y 72 horas. Después de 72 horas de recolección de muestra de sangre, los sujetos comenzaron la dosificación oral del compuesto 1 (es decir, C1D1) dos veces al día. El perfil de PK/PD a partir del Día -3 al Día 1 fue opcional para sujetos
15 adicionales seleccionados en la fase de escalación de dosis (es decir, para cualesquier sujetos más allá de los 3 sujetos iniciales seleccionados en una cohorte) y no se requirió que los sujetos se seleccionaran en las cohortes de expansión.

Todos los sujetos se sometieron a un muestreo de
20 PK/PD por 10 horas en C1D15 y C2D1 (es decir, en los Días 15 y 29 de la dosificación dos veces al día). Para este perfil, se extrajo una muestra de sangre inmediatamente antes de la dosis del compuesto 1 en el primer día (es decir, la dosificación con el compuesto 1 ocurrió en el sitio clínico);
25 se extrajeron muestras de sangre posteriores en los

siguientes puntos de tiempo después de la dosificación: 30 minutos, y 1, 2, 3, 4, 6, 8, y 10 horas. Adicionalmente, se extrajo una muestra de sangre en la visita al término del tratamiento.

5 La sincronización para la extracción de muestras de sangre para la determinación de la concentración del compuesto 1 pudo cambiarse si los datos emergentes indicaron que era necesaria una alteración en el esquema de muestreo para caracterizar mejor el perfil PK del compuesto 1.

10 Las concentraciones plasmáticas circulantes de 2-HG para las cohortes 1 y 2 de la Tabla 4 y las cohortes 1 a 6 de la Tabla 7, se midieron como se describió en la presente.

 Pudo calcularse la inhibición media, por ejemplo, al determinar la diferencia entre (a) el nivel medio de 2-HG durante el muestreo de 10 horas en C1D15 y C2D1 y (b) el nivel de 2-HG en el valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento), y después dividir el nivel de 2-HG resultante por la diferencia entre (a) el nivel de 2-HG en el valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento) y (c) el nivel de 2-HG en un sujeto sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2, ajustando de este modo para los niveles del valor de referencia de 2-HG en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2.

 Cuando se hace el ajuste para los niveles de valor de referencia de 2-HG en sujetos sin una enfermedad mutada en

el gen de IDH2, el muestreo de 10 horas en C1D15 y C2D1 mostró una inhibición media de 2-HG en mayor que alrededor de 90% hasta 100% del valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento) en los pacientes con mutaciones R140Q en IDH2.

5 Por ejemplo, en la Cohorte 1 de la Tabla 4, la inhibición media de 2-HG fue de 86% en C1D15 (3 pacientes) y 95% en C2D1 (1 paciente). En la Cohorte 1 de la Tabla 7, la inhibición media de 2-HG fue de 88% en C1D15 (4 pacientes) y 97% en C2D1 (2 pacientes). En la Cohorte 2 de la Tabla 4, la inhibición

10 media de 2-HG fue de 98% en C1D15 (2 pacientes) y 100% en C2D1 (4 pacientes). En la Cohorte 2 de la Tabla 7, la inhibición media de 2-HG fue de 99% en C1D15 (3 pacientes) y 100% en C2D1 (4 pacientes). En la Cohorte 3 de la Tabla 7, la inhibición media de 2-HG fue de 103% en C1D15 (3 pacientes) y

15 81% en C2D1 (3 pacientes). En la Cohorte 4 de la Tabla 7, la inhibición media de 2-HG fue de 102% en C1D15 (3 pacientes) y 101% en C2D1 (2 pacientes). Cuando se hizo el ajuste para los niveles del valor de referencia de 2-HG en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2, el muestreo de 10 horas

20 en C1D15 y C2D1 muestra una inhibición media de 2-HG hasta 60% del valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento) en dos pacientes con mutaciones R172K en IDH2 (Tabla 7). Por ejemplo, alrededor de 50% de inhibición de 2-HG se mostró en el paciente número 5 de la Tabla 4.

25 Alternativamente, la inhibición media pudo

calcularse sin un ajuste de los niveles del valor de referencia de 2-HG en sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2, al determinar la diferencia entre (a) el nivel medio de 2-HG durante el muestreo de 10 horas en C1D15 y C2D1 y (b) el nivel de 2-HG en el valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento), y después al dividir el nivel resultante de 2- HG por el nivel de 2-HG en el valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento). Cuando se calculó la inhibición media sin un ajuste para sujetos sin una enfermedad mutada en el gen de IDH2, el muestreo de 10 horas en C1D15 y C2D1 mostró una inhibición media de 2HG hasta de 97% del valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento) en 18 pacientes con mutaciones R140Q en IDH2. El muestreo de 10 horas en C1D15 y C2D1 mostró una inhibición media de 2HG hasta de 50% del valor de referencia (Día -3 previo al tratamiento) en 2 pacientes con mutaciones R172K en IDH2.

Las concentraciones plasmáticas circulantes del compuesto 1 para las cohortes 1 y 2 de la Tabla 4 y las cohortes 1 a 6 de la Tabla 7 se midieron como se describe en la presente. Para la cohorte 1 de la Tabla 4 de muestreo de 10 horas en el Día -3 (después de una sola dosis del compuesto 1), C1D15 y C2D1 mostraron una exposición plasmática media incrementada del compuesto 1 de 4.7 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en el Día -3 (4 pacientes) a 37.7 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C1D15 (3 pacientes), y de 22.6 AUC_{0-10 hr}

(h*µg/mL) en C2D1 (1 paciente). Para la cohorte 1 de la Tabla 7 de muestreo de 10 horas en el Día -3 (después de una sola dosis del compuesto 1), C1D15 y C2D1 mostraron una exposición plasmática media incrementada del compuesto 1 de 4.5 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en el Día -3 (5 pacientes) a 41.0 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C1D15 (4 pacientes), y 47.2 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C2D1 (2 pacientes). Para la cohorte 2 de la Tabla 4 de muestreo de 10 horas en el Día -3 (después de una sola dosis del compuesto 1), C1D15 y C2D1 mostraron una exposición plasmática media incrementada del compuesto 1 de 5.4 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en el Día -3 (4 pacientes) a 58.1 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C1D15 (3 pacientes), y de 93.8 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C2D1 (4 pacientes). Para la cohorte 2 de la Tabla 7 de muestreo de 10 horas en el Día -3 (después de una sola dosis del compuesto 1), C1D15 y C2D1 mostraron una exposición plasmática media incrementada del compuesto 1 de 5.4 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en el Día -3 (4 pacientes) a 64.1 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C1D15 (3 pacientes), y de 97.0 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en C2D1 (4 pacientes). Para la cohorte 3 de la Tabla 7 de muestreo de 10 horas en el Día -3 (después de una sola dosis del compuesto 1), C1D15 y C2D1 mostraron una exposición plasmática media incrementada del compuesto 1 de 9.0 AUC_{0-10 hr} (h*µg/mL) en el Día -3 (4 pacientes) a 120 AUC_{0-10 hr} (h* µg /mL) en C1D15 (3 pacientes), y 146 AUC_{0-10 hr} (h* µg /mL) en C2D1 (3 pacientes). Para la cohorte 4 de la Tabla 7,

el muestreo de 10 horas en el Día -3 (después de una sola dosis del compuesto 1), CID 15 y C2D1 mostraron una exposición plasmática incrementada del compuesto 1 de 8.2 AUC_{0-10 hr} (h* µg /mL) en el Día -3 (4 pacientes) a 72.6 AUC₀₋₁₀
5 hr (h* µg /mL) en C1D15 (3 pacientes), y 87.1 AUC_{0-10 hr} (h*µg /mL) en C2D1 (2 pacientes).

Para los primeros 3 sujetos seleccionados en una cohorte durante la fase de escalación de dosis, se recolectó orina en el Día -3 antes y durante las primeras 72 horas
10 después de una sola dosis del compuesto 1 para proporcionar una estimación preliminar del grado en el cual se elimina el compuesto 1 (y si es técnicamente confiable, el compuesto 2 metabolito) sin cambiar en la orina. Las muestras también se analizaron para concentraciones de 2-HG y para la
15 concentración de creatinina en orina.

Se obtuvieron cinco recolecciones de orina durante este período de 72 horas. Se hizo una recolección inicial de orina antes de la dosificación del compuesto 1 (al menos 20 mL). La segunda recolección de orina se obtuvo
20 aproximadamente 10 horas después de la administración del compuesto 1 y una recolección de orina después de 8 horas se obtuvo entre la descarga de la clínica y la visita de regreso en el siguiente Día (para la extracción de sangre a las 24 horas). La 4a y 5a recolecciones de orina se obtuvieron
25 aproximadamente a las 48 horas y 72 horas de las extracciones

de sangre. Adicionalmente, ocurrió una recolección de orina (al menos 20 mL) en la visita al término del tratamiento.

El muestreo de orina del Día -3 al Día 1 fue opcional para los sujetos adicionales seleccionados en la
5 fase de escalación de dosis (es decir, para cualesquier sujetos más allá de los 3 sujetos iniciales seleccionados en una cohorte) y no se requirió para los sujetos seleccionados en las cohortes de expansión.

El volumen de cada recolección se midió y registró
10 y envió al laboratorio central para la determinación de la concentración urinaria del compuesto 1.

Interacciones Farmacocinéticas del Fármaco:

La fenotipificación enzimática en humanos indicó
15 que las vías de metabolismo para compuesto 1 fueron mediante citocromos P450 múltiples y uridina difosfato (UDP)-glucuronosiltransferasa (UGT). Todos los citocromos P450 (CYPs) 1A2, 2C8, 2C9 y 3A4 y UGTs 1A1, 1A3, 2B7, 2B15
parecieron contribuir con el metabolismo del compuesto 1,
20 aunque a bajos niveles cuando todos los picos del metabolito se encontraron en o debajo de los límites de cuantificación.

El compuesto 1 y el compuesto 2, fueron inductores débiles de CYP3A4 humano. No se observe una inducción de CYP1A2 o CYP2B6 para ningún compuesto. Cuando se utiliza como
25 un marcador de sustrato, ningún compuesto pareció ser una

víctima de los inductores fuertes CYP3A4 tal como rifampicina. Esto fue consistente con la baja rotación observada en los experimentos de fenotipificación enzimática.

El compuesto 1 es un inhibidor directo moderado de CYP2C8 (IC_{50} = 3.9 a 4.4 μ M), CYP2C9 (IC_{50} = 3.7 μ M), CYP2C19 (IC_{50} = 6.3 μ M) y CYP2D6 (IC_{50} = 21 μ M) mientras que el compuesto 2 fue un inhibidor directo moderado de CYP1A2 (IC_{50} = 0.43 μ M), 2C8 (IC_{50} = 5.3 μ M) y CYP2C9 (IC_{50} = 30 μ M). Ningún compuesto mostró inhibición de enzimas CYP dependiente del tiempo o dependiente del metabolismo.

El compuesto 1 se caracteriza como un inhibidor de UGT1A1. Se evaluó su inhibición de los genotipos de UGT1A1 *1/*28 y síndrome de Gilbert *28/*28. Las IC_{50} para UGT1A1 por genotipo fueron 1.9, 3.5 y 10 μ M para los genotipos *1/*1, *1/*28 y *28/*28, respectivamente. En un ensayo con células Caco-2, el compuesto 1 mostró una excelente permeabilidad (P_{app} >17.9 $\times 10^6$ cm/seg). La relación del eflujo de B→A/A→B es < 3 sugiriendo que el transporte activo del compuesto 1 a través de las células Caco-2 es improbable y de este modo no parece ser un sustrato para la glicoproteína P (P-gp) humana o proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) *in vitro*. Sin embargo, el compuesto 1 es un fuerte inhibidor tanto de P-gp (87% y 99% a 5 y 100 μ M, respectivamente) como de BCRP (100% a 5 y 100 μ M).

Evaluaciones farmacodinámicas:

Se extrajeron muestras de sangre en serie antes y después de la dosificación con el compuesto 1 para determinar las concentraciones circulantes de 2-HG. Las muestras que se recolectaron para evaluaciones de PK también se utilizaron para evaluar los niveles de 2-HG. Además, a los sujetos se les extrajo sangre para la determinación de los niveles de 2-HG en la evaluación de selección.

La sincronización con la extracción de muestras de sangre para la determinación de la concentración de 2-HG pudo cambiarse si los datos emergentes indicaron que una alteración en el esquema de muestreo era necesaria para caracterizar mejor la respuesta de 2-HG en el tratamiento con el compuesto 1.

También se evaluaron los niveles de 2-HG en médula ósea.

Se recolectó orina antes y después de la dosificación con el compuesto 1 para la determinación de las concentraciones de 2-HG. Las muestras que se recolectaron para evaluaciones de PK selección en el Día -3 también se utilizaron para evaluar los niveles de 2-HG. Además, los sujetos tuvieron muestras de orina recolectada para la determinación de los niveles de 2-HG en la evaluación de selección y en la visita al término del tratamiento.

Además, después de iniciar el tratamiento con el compuesto 1 dos veces al día, se recolectaron muestras de orina en todos los sujetos en casa una vez cada dos semanas (comenzando en C1D8) antes de la dosis de la mañana. Se recolectaron al menos 20 mL de orina para cada muestra. A los sujetos se les instruyó de cómo almacenar la orina y llevar todas las muestras recolectadas a la clínica en la siguiente visita.

El volumen de cada recolección se midió y registró y envió a un laboratorio central para la determinación de la concentración urinaria de 2-HG. Se analizó una alícuota de cada recolección para la concentración de creatinina urinaria.

15 Actividad clínica

Se evaluó el muestreo de sangre y médula ósea en serie durante el estudio clínico para determinar la respuesta de tratamiento con base en los criterios de respuesta de IWG modificados en AML. Se evaluó la actividad clínica del compuesto 1 al evaluar la respuesta de tratamiento de acuerdo con los criterios de IWG modificados en 2006 para MDS, neoplasmas MDS/(MPN) o AML mieloproliferativos (Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9, Cheson BD, et al. *Blood*. 2006; 108(2):419-25).

25 La respuesta de enfermedad al tratamiento se evaluó

a través de la evaluación de aspirados y biopsias de médula ósea, junto con conteos de sangre completa y examen de películas de sangre periférica. Se evaluaron sujetos que tuvieron la extensión de su enfermedad y se registraron en la
5 selección en los Días 15, 29, y 57, después de cada 56 días mientras que el tratamiento del fármaco de estudio, retrasos independientes de la dosis y/o interrupciones de dosis, y/o en cualquier momento cuando se sospecha el avance de la enfermedad. También se llevó a cabo una evaluación en la
10 visita al término del tratamiento para sujetos quienes descontinuaron el estudio debido a razones diferentes que el avance de la enfermedad.

Los aspirados y biopsias de médula ósea se obtuvieron en la selección, Día 15, Día 29, Día 57, después
15 de cada 56 días independiente de los retrasos y/o interrupciones de dosis, en cualquier momento cuando se sospechó el avance de la enfermedad, y en la visita al término del tratamiento. Los aspirados y muestreos de núcleo de médula ósea deberán realizarse de acuerdo al estándar de
20 cuidado y se izaron en el laboratorio del sitio local de acuerdo con el Lineamientos del Consejo Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH) (Lee SH, et al. *Int J Lab Hematol*. 2008; 30(5):349-64). Las biopsias y aspirados en médula ósea se evaluarán para morfología, citometría de flujo
25 y para cariotipo para evaluar la actividad clínica

potencial. También se evaluarán alícuotas de la médula ósea y/o células de blastos en sangre periférica en los laboratorios centrales para los niveles de 2-HG, perfiles de expresión génica, patrones de metilación de histonas y ADN, y perfiles metabolómicos. La sangre periférica para la evaluación de células de blastos leucémicos se obtendrá en la selección, en el Día 15, Día 29, Día 57, después de cada 56 días independiente de los retrasos y/o interrupciones de dosis, en cualquier momento cuando se sospecha de un avance en la enfermedad, y en la visita al término del tratamiento. Los conteos celulares y citometría de flujo se utilizaron para evaluar el estado de diferenciación de las células de blastos recolectada a partir de médula ósea y sangre periférica. El barrido secundario también se analizó para determinar la complejidad de las células de blastos en respuesta al compuesto 1.

Los datos demográficos de los sujetos, incluyendo género, fecha de nacimiento, edad, raza, y etnicidad, se obtuvieron durante la selección. La Tabla 4 ilustra la actividad clínica de diez pacientes con AML entre las edades de 53 y 74 (edad media de 62.5) con un estado de Rendimiento ECOG de grado 0 o grado 1.

Tabla 4: Actividad Clínica

	Cohorte¹ (dosis*)	Número de paciente	Genética del tumor²	Características de la terapia anterior	Respuesta³ ((Ciclo)
5	1 (30 mg)	1	R140Q, FLT3-ITD, CEPBA	Inducción → CR → Consolidación → Recaída → Reinducción → inhibidor FLT-3 → Enfermedad Persistente.	NE
		2	R140Q	Falla en inducción primaria	NE
10		3	R140Q	Inducción → CR → Consolidación → Recaída → Reinducción → Enfermedad Persistente	NE
		4	R140Q, NPM1	Falla en inducción primaria	CR (4)
15		5	R172K, DNMT3A, CEBPA, ASXL1	Inducción → CR → Consolidación → transplante Recaída → Decitabina → Enfermedad Persistente → MEC → Enfermedad Persistente	CRp (5)
20	2 (50 mg)	6	R140Q	Inducción → CR → Consolidación → Recaída → 5-aza → Clofarabina	PD
		7	R140Q, NPM1	Inducción → CR → Consolidación → Recaída → 5-aza	CR (3)
		8	R140Q, NPM1	Inducción → CR → Consolidación Recaída	CR (2)
		9	R172K	Falla en inducción primaria	PR (2)
		10	R140Q, NPMI	Inducción → CR → Consolidación → Recaída	CRp (2)

* El compuesto 1 se proporciona como 30 mg o 50 mg de dosis de fuerza de base libre equivalente (por ejemplo, en el Nivel de Cohorte 1, 36 mg del compuesto 1 es equivalente a

30 mg del compuesto 3 de base libre)

¹ El compuesto 1 se administra como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en los Días 1 a 28 de un ciclo de 28 días.

5 ² Mutación R140Q en IDH2, mutación R172K en IDH2, FLT3-ITD: duplicación en tándem interno (ITD) de tirosina cinasa 3 (FLT3) relacionada con Fms, CEPBA: CCAAT/intensificador de la unión a alfa proteína, NPM1: nucleofosmina (fosfoproteína nuclear B23), DNMT3A: ADN
10 (citosina-5-)metiltransferasa 3 alfa, ASXL1: peines similares a 1 adicionales al sexo.

³ Criterios de Respuesta evaluados como se definen en la Tabla 5. CR: Remisión Completa, CRp: Remisión Completa, Recuperación Plaquetaria Incompleta, PR: Remisión
15 Parcial, PD: Avance de la Enfermedad, NE: No puede evaluarse.

El tratamiento de AML típicamente se divide en dos fases de quimioterapia (1) inducción de la remisión, la cual se dirige a eliminar toda la leucemia visible, y (2) Consolidación (terapia posterior a la remisión), la cual se
20 dirige en tratar cualesquier células de leucemia restantes y prevenir una recaída. Puede buscarse una reinducción después de la recaída en un paciente.

La intensidad del tratamiento de inducción depende de la edad y salud del paciente. En pacientes más jóvenes,
25 tales como aquellos menores de 60, la inducción a menudo

implica el tratamiento con 2 fármacos químicos, citarabina (ara-C) y un fármaco de antraciclina tal como daunorubicina (daunomicina) o idarubicina. A veces también se proporciona un tercer fármaco, cladribina (Leustatina, 2-CdA). Los
5 pacientes con mal funcionamiento cardíaco no pueden tratarse con antraciclina, y de esta manera deben tratarse con otros fármacos químicos, tales como fludarabina (Fludara) o topotecana. En casos raros donde la leucemia se ha propagado al cerebro o médula espinal, también puede proporcionarse
10 quimioterapia en el fluido cerebroespinal (CSF). La inducción destruirá la mayoría de las células normales en la médula ósea, así como las células de leucemia. Muchos pacientes desarrollarán bajos conteos sanguíneos de forma peligrosa, y el paciente puede ponerse muy enfermo. La mayoría de los
15 pacientes necesita antibióticos y transfusiones de productos de sangre. También pueden utilizarse fármacos para elevar los conteos en glóbulos blancos. Los conteos en sangre tienden a permanecer abajo durante semanas. Usualmente, el paciente permanece en el hospital durante este tiempo.

20 Una a dos semanas después del tratamiento con quimioterapia, se toman biopsias de la médula ósea, y deberán mostrar un número reducido de células de médula ósea y menos de 10% de blastos, de otro modo puede proporcionarse más quimioterapia. En este punto, a veces se recomienda un
25 trasplante de células madre. Si la biopsia de médula ósea

muestra un número reducido de células de médula de células ósea y menos de 10% de blastos, a las pocas semanas, las células de médula ósea normales regresan y comienzan a elaborar nuevos glóbulos rojos. Cuando se recuperan los
5 conteos de glóbulos rojos, se toma una muestra de médula ósea para observar si la leucemia se encuentra en remisión. La inducción de remisión usualmente no destruye todas las células de leucemia, y a menudo persiste un pequeño número. Sin el tratamiento de consolidación, probablemente la
10 leucemia regresa dentro de varios meses.

La inducción se considera exitosa si se logra la remisión. Además del tratamiento, la consolidación entonces se proporciona para tratar de destruir cualesquier células de leucemia restantes y ayudar a prevenir una recaída. Para
15 pacientes más jóvenes, las opciones principales para terapia de consolidación de AML son diversos ciclos de alta dosis de citarabina (ara-C) (a veces conocida como HiDAC), trasplante de células madre alogénicas (de donador), o un trasplante de células madre autólogas (del propio paciente). Antes de un
20 trasplante de células madre, los pacientes reciben dosis muy altas de quimioterapia para destruir todas las células de la médula ósea, seguida por el trasplante de células madre para restaurar la producción de glóbulos rojos. Se ha encontrado que los trasplantes de células madre reducen el riesgo de que
25 regrese la leucemia más que la quimioterapia estándar, pero

también es más probable que tengan complicaciones serias, incluyendo un riesgo incrementado de muerte a partir del tratamiento.

Los pacientes mayores o aquellos con una mala salud
5 no son capaces de tolerar tal tratamiento de consolidación
intensiva. A menudo, al proporcionarles una terapia más
intensiva eleva el riesgo de efectos secundarios serios
(incluyendo muerte relacionada con el tratamiento) sin
proporcionar mucho más de un beneficio. Estos pacientes
10 pueden tratarse con 1 o 2 ciclos de dosis mayores de
citarabina (usualmente no muy alta como en pacientes más
jóvenes), o una dosis intermedia de Ara-C (MFC), decitabina,
5-azacitidina, clofarabina, 1 o 2 ciclos de dosis estándar de
citarabina, posiblemente junto con idarubicina o
15 daunorubicina, o un trasplante de células madre no
mieloablativas (mini-transplante).

Los siguientes criterios indicados en la Tabla 5 y
Tabla 6 se utilizan para evaluarla respuesta al tratamiento.

20

25

Tabla 5: Criterios de Respuesta del Grupo Internacional de Trabajo Modificados Propuestos para Alterar la Historial Natural de MDS

	Categoría	Criterios de respuesta (las respuestas deben tener al menos 4 semanas)
5	Remisión completa	Médula ósea $\leq$ 5% de mieloblastos con maduración normal de todas las líneas celulares* Displasia persistente si se observa *† Sangre periférica‡ Hgb $\geq$ 11 g/dL Plaquetas $\geq$ 100 x 10 ⁹ /L Neutrófilos $\geq$ 1.0 x 10 ⁹ /L † Blastos = 0%
10	Remisión parcial	Si todos los criterios CR son anormales antes del tratamiento, excepto: Que los blastos de la médula ósea se redujeron por $\geq$ 50% durante el tratamiento previo pero aún > 5% Celularidad y morfología no relevantes
15	CR en médula ósea†	Médula ósea: $\leq$ 5% de mieloblastos y reducción por $\geq$ 50% durante el tratamiento previo† Sangre periférica: si hay respuestas HI, se observarán además en el CR de médula ósea†
15	Enfermedad estable	Falla en lograr al menos PR, pero sin evidencia del avance durante > 8 semanas
	Falla	Muerte durante el tratamiento o avance de enfermedad caracterizado por el empeoramiento de citopenias, incremento en porcentaje de blastos en médula ósea, o avance a un subtipo FAB de MDS más avanzado que en el tratamiento previo
20	Recaída después de CR o PR	Al menos uno de los siguientes: Regreso al porcentaje de blastos en la médula ósea durante el tratamiento previo Decremento de $\geq$ 50% de los niveles de respuesta máximos de remisión/respuesta en granulocitos o plaquetas Reducción en la concentración de Hgb por $\geq$ 1.5 g/dL o dependencia a la transfusión

	Respuesta citogenética	Completa: Desaparición de la anormalidad cromosómica sin aparición de nuevas Parcial: Al menos 50% de reducción de la anormalidad cromosómica
5	Avance de enfermedad	Para pacientes con: Menos de 5% de blastos: $\geq$ 50% de incremento en blastos a > 5% de blastos 5%-10% de blastos: $\geq$ 50% de incremento a > 10% de blastos 10%-20% de blastos: $\geq$ 50% de incremento a > 20% de blastos 20%-30% de blastos: $\geq$ 50% de incremento a > 30% de blastos Cualquiera de los siguientes: Al menos 50% de decremento a partir de la respuesta/remisión máxima en granulocitos o plaquetas Reducción en Hgb al $\geq$ 2 g/dL Dependencia de la transfusión
10	Supervivencia	Criterios de Valoración: Generales: muerte de cualquier causa Libre de evento: falla o muerte de cualquier causa PFS: avance de enfermedad o muerte de MDS DFS: tiempo de recaída Muerte por causa específica: muerte relacionada con MDS
15		

Fuente: Cheson, et al. *Blood*. 2006;108(2):419-25

Abreviaturas: MDS = síndromes mielodisplásicos;
CR = remisión completa; Hgb = hemoglobina; HI = mejora hematológica; PR = remisión parcial; FAB = Francés-
Americano-Ingles; AML = leucemia mieloide aguda; PFS =
supervivencia libre de avance; DFS = supervivencia libre de enfermedad.

Nota: No se muestran las supresiones a los criterios de respuesta de IWG.

Nota: Para convertir la hemoglobina de g/L a

g/dl, divida g/L por 10.

* Los cambios displásicos deben considerar el margen normal de cambios displásicos (modificación).

† Modificación a los criterios de respuesta de
5 IWG (Cheson, et al. *J Clin Oncol*. 2003; 21(24):4642-9).

‡ En algunas circunstancias, la terapia del protocolo puede requerir el inicio de un tratamiento adicional (por ejemplo, consolidación, mantenimiento) antes del período de 4 semanas. Tales sujetos pueden
10 incluirse en la categoría de respuesta en la cual se ajustan al momento en que comienza el tiempo de terapia. Las citopenias transitorias durante cursos de quimioterapias repetidas no se consideran como que interrumpen la capacidad de duración de la respuesta,
15 siempre que se recuperen a los conteos mejorados del curso previo.

20

25

Tabla 6: Criterios de Respuesta del Grupo Internacional de Trabajo Modificados en Respuesta para la Mejora Hematológica

	Mejora Hematológica*	Criterios de Respuesta (las respuestas deben tener al menos 8 semanas)†
5	Respuesta eritroide (tratamiento previo, < 11 g/dL)	Incremento de Hgb a ≥ 1.5 g/dL Reducción relevante de unidades de transfusiones RBC por un número absoluto de al menos 4 transfusiones RBC/8 semanas comparadas con el número de transfusiones en el tratamiento previo en las 8 semanas previas. Sólo las transfusiones RBC proporcionadas para los conteos en el tratamiento previo de una Hgb de ≤ 9.0 g/dL en la evaluación de respuesta de la transfusión RBC†
10	Respuesta plaquetaria (tratamiento previo, < $100 \times 10^9/L$)	Incremento absoluto de $> 30 \times 10^9/L$ para pacientes que comenzaron con $> 20 \times 10^9/L$ de plaquetas Incremento de $< 20 \times 10^9/L$ a $> 20 \times 10^9/L$ y por al menos 100%†
	Respuesta neutrofílica, (tratamiento previo < $1.0 \times 10^9/L$)	Al menos 100% de incremento y un incremento absoluto $> 0.5 \times 10^9/L$ †
15	Avance o recaída después de HI	Al menos uno de los siguientes: Al menos 50% de decremento a partir de niveles de respuesta máximos en granulocitos o plaquetas Reducción en Hgb a > 1.5 g/dL Dependencia a la transfusión

20

Fuente: Cheson, et al. *Blood*. 2006;108(2):419-25

Abreviaturas: Hgb indica hemoglobina; RBC: glóbulos rojos; HI: mejora hematológica.

Nota: No se muestran las supresiones a los
25 criterios de respuesta de IWG.

Nota: Para convertir hemoglobina de g/L a g/dL, divide g/L por 10.

* Los conteos promedio previos al tratamiento de al menos 2 mediciones (no influenciados por transfusiones) >1 semana de separación (modificación).

† Modificación a los criterios de respuesta de IWG (Cheson, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9)

‡ En ausencia de otra explicación, tal como infección aguda, cursos repetidos de quimioterapia (modificación), sangrado gastrointestinal, hemólisis, y etcétera. Se recomienda que los 2 tipos de respuestas eritroide y plaquetaria se registren en general, así como por el patrón de respuesta individual.

Tabla 8: Clasificación citogenética de acuerdo con el IPSS y la clasificación de 5 grupos nuevos

Clasificación/grupo de pronóstico	Anormalidades		
	Sencilla	Doble	Compleja
IPSS			
Buena	Normal; -Y; del(5q); del(20q)	-	-
Intermedia	Otro	Cualquiera	
Mala	7*	-	≥ 3†
5 grupos			
Muy buena	-Y; del(11q)	-	-
Buena	Normal; -Y; del(5q); del(20q); del(12p)	Incluyendo del(5q)	-
Intermedia	del(7q); +8; i(17q); +19; cualquier otra	Cualquier otra	-
Mala	-7; Inv(3)/t(3q)/del(3q)	Incluyendo -7/del(7q)	3†
Muy mala	-	-	> 3†

Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplasias syndrome [erratum appears in Blood. 1998;91 (3): 1100]. Blood 1997; 89(6):2079-
 5 2088.

Schanz J, et al. Coalesced multicentric analysis of 2351 patients with myelodysplasias syndrome indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplasias syndrome in the international prognostic scoring system. J
 10 Clin Oncol 2011; 29(15): 1963- 1970.

– indica no aplicable

* Cualquier anormalidad en el cromosoma 7

† Número de anormalidades en la clonación

La Tabla 7 ilustra la actividad clínica para 14
 15 pacientes de un total de 35 pacientes con una neoplasia hematológica avanzada caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2 entre las edades de 48 y 81 (edad media de 68) con un estado de Desempeño ECOG en los grados 0, 1, o 2 (5 con enfermedad estable, 6 con enfermedad progresiva, 10
 20 pacientes no pudieron evaluarse y no se incluyeron en la Tabla 7). El incremento en los conteos neutrofílicos al Ciclo 1 Día 15. Los conteos de glóbulos blancos y conteos de neutrófilos se encontraron en el margen normal al Ciclo 2 Día 15 en los pacientes con una respuesta.

Tabla 7: Actividad Clínica

	Cohorte (dosis†)	Enfermedad de Paciente (Citogenética)	Genética del Tumor ³	Características de la Terapia Anterior	Respuesta ⁴ (Ciclo) ⁵
5	1 (30 mg) ¹	AML (Normal)	R140Q, FLT3	Recaída 1 → Falla en la reinducción	CR (4)
		AML (Normal)	R172K, DNMT3A, ASXL1, FLT3	Recaída (después de un alo-trasplante) → Falla en la reinducción	CRp (5)
		MDS, previo a AML (Normal)	R140Q, FLT3	Sin terapia previa para MDS	CR (1)
		AML, antes de MPD (Monosomía 7)	R140Q	Falla en la inducción primaria	PR (2)
10	2 (50 mg) ¹	AML (Trisomía 8, t(17;18))	R140Q	Recaída 1 → Falla en la reinducción	CR* (3)
		AML (Trisomía 8)	R140Q	Recaída 1	CR (2)
		AML (Normal)	R172K	Falla en la inducción primaria	PR (2)
		AML (Normal)	R140Q, NPM1	Recaída 1	Cri (2)
		AML (t(1;13))	R140Q	Falla en la inducción primaria → Recaída (después del alo-trasplante)	CR** (1)
15	3 (75 mg) ¹	CMML (Normal)	R140Q	Recaída 1 → Recaída 2	PR (2)
	4 (100 mg) ¹	AML, antes de MDS/CMML (Normal)	R140Q, NPM1, FLT3	Falla en la inducción primaria → Falla a la reinducción	CR (1)
	5 (100 mg) ¹	MDS (Trisomía 11)	R140Q, DNMT3A, ASXL1	Refractario 1	CRp (2)
MDS (Normal)		R140Q	Refractario 1	PR (2)	
20	6 (150 mg) ¹	MDS (Normal)	R140Q	Sin terapia previa para MDS	PR (1)

† El compuesto 1 se proporciona como 30, 50, 75, 100 o 150 mg de dosis de fuerza de base libre equivalente (por ejemplo, en el Nivel de Cohorte 1, 36 mg del

compuesto 1 es equivalente a 30 mg del compuesto 3 de base libre).

* 7% de blastos en médula ósea en el Ciclo 5 Día 1. La dosis se escaló a 75 mg (base libre equivalente) como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas).

** Los blastos en médula ósea incrementaron 11% en el Ciclo 3 Día 1. La dosis se escaló a 75 mg (base libre equivalente) como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas)

¹ El compuesto 1 se administró como un solo agente dosificado oralmente dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en los Días 1 a 28 de un ciclo de 28 días.

² El compuesto 1 se administró como un solo agente dosificado oralmente una vez al día en los Días 1 a 28 de un ciclo de 28 días.

³ La genética del tumor se basó en la evaluación local. Mutación R140Q en IDH2, mutación R172K en IDH2, FLT3-ITD: duplicación en tándem interno (ITD) de la tirosina cinasa 3 (FLT3) relacionada a Fms, CEPBA: CCAAT/intensificador de la unión de alfa proteína, NPM1: nucleofosmina (fosfoproteína nuclear B23), DNMT3A: ADN (citosina-5-)metiltransferasa 3 alfa, ASXL1: peines similares a 1 adicionales al sexo.

⁴ Los Criterios de Respuesta se evaluaron como

se define en las Tablas 5 y 6. CR: Remisión Completa, CRp: Remisión Completa, Recuperación Incompleta de Plaquetas, CRi: Remisión Completa, recuperación hematológica incompleta, PR: Remisión Parcial, PD: Avance de Enfermedad, NE: no puede
5 evaluarse.

⁵ Cinco pacientes con Remisión Completa tuvieron una duración mayor que 2.5 meses, con un margen de uno a cuatro meses.

10 **Análisis Estadísticos**

Los análisis estadísticos fueron principalmente de naturaleza descriptiva puesto que la meta del estudio fue determinar la MTD del compuesto 1. Las tabulaciones se produjeron para una disposición apropiada de parámetros
15 demográficos, valores de referencia, seguridad, PK, PD, y de actividad clínica y se presentaron por nivel de dosis y en general. Las variables categóricas se resumen por las distribuciones de frecuencia (número y porcentajes de sujetos) y las variables continuas se resumen por la
20 estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo).

Los eventos adversos se resumen por la clase del órgano de sistema del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) y términos preferidos. Las tabulaciones
25 separadas se producen para todos los EA emergentes en el

tratamiento (TEAE), EA relacionados con el tratamiento (aquellos considerados por el Investigador como al menos posiblemente relacionados con el fármaco), SAE, discontinuaciones debidas a EA y EA de al menos una severidad de Grado 3. Los listados por sujeto se proporcionan para muertes, SAE, DLT y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento.

La estadística descriptiva se proporciona para datos de laboratorio clínico, intervalos de ECG, LVEF, y signos vitales, presentados como valores actuales y cambios de los valores de referencia en relación a cada evaluación en estudio y en la última evaluación en estudio. Los análisis de cambio se llevaron a cabo para parámetros de laboratorio y PS de ECOG.

La estadística descriptiva (es decir, número de sujetos, media, desviación estándar, media geométrica y coeficiente de variación, mediana, mínimo y máximo) se utilizó para resumir los parámetros PK para cada grupo de dosis y, cuando fue apropiado, para toda la población. Tales parámetros incluyeron (pero no se limitaron a) C_{max} , tiempo para la concentración máxima (T_{max}), AUC, vida media de eliminación, y la fracción del fármaco excretado sin cambiar en la orina. Las relaciones entre la dosis y C_{max} y AUC se exploraron gráficamente para la proporcionalidad de la dosis.

Se tabuló la respuesta al tratamiento como se

evaluaron por los Investigadores del sitio utilizando el IWG modificado. Los intervalos de confianza al 90% de dos colas en las tasas de respuesta se calcularon para cada nivel de dosis y en general. Los datos se resumen por tipo de malignidad para sujetos en la fase de expansión de la cohorte.

Ejemplo 6:

Pudieron prepararse tabletas de 5 mg y 10 mg de fuerza de dosis (base libre equivalente) utilizando un proceso de mezclado en seco descrito en la Tabla A.

Tabla A

Componente	Composición en peso	tableta de 5 mg* Cantidad por tableta (mg)	tableta de 10 mg* Cantidad por tableta (mg)
Compuesto 1	6%	6.0	12.0
Celulosa microcristalina	80%	80.0	160.0
Hidroxipropilcelulosa	2%	2.0	4.0
Glicolato de almidón sódico	8%	8.0	16.0
Lauril sulfato de sodio	1%	1.0	2.0
Succinato acetato de hipromelosa (succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa)	1%	1.0	2.0
Dióxido de silicio coloidal	1%	1.0	2.0
Estearato de magnesio	1%	1.0	2.0
TOTAL	100%	100.0	200.0

* Base libre equivalente

Pudieron prepararse tabletas de 50 mg y 200 mg de fuerza de dosis (base libre equivalente) utilizando un proceso de granulación en seco descrito en la Tabla B

Tabla B

Componente		Composición en peso	tableta de 50 mg* Cantidad por tableta (mg)	tableta de 200 mg* Cantidad por tableta (mg)
Intra granular	Compuesto 1	40%	60.0	240.0
	Celulosa Microcristalina	35%	52.5	210.0
	Hidroxipropilcelulosa	2%	3.0	12.0
	Glicolato de Almidón Sódico	6%	9.0	36.0
	Lauril Sulfato de Sodio	1%	1.5	6.0
	Succinato Acetato de Hipromelosa	1%	1.5	6.0
	Dióxido de Silicio Coloidal	1.50%	2.25	9.0
	Estearato de magnesio	0.75%	1.125	4.5
Extra granular	Celulosa Microcristalina	9.50%	14.25	57.0
	Glicolato de Almidón Sódico	2%	3.0	12.0
	Dióxido de Silicio Coloidal	0.50%	0.75	3.0
	Estearato de Magnesio	0.75%	1.125	4.5
TOTAL		100%	150.0	600.0

* Base libre equivalente

Pudieron prepararse tabletas de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 150 mg de dosis de fuerza (base libre equivalente) utilizando una mezcla común de granulación en seco como se describe en la Tabla C.

Tabla C

5	Componente	Composición en peso	tableta de 100 mg* Cantidad por tableta (mg)	tableta de 150 mg* Cantidad por tableta (mg)
	Compuesto 1	30%	120.0	180.0
	Celulosa Microcristalina	45%	180.0	270.0
	Hidroxipropilcelulosa	2%	8.0	12.0
	Glicolato de Almidón Sódico	6%	24.0	36.0
	Lauril Sulfato de Sodio	1%	4.0	6.0
	Succinato Acetato de Hipromelosa	1%	4.0	6.0
10	Dióxido de Silicio Coloidal	1.50%	6.0	9.0
	Estearato de Magnesio	0.75%	3.0	4.5
	Celulosa Microcristalina	9.50%	38.0	57.0
	Glicolato de Almidón Sódico	2%	8.0	12.0
	Dióxido de Silicio Coloidal	0.50%	2.0	3.0
	Estearato de Magnesio	0.75%	3.0	4.5
	TOTAL	100%	400.0	600.0

15 * Base libre equivalente

Mientras que la invención anterior se ha descrito en algún detalle para propósitos de claridad y entendimiento, estas modalidades particulares se consolidan como ilustrativas y no restrictivas. Se apreciará por aquel con experiencia en la técnica a partir de una lectura de esta descripción, que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalle sin apartarse del alcance fiel de la invención, la cual se define por las reivindicaciones anexas en lugar de las modalidades específicas.

25 La patente y literatura científica MENCIONADAS en

la presente establecen el conocimiento que se encuentra disponible para aquellos con experiencia en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos se utilizan en la presente como se entienden
5 comúnmente por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta invención. Las patentes, solicitudes y referencias emitidas que se mencionan en la presente se incorporan en la presente para referencia en el mismo grado como si cada una se indicara específica e
10 individualmente para incorporarse para referencia. En el caso de inconsistencias, se controlaran por la presente descripción, incluyendo definiciones.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos inhibidores de isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) útiles para tratar cáncer y métodos para tratar cáncer, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo, un compuesto descrito en la presente. También se proporcionan formas polimórficas de los compuestos inhibidores de IDH2 caracterizadas por patrones de difracción en polvo por Rayos X, que tienen propiedades fisicoquímicas mejoradas que influyen la tasa de disolución *in vivo* para propósitos de formulación.

REF: Expediente No. **16-050.099**, solicitud de patente de invención a favor de **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** Título: **POLIMORFOS DE 2-METIL-1-[(4-[6-(TRIFLUOROMETIL) PIRIDIN-2-IL]-6-[[2 -(TRIFLUOROMETIL) PIRIDIN-4-IL]AMINO}-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)AMINO]PROPAN-2-OL Y SALES DE LOS MISMOS”**.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6955 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 11 de julio de 2017.

Me permito indicar que la descripción fue modificada con el propósito de reemplazar la frase “*dependiente de NAPH*” con la frase “*dependiente de NADPH*”, lo cual corresponde a una corrección de un error tipográfico. Adicionalmente, es importante considerar que un versado en la materia sabría que la enzima NAPH no existe, puesto que, como se indica en la descripción (página 2, líneas 19 – 20), la reacción que se produce es:



De manera que es claro que se está haciendo referencia a la enzima NADPH.

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre el pliego reivindicatorio por falta de concisión, teniendo en cuenta que la materia a ser protegida, es decir, las formas cristalinas del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, está claramente definida en las reivindicaciones, puesto que se mencionan los diferentes picos en el espectro de difracción de rayos X que permiten diferenciar los polimorfos reclamados.

Adicionalmente, un versado en la materia no tendría ningún inconveniente en identificar que la materia que se busca proteger se relaciona con las formas cristalinas del compuesto mencionado anteriormente, específicamente 10 de ellas, por lo que consideramos que el capítulo reivindicatorio está redactado de manera clara y concisa, y que 10 reivindicaciones independientes no resultan excesivas en el presente caso, puesto que éstas permiten entender que se obtuvieron diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto.

Con relación a lo anterior, es pertinente resaltar que la presente solicitud provee una caracterización estructural detallada de cada polimorfo reclamado, como se evidencia en

los patrones de difracción de rayos X en polvo, en la calorimetría diferencial de escaneo (DSC) y en el análisis gravimétrico térmico (TGA). Por ejemplo, para la forma cristalina 8 reclamada en la reivindicación 6 (figuras 17 y 18).

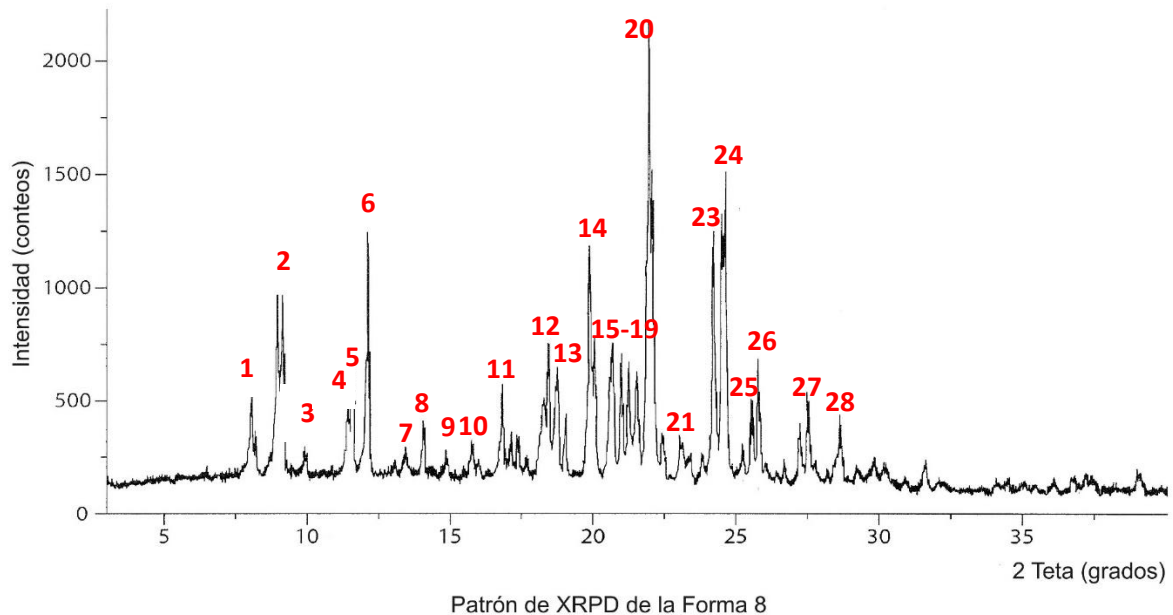


Fig. 17

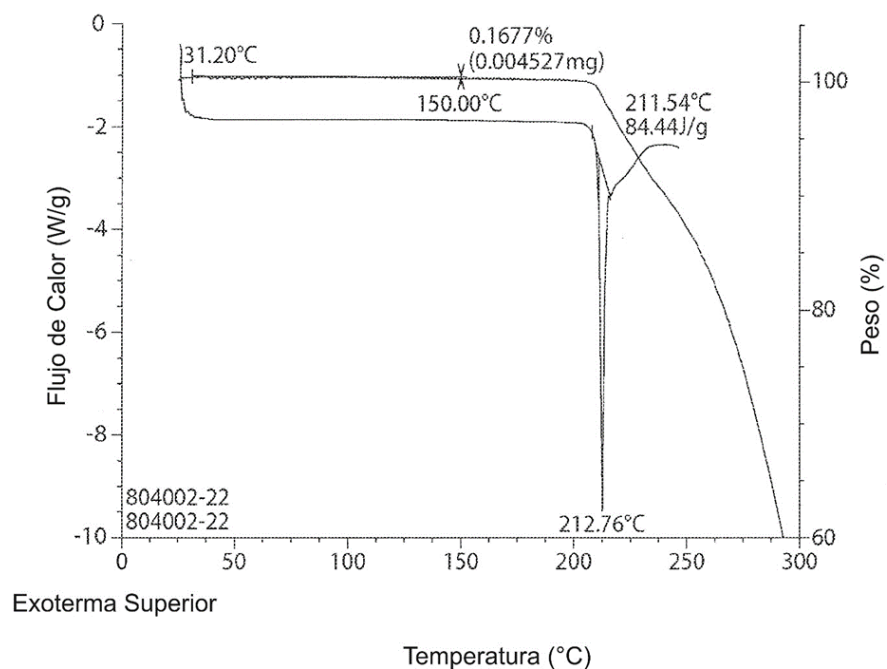


Fig. 18

Como puede evidenciar una persona versada en la materia, las figuras 17 y 18, así como las demás reveladas en la presente solicitud, son suficientes para diferenciar las formas cristalinas del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

De manera adicional, un versado en la materia basado en las figuras, notaría que los picos del espectro de difracción de rayos X definidos en las reivindicaciones corresponden a los

picos de intensidad más representativa para el cada cristal, puesto que, como se señala en la figura 17, dicho espectro posee numerosos picos (más de 20). Al respecto, consideramos importante reiterar que, así como se indicó en la respuesta al Oficio No. 7020, la abundante cantidad de literatura sobre el tema soporta que cuando está disponible la caracterización detallada de cada polimorfo de un compuesto, como en el presente caso, es posible identificar cada polimorfo de manera única por un número limitado de picos relevantes en su espectro de difracción de rayos X.

Así que, resulta irracional que se solicite una caracterización por medio de 20 picos, cuando, el versado en la materia, con la información aquí presentada, está en la capacidad de diferenciar las estructuras cristalinas del compuesto 2-metil-1-[(4-[6- (trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol respecto al compuesto en su forma libre.

Por lo tanto, con base en la divulgación de la descripción respecto la caracterización detallada de las formas polimórficas reclamadas y el conocimiento del versado en la materia, los picos de difracción de rayos X identificados en las presentes reivindicaciones son más que adecuados para distinguir las formas polimórficas de otras formas y asignar cada combinación de picos de manera única a una forma cristalina en particular.

Nivel inventivo

Respetuosamente, me permito disentir de la objeción por falta de nivel inventivo en la invención de la presente solicitud, puesto que para llegar a las formas cristalinas aquí reclamadas es necesaria una investigación profunda en cada compuesto, como explicamos a continuación.

Las presentes reivindicaciones mencionan 10 formas cristalinas específicas del compuesto 2-metil-1-[(4-[6- (trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, las cuales tienen los picos de difracción de rayos X en polvo específicos mencionados en las reivindicaciones y que pueden ser observados en los espectros de las figuras presentadas en la solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, el examinador indica que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el documento D1 consiste en que este último no divulga el espectro de difracción de rayos X de los cristales reivindicados en la presente solicitud; diferencia a la que me permito adicionar que el documento D1 tampoco revela que el compuesto 2-metil-1-[(4-[6- (trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol ni sus sales pueden exhibir el fenómeno de polimorfismo. Para lo cual, la diferencia entre la presente invención y el documento D1 es que el documento D1 no divulga que el compuesto presenta polimorfismo ni divulga el espectro de difracción de rayos X de los cristales polimórficos.

También, me permito expresar nuestro desacuerdo con la conclusión de que no se puede determinar el efecto técnico de las formas cristalinas de la presente invención, puesto que a lo largo de la descripción se menciona que dichas formas cristalinas muestran alta cristalinidad, alto punto de fusión, y un solvente solvatado o limitado ocluido:

“Las formas cristalinas del compuesto 1 tienen propiedades físicas que son adecuadas para la fabricación de una formulación farmacéutica a gran escala. Muchas de las formas cristalinas del compuesto 1 descritas en la presente muestran alta cristalinidad, alto punto de fusión, y un solvente solvatado o limitado ocluido.

Las formas cristalinas del compuesto 1 han mejorado la biodisponibilidad cuando se comparan con las formas amorfas compuesto 1. En particular, la Forma 3 no es higroscópica, y muestra ventajas de estabilidad (por ejemplo, estabilidad termodinámica, química, o física) a una humedad relativa de hasta 40% a temperatura ambiente durante al menos 3 meses.”

(Página 87, líneas 1 – 12).

Además, se presentan ejemplos en los que se evidencia que las formas cristalinas del compuesto también presentan una adecuada actividad terapéutica anticancerígena. Y, de manera adicional, como bien indica el examinador, las formas cristalinas pueden presentar diferentes propiedades físicas, las cuales son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad; algunas de las propiedades físicas diferentes entre los cristales puede evidenciarse en sus diagramas TGA y DSC, como el de la figura 18.

De esta manera, es evidente que las formas cristalinas aquí reclamadas presentan un efecto técnico relacionado a su actividad terapéutica y a sus propiedades físicas, que resultan bastante útiles para la formulación de diferentes formas farmacéuticas.

Ahora bien, el examinador también indica que el problema técnico objetivo de la presente solicitud consiste en ¿cómo obtener polimorfos del agente 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol, previamente divulgado en el documento D1?, del cual, de manera respetuosa me permito disentir, puesto que la presente invención no pretende proteger el método de obtención de dichos polimorfos, por lo tanto, el problema técnico no puede presentarse o redactarse de la manera “¿cómo obtener...?”, pues en vista de esto hay bastante arte previo que indica las diferentes maneras y métodos por medio de los cuales se puede obtener estructuras polimórficas; dicha redacción utilizada por el examinador le resta importancia al descubrimiento de formas sólidas o del compuesto como tal, asociando que una reivindicación de compuesto o producto resulta de un problema relacionado a un método. Para esto, consideramos importante resaltar es que la presente invención plantea el problema de que existe una necesidad de formas cristalinas de inhibidores de IDH2 mutantes que posean propiedades físicas consistentes sobre el margen de ambientes que pueden encontrarse durante la fabricación y almacenamiento de una formulación farmacéutica.

De acuerdo a lo anterior, el problema técnico objetivo de esta solicitud debería ser planteado como ¿es posible obtener polimorfos del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol previamente divulgado en el documento D1 que mantengan su actividad terapéutica y presenten mejora en sus propiedades físicas?

Esta forma de redacción del problema técnico objetivo que pretende resolver la invención resulta más pertinente para el caso de invenciones relacionadas con compuestos, puesto que evita la confusión de caracterizar el problema en función de métodos o procedimientos y realizar un examen en retrospectiva, puesto que esto es prohibido de acuerdo a la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho.

Teniendo en cuenta este problema técnico, el versado en la materia podría notar, basado en sus conocimientos en el campo técnico y en la presente solicitud, que NO es posible predecir la existencia de formas cristalinas de compuestos específicos y que estos presenten la misma actividad terapéutica y mejores propiedades físicas. Puesto que, como enseña el arte previo, las formas cristalinas específicas de moléculas farmacéuticas pequeñas generalmente son impredecibles. Además, la identificación de formas cristalinas específicas es esencial en el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas óptimas, como indica en el siguiente extracto:

“con nuestro nivel de conocimiento actual acerca de la cristalización y el polimorfismo, no es posible con ningún grado de confianza realizar la selección de cuáles estructuras factibles energéticamente son las ideales para ser polimorfos realizables”¹

(R.A. Storey et al. eds., 2011)

Por otra parte, el examinador indica que el documento D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, concluyendo que, en consecuencia, estos estudios (los estudios de polimorfismo) son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Respecto a esto, me permito indicar que, si bien el documento D2 indica que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, no asevera que **todos** los sólidos puedan hacerlo, así que resulta incierto saber si en este caso preciso, el compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil) piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol puede presentar o no polimorfos.

Adicionalmente, en la conclusión se indica que los estudios de polimorfismo son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico, para lo que me permito expresar que, como se dijo anteriormente, la presente invención no trata sobre procedimiento o método de obtención de polimorfos sino de un **producto no conocido en el arte previo y del cual no hay sugerencia plena y precisa de su existencia**.

Al respecto, también me permito señalar que en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho se enseña que: *“Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo.”*. De acuerdo a estas enseñanzas, un versado en la materia entendería que, si bien los métodos para obtener polimorfos son procedimientos de rutina, la selección de la estructura sólida amorfa para evaluar la presencia de polimorfos **no** es obvia, por lo que en general, las condiciones experimentales para obtener dicho polimorfo NO son obvias, puesto que el paso de selección anteriormente mencionado, también se encuentra dentro de estas condiciones. Además, no existe arte previo en el que se indique que las estructuras polimórficas aquí descritas podrían haber sido predichas confiablemente mediante modelos computacionales.

¹R.A. Storey et al., SOLID STATE CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICALS. 2011, 473 – 491, 490.

Ahora bien, es importante resaltar que los documentos D1 y/o D2 no brindan ninguna información respecto al número de formas polimórficas de estos compuestos. Adicionalmente, ninguno de los documentos citados brinda alguna motivación para seleccionar las formas polimórficas específicas mencionadas en las presente reivindicaciones y mucho menos que éstas tendrían las propiedades físicas mencionadas, como se explicó anteriormente.

Por otra parte, la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho indica que *“el examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna.”*, razón por la cual, el examinador falla en indicar de manera específica cómo el documento D1 y/o D2 inducen al versado en la materia a seleccionar el compuesto revelado en el documento D1 para obtener estructuras cristalinas de este, con una expectativa de éxito alta de poder producirlas y que, adicionalmente presenten las propiedades que aquí se enseñan; puesto que, el examinador sólo indica que el documento D2 de forma general habla sobre los métodos de obtención de polimorfos, pero éste no es suficiente para decidir cuál método utilizar en el compuesto del documento D1, ni para seleccionar dicho compuesto para obtener formas cristalinas con mejores propiedades físicas.

En contraste, la descripción en la presente solicitud de los procedimientos de síntesis de las formas polimórficas reclamadas del compuesto y sus propiedades cristalinas, incluyendo los patrones de difracción de rayos X en polvo, permiten que un versado en la materia pueda sintetizar de manera reproducible e identificar de manera inequívoca las formas reclamadas para el desarrollo de productos medicamentosos de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. Además, por ejemplo, las formas reclamadas podrían ser utilizadas, entre otras cosas, para hacer una forma de dosificación de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il] amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol novedosa y con propiedades de estabilidad mejoradas respecto a las ya conocidas.

Además, la guía anteriormente mencionada también menciona que no hay nivel inventivo en una invención si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que **indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría)** a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva; por lo que es evidente que, el segundo documento (D2) no **indica** de manera precisa cuál método es el ideal para obtener los polimorfos que aquí se reclaman ni la cantidad de estos, sino que, de acuerdo al análisis realizado por el examinador, este documento **podría indicarlo**, de manera que existe actividad inventiva en la presente invención, puesto que los inventores tuvieron que seleccionar un método, de todos los conocidos en el estado de la técnica, además de seleccionar el compuesto en específico para obtener las estructuras cristalinas desconocidas.

Por lo tanto, es evidente que ni el documento D1 ni el documento D2 son suficientes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, puesto que no presentan enseñanzas de manera clara y concisa sobre la razón para seleccionar de manera específica el compuesto del documento D1 ni información de la cantidad de estructuras polimórficas que dicho compuesto puede presentar.

Además, de acuerdo a la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, “*si la invención tiene nivel inventivo, significa que tiene una ó más características que implican un avance técnico, comparado con el conocimiento existente*”, lo que indica que, dado que los polimorfos que aquí se divulgan presentan una o más características fisicoquímicas que implican un avance técnico en la preparación y estabilidad de composiciones farmacéuticas del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil) piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, compuesto del que no se conocían sus estructuras cristalinas ni se sabía que estas fueran a presentar un mejor perfil en sus propiedades físicas.

- **Tasa examen**

En caso que su despacho considere que subsisten impedimentos para la concesión solicitamos hacer ruso de la tasa de examen. De lo contrario, solicitamos la concesión de la patente.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

Descripción modificada.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41