

FORMAS MÓRFICAS DE LOS INHIBIDORES DEL FACTOR D DEL COMPLEMENTO

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la Solicitud de EE. UU. n.º 62/727,954, presentada el 6 de septiembre de 2018. La totalidad de la solicitud se incorpora aquí.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona formas morfológicas aisladas ventajosas de los inhibidores del factor D del complemento, Compuesto 1 y Compuesto 2.

ANTECEDENTES

El sistema del complemento es una parte del sistema inmunológico innato que no se adapta a los cambios a lo largo de la vida del huésped, sino que es reclutado y utilizado por el sistema inmunológico adaptativo. Por ejemplo, ayuda, o complementa, la capacidad de los anticuerpos y las células fagocíticas a eliminar los patógenos. Esta sofisticada vía reguladora permite una reacción rápida a los organismos patógenos mientras protege a las células huésped de la destrucción. Más de treinta proteínas y fragmentos de proteínas forman el sistema del complemento. Estas proteínas actúan mediante opsonización (potenciando la fagocitosis de antígenos), quimiotaxis (atraendo macrófagos y neutrófilos), lisis celular (ruptura de membranas de células extrañas) y aglutinación (agrupamiento y unión de patógenos).

El sistema del complemento tiene tres vías: clásica, alternativa y lectina. El factor D del complemento juega un papel temprano y central en la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento. La activación de la vía alternativa del complemento se inicia mediante la hidrólisis espontánea de un enlace tioéster dentro de la proteína C3 para producir C3(H₂O), que se asocia con el Factor B para formar el complejo C3(H₂O)B. El factor D del complemento actúa para escindir el factor B dentro del complejo C3(H₂O)B para formar Ba y Bb. El fragmento Bb permanece asociado con C3(H₂O) para formar la vía alternativa C3 convertasa C3(H₂O)Bb. Además, la C3b generada por cualquiera de las convertasas de C3 también se asocia con el factor B para formar C3bB, que el factor D escinde para generar la vía alternativa C3 convertasa C3bBb en una etapa posterior. Esta última forma de la vía alternativa C3 convertasa puede proporcionar una importante amplificación descendente dentro de las tres vías del complemento definidas, lo que conduce en última instancia al reclutamiento y ensamblaje de factores adicionales en la vía de la cascada del complemento, incluida la escisión de C5 a C5a y C5b. C5b actúa en el ensamblaje de los factores C6, C7, C8 y C9 en el complejo de ataque a la membrana, que puede destruir las células patógenas al lisar la célula.

La disfunción o activación excesiva del complemento se ha relacionado con ciertas enfermedades autoinmunes, inflamatorias y neurodegenerativas, así como con lesiones por isquemia-reperfusión y cáncer. Por ejemplo, la activación de la vía alternativa de la cascada del complemento contribuye a la producción de C3a y C5a, ambas anafilatoxinas potentes, que también tienen funciones en varios trastornos inflamatorios. Por lo tanto, en algunos casos, es deseable disminuir la respuesta de la vía del complemento, incluida la vía alternativa del complemento. Algunos ejemplos de trastornos mediados por la vía del complemento incluyen degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una de las principales causas de pérdida de la visión en los países industrializados. Según una serie de estudios genéticos, existe evidencia del vínculo entre la cascada del complemento y la degeneración macular. Las personas con mutaciones en el gen que codifica el factor H del complemento tienen un riesgo cinco veces mayor de degeneración macular y las personas con mutaciones en otros genes del factor del complemento también tienen un mayor riesgo de DMAE. Los individuos con factor H mutante también tienen niveles elevados de proteína C reactiva, un marcador de inflamación. Sin el funcionamiento adecuado del factor H, la vía alternativa de la cascada del complemento se activa en exceso, lo que conduce al daño celular.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno hematológico no maligno que se caracteriza por la expansión de células madre hematopoyéticas y células sanguíneas maduras de la progenie que son deficientes en algunas proteínas de superficie. Los eritrocitos de HPN no son capaces de modular la activación del complemento de su superficie, lo que conduce al sello característico de la HPN – la activación crónica de la anemia intravascular mediada por el complemento. Actualmente, solo un producto, el anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab, ha sido aprobado en los EE. UU. para el tratamiento de la HPN. Sin embargo, muchos de los pacientes tratados con eculizumab permanecen anémicos, y muchos pacientes continúan necesitando transfusiones de sangre. Además, el tratamiento con eculizumab requiere inyecciones intravenosas de por vida.

Los trastornos mediados por el complemento adicionales incluyen los clasificados en la glomerulopatía del componente 3 (C3G). C3G es una entidad recientemente definida que comprende la enfermedad por depósitos densos (DDD) y la glomerulonefritis C3 (C3GN) que engloba una población de enfermedades renales crónicas en las que la actividad elevada de la vía

alternativa del complemento y la vía del complemento terminal da como resultado depósitos glomerulares formados únicamente por el complemento C3 y sin inmunoglobulina (Ig).

La glomerulonefritis membranoproliferativa de inmunocomplejos (IC-MPGN) es una enfermedad renal que comparte muchas características clínicas, patológicas, genéticas y de laboratorio con C3G y, por lo tanto, puede considerarse una enfermedad hermana de C3G. En la mayoría de los pacientes con IC-MPGN, se identifica una enfermedad o trastorno subyacente—más comúnmente infecciones, enfermedades autoinmunes o gammapatías monoclonales—a los que la enfermedad renal es secundaria. Los pacientes con IC-MPGN idiopática pueden tener niveles de C3 bajos y C4 normales, similares a los observados en C3G, así como muchos de los mismos factores genéticos o adquiridos que se asocian con la actividad anormal de la vía alternativa. Aunque existen hipótesis actuales que sugieren que la mayoría de IC-MPGN es atribuible a la sobreactividad de la vía clásica, es probable que aquellos pacientes con un C3 bajo y un C4 normal tengan una hiperactividad significativa de la vía alternativa. Los pacientes con IC-MPGN con un C3 bajo y un C4 normal pueden beneficiarse de la inhibición de la vía alternativa.

Otros trastornos que se han relacionado con la cascada del complemento incluyen síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), síndrome urémico hemolítico (SUH), aneurisma aórtico abdominal, complicaciones de la hemodiálisis, anemia hemolítica, o hemodiálisis, neuromielitis óptica (NMO), miastenia gravis (MG), hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), inflamación del hígado, cirrosis, insuficiencia hepática, dermatomiositis y esclerosis lateral amiotrófica.

El factor D es un objetivo atractivo para la inhibición o regulación de la cascada del complemento debido a su papel temprano y esencial en la vía alternativa del complemento, y por su papel potencial en la amplificación de la señal dentro de las vías clásica y del complemento de lectina. La inhibición del factor D interrumpe eficazmente la vía y atenúa la formación del complejo de ataque a la membrana.

La publicación de patente PCT de Novartis WO2012/093101 titulada “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration” describe ciertos inhibidores del factor D. Se describen inhibidores adicionales del factor D en las publicaciones de patente PCT de Novartis WO2012093101, WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977, WO2015/066241, y WO2016088082.

Se describen inhibidores adicionales del factor D del complemento en las Patentes de EE. UU. n.º 9,598,446; 9,643,986; 9,663,543; 9,695,205; 9,732,103; 9,732,104; 9,758,537; 9,796,741; 9,828,396; 10,000,516; 10,005,802; 10,011,612; 10,081,645; 10,087,203; 10,092,584; 10,100,072; 10,138,225; 10,189,869; 10,106,563; 10,301,336; y 10,287,301; Publicación Internacional n.º

5 WO2019/028284; WO2018/160889; WO2018/160891; WO2018/160892; WO2017/035348; WO2017/035349; WO 2017/035351; WO 2017/035352; WO 2017/035353; WO 2017/035355; WO2017/035357; WO2017/035360; WO2017/035361; WO2017//035362; WO2017/035415; WO2017/035401; WO2017/035405; WO2017/035413; WO2017/035409; WO2017/035411; WO2017/035417; WO2017/035408 WO2015/130784; WO2015/130795; WO2015/130806;

10 WO2015/130830; WO2015/130838; WO2015/130842; WO2015/130845; y WO2015/130854; y Publicación de Patente de EE. UU. n.º US 2016-0361329; US 2016-0362432; US 2016-0362433; US 2016-0362399; US 2017-0056428; US 2017-0057950; US 2017-0057993; US 2017-0189410; US 2017-0226142; US 2017-0260219; US 2017-0298084; US 2017-0298085; US 2018-0022766; US 2018-0022767; US 2018-0072762; US 2018-0030075; US 2018-0169109; US 2018-0177761;

15 US 2018-0179185; US 2018-0179186; US 2018-0179236; US 2018-0186782; US 2018-0201580; US 2019-0031692; US 2019-0048033; US 2019-0144473; y US 2019-0211033 todos propiedad de Achillion Pharmaceuticals, Inc.

Dada la amplia variedad de trastornos médicos que son causados por respuestas inmunitarias o inflamatorias perjudiciales, sería beneficioso proporcionar compuestos ventajosos

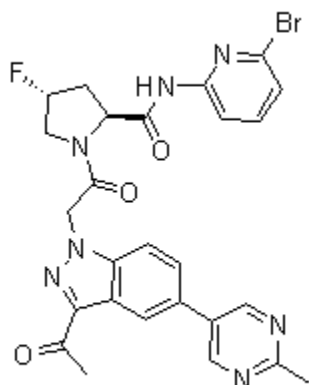
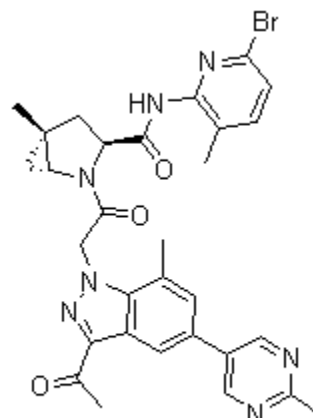
20 adicionales y formas de los mismos para una administración ventajosa que pueda aumentar la actividad terapéutica y/o estabilidad.

COMPENDIO

Se ha descubierto que el Compuesto **1** y el Compuesto **2** se pueden preparar en formas

25 mórficas altamente purificadas que exhiben propiedades terapéuticas ventajosas inesperadas. El Compuesto **1** se describe en la solicitud PCT WO2015130795 asignada a Achillion Pharmaceuticals y el Compuesto **2** se describe en la solicitud PCT WO2017035353 asignada a Achillion Pharmaceuticals. La forma mórfica del Compuesto **1** se denomina Forma II y la forma mórfica del Compuesto **2** se denomina Forma I. Estas formas mórficas son beneficiosas para la eficacia

30 terapéutica y para la fabricación de formulaciones farmacéuticas.

**Compuesto 1****Compuesto 2**

La Forma II del Compuesto **1** es una forma inesperada, altamente estable y altamente cristalina del Compuesto **1** sólido. Como se describe en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3, se llevó a cabo un estudio de cristalización que involucraba 38 sistemas de solventes únicos, modos de cristalización basados en suspensión y solución, y temperaturas que variaban entre 5 y 40 °C. El estudio produjo una forma cristalina superior, la Forma II, que se identificó en cinco experimentos. La Forma II es cristalina por PLM (Figura 4D) y PXRD (Figura 4C) y contiene un 2,7% de agua unida (~ 0,9 eq.) que se libera con una amplia endotermia en la DSC de 40-125°C. Se observó una endotermia de fusión final a 155,3 °C (Figura 4B). Calentar la Forma II más allá del endotermo de deshidratación y volver a la temperatura ambiente no cambia la forma cristalina por PXRD o el contenido de agua por TGA, lo que indica que es un hidrato reversible.

Como se describe en el Ejemplo 4, la experimentación en la Forma II condujo al descubrimiento de otras cinco formas cristalinas: Forma III (hidrato), Forma IV (hidrato), Forma V (hidrato), Forma VI (solvato/hidrato mixto) y Forma VII (solvato/hidrato mixto). Se caracterizaron las formas y se evaluó la estabilidad relativa de las formas seleccionadas a 25°C (Ejemplo 5). Se demostró que la Forma II era el hidrato estable en o por debajo de un valor de actividad del agua (a_a) de 0,55 (a 25°C). Se determinó que la Forma V era un hidrato estable a $a_a = 0,75$ y la Forma III era un hidrato estable $a_a = 0,90$.

La Forma I del Compuesto **2** es también una forma inesperada, altamente estable y altamente cristalina. Como se describe en el Ejemplo 8 y se muestra en la Figura 13, el XRPD de la Forma I del Compuesto **2** exhibe una forma altamente cristalina. Como se describe en el Ejemplo 7, se diseñó un estudio para investigar el comportamiento sólido del Compuesto **2**. Se utilizó una amplia variedad de solventes y sistemas de solventes, lo que resultó en el descubrimiento de la Forma I.

La Forma II del Compuesto **1** y la Forma I del Compuesto **2** tienen propiedades ventajosas para su uso como ingredientes farmacéuticos activos en una forma de dosificación sólida y pueden tener una eficacia incrementada en tal formulación.

En una realización, la Forma II del Compuesto **1** se produce mediante recristalización en heptano y alcohol isopropílico, como se describe con más detalle a continuación. En una realización, la Forma II del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD sustancialmente similar al expuesto en la Figura 4C. En una realización, la Forma II aislada del Compuesto **1** se caracteriza por tener aproximadamente una pérdida de peso del 2-3%, por ejemplo, 2,7% entre 40 y 125°C en un análisis de calorimetría diferencial de barrido.

En una realización, la Forma I del Compuesto **2** se produce mediante recristalización en heptano e isopropanol, como se describe con más detalle a continuación. En una realización, la Forma I del Compuesto **2** se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente similar al que se muestra en la Figura 13. En una realización, la Forma II aislada del Compuesto **1** se caracteriza por tener una característica exotérmica a aproximadamente 118 °C y un inicio endotérmico a aproximadamente 242 °C.

Por lo tanto, la presente invención proporciona generalmente una Forma II mórfica aislada del Compuesto **1**, composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma mórfica, métodos para inhibir o reducir la actividad del factor D en un huésped usando dicha forma mórfica aislada, tratando a un huésped que tiene una hemoglobinuria nocturna paroxística o glomerulopatía C3 usando la forma mórfica descrita en el presente documento, y métodos para preparar dicha forma mórfica.

La presente invención también proporciona generalmente una Forma I mórfica aislada del Compuesto **2**, composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma mórfica, métodos para inhibir o reducir la actividad del factor D en un huésped usando dicha forma mórfica aislada, tratando un huésped que tiene hemoglobinuria nocturna paroxística (HPN) o glomerulopatía C3 (C3G) usando la forma mórfica descrita en el presente documento, y métodos para preparar dicha forma mórfica.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma II mórfica aislada del Compuesto **1** y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma I mórfica aislada del Compuesto **2** y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por el factor D del Complemento, por ejemplo, se proporciona hemoglobinuria paroxística

nocturna (HPN) o glomerulopatía C3 (C3G) que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II aislada del Compuesto **1**.

5 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (MPGNII), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso, inflamación del hígado, cirrosis o insuficiencia hepática, dermatomiositis y esclerosis lateral amiotrófica que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II aislada del Compuesto **1**.

10 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre esclerosis múltiple, artritis, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, EPOC, artritis reumatoide, síndrome urémico hemolítico atípico y síndrome urémico hemolítico típico que comprende administrar a un huésped que lo necesite para ello una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II aislada del Compuesto **1**.

15 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre glomerulonefritis de membrana, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), degeneración de la retina y diabetes tipo I o sus complicaciones, que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma II aislada del Compuesto **1**.

20 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por el factor D del complemento, por ejemplo, se proporciona hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o glomerulopatía C3 (C3G) que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I aislada del Compuesto **2**.

25 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (MPGNII), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hígado graso, inflamación del hígado, cirrosis o insuficiencia hepática, dermatomiositis y esclerosis lateral amiotrófica que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I aislada del Compuesto **2**.

30 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre esclerosis múltiple, artritis, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, EPOC, artritis reumatoide, síndrome urémico hemolítico atípico y síndrome urémico hemolítico típico que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I aislada del Compuesto **2**.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado entre glomerulonefritis de membrana, degeneración macular relacionada con la edad

(DMAE), degeneración de la retina y diabetes tipo I o sus complicaciones, que comprende administrar a un huésped que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I aislada del Compuesto **2**.

5 En una realización, se proporciona un método terapéutico para tratar a un paciente con un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar una cantidad eficaz de la Forma II del Compuesto **1** y un inhibidor de C5 al paciente que lo necesita. En una realización, la Forma II del Compuesto **1** y el inhibidor de C5 tienen un efecto terapéutico superpuesto. En una realización, se proporciona un método terapéutico para tratar a un paciente con un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar una cantidad eficaz de la Forma II del
10 Compuesto **1** y eculizumab al paciente que lo necesita. En una realización, la Forma II del Compuesto **1** y eculizumab tienen un efecto terapéutico superpuesto. En una realización, se proporciona un método terapéutico para tratar a un paciente con un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar la Forma II del Compuesto **1** y ravulizumab al
15 paciente que lo necesita. En una realización, la Forma II del Compuesto **1** y ravulizumab tienen un efecto terapéutico superpuesto. Por ejemplo, el efecto terapéutico puede ser una inhibición combinatoria o sinérgica.

En una realización, el AUC para la Forma II del Compuesto **1** y el inhibidor de C5 se superponen.

20 En una realización, el inhibidor de C5 es eculizumab. En una realización, el inhibidor de C5 es ravulizumab. En una realización, el inhibidor de C5 es una molécula pequeña. En otra realización, el inhibidor de C5 es un anticuerpo policlonal que se dirige a C5. En otra realización más, el inhibidor de C5 es un aptámero.

25 En una realización, se proporciona un método terapéutico para tratar a un paciente con un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar una cantidad eficaz de la Forma I del Compuesto **2** y un inhibidor de C5 al paciente que lo necesita. En una realización, la Forma I del compuesto **2** y el inhibidor de C5 tienen un efecto terapéutico superpuesto. En una realización, se proporciona un método terapéutico para tratar a un paciente con un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar una cantidad eficaz de la Forma I del Compuesto **2** y eculizumab al paciente que lo necesita. En una realización, la Forma I del Compuesto
30 **2** y eculizumab tienen un efecto terapéutico superpuesto. En una realización, se proporciona un método terapéutico para tratar a un paciente con un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar la Forma I del Compuesto **2** y ravulizumab al paciente que lo necesita. En una realización, la Forma I del Compuesto **2** y el ravulizumab tienen un efecto

terapéutico superpuesto. Por ejemplo, el efecto terapéutico puede ser una inhibición combinatoria o sinérgica.

En una realización, el AUC para la Forma I del Compuesto **2** y el inhibidor de C5 se superponen.

5 En una realización, el inhibidor de C5 es eculizumab. En una realización, el inhibidor de C5 es ravulizumab. En una realización, el inhibidor de C5 es una molécula pequeña. En otra realización, el inhibidor de C5 es un anticuerpo policlonal que se dirige a C5. En otra realización más, el inhibidor de C5 es un aptámero.

10 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Figura 1A es ¹HNMR del Compuesto amorfo **1**, el material usado en los estudios de solubilidad del Ejemplo 2 y los estudios de cristalización del Ejemplo 3. El eje x es el desplazamiento Raman medido en cm⁻¹ y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

15 Figura 1B es un gráfico DSC y TGA del Compuesto amorfo **1**, el material utilizado en los estudios de solubilidad del Ejemplo 2 y los estudios de cristalización del Ejemplo 3. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g), y el eje derecho es el peso medido en porcentaje.

20 Figura 1C es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) del Compuesto amorfo **1**, el material usado en los estudios de solubilidad del Ejemplo 2 y los estudios de cristalización del Ejemplo 3. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medido en recuentos.

Figura 1D es una imagen PLM del Compuesto amorfo **1**, el material usado en los estudios de solubilidad del Ejemplo 2 y los estudios de cristalización del Ejemplo 3.

25 Figura 1E es un gráfico de isoterma DVS del Compuesto amorfo **1**, el material usado en los estudios de solubilidad del Ejemplo 2 y los estudios de cristalización del Ejemplo 3. El eje x es el P/P₀ objetivo medido en porcentaje y el eje y es el cambio en masa medido en porcentaje.

Figura 1F es un gráfico DSC modulado del Compuesto amorfo **1**, el material usado en los estudios de solubilidad del Ejemplo 2 y los estudios de cristalización del Ejemplo 3. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje izquierdo es el flujo de calor medido en W/g y el eje derecho es flujo de calor rev. medido en W/g.

30 Figura 2 es una superposición de patrones PXRD de la Forma A, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI y Forma VII del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4.

Figura 3A es un $^1\text{HNMR}$ de la Forma A del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es el desplazamiento Raman medido en cm^{-1} y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 3B es un gráfico DSC y TGA de la Forma A del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en $^{\circ}\text{C}$, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

Figura 3C es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma A del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 3D es una imagen PLM de la Forma A del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4.

Figura 4A es un $^1\text{HNMR}$ de la Forma II del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es el desplazamiento Raman medido en cm^{-1} y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 4B es un gráfico DSC y TGA de la Forma II del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en $^{\circ}\text{C}$, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

Figura 4C es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma II del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 4D es una imagen PLM de la Forma II del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4.

Figura 4E es un gráfico de isoterma DVS de la Forma II del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es el P/P_0 objetivo medido en porcentaje y el eje y es el cambio de masa medido en porcentaje.

Figura 5 es una superposición de patrones PXRD que comparan la Forma III del Compuesto **1** obtenida de la cristalización de la Forma II del Compuesto **1** (descrito en el Ejemplo 4) y la Forma III del Compuesto **1** observada durante los experimentos de estabilidad relativa del Ejemplo 5. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 6A es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma III del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 6B es un gráfico DSC y TGA de la Forma III del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

Figura 7A es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma IV del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 7B es un gráfico DSC y TGA de la Forma IV del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

Figura 8A es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma V del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 8B es un gráfico DSC y TGA de la Forma V del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

Figura 9A es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma VI del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 9B es un gráfico DSC y TGA de la Forma VI del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

Figura 10A es una superposición de los patrones de PXRD que comparan la Forma V del Compuesto **1** y la Forma VI del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. Los dos patrones de PXRD comparten superposición significativa.

Figura 10B es una superposición de patrones PXRD que comparan la Forma V del Compuesto **1** y la Forma VI del Compuesto **1** después de la exposición a temperatura ambiente durante la noche como se describe en el Ejemplo 4. Los dos patrones PXRD comparten una superposición significativa.

Figura 11A es un PXRD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma VII del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 11B es una traza de TGA-IRA de la Forma VII del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. El eje x es la temperatura medida en °C y el eje y es el peso medido en porcentaje.

5 Figura 12 es una superposición de los patrones de PXRD que comparan la Forma VI del Compuesto **1** y la Forma VII del Compuesto **1** como se describe en el Ejemplo 4. Los dos patrones de PXRD comparten superposición significativa que indica que la Forma VII del Compuesto **1** es probablemente un solvato mixto que contiene agua e IPA.

10 Figura 13 es XRPD (difracción de rayos X en polvo) de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. El eje x es 2Theta medido en grados y el eje y es la intensidad medida en recuentos.

Figura 14 es un gráfico DSC y TGA de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. El eje x es la temperatura medida en °C, el eje y izquierdo es el flujo de calor medido en (W/g) y el eje y derecho es el peso medido en porcentaje.

15 Figura 15A es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó cuando se inició el calentamiento (26 °C).

Figura 15B es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 116,4 °C. Se detectó un ligero aumento del carácter birrefringente.

20 Figura 15C es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 188,1 °C. El carácter birrefringente de la muestra continúa cambiando a esta temperatura y se observó empañamiento del cubreobjetos.

25 Figura 15D es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 191,6 °C. Se siguió observando el empañamiento del cubreobjetos.

Figura 15E es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó entre 191,6 °C y 236,4 °C.

30 Figura 15F es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 236,4 °C.

Figura 15G es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 250,9 °C y se observó el inicio de la fusión.

5 Figura 15H es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 260 °C y se observó la fusión.

Figura 15I es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 262,9 °C y se observó la fusión.

10 Figura 15J es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 263,4 °C momento en el que se completó la fusión. Se apagó la calefacción.

15 Figura 15K es una imagen recogida del análisis de microscopía de etapa caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 30 °C y no se observaron signos de recristalización.

Figura 15L es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 25,7 °C, momento en el que la muestra se sometió a recalentamiento.

20 Figura 15M es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 99,3 °C, momento en el que no se observó ningún cambio en la muestra.

Figura 15N es una imagen recogida del análisis de microscopía de platina caliente de la Forma I del Compuesto **2** como se describe en el Ejemplo 8. La imagen se tomó a 123,4 °C, momento en el que no se observó ningún cambio en la muestra.

25 Figura 16 es el Compuesto **1** y el Compuesto **2** inhibidores del factor D.

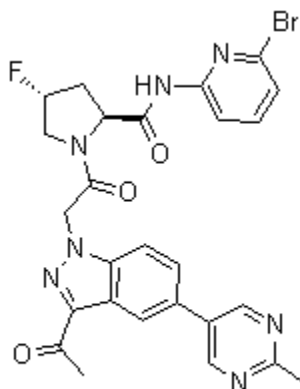
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 No se puede predecir de antemano si un compuesto existe en más de una forma sólida o cuáles podrían ser las diversas propiedades de cualquier forma sólida si existe una o más, o si las propiedades son ventajosas para una forma de dosificación terapéutica o para la facilidad de fabricación y/o formulación. Como ejemplo, el fármaco ritonavir es activo en una forma polimórfica e inactivo en otra forma, y la forma inactiva es la más estable.

Las formas sólidas de los compuestos se pueden caracterizar por métodos analíticos como el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRDP o PXRD), análisis termogravimétrico (TGA), TGA con análisis IR de gases de escape, calorimetría diferencial de barrido (DSC), punto de fusión, FT-Espectroscopía Raman, sorción dinámica de vapor (DVS), microscopía de luz polarizada (PLM) u otras técnicas conocidas en la técnica.

Compuesto 1

Los experimentos de solubilidad y cristalización produjeron una forma cristalina ventajosa, la Forma II. Los experimentos también llevaron al descubrimiento de otras cinco formas: Forma III, Forma IV, Forma V, Forma VI y Forma VII. Se demostró que la Forma II era un hidrato estable con una actividad del agua (a_a) o por debajo de 0,55.



Compuesto 1

Forma II

En esta invención se proporciona la Forma II mórfica aislada del Compuesto 1.

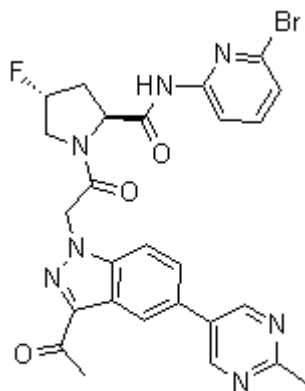
En una realización, la Forma II del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón PXRD en o sustancialmente similar al establecido en la Figura 4C. En una realización, la Forma II del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón PXRD que comprende

- valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 $^{\circ}2\theta$;
- al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 $^{\circ}2\theta$;
- al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 $^{\circ}2\theta$;
- al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 $^{\circ}2\theta$;

- e) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 5,1, 14,0, 15,4, 18,6, y 20,5 ° 2θ ; o
 f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 5,1, 14,0, 15,4, 18,6, y 20,5 ° 2θ .

En una realización, se proporciona una Forma II cristalina aislada del Compuesto 1:

5



10

Compuesto 1

15

caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) que comprende al menos tres valores 2θ seleccionados entre 5,1±0,2°, 7,8±0,2°, 13,5±0,2°, 14,0±0,2°, 15,4±0,2°, 15,6±0,2°, 18,6±0,2°, 20,5±0,2°, 20,7±0,2°, y 23,4±0,2°.

20

En otra realización, se proporciona la Forma II cristalina aislada de la reivindicación 1, donde el patrón PXRD comprende al menos cuatro valores 2θ seleccionados entre 5,1±0,2°, 7,8±0,2°, 13,5±0,2°, 14,0±0,2°, 15,4±0,2°, 15,6±0,2°, 18,6±0,2°, 20,5±0,2°, 20,7±0,2°, y 23,4±0,2°.

En una realización, la Forma II del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD que comprende

25

30

- a) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 +/- 0,2 ° 2θ ;
 b) al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 +/- 0,2 ° 2θ ;
 c) al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 +/- 0,2 ° 2θ ;
 d) al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 +/- 0,2 ° 2θ ;
 e) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 5,1, 14,0, 15,4, 18,6, y 20,5 ° 2θ ; o
 f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 5,1, 14,0, 15,4, 18,6, y 20,5 +/- 0,2 ° 2θ .

La notación más-menos “ $\pm 0,2^\circ 2\theta$ ”, utilizada para describir las formas más-menos, se aplica a todos los valores 2θ de la lista caracterizados por $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Por ejemplo, en (a) anterior, los valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 5,1, 7,8, 13,5, 14,0, 15,4, 15,6, 18,6, 20,5, 20,7, y 23,4 $\pm 0,2^\circ 2\theta$ incluye los siguientes valores 2θ 5,1 $\pm 0,2$, 7,8 $\pm 0,2$, 13,5 $\pm 0,2$, 14,0 $\pm 0,2$, 15,4 $\pm 0,2$, 15,6 $\pm 0,2$, 18,6 $\pm 0,2$, 20,5 $\pm 0,2$, 20,7 $\pm 0,2$, y 23,4 $\pm 0,2$.

En una realización, la Forma II aislada del Compuesto **1** se caracteriza por tener aproximadamente una pérdida de peso de 2-3%, por ejemplo, 2,7% entre 40 y 125°C en un análisis de calorimetría diferencial de barrido.

La Forma II del Compuesto **1** se puede preparar usando cristalización selectiva. El método se puede llevar a cabo tratando una solución que comprende un solvente o solventes adecuados y el Compuesto **1** opcionalmente en presencia de una o más semillas que comprenden la Forma II del Compuesto **1** con condiciones que proporcionan la cristalización la Forma II del Compuesto **1**. La cristalización selectiva se puede realizar en cualquier solvente orgánico adecuado. Por ejemplo, se puede realizar en un solvente aprótico o una mezcla de los mismos. La cristalización selectiva se puede llevar a cabo, por ejemplo, ciclando la temperatura entre 40°C y 5°C. En una realización, la cristalización se lleva a cabo mientras se cicla la temperatura en un sistema solvente de heptano:THF. En una realización, la cristalización se realiza mientras se cicla la temperatura en un sistema solvente de heptano:metanol:etanol. En una realización, la cristalización se realiza mientras se cicla la temperatura en un sistema solvente de t-BuOH:1,4 dioxano:etanol:heptano. En una realización, la cristalización se realiza mientras se cicla la temperatura en un sistema solvente de ciclohexano:tolueno:acetonitrilo.

En una realización, la Forma II del Compuesto **1** se produce por recristalización en una solución de alcohol isopropílico y heptano.

Forma III

En esta invención se proporciona la Forma III más-menos aislada del Compuesto **1**.

En una realización, la Forma III del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD en o sustancialmente similar al establecido en la Figura 6A. En una realización, la Forma III del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD que comprende

a) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $^\circ 2\theta$;

b) al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $^\circ 2\theta$;

- c) al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $^{\circ}2\theta$;
- d) al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $^{\circ}2\theta$;
- 5 e) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 4,4, 7,6, 15,3, 15,9, y 20,2 $^{\circ}2\theta$; o
- f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 4,4, 7,6, 15,3, 15,9, y 20,2 $^{\circ}2\theta$.

En una realización, la Forma III del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD que comprende

- 10 a) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- b) al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- c) al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7,
- 15 20,2, 27,0, y 29,1 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- d) al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 4,4, 7,6, 11,6, 13,2, 15,3, 15,9, 17,7, 20,2, 27,0, y 29,1 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- e) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 4,4, 7,6, 15,3, 15,9, y 20,2 $^{\circ}2\theta$; o
- f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 4,4, 7,6, 15,3, 15,9, y 20,2 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

20

En una realización, la Forma III aislada del Compuesto **1** se caracteriza por tener una pérdida de peso del 4,0% entre 40 y 125 $^{\circ}\text{C}$ en un análisis de calorimetría diferencial de barrido.

- La Forma III del Compuesto **1** se puede preparar usando cristalización selectiva. El método se puede llevar a cabo tratando una solución que comprende un solvente o solventes adecuados y
- 25 el Compuesto **1** opcionalmente en presencia de una o más semillas que comprenden la Forma III del Compuesto **1** con condiciones que proporcionan la cristalización de la Forma III del Compuesto **1**. La cristalización selectiva se puede realizar en cualquier solvente orgánico adecuado. Por ejemplo, se puede realizar en un solvente aprótico o una mezcla de los mismos. La cristalización selectiva se puede llevar a cabo, por ejemplo, ciclando la temperatura entre 40 $^{\circ}\text{C}$ y 5 $^{\circ}\text{C}$. En una
 - 30 realización, la cristalización se lleva a cabo en un sistema solvente de heptano y etanol mientras se cicla la temperatura entre 40 $^{\circ}\text{C}$ y 5 $^{\circ}\text{C}$.

Forma V

En esta invención se proporciona la Forma V mórfica aislada del Compuesto **1**.

En una realización, la Forma V del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD en o
5 sustancialmente similar al establecido en la Figura 8A. En una realización, la Forma V del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD que comprende

- a) valores 2θ que incluyen o se seleccionan entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8, 22,7, 24,3, y 28,4 $^{\circ}2\theta$;
- b) al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8,
10 22,7, 24,3, y 28,4 $^{\circ}2\theta$;
- c) al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8, 22,7, 24,3, y 28,4 $^{\circ}2\theta$;
- d) al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8, 22,7, 24,3, y 28,4 $^{\circ}2\theta$;
- 15 e) valores 2θ que incluyen o se seleccionan entre 5,4, 9,4, 15,6, 20,8, y 24,3 $^{\circ}2\theta$; o
- f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 5,4, 9,4, 15,6, 20,8, y 24,3 $^{\circ}2\theta$.

En una realización, la Forma V del Compuesto **1** se caracteriza por un patrón PXRD que comprende

- 20 a) valores 2θ que incluyen o se seleccionan entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8, 22,7, 24,3, y 28,4 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- b) al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8, 22,7, 24,3, y 28,4 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- c) al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8,
25 22,7, 24,3, y 28,4 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- d) al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 5,4, 9,4, 10,0, 15,6, 18,8, 20,3, 20,8, 22,7, 24,3, y 28,4 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$;
- e) valores 2θ que incluyen o se seleccionan de 5,4, 9,4, 15,6, 20,8, y 24,3 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$; o
- f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 5,4, 9,4, 15,6, 20,8, y 24,3 $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

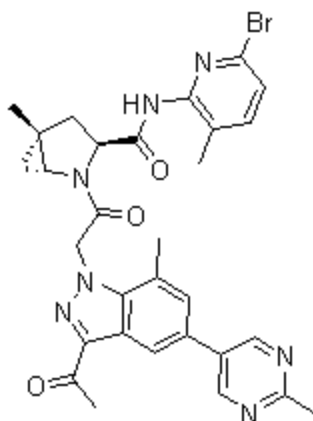
30

En una realización, la Forma V aislada del Compuesto **1** se caracteriza por tener una endotermia amplia a 62,3°C en un análisis de calorimetría diferencial de barrido.

La Forma V del compuesto **1** se puede preparar usando cristalización selectiva. El método se puede llevar a cabo tratando una solución que comprende un solvente o solventes adecuados y el Compuesto **1** opcionalmente en presencia de una o más semillas que comprenden la Forma V del Compuesto **1** con condiciones que proporcionan la cristalización de la Forma V del Compuesto **1**. La cristalización selectiva puede llevarse a cabo en cualquier solvente orgánico adecuado. Por ejemplo, se puede realizar en un solvente aprótico o una mezcla de los mismos. La cristalización selectiva se puede llevar a cabo, por ejemplo, ciclando la temperatura entre 40°C y 5°C. En una realización, la cristalización se realiza en un sistema solvente de metanol y 10% (vol) de agua a aproximadamente 25 °C.

Compuesto 2

Los estudios de polimorfos del Compuesto **2** dieron como resultado el descubrimiento de la Forma 1. La Forma I del Compuesto **2** se caracteriza por el patrón XRPD que se muestra en la Figura 13.



Compuesto 2

Forma I

En esta invención se proporciona la Forma I mórfica aislada del Compuesto **2**.

En una realización, la Forma I se caracteriza por un patrón XRPD en o sustancialmente similar al establecido en la Figura 13. En una realización, la Forma I del Compuesto **2** se caracteriza por un patrón XRPD que comprende

- valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 4,5, 8,2, 9,2, 9,6, 11,9, 15,8, 16,2, 17,4, 18,0, 18,4, 21,1, 22,0, 22,6, 23,8 y 27,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$;

- b) al menos dos, tres o cuatro valores 2θ seleccionados entre 4,5, 8,2, 9,2, 9,6, 11,9, 15,8, 16,2, 17,4, 18,0, 18,4, 21,1, 22,0, 22,6, 23,8 y 27,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$;
- c) al menos cinco, seis o siete valores 2θ seleccionados entre 4,5, 8,2, 9,2, 9,6, 11,9, 15,8, 16,2, 17,4, 18,0, 18,4, 21,1, 22,0, 22,6, 23,8 y 27,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$;
- 5 d) al menos ocho o nueve valores 2θ seleccionados entre 4,5, 8,2, 9,2, 9,6, 11,9, 15,8, 16,2, 17,4, 18,0, 18,4, 21,1, 22,0, 22,6, 23,8 y 27,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$;
- e) valores 2θ que incluyen al menos o se seleccionan entre 15,8, 16,2, 17,4, 18,4, y 22,6 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$;
o
- f) al menos un valor 2θ seleccionado entre 15,8, 16,2, 17,4, 18,4, y 22,6 $\pm$ 0,2 $^{\circ}2\theta$.

10 En una realización, la Forma I aislada del Compuesto **2** se caracteriza por tener una característica exotérmica débil a aproximadamente 118 $^{\circ}\text{C}$ y una endotermia aguda con un inicio de aproximadamente 242 $^{\circ}\text{C}$ en un análisis de calorimetría diferencial de barrido. En una realización, la Forma I aislada del Compuesto **2** se caracteriza por fundir entre 251 $^{\circ}\text{C}$ y 263 $^{\circ}\text{C}$ durante la microscopía de etapa caliente.

15 La Forma I se puede preparar usando cristalización selectiva. El método se puede llevar a cabo tratando una solución que comprende un solvente o solventes adecuados y el Compuesto **2** opcionalmente en presencia de una o más semillas que comprenden la Forma I en condiciones que proporcionen la cristalización de la Forma I. La cristalización selectiva se puede llevar a cabo en cualquier solvente orgánico adecuado. Por ejemplo, se puede realizar en un solvente aprótico o una
20 mezcla de los mismos. La cristalización selectiva se puede llevar a cabo, por ejemplo, ciclando la temperatura entre 40 $^{\circ}\text{C}$ y 5 $^{\circ}\text{C}$.

La presente invención incluye al menos las siguientes realizaciones de la Forma I del Compuesto **2**:

- a) una Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** caracterizada por un patrón XRPD que
25 comprende al menos tres valores 2θ seleccionados entre 4,5 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 8,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 9,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 9,6 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 11,9 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 15,8 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 16,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 17,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 18,0 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 18,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 21,1 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 22,0 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 22,6 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 23,8 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$ y 27,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$;
- b) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos cuatro valores 2θ seleccionados entre 4,5 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 8,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$,
30 9,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 9,6 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 11,9 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 15,8 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 16,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 17,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 18,0 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 18,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 21,1 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 22,0 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 22,6 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 23,8 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$ y 27,4 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$;
- c) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos cinco valores 2θ seleccionados de 4,5 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$, 8,2 $\pm$ 0,2 $^{\circ}$,

9,2±0,2°, 9,6±0,2°, 11,9±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 21,1±0,2°, 22,0±0,2°, 22,6±0,2°, 23,8±0,2° y 27,4±0,2°;

- 5 d) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón XRPD que comprende al menos seis valores 2theta seleccionados entre 4,5±0,2°, 8,2±0,2°, 9,2±0,2°, 9,6±0,2°, 11,9±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 21,1±0,2°, 22,0±0,2°, 22,6±0,2°, 23,8±0,2° y 27,4±0,2°;
- 10 e) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos siete valores 2theta seleccionados entre 4,5±0,2°, 8,2±0,2°, 9,2±0,2°, 9,6±0,2°, 11,9±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 21,1±0,2°, 22,0±0,2°, 22,6±0,2°, 23,8±0,2° y 27,4±0,2°;
- 15 f) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos ocho valores 2theta seleccionados entre 4,5±0,2°, 8,2±0,2°, 9,2±0,2°, 9,6±0,2°, 11,9±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 21,1±0,2°, 22,0±0,2°, 22,6±0,2°, 23,8±0,2° y 27,4±0,2°;
- 20 g) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos nueve valores 2theta seleccionados entre 4,5±0,2°, 8,2±0,2°, 9,2±0,2°, 9,6±0,2°, 11,9±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 21,1±0,2°, 22,0±0,2°, 22,6±0,2°, 23,8±0,2° y 27,4±0,2°;
- h) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (a) caracterizada por un patrón XRPD que comprende los valores 2theta seleccionados entre 4,5±0,2°, 8,2±0,2°, 9,2±0,2°, 9,6±0,2°, 11,9±0,2°, 15,8±0,2°, 16,2±0,2°, 17,4±0,2°, 18,0±0,2°, 18,4±0,2°, 21,1±0,2°, 22,0±0,2°, 22,6±0,2°, 23,8±0,2° y 27,4±0,2°;
- 25 i) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(g) caracterizada por un patrón XRPD que comprende al menos el valor 2theta de 22,6±0,2°;
- j) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(g) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos el valor 2theta de 16,2±0,2°;
- k) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(g) caracterizada por un patrón de XRPD que comprende al menos el valor 2theta de 15,8±0,2°;
- 30 l) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(k) donde el patrón XRPD tiene los valores 2θ característicos de la Figura 13;
- m) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(l) que tiene una calorimetría diferencial de barrido (DSC) inicio de endotermia de aproximadamente 242°C;

- n) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(l) que tiene una calorimetría diferencial de barrido (DSC) exotermia de aproximadamente 118°C;
- o) una composición farmacéutica que comprende la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(n) en un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración de dosis sólidas;
- p) un método para el tratamiento de un trastorno mediado por el factor D del complemento que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** o una composición farmacéutica del mismo según cualquiera de las realizaciones (a)-(n), opcionalmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración de dosis sólidas;
- q) el método de realización de (p) donde el sujeto es un ser humano;
- r) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de cualquiera de las realizaciones (a)-(n), opcionalmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración de dosis sólidas, para su uso para tratar un trastorno mediado por el Factor D del Complemento en un sujeto que lo necesite;
- s) la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** de la realización (r), donde el sujeto es un ser humano;
- t) el uso de la Forma I cristalina aislada del Compuesto **2** o una composición farmacéutica de la misma de cualquiera de las realizaciones (a)-(n), opcionalmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración de dosis sólidas, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el factor D del complemento en un sujeto que lo necesite;
- u) el uso de la realización (t) donde el sujeto es un ser humano.

Descripción química y terminología

Los compuestos se describen usando nomenclatura estándar. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, sino más bien denotan la presencia de al menos uno de los artículos referenciados. El término "o" significa "y/o". La recitación de rangos de valores está destinada simplemente a servir como un método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del rango, a menos que

se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se recitara individualmente en el presente documento. Los puntos finales de todos los rangos se incluyen dentro del rango y se pueden combinar de forma independiente.

5 Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., "como"), está destinado meramente a ilustrar y no supone una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario.

10 "Deuteración" y "deuterado" significa que un hidrógeno se reemplaza por un deuterio de manera que el deuterio existe sobre la abundancia natural y, por lo tanto, se "enriquece". Un enriquecimiento del 50% significa que, en lugar de hidrógeno en la posición especificada, el contenido de deuterio es del 50%. Para mayor claridad, se confirma que el término "enriquecido" como se usa en el presente documento no significa porcentaje enriquecido sobre abundancia natural. En otras realizaciones, habrá al menos 80%, al menos 90% o al menos 95% de
15 enriquecimiento en deuterio en la posición o posiciones deuteradas especificadas. En otras realizaciones habrá al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de enriquecimiento en deuterio en la posición o posiciones deuteradas especificadas indicadas. En ausencia de indicación en contrario, el enriquecimiento de deuterio en la posición especificada del compuesto descrito en el presente documento es al menos del 90%.

20 Una "forma de dosificación" significa una unidad de administración de un agente activo. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, inyecciones, suspensiones, líquidos, fluidos intravenosos, emulsiones, cremas, ungüentos, supositorios, formas inhalables, formas transdérmicas y similares.

25 "Composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo, como un compuesto o sal de uno de los compuestos activos descritos en el presente documento, y al menos otra sustancia, como un portador. Las composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente más de un agente activo. "Combinaciones farmacéuticas" o "terapia de combinación" se refiere a la administración de al menos dos agentes activos, y en una realización, tres o cuatro o más agentes activos que pueden combinarse en una única forma de dosificación o
30 suministrarse juntos en formas de dosificación separadas opcionalmente con instrucciones de que los agentes activos deben usarse juntos para tratar un trastorno.

El término "portador" significa un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona una forma mórfica.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición/combinación farmacéutica que es generalmente segura, es suficientemente atóxica y no es ni biológica ni de otra manera indeseable. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente solicitud incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Un "paciente" o "huésped" es un animal humano o no humano, que incluye pero no se limita a simios, aves, felinos, caninos, bovinos, equinos o porcinos que necesitan tratamiento médico. El tratamiento médico puede incluir el tratamiento de una afección existente, como una enfermedad o trastorno, o un tratamiento profiláctico o de diagnóstico. En una realización particular, el paciente o huésped es un paciente humano. En una realización alternativa, el paciente, como un huésped, se trata para prevenir un trastorno o enfermedad descritos en el presente documento.

El término "aislado" como se usa en el presente documento se refiere al material en forma sustancialmente pura. Un compuesto aislado no tiene otro componente que afecte materialmente las propiedades del compuesto. En realizaciones particulares, una forma aislada es al menos 60, 70, 80, 90, 95, 98 o 99% pura.

PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

Las formas másicas aisladas descritas en el presente documento se pueden administrar en una cantidad eficaz a un huésped para tratar cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento utilizando cualquier enfoque adecuado que logre el resultado terapéutico deseado. La cantidad y el momento de administración de las formas másicas aisladas dependerán, por supuesto, del huésped que se esté tratando, las instrucciones del especialista médico supervisor, el curso temporal de la exposición, la forma de administración, las propiedades farmacocinéticas del compuesto activo particular, y a juicio del médico que prescribe. Por tanto, debido a la variabilidad de un huésped a otro, las dosis que se dan a continuación son una guía y el médico puede titular las dosis del compuesto para lograr el tratamiento que el médico considere apropiado para el huésped. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico puede sopesar una variedad de factores como la edad y el peso del huésped, la presencia de una enfermedad preexistente, así como la presencia de otras enfermedades.

Una cantidad eficaz de una forma másica como se describe en el presente documento, o la forma másica descrita en el presente documento en combinación o alternancia con, o precedida por, concomitante o seguida por otro agente activo, se puede usar en una cantidad suficiente para (a) inhibir la progresión de un trastorno mediado por la vía del complemento, que incluye un trastorno

inflamatorio, inmunológico, que incluye uno autoinmunitario, o trastorno relacionado con el factor D del complemento; (b) provocar una regresión de un trastorno inflamatorio, inmunológico, que incluye uno autoinmunitario, o trastorno relacionado con el factor D del complemento; (c) provocar la curación de un trastorno inflamatorio, inmunológico, que incluye uno autoinmunitario, o trastorno relacionado con el factor D del complemento; o inhibir o prevenir el desarrollo de un trastorno inflamatorio, inmunológico, que incluye uno autoinmunitario, o trastorno relacionado con el factor D del complemento. Por consiguiente, una cantidad eficaz de la composición o forma mórfica descrita en el presente documento proporcionará una cantidad suficiente del agente activo cuando se administre a un paciente para proporcionar un beneficio clínico.

La composición farmacéutica se puede formular como cualquier forma farmacéuticamente útil, p. ej., una píldora, una cápsula, un comprimido, un parche transdérmico, un parche subcutáneo, un polvo seco, una formulación para inhalación, en un dispositivo médico, supositorio, formulación bucal, o sublingual. Algunas formas de dosificación, como comprimidos y cápsulas, se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, p. ej., una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La dosis terapéuticamente eficaz de las formas mórficas descritas en el presente documento será determinada por el médico dependiendo de la condición, tamaño y edad del paciente, así como de la vía de administración. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación que contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg del compuesto activo y opcionalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg de un agente activo adicional en una forma de dosificación unitaria. Ejemplos son formas de dosificación con al menos aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500, o 1600 mg de compuesto activo. En una realización, la forma de dosificación tiene al menos aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 1000mg, 1200 mg, o 1600 mg de compuesto activo. La forma de dosificación se puede administrar, por ejemplo, una vez al día (q.d.), dos veces al día (b.i.d.), tres veces al día (t.i.d.), cuatro veces al día (q.i.d.), una vez cada dos días (Q2d), una vez cada tres días (Q3d), según sea

necesario, o cualquier programa de dosificación que proporcione el tratamiento de un trastorno descrito en el presente documento.

Las formas mórficas aisladas descritas en el presente documento o utilizadas como se describe en el presente documento se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización, sublingual, mediante implante, incluido el implante ocular, por vía transdérmica, por administración bucal, por vía rectal, intramuscular, por inhalación, por vía intra-aórtica, intracraneal, subdérmica, intraperitoneal, subcutánea, transnasal, sublingual o rectal o por otros medios, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores convencionales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con los métodos descritos actualmente, una forma de dosificación oral para administración puede estar en cualquier forma deseada donde la forma mórfica sea estable como un sólido. En determinadas realizaciones, la forma mórfica aislada se administra en una micropartícula o nanopartícula sólida. Cuando se administra por inhalación, la forma mórfica aislada puede estar en forma de una pluralidad de partículas sólidas o gotitas que tienen cualquier tamaño de partícula deseado y, por ejemplo, de aproximadamente 0,01, 0,1 o 0,5 a aproximadamente 5, 10, 20 o más micras, y opcionalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micras. Las formas mórficas aisladas como se describen en la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, por ejemplo, cuando se administran por las vías orales.

Las formulaciones farmacéuticas pueden comprender las formas mórficas aisladas descritas en el presente documento, en cualquier portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se usa una forma mórfica como se describe en el presente documento para crear una dispersión secada por pulverización (SDD) que se administra a un paciente que lo necesita. En este método, se disuelve una forma mórfica en un solvente orgánico como acetona, cloruro de metileno u otro solvente orgánico. La solución se bombea a través de una boquilla micronizadora impulsada por un flujo de gas comprimido, y el aerosol resultante se suspende en un ciclón de aire calentado, permitiendo que el solvente se evapore de las microgotas, formando partículas. Se pueden obtener micropartículas y nanopartículas usando este método.

En una realización, una forma mórfica como se describe en el presente documento se administra a un paciente que lo necesita como una dispersión secada por pulverización (SDD). En otra realización, la presente invención proporciona una dispersión secada por pulverización (SDD) que comprende una forma mórfica de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se definen en el presente documento. En otra realización, la SDD comprende una forma mórfica de la presente invención y un agente terapéutico adicional. En

una realización adicional, la SDD comprende una forma mórfica de la presente invención, un agente terapéutico adicional y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, cualquiera de las dispersiones secadas por pulverización descritas puede recubrirse para formar un comprimido recubierto. En una realización alternativa, la dispersión secada por pulverización se formula en un comprimido pero no está recubierto.

Las partículas se pueden formar a partir de la forma mórfica como se describe en el presente documento usando un método de inversión de fase. En este método, la forma mórfica se disuelve en un solvente adecuado, y la solución se vierte en un no solvente fuerte para que el compuesto produzca espontáneamente, en condiciones favorables, micropartículas o nanopartículas. El método se puede utilizar para producir nanopartículas en una amplia gama de tamaños, que incluyen, por ejemplo, desde nanopartículas hasta micropartículas, que normalmente poseen una distribución de tamaño de partícula estrecha.

En una realización alternativa, la forma mórfica se somete a un proceso de molienda, que incluye pero no se limita a, molienda manual, molienda a rotor, molienda a bolas y molienda a chorro para obtener micropartículas y nanopartículas.

En una realización, la partícula está entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 10000 nm, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 1000 nm, entre aproximadamente 10 nm y 1000 nm, entre aproximadamente 1 y 100 nm, entre aproximadamente 1 y 10 nm, entre aproximadamente 1 y 50 nm, entre aproximadamente 100 nm y 800 nm, entre aproximadamente 400 nm y 600 nm, o aproximadamente 500 nm. En una realización, las micropartículas no tienen más de aproximadamente 0,1 nm, 0,5 nm, 1,0 nm, 5,0 nm, 10 nm, 25 nm, 50 nm, 75 nm, 100 nm, 150 nm, 200 nm, 250 nm, 300 nm, 400 nm, 450 nm, 500 nm, 550 nm, 600 nm, 650 nm, 700 nm, 750 nm, 800 nm, 850 nm, 900 nm, 950 nm, 1000 nm, 1250 nm, 1500 nm, 1750 nm, o 2000 nm.

Los portadores incluyen excipientes y diluyentes y deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para la administración al paciente que está siendo tratado. El portador puede ser inerte o puede poseer sus propios beneficios farmacéuticos. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto.

Las clases de portadores incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes tamponantes, agentes colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, aromatizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos, agentes para formar comprimidos y agentes humectantes. Algunos portadores pueden incluirse en más de una clase, por ejemplo, el

aceite vegetal se puede usar como lubricante en algunas formulaciones y como diluyente en otras. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco y aceites vegetales. Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de forma sólida o una forma de dosificación semisólida donde la forma mórfica aislada es estable, como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos o similares, preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán una cantidad eficaz del fármaco seleccionado en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, tampones y similares.

Por lo tanto, las composiciones de la divulgación se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas, incluidas las adecuadas para administración oral (incluidas bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. La forma de administración preferida es la oral usando un régimen de dosificación diario conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción. Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares.

En otra realización más es el uso de excipientes potenciadores de la permeación que incluyen polímeros como: policationes (quitosano y sus derivados de amonio cuaternario, poli-L-arginina, gelatina aminada); polianiones (*N*-carboximetilquitosano, ácido poli-acrílico); y polímeros tiolados (carboximetilcelulosa-cisteína, policarbofilo-cisteína, quitosano-tiobutilamidina, quitosano-ácido tioglicólico, conjugados de quitosano-glutatin).

Para la administración oral, la composición generalmente tomará la forma de un comprimido o cápsula. Los comprimidos y cápsulas son formas de administración oral preferidas. Los comprimidos y cápsulas para uso oral pueden incluir uno o más portadores usados comúnmente, como lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Normalmente, las composiciones de la divulgación se pueden combinar con un portador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla

aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Además de los compuestos activos o sus sales, las formulaciones farmacéuticas pueden contener otros aditivos, como aditivos de ajuste del pH. En particular, los agentes de ajuste del pH útiles incluyen ácidos, como ácido clorhídrico, bases o tampones, como lactato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o gluconato de sodio. Además, las formulaciones pueden contener conservantes antimicrobianos. Los conservantes antimicrobianos útiles incluyen metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico. Normalmente, se emplea un conservante antimicrobiano cuando las formulaciones se colocan en un vial diseñado para uso en múltiples dosis. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden liofilizar usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de comprimido, píldora, cápsula, polvo y similares. Pueden emplearse comprimidos que contienen varios excipientes, como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, junto con diversos desintegrantes como almidón (p. ej., almidón de patata o tapioca) y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles para la formación de comprimidos. Pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que proporcionan una liberación controlada de un compuesto descrito en el presente documento, incluso mediante el uso de un polímero degradable, como se conoce en la técnica.

En una realización, el agente terapéutico adicional descrito en la Sección de Combinación a continuación se administra como una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal que se describe a continuación.

Por tanto, el término "sales" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de los compuestos descritos actualmente. Estas sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo

reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Los compuestos básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre pueden diferir de sus respectivas formas de sal en determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina. Las sales de adición de bases de compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre pueden diferir algo de sus respectivas formas de sal en determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares.

Las sales se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fósforo y similares. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato de naftilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato e isetionato, y similares. Las sales también se pueden preparar a partir de ácidos orgánicos, como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. y similares. Las sales representativas incluyen acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluensulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir cationes basados en metales

alcalinos y alcalinotérreos, como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos como arginato, gluconato, galacturonato y similares. Véase, por ejemplo, Berge et ál., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, que se incorpora aquí como referencia.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan típicamente como supositorios de dosis unitaria. Estos pueden prepararse mezclando el compuesto activo descrito con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego dando forma a la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica en la piel preferiblemente toman la forma de ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol o aceite, que mantienen la estabilidad de la forma mórfica aislada. Los portadores que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos y combinaciones de dos o más de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. En una realización, se proporcionan parches o dispositivos de microagujas para la administración de fármacos a través o dentro del tejido biológico, particularmente la piel. Los parches o dispositivos de microagujas permiten la administración del fármaco a velocidades clínicamente relevantes a través o dentro de la piel u otras barreras tisulares, con un daño, dolor o irritación mínimo o nulo en el tejido.

Las formulaciones adecuadas para la administración a los pulmones se pueden administrar mediante una amplia gama de inhaladores de polvo seco (DPI) de dosis única/múltiple impulsados por la respiración pasiva e impulsados por energía activa. Los dispositivos más comúnmente utilizados para la administración respiratoria incluyen nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo seco. Hay varios tipos de nebulizadores disponibles, incluidos nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de malla vibratoria. La selección de un dispositivo de administración pulmonar adecuado depende de parámetros, como la naturaleza del fármaco y su formulación, el sitio de acción y la fisiopatología del pulmón.

USOS DE COMPUESTOS ACTIVOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS SELECCIONADOS

En un aspecto, una cantidad eficaz de composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se usa para tratar un trastorno médico que es una condición inflamatoria o inmunológica, un trastorno mediado por la cascada del complemento (incluida una cascada disfuncional) que incluye un trastorno relacionado con el factor D del complemento o trastorno relacionado con la vía alternativa del complemento, un trastorno o anomalía de una célula que afecta negativamente la capacidad de la célula para participar o responder a la actividad normal del complemento, o una respuesta no deseada mediada por el complemento a un tratamiento médico, como cirugía u otro procedimiento médico o administración de un fármaco farmacéutico o biofarmacéutico, una transfusión de sangre u otro tejido alogénico o administración de fluidos.

En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la glomerulonefritis C3 (C3G) que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) húmeda o seca en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la artritis reumatoide en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (MPGN II) en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la esteatofepatitis no alcohólica (NASH) en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

5 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento del hígado graso, inflamación del hígado, cirrosis o insuficiencia hepática en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

10 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la dermatomiositis en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de artritis o EPOC en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

15 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria o una enfermedad cardiovascular en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico o típico en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

25 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa de membrana o la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

30 En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento de la diabetes tipo I o sus complicaciones en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica descrita en el presente documento, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

La forma mórfica, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento, también es útil para la administración en combinación (en la

misma forma de dosificación o en una diferente) o alternando con un segundo agente farmacéutico para su uso en mejorar o reducir un efecto secundario del segundo agente farmacéutico.

Se proporciona otra realización que incluye la administración de una cantidad eficaz de una forma mórfica, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable a un huésped para tratar un trastorno ocular, pulmonar, gastrointestinal o de otro tipo que puede beneficiarse de la administración tópica o local.

En otras realizaciones de la invención, una forma mórfica proporcionada en el presente documento puede usarse para tratar o prevenir un trastorno en un huésped mediado por el factor D del complemento, o por una cantidad excesiva o perjudicial del bucle de amplificación del complemento C3 de la vía del complemento. Como ejemplos, la invención incluye métodos para tratar o prevenir trastornos asociados al complemento que son inducidos por interacciones anticuerpo-antígeno, un componente de un trastorno inmune o autoinmune o por lesión isquémica. La invención también proporciona métodos para disminuir la inflamación o una respuesta inmune, incluida una respuesta autoinmune, cuando está mediada o afectada por el factor D.

En una realización, el trastorno se selecciona de hígado graso y afecciones derivadas de hígado graso, como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), inflamación del hígado, cirrosis e insuficiencia hepática. En una realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar la enfermedad del hígado graso en un huésped mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En otra realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se usa para modular una respuesta inmune antes o durante la cirugía u otro procedimiento médico. Un ejemplo no limitante es el uso en relación con la enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, que es una complicación común como resultado del trasplante de tejido alogénico, y también puede ocurrir como resultado de una transfusión de sangre.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la dermatomiositis administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis lateral amiotrófica administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir aneurisma aórtico abdominal, complicaciones de hemodiálisis, anemia hemolítica o hemodiálisis

administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una glomulonefropatía C3 administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento. En una realización, el trastorno se selecciona de enfermedad de depósito denso (DDD) y glomerulonefritis C3 (C3GN).

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una IC-MPGN administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una hemoglobinuria nocturna paroxística (HPN) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la miastenia gravis administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la neuromielitis óptica (NMO) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En otra realización más, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno como se describe a continuación administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad

eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento, que incluye: vitritis, sarcoidosis, sífilis, tuberculosis, o enfermedad de Lyme; vasculitis retiniana, enfermedad de Eales, tuberculosis, sífilis o toxoplasmosis; neuroretinitis, retinitis viral o necrosis retiniana aguda; virus de la varicela zóster, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, liquen plano o enfermedad asociada al dengue (p. ej., fiebre hemorrágica del dengue); síndrome de mascarada, dermatitis de contacto, inflamación inducida por trauma, inflamación inducida por UVB, eccema, granuloma anular o acné.

En una realización adicional, el trastorno se selecciona de: infarto agudo de miocardio, aneurisma, derivación cardiopulmonar, cardiomiopatía dilatada, activación del complemento durante operaciones de derivación cardiopulmonar, enfermedad de las arterias coronarias, restenosis después de la colocación de un stent o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA); rechazo de trasplante mediado por anticuerpos, choque anafiláctico, anafilaxia, trasplante alogénico, rechazo de trasplante humoral y vascular, disfunción del injerto, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, reacciones adversas a fármacos o vasculopatía crónica del injerto; aspergilosis broncopulmonar alérgica, neuritis alérgica, alergia a fármacos, lesión pulmonar inducida por radiación, neumonía eosinofílica, alergia a medios de contraste radiográficos, bronquiolitis obliterante o neumonía intersticial; complejo parkinsonismo-demencia, demencia frontotemporal esporádica, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, degeneración lobular frontotemporal, demencia solo enredada, angiopatía amiloide cerebral, trastorno cerebrovascular, ciertas formas de demencia frontotemporal, encefalopatía traumática crónica (ETC), PD con demencia (PDD), demencia de granos argirofílicos, demencia pugilística, demencia con cuerpos de Lewy (DLB) o demencia por infarto múltiple; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, neuropatía motora multifocal (NMM), angiopatía amiloide cerebral por proteínas priónicas, polimiositis, parkinsonismo postencefálico, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de la motoneurona no guameana con nudos neurofibrilares, regeneración neural o nudos neurofibrilares difusos calcificados.

En una realización, el trastorno se selecciona entre: dermatitis atópica, dermatitis, dermatomiositis, penfigoide ampolloso, esclerodermia, esclerodermatomiositis, artritis psoriásica, pénfigo vulgar, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, síndrome de lupus eriteus-eritematoso de chilblain-liquen-liquen; vasculitis crioglobulinémica, trastorno vascular mesentérico/entérico, trastorno vascular periférico, vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilos contra el citoplasma (ANCA) (AAV), síndrome de fuga vascular inducida por IL-2, o vasculitis por inmunocomplejos; angioedema, síndrome de plaquetas bajas (HELLP), anemia de células falciformes, refractariedad

plaquetaria, cilindros de glóbulos rojos o síndrome urémico hemolítico típico o infeccioso (SUHt); hematuria, choque hemorrágico, trombocitopenia inducida por fármacos, anemia hemolítica autoinmune (AIHA), azotemia, inflamación de vasos sanguíneos y/o vasos linfáticos, aterectomía rotacional o reacción transfusional hemolítica retardada; angiopatía amiloide de tipo británico, enfermedad de Buerger, penfigoide ampolloso, nefropatía C1q, cáncer o síndrome antifosfolípido

En otra realización, el trastorno se selecciona entre: DMAE húmeda (exudativa), DMAE seca (no exudativa), degeneración coriorretiniana, neovascularización coroidea (NVC), coroiditis, pérdida de la función del EPR, pérdida de la visión (incluida la pérdida de agudeza visual o campo visual), pérdida de visión por DMAE, daño retiniano en respuesta a la exposición a la luz, degeneración retiniana, desprendimiento de retina, disfunción retiniana, neovascularización retiniana (RNV), retinopatía del prematuro, miopía patológica o degeneración del RPE; queratopatía bullosa pseudofáquica, trastorno relacionado con la degeneración macular sintomática, degeneración del nervio óptico, degeneración del fotorreceptor, degeneración del cono, pérdida de células fotorreceptoras, pars planitis, escleritis, vitreorretinopatía proliferativa o formación de drusas oculares; urticaria crónica, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad por crioaglutininas (CAD), degeneración corticobasal (CBD), crioglobulinemia, ciclitis, daño de la membrana de Bruch, enfermedad de Degos, angiopatía diabética, enzimas hepáticas elevadas, endotoxemia, epidermólisis ampollosa o epidermólisis ampollosa adquirida; crioglobulinemia mixta esencial, nitrógeno ureico en sangre excesivo-BUN, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, arteritis de células gigantes, gota, enfermedad de Hallervorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, nefritis por púrpura de Henoch-Schonlein o sedimentos urinarios anormales; hepatitis, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH), una infección viral más generalmente, por ejemplo seleccionada de Flaviviridae, Retrovirus, Coronaviridae, Poxviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Caliciviridae, Reoviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae, Rhabdoviridae o Hepadnaviridae; Neisseria meningitidis, síndrome urémico hemolítico relacionado con E. coli de toxina shiga (STEC-SUH), síndrome urémico hemolítico (SUH); Streptococcus o glomerulonefritis postestreptocócica.

En una realización adicional, el trastorno se selecciona de: hiperlipidemia, hipertensión, hipoalbuminemia, choque hipobolémico, síndrome de vasculitis urticariana hipocomplementemiante, hipofosfastasis, choque hipovolémico, síndrome de neumonía idiopática o fibrosis pulmonar idiopática; miositis por cuerpos de inclusión, isquemia intestinal, iridociclitis, iritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de Kawasaki (arteritis) o lipiduria; glomerulonefritis membranoproliferativa

(MPGN) I, poliangeítis microscópica, crioglobulinemia mixta, deficiencia de cofactor de molibdeno (MoCD) tipo A, pancreatitis, paniculitis, enfermedad de Pick, poliarteritis nodosa (PAN), gliosis subcortical progresiva, proteinuria, tasa de filtración glomerular reducida (GFR) o trastorno renovascular; insuficiencia orgánica múltiple, atrofia multisistémica (MSA), distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedades desmielinizantes crónicas o parálisis supranuclear progresiva; lesión de la médula espinal, atrofia muscular espinal, espondiloartropatías, síndrome de Reiter, pérdida fetal espontánea, pérdida fetal recurrente, preeclampsia, sinucleinopatía, arteritis de Takayasu, tiroiditis posparto, tiroiditis, crioglobulinemia tipo I, crioglobulinemia mixta tipo II, crioglobulinemia mixta tipo III, colitis ulcerosa, uremia, urticaria, embolia gaseosa venosa (VGE) o granulomatosis de Wegener; enfermedad de von Hippel-Lindau, histoplasmosis del ojo, drusas duras, drusas blandas, aglutinación de pigmentos o pérdida de fotorreceptores y/o epitelios pigmentados de la retina (EPR).

En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento es útil para tratar o prevenir un trastorno seleccionado entre ooforitis autoinmune, endometriosis, orquitis autoinmune, tiroiditis de Ord, enteropatía autoinmune, enfermedad celíaca, encefalopatía de Hashimoto, síndrome antifosfolípido (APLS) (Síndrome de Hughes), anemia aplásica, síndrome linfoproliferativo autoinmune (síndrome de Canale-Smith), neutropenia autoinmune, síndrome de Evans, anemia perniciosa, aplasia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia, adiposo dolorosa (enfermedad de Dercum), enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, síndrome CREST, lupus inducido por fármacos, fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman), síndrome de Felty, enfermedad relacionada con IgG4, enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), reumatismo palindrómico (síndrome de Hench-Rosenberg), síndrome de Parry-Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, policondritis recidivante (Síndrome de Meyenburg-Altherr-Uehlinger), fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, síndrome de Schnitzler, fibromialgia, neuromiotonía (enfermedad de Isaac), degeneración paraneoplásica, enfermedad autoinmune del oído interno, enfermedad de Meniere, cistitis intersticial, pancreatitis autoinmune, trastornos relacionados con el virus zika, trastornos relacionados con el virus chikunguña, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), nefropatía por IgA, vasculitis por IgA, polimialgia reumática, vasculitis reumatoide, alopecia areata, dermatitis autoinmune por progesterona, dermatitis herpetiforme, eritema nudoso, penfigoide gestacional, hidradenitis supurativa, liquen escleroso, enfermedad de IgA lineal (LAD), morfea, miositis, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, vitiligo pos-síndrome de infarto de miocardio (síndrome de Dressler), síndrome pos-pericardiotomía, retinopatía autoinmune, síndrome de Cogan, oftalmopatía de Graves, conjuntivitis

leñosa, úlcera de Mooren, síndrome opsoclonus myoclonus, neuritis óptica, vasculopatía retinococleocerebral (síndrome de Susac), oftalmia simpática, síndrome de Hunt-Tolosa, síndrome de pulmón intersticial, síndrome antisintetasa, enfermedad de Addison, síndrome poliendocrino autoinmune (APS) tipo I, síndrome poliendocrino autoinmune (APS) tipo II, síndrome poliendocrino autoinmune (APS) tipo III, esclerosis diseminada (esclerosis múltiple, patrón II), glomerulonefritis de progresión rápida (RPGN), artritis reumatoide juvenil, artritis relacionada con entesitis, artritis reactiva (síndrome de Reiter), hepatitis autoinmune o hepatitis lupoide, cirrosis biliar primaria (PBS), colangitis esclerosante primaria, colitis microscópica, lupus latente (enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (UCTD)), encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), neuropatía axonal motora aguda, encefalitis anti-receptor de n-metil-D-aspartato, esclerosis concéntrica de Balo (enfermedad de Schilders), encefalitis de Bickerstaff, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática, síndrome misaténico de Lambert-Eaton, síndrome de Oshtoran, trastorno neuropsiquiátrico autoinmune pediátrico asociado con estreptococos (PANDAS), neuropatía inflamatoria progresiva, síndrome de piernas inquietas, síndrome de la persona rígida, síndrome de Sydenhem, mielitis transversa, vasculitis lúpica, vasculitis leucocitoclástica, poliangeítis microscópica, polimiositis o lesión por reperfusión isquémica del ojo.

Ejemplos de trastornos oculares que pueden tratarse de acuerdo con las composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen queratitis amebiana, queratitis fúngica, queratitis bacteriana, queratitis viral, queratitis oncorcercal, queratoconjuntivitis bacteriana, queratoconjuntivitis viral, enfermedades distróficas corneales, distrofia endotelial de Fuchs, síndrome de Sjogren, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedades autoinmunes del ojo seco, enfermedades ambientales del ojo seco, enfermedades de neovascularización corneal, profilaxis y tratamiento del rechazo post-trasplante de córnea, uveítis autoinmune, uveítis infecciosa, uveítis posterior (incluida la toxoplasmosis), panuveítis, una enfermedad inflamatoria del vítreo o la retina, profilaxis y tratamiento de la endoftalmitis, edema macular, degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa, retinopatía hipertensiva, una enfermedad autoinmune de la retina, melanoma intraocular primario y metastásico, otros tumores metastásicos intraoculares, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma pigmentario y combinaciones de los mismos.

En una realización adicional, el trastorno se selecciona entre glaucoma, retinopatía diabética, enfermedades cutáneas ampollosas (que incluyen penfigoide ampolloso, pénfigo y epidermólisis ampollosa), penfigoide cicatricial ocular, uveítis, degeneración macular del adulto, retinopa diabética,

retinitis pigmentosa, edema macular, edema macular diabético, uveítis de Behcet, coroiditis multifocal, síndrome de Vogt-Koyangi-Harada, uveítis inmediata, retinocoroiditis en forma de pico de pájaro, oftalmia simpática, penfigoide dicatrical ocular, pénfigo ocular, neuropatía óptica isquémica no atértica, inflamación posoperatoria, y retinopatía oclusiva de la vena retiniana, o retinopatía oclusiva de la vena retiniana central (CVRO).

En algunas realizaciones, las enfermedades mediadas por el complemento incluyen enfermedades oftálmicas (que incluyen degeneración macular temprana o neovascular relacionada con la edad y atrofia geográfica), enfermedades autoinmunes (que incluyen artritis, artritis reumatoide), enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares. En otras realizaciones, los compuestos de la invención son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, incluida la obesidad y otros trastornos metabólicos.

Los trastornos que pueden tratarse o prevenirse mediante una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento también incluyen, entre otros: angioedema hereditario, síndrome de extravasación capilar, síndrome urémico hemolítico (SUH), trastornos neurológicos, síndrome de Guillain Barre, enfermedades del sistema nervioso central y otras afecciones neurodegenerativas, glomerulonefritis (incluida la glomerulonefritis proliferativa de membranas), nefritis por LES, nefritis proliferativa, fibrosis hepática, regeneración de tejidos y regeneración neural o síndrome de Barraquer-Simons; efectos inflamatorios de la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), trastornos de activación del complemento inapropiada o indeseable, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación de enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, artritis, trastornos por complejos inmunes y enfermedades autoinmunitarias, lupus sistémico o lupus eritematoso; lesión por isquemia/ reperusión (lesión I/R), infarto de miocardio, miocarditis, afecciones posreusión isquémica, angioplastia con balón, aterosclerosis, síndrome posbomba en bypass cardiopulmonar o bypass renal, isquemia renal, reperusión de la arteria mesentérica después de la reconstrucción aórtica, síndrome antifosfolípido, cardiopatía autoinmune, lesiones por isquemia-reperusión, obesidad o diabetes; demencia de Alzheimer, accidente cerebrovascular, esquizofrenia, lesión cerebral traumática, trauma, enfermedad de Parkinson, epilepsia, rechazo de trasplante, prevención de pérdida fetal, reacciones biomateriales (p. ej., en hemodiálisis, implantes), rechazo hiperagudo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, trasplante, psoriasis, lesión por quemaduras, lesión térmica incluida quemaduras o congelación, o lesión por aplastamiento; asma, alergia, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, disnea,

hemoptisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas del polvo, polvos inertes y minerales (p. ej., silicio, polvo de carbón, berilio y asbesto), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvo orgánico, lesiones químicas (debido a gases y productos químicos irritantes, p. ej., cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoníaco y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (p. ej., quemadura, congelación), broncoconstricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, síndrome de Goodpasture (nefritis antimembrana basal glomerular), vasculitis pulmonar, vasculitis pauciinmune o inflamación asociada a inmunocomplejos.

En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la anemia de células falciformes en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento. En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la púrpura inmunotrombocitopénica (PTI), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como descrito en el presente documento. En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de vasculitis ANCA en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento. En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la nefropatía por IgA en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento. En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la glomerulonefritis de progresión rápida (RPGN), en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento. En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la nefritis lúpica, en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento. En una realización, se proporciona un método para el tratamiento de la fiebre del dengue hemorrágica, en un huésped que incluye la administración de una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En una realización alternativa adicional, se usa una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en el tratamiento de un trastorno autoinmune.

La vía del complemento mejora la capacidad de los anticuerpos y las células fagocíticas para eliminar los microbios y las células dañadas del cuerpo. Forma parte del sistema inmunológico innato y en individuos sanos es un proceso fundamental. La inhibición de la vía del complemento disminuirá

la respuesta del sistema inmunológico del cuerpo. Por tanto, es un objeto de la presente invención tratar trastornos autoinmunes mediante la administración de una dosis eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

En una realización, el trastorno autoinmune está causado por la actividad del sistema del complemento. En una realización, el trastorno autoinmune está causado por la actividad de la vía alternativa del complemento. En una realización, el trastorno autoinmune está causado por la actividad de la vía clásica del complemento. En otra realización, el trastorno autoinmune está causado por un mecanismo de acción que no está directamente relacionado con el sistema del complemento, como la proliferación excesiva de linfocitos T o la producción excesiva de citocinas.

Ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunes incluyen: lupus, rechazo de aloinjertos, enfermedades tiroideas autoinmunes (como enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), uveorretinitis autoinmune, arteritis de células gigantes, enfermedades inflamatorias del intestino (incluida la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enteritis regional, granulomatosa enteritis, ileítis distal, ileítis regional e ileítis terminal), diabetes, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis y esclerodermia.

En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se usa en el tratamiento del lupus. Los ejemplos no limitantes de lupus incluyen lupus eritematoso, lupus cutáneo, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso de sabañones o síndrome de superposición de lupus eritematoso-liquen plano.

El lupus eritematoso es una categoría general de enfermedad que incluye trastornos tanto sistémicos como cutáneos. La forma sistémica de la enfermedad puede tener manifestaciones tanto cutáneas como sistémicas. Sin embargo, también hay formas de la enfermedad que son solo cutáneas sin afectación sistémica. Por ejemplo, el LES es un trastorno inflamatorio de etiología desconocida que se presenta predominantemente en mujeres, y se caracteriza por síntomas articulares, eritema en mariposa, pleuresía recurrente, pericarditis, adenopatía generalizada, esplenomegalia, así como compromiso del SNC e insuficiencia renal progresiva. Los sueros de la mayoría de los pacientes (más del 98%) contienen anticuerpos antinucleares, incluidos anticuerpos anti-ADN. Los títulos elevados de anticuerpos anti-ADN son esencialmente específicos del LES. El tratamiento convencional para esta enfermedad ha sido la administración de corticosteroides o inmunosupresores.

Hay tres formas de lupus cutáneo: lupus cutáneo crónico (también conocido como lupus eritematoso discoide o LED), lupus cutáneo subagudo y lupus cutáneo agudo. El LED es un trastorno crónico desfigurante que afecta principalmente a la piel con máculas y placas marcadamente

circunscritas que muestran eritema, taponamiento folicular, escamas, telangiectasia y atrofia. La afección a menudo se desencadena por la exposición al sol, y las lesiones tempranas son pápulas eritematosas, redondas y descamadas, de 5 a 10 mm de diámetro y con taponamiento folicular. Las lesiones del LED aparecen con mayor frecuencia en las mejillas, la nariz, el cuero cabelludo y las orejas, pero también pueden generalizarse en la parte superior del tronco, las superficies extensoras de las extremidades y las membranas mucosas de la boca. Si no se trata, la lesión central se atrofia y deja una cicatriz. A diferencia del LES, los anticuerpos contra el ADN bicatenario (p. ej., prueba de unión al ADN) casi siempre están ausentes en el LED.

La esclerosis múltiple es un trastorno desmielinizante autoinmune que se cree que depende de los linfocitos T. La EM generalmente presenta un curso remitente-recidivante o un curso progresivo crónico. Se desconoce la etiología de la EM, sin embargo, las infecciones virales, la predisposición genética, el entorno y la autoinmunidad parecen contribuir al trastorno. Las lesiones en pacientes con EM contienen infiltrados de células microgliales predominantemente mediadas por linfocitos T y macrófagos infiltrantes. Los linfocitos T CD4+ son el tipo de célula predominante presente en estas lesiones. El sello distintivo de la lesión de EM es la placa, un área de desmielinización claramente delimitada de la materia blanca habitual que se observa en las imágenes por resonancia magnética. El aspecto histológico de las placas de EM varía con las diferentes etapas de la enfermedad. En las lesiones activas, la barrera hematoencefálica se daña, lo que permite la extravasación de proteínas séricas a los espacios extracelulares. Pueden verse células inflamatorias en los manguitos perivasculares y en toda la sustancia blanca. Las células T CD4+, especialmente las Th1, se acumulan alrededor de las vénulas poscapilares en el borde de la placa y también se encuentran dispersas en la sustancia blanca. En las lesiones activas, también se ha observado una regulación positiva de las moléculas de adhesión y marcadores de activación de linfocitos y monocitos, como IL2-R y CD26. La desmielinización en lesiones activas no se acompaña de destrucción de oligodendrocitos. Por el contrario, durante las fases crónicas de la enfermedad, las lesiones se caracterizan por una pérdida de oligodendrocitos y, por tanto, la presencia de anticuerpos de glucoproteína oligodendrocitaria de mielina (MOG) en la sangre.

La diabetes puede referirse a la diabetes tipo 1 o tipo 2. En una realización, se proporciona una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento a una dosis eficaz para tratar a un paciente con diabetes tipo 1. En una realización, se proporciona una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento a una dosis eficaz para tratar a un paciente con diabetes tipo 2. La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune. Una enfermedad autoinmune se produce cuando el sistema del cuerpo para combatir las infecciones (el sistema

inmunológico) ataca una parte del cuerpo. En el caso de la diabetes tipo 1, el páncreas produce poca o ninguna insulina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una IC-MPGN administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una función de injerto retardada (DGF) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o promover la cicatrización de heridas administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir un HSCT-TMA administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una hemoglobinuria nocturna paroxística (HPN) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una forma o composición mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la distrofia macular administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad de Crohn administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una forma o composición mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la enfermedad de Stargardt (distrofia macular de Stargardt) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la pancreatitis aguda administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el asma (TH2) o el asma (no TH2) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la periodontitis administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una retinopatía diabética administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una hidradenitis supurativa administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir un trastorno nefrológico seleccionado de lesión renal aguda (AKI), nefropatía membranosa idiopática, nefropatía por IgA (IgAN), nefritis lúpica (LN) y glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir la preeclampsia administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

30 En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento puede proporcionarse en combinación o alternancia con o precedida, concomitante o seguida de, una cantidad eficaz de al menos un agente terapéutico adicional, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno. enumerados aquí. A continuación, se proporcionan ejemplos no limitantes de segundos agentes activos para tal terapia de combinación.

En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con al menos un inhibidor adicional del sistema del complemento o un segundo compuesto activo con un mecanismo biológico de acción diferente.

5 En realizaciones no limitantes, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento junto con un inhibidor de proteasa, un regulador del complemento soluble, un anticuerpo terapéutico (monoclonal o policlonal), un inhibidor del componente del complemento, un agonista del receptor o ARNip.

10 En otras realizaciones, una forma mórfica descrita en el presente documento se administra en combinación o alternancia con un anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral (TNF), incluye pero no se limita a infliximab (Remicade), adalimumab, certolizumab, golimumab o una proteína de fusión receptora como etanercept (Embrel).

15 En otra realización, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un anticuerpo anti-CD20, que incluye pero no se limita a rituximab (Rituxan), adalimumab (Humira), ofatumumab (Arzerra), tositumomab (Bexxar), obinutuzumab (Gazyva) o ibritumomab (Zevalin).

 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un anticuerpo anti-IL6, que incluye pero no se limita a tocilizumab (Actemra) y siltuximab (Sylvant).

20 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o en alternancia con un inhibidor de IL17, que incluye pero no se limita a secukibumab (Cosentyx).

25 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un inhibidor de p40 (IL12/IL23), que incluye pero no se limita a ustekinumab (Stelara).

 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un inhibidor de IL23, que incluye pero no se limita a risankizumab.

30 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un anticuerpo anti-interferón α , por ejemplo, pero sin limitarse a sifalimumab.

 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un inhibidor de quinasa, por

ejemplo, pero sin limitarse a un inhibidor de JAK1/JAK3, por ejemplo, pero no limitado a tofacitinib (Xelanz). En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un inhibidor de JAK1/JAK2, por ejemplo, pero sin limitarse a baracitibib.

5 En una realización alternativa, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un agente anti-VEGF, por ejemplo, pero sin limitarse a: aflibercept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ranibizumab (Lucentis®; Genentech y Novartis); pegaptanib (Macugen®; OSI Pharmaceuticals y Pfizer); bevacizumab (Avastin; Genentech/Roche); lapatinib (Tykerb); sunitinib (Sutent); axitinib (Inlyta); pazopanib; sorafenib (Nexavar); ponatinib (Inclusig); regorafenib (Stivarga); cabozantinib (Abometyx; Cometriq); vendetanib (Caprelsa); ramucirumab (Cyramza); lenvatinib (Lenvima); ziv-aflibercept (Zaltrap); cediranib (Recentin); acetato de anecortano, lactato de escualamina y corticosteroides.

15 En otra realización, una forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con un inhibidor del punto de control inmunológico. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de puntos de control incluyen anticuerpos anti-PD-1 o anti-PDL1, por ejemplo, nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda), pidilizumab, AMP-224 (AstraZeneca y MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company e Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro) y el inhibidor de PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.), atezolizumab, durvalumab y KN035, o anticuerpos anti-CTLA4, por ejemplo, Ipilimumab, Tremelimumab, AGEN1884 y AGEN2041 (Agenus).

Los ejemplos no limitantes de agentes activos que pueden usarse en combinación con los compuestos activos descritos en el presente documento son:

25 Inhibidores de proteasa: concentrados de C1-INH derivados de plasma, por ejemplo Ceter® (Sanquin), Berinert-P® (CSL Behring, Lev Pharma), y Cinryze®; inhibidores de C1 humanos recombinantes, por ejemplo Rhucin®; ritonavir (Norvir®, Abbvie, Inc.);

Reguladores del complemento soluble: *receptor 1 del complemento soluble (TP10)* (Avant Immunotherapeutics); sCR1-sLe^x/TP-20 (Avant Immunotherapeutics); MLN-2222 /CAB-2 (Millenium Pharmaceuticals); Mirococept (Inflazyme Pharmaceuticals);

30 Anticuerpos terapéuticos: Eculizumab/Soliris (Alexion Pharmaceuticals); Pexelizumab (Alexion Pharmaceuticals); Ofatumumab (Genmab A/S); TNX-234 (Tanox); TNX-558 (Tanox); TA106

(Taligen Therapeutics); Neutrazumab (G2 Therapies); Anti-properdina (Novelmed Therapeutics); HuMax-CD38 (Genmab A/S);

Inhibidores de los componentes del complemento: Compstatin/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1,APL-2 (Appellis); CP40/AMY-101,PEG-Cp40 (Amyndas);

Inhibidores de PDGF: tosilato de sorafenib; Mesilato de imatinib (STI571); Malato de sunitinib; Ponatinib (AP24534); Axitinib; Imatinib (STI571); Nintedanib (BIBF 1120); Pazopanib HCl (GW786034 HCl); Dovitinib (TKI-258, CHIR-258); Linifanib (ABT-869); Crenolanib (CP-868596); Masitinib (AB1010); Tivozanib (AV-951); Motesanib Diphosphate (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Pazopanib; KRN 633; Ácido Dilactico Dovitinib (TKI-258); MK-2461; Tirfostina (AG 1296); Lactato de dovitinib (TKI258); Senósido B; Sunitinib; AZD2932; y Trapidil;

Agentes anti-factor H o anti-factor B: ARNip anti-FB (Alnylam); SOMAmers FCFD4514S (Genentech/Roche) para CFB y CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 y AMY-301 (Amyndas);

Moléculas de dirección de convertasa de Complemento C3 o CAP C3: TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Nafamostat (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikaciomab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mini-CFH (Amyndas) Mirococept (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CR1g/CFH; Moléculas anti-CR3, anti-MASP2, anti C1s y anti-C1n: Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); e Imprime PGG (Biothera);

Agonistas del receptor: PMX-53 (Peptech Ltd.); JPE-137 (Jerini); JSM-7717 (Jerini);

Otros: MBL humana recombinante (rhMBL; Enzon Pharmaceuticals); Imidas y derivados de glutarimida como talidomida, lenalidomida, pomalidomida; Ejemplos adicionales no limitantes que se pueden usar en combinación o alternancia con una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento incluyen los siguientes.

Ejemplos no limitantes de posibles terapias para la terapia de combinación			
Nombre	Objetivo	Compañía	Clase de molécula
LFG316	C5	Novartis/Morphosys	Anticuerpo monoclonal
4(1MEW)APL-1,APL-2	C3/C3b	Apellis	Familia Compstatina
4(1MeW)POT-4	C3/C3b	Potentia	Familia Compstatina
ARNip anti-C5	C5	Alnylam	ARN-ip

5	ARNip anti-FB	CFB	Alnylam	ARNip
	ARC1005	C5	Novo Nordisk	Aptámeros
	ATA	C5	N.A.	Químico
	Coversin	C5	Volution Immuno- Pharmaceuticals	Proteína de animales pequeños
	CP40/AMY-101,PEG- Cp40	C3/C3b	Amyndas	Familia Compstatina
10	CRlg/CFH	CAP C3 convertasa	NA	Proteína basada en CFH
	Cynryze	C1n/C1s	ViroPharma/Baxter	Proteína humana purificada
	FCFD4514S	CFD	Genentech/Roche	Anticuerpo monoclonal
15	H17	C3 (C3b/iC3b)	EluSys Therapeutics	Anticuerpo monoclonal
	Mini-CFH	CAP C3 convertasa	Amyndas	Proteína basada en CFH
	Mirococept (APT070)	CAP y CCP C3	NA	Proteína basada en CR1
20	Mubodina	C5	Adienne	Anticuerpo monoclonal
	RA101348	C5	Rapharma	Molécula pequeña
	sCR1 (CDX-1135)	CAP y CP C3	Celldex	Proteína basada en CR1
25	SOBI002	C5	Swedish Orphan Biovitrum	Afficuerpo
	SOMAmers	C5	SomaLogic	Aptámeros
	SOMAmers	CFB y CFD	SomaLogic	Aptámeros (SELEX)
	TA106	CFB	Alexion Pharmaceuticals	Anticuerpo monoclonal
	TNT003	C1s	True North	Anticuerpo monoclonal
30	TT30 (CR2/CFH)	CAP C3 convertasa	Alexion	Proteína basada en CFH
	TT32 (CR2/CR1)	CAP y CCP C3	Alexion Pharmaceuticals	Proteína basada en CR1

5	Nafamostat (FUT-175, Futhan)	C1s, CFD, otras proteasas	Torri Pharmaceuticals	Molécula pequeña
	OMS721	MASP-2	Omeros	Anticuerpo monoclonal
	OMS906	MASP-2	Omeros	Anticuerpo monoclonal
	Bikacimab, NM9308	CFB	Novelmed	Anticuerpo monoclonal
	NM9401	Properdin	Novelmed	Anticuerpo monoclonal
10	CVF, HC-1496	C3	InCode	Péptido recombinante
	ALXN1102/ALXN1103 (TT30)	C3-conv, C3b	Alexion Pharmaceuticals	Regulador
	rFH	C3-conv, C3b	Optherion	Regulador
	5C6, AMY-301	CFH	Amyndas	Regulador
	Erdigna	C5	Adienne Pharma	Anticuerpo
15	ARC1905	C5	Opthotech	Anticuerpo monoclonal
	MEDI7814	C5/C5a	MedImmune	Anticuerpo monoclonal
	NOX-D19	C5a	Noxxon	Aptámero (Spiegelmer)
	IFX-1, CaCP29	C5a	InflaRx	Anticuerpo monoclonal
	PMX53, PMX205	C5aR	Cephalon, Teva	Peptidomimético
20	CCX168	C5aR	ChemoCentryx	Molécula pequeña
	ADC-1004	C5aR	Alligator Bioscience	Molécula pequeña
	Anti-C5aR-151, NN8209; Anti-C5aR-215, NN8210	C5aR	Novo Nordisk	Anticuerpo monoclonal
	Imprime PGG	CR3	Biothera	Beta-glucano soluble
	ANX005; ANX007	C1q	Annexon	Anticuerpo monoclonal
25	Lampalizumab	fD	Roche	Anticuerpo monoclonal
	avacincaptad pegol	C5	Opthotech	Aptámero
	regenemab	C6	Regenesance	Anticuerpo monoclonal
	BIVV020	C1s	Bioverativ	Anticuerpo monoclonal
	PRO-02	C2	Broteio/Argen-x	Anticuerpo monoclonal
30	5C6, compsorbina	fH	Amyndas	Péptido
	SOBI005	C5	Sobi	Proteína
	ISU305	C5	ISU ABXIS	Anticuerpo monoclonal

5

10

Mubodina	C5	Adienne	Anticuerpo monoclonal
IFX-2, IFX-3	C5a	InflaRx	Anticuerpo monoclonal
ALS-205	C5aR1	Alsonex	Péptido
DF2593A	C5aR1	Dompé	Pequeña molécula
IPH5401	C5aR1	Innate Pharma	Anticuerpo monoclonal
C6-LNA	C6	Regenesance	Oligonucleótido
SKY59	C5	Roche	Anticuerpo monoclonal
REGN3918	C5	Regeneron	Anticuerpo monoclonal
Aptámeros al factor D	fD	Vitrisa Therapeutics	Aptámero
CLG561	Properdin	Novartis	Anticuerpo monoclonal
Tesidolumab; LFG316	C5	Novartis y MorphoSys	Anticuerpo monoclonal

15

En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento junto con un compuesto que inhibe una enzima que metaboliza un inhibidor de proteasa administrado. En una realización, se puede proporcionar una forma mórfica junto con ritonavir.

20

En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un inhibidor de C5 del complemento o un inhibidor de la convertasa C5. En otra realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de complemento C5 y fabricado y comercializado por Alexion Pharmaceuticals con el nombre comercial Soliris. Eculizumab ha sido aprobado por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de la HPN y el SUHa.

25

30

En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento junto con un compuesto que inhibe el factor D del Complemento. En una realización de la invención, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento como se describe en el presente documento se puede usar en combinación o alternancia con un compuesto descrito en Biocryst Pharmaceuticals, patente de EE.UU. n.º 6,653,340 titulada "Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation" describe compuestos de anillos bicíclicos fusionados que son potentes inhibidores del Factor D; la publicación de patente PCT de Novartis WO2012/093101 titulada "Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration"

describe ciertos inhibidores del factor D; publicaciones de patente PCT de Novartis WO2013/164802, WO2013/192345, WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO2014/143638, WO2015/009616, WO2015/009977, WO2015/066241, publicación de patente

5 PCT de Bristol-Myers Squibb WO2004/045518 titulada "Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function"; publicación de patente PCT de Japan Tobacco Inc. WO1999/048492 titulada "Amide derivatives and nociceptin antagonists"; Ferring B.V. y Yamanouchi Pharmaceutical Co. LTD. Publicación de patente PCT WO1993/020099 titulada "CCK and/or gastrin receptor ligands"; la publicación de patente PCT de Alexion Pharmaceuticals WO1995/029697 titulada

10 "Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases"; o Achillion Pharmaceuticals presentó la solicitud de patente PCT n.º PCT/US2015/017523 y la solicitud de patente de EE. UU. n.º 14/631,090 titulada "Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; la Solicitud de Patente PCT No. PCT/US2015/017538 y la Solicitud de Patente de EE. UU. n.º 14/631,233 titulada "Amide Compounds for Treatment of

15 Complement Mediated Disorders"; la Solicitud de Patente PCT n.º PCT/US2015/017554 y la Solicitud de Patente de EE. UU. n.º 14/631,312 titulada "Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; la solicitud de patente PCT n.º PCT/US2015/017583 y la solicitud de patente de EE. UU. n.º 14/631,440 titulada "Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; la Solicitud de Patente PCT n.º

20 PCT/US2015/017593 y la Solicitud de Patente de EE. UU. n.º 14/631,625 titulada "Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; la Solicitud de Patente PCT n.º PCT/US2015/017597 y la Solicitud de Patente de EE. UU. n.º 14/631,683 titulada "Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; la solicitud de patente PCT n.º PCT/US2015/017600 y la solicitud de patente de EE. UU. n.º 14/631,785 titulada "Phosphonate

25 Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; y la solicitud de patente PCT n.º PCT/US2015/017609 y la solicitud de patente de EE. UU. n.º 14/631,828 titulada "Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders".

En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra en combinación con un fármaco antiinflamatorio, agente antimicrobiano,

30 agente anti-angiogénesis, inmunosupresor, anticuerpo, esteroide, fármaco antihipertensivo ocular o combinaciones de los mismos. Ejemplos de tales agentes incluyen amikacina, acetato de anecortano, antracenodiona, antraciclina, un azol, anfotericina B, bevacizumab, camptotecina, cefuroxima, cloranfenicol, clorhexidina, digluconato de clorhexidina, clotrimazol, un clotrimazol

cefalosporina, corticosteroides, dexametasona, desametazona, econazol, eftazidima, epipodofilotoxina, fluconazol, flucitosina, fluoropirimidinas, fluoroquinolinas, gatifloxacina, glicopéptidos, imidazoles, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, levofloxacina, macrólidos, miconazol, nitrato de miconazol, moxifloxacina, natamicina, neomicina, nistatina, ofloxacina, polihexametileno biguanida, prednisolona, prednisolona acetato, pegaptanib, análogos de platino, polimicina B, isetionato de propamida, nucleósido de pirimidina, ranibizumab, lactato de escualamina, sulfonamidas, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triazoles, vancomicina, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), anticuerpos de VEGF, fragmentos de anticuerpos de VEGF, alcaloide de la vinca, timolol, betaxolol, travoprost, latanoprost, bimatoprost, brimonidina, dorzolamida, acetazolamida, pilocarpina, ciprofloxacina, azitromicina, gentamicina, tobramicina, cefazolina, voriconazol, ganpaciclovir, cidofovir, foscarnet, diclofenac, nepafenac, ketorolac, ibuprofeno, indometacina, fluorometalona, rimexolona, anecortave, ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, molécula anti-PDGFR y combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se puede administrar en combinación o alternancia con al menos un agente inmunosupresor. El agente inmunosupresor, como ejemplos no limitantes, puede ser un inhibidor de la calcineurina, p. ej., una ciclosporina o una ascomicina, p. ej., ciclosporina A (NEORAL®), FK506 (tacrolimus), pimecrolimus, un inhibidor de mTOR, p. ej., rapamicina o un derivado de la misma, p. ej., Sirolimus (RAPAMUNE®), Everolimus (Certican®), temsirolimus, zotarolimus, biolimus-7, biolimus-9, un rapalog, p. ej. ridaforolimus, azatioprina, campath 1H, un modulador del receptor S1P, p. ej., fingolimod o un análogo del mismo, un anticuerpo anti IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, p. ej., sal de sodio, o un profármaco del mismo, p. ej., micofenolato de mofetilo (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), Prednisona, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar de sodio, OKT4, T10B9.A- 3A, 33B3.1, 15-desoxispergualina, tresperimus, Leflunomida ARAVA®, CTLAI-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, Basiliximab (SIMULECT®), Daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, metotrexato, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4Ig (Abatacept), belatacept, LFA3Ig, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®), Enlimomab, gavilimomab, inmunoglobulina antitimocítica, siplizumab, Alefacept efalizumab, pentasa, mesalazina, asacol, codeína fosfato, fenbufen, naprosyn, diclofenac, etodolac e indometacina, tocilizumab (Actemra), siltuximab (Sylvant), secukibumab (Cosentyx), ustekinumab (Stelara), risankizumab, sifalimumab, aspirina e ibuprofeno.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen metotrexato, dexametasona, alcohol dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, acetato de fluometalona, alcohol fluometalona, etabonato de lotoprendol, medrisona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, difluprednato, rimexolona, hidroclorona, acetato de hidroclorona, lodoxamida trometamina, aspirina, ibuprofeno, suprofeno, piroxicam, meloxicam, flubiprofeno, naproxano, ketoprofeno, tenoxicam, diclofenac sódico, fumarato de cetotifeno, diclofenac sódico, nepafenac, bromfenac, flurbiprofeno sódico, suprofeno, celecoxib, naproxen, rofecoxib, glucocorticoides, diclofenac y una combinación de los mismos. En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se combina con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) seleccionados entre naproxeno sódico (Anaprox), celecoxib (Celebrex), sulindac (Clinoril), oxaprozina (Daypro), salsalato (Disalcid), diflunisal (Dolobid), piroxicam (Feldene), indometacina (Indocin), etodolac (Lodine), meloxicam (Mobic), naproxeno (Naprosyn), nabumetona (Relafen), ketorolac trometamina (Toradol), naproxen/esomeprazol (Vimovo) y diclofenac (Voltaren), y combinaciones de los mismos.

En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra en combinación o alternancia con un ácido graso omega-3 o un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR). Se sabe que los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos séricos al inhibir la DGAT y al estimular la oxidación beta mitocondrial y peroxisomal. Se ha descubierto que dos ácidos grasos omega-3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), tienen una alta afinidad por PPAR-alfa y PPAR-gamma. Los aceites marinos, p. ej., los aceites de pescado, son una buena fuente de EPA y DHA, que se ha encontrado que regulan el metabolismo de los lípidos. Se ha encontrado que los ácidos grasos omega-3 tienen efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente hipertensión leve, hipertrigliceridemia y sobre la actividad del complejo fosfolípido del factor de coagulación VII. Los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos séricos, aumentan el colesterol HDL sérico, reducen la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia del pulso, y reducen la actividad del complejo fosfolípido-factor VII de coagulación sanguínea. Además, los ácidos grasos omega-3 parecen ser bien tolerados, sin dar lugar a efectos secundarios graves. Una de estas formas de ácido graso omega-3 es un concentrado de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, de cadena larga, de aceite de pescado que contiene DHA y EPA y se vende bajo la marca comercial Omacor®. Tal forma de este tipo de ácido graso omega-3 se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 5,502,077, 5,656,667 y 5,698,594, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son miembros de los factores de transcripción activados por ligandos de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares que están relacionados con los receptores de hormonas retinoides, esteroides y tiroideas. Hay tres subtipos de PPAR distintos que son el producto de diferentes genes y se denominan comúnmente PPAR-alfa, PPAR-beta/delta (o simplemente, delta) y PPAR-gamma. Las clases generales de agentes farmacológicos que estimulan la actividad peroxisómica se conocen como agonistas de PPAR, p. ej., agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma y agonistas de PPAR-delta. Algunos agentes farmacológicos son combinaciones de agonistas de PPAR, como agonistas alfa/gamma, etc., y algunos otros agentes farmacológicos tienen actividad agonista/antagonista dual. Los fibratos, como fenofibrato, bezafibrato, clofibrato y gemfibrozil, son agonistas de PPAR-alfa y se utilizan en pacientes para disminuir las lipoproteínas ricas en triglicéridos, aumentar las HDL y disminuir las LDL densas aterogénicas. Los fibratos se administran típicamente por vía oral a dichos pacientes. El fenofibrato o ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, éster 1-metiletilico, se conoce desde hace muchos años como un principio medicinalmente activo debido a su eficacia para reducir los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un agente anti-VEGF. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-VEGF incluyen, pero no se limitan a, aflibercept (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ranibizumab (Lucentis®: Genentech y Novartis); pegaptanib (Macugen®; OSI Pharmaceuticals y Pfizer); bevacizumab (Avastin; Genentech/Roche); lapatinib (Tykerb); sunitinib (Sutent); axitinib (Inlyta); pazopanib; sorafenib (Nexavar); ponatinib (Inclusig); regorafenib (Stivarga); Cabozantinib (Abometyx; Cometriq); vendetanib (Caprelsa); ramucirumab (Cyramza); lenvatinib (Lenvima); ziv-aflibercept (Zaltrap); cediranib (Recentin); acetato de anecortano, lactato de escualamina y corticosteroides, incluidos, entre otros, acetónido de triamcinolona.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un inhibidor de C5 del complemento, por ejemplo, un inhibidor de C5 del complemento descrito en el presente documento y en la tabla anterior titulada Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos potenciales para la terapia de combinación, que incluyen, pero no se limitan

a, eculizumab; LFG316 (Novartis/Morphosys); ARNip anti-C5 (Alnylam); ARC1005 (Novo Nordisk); Coversin (Volution Immuno-Pharmaceuticals); Mubodine (Adienne Pharma); RA101348 (Ra Pharma); SOBI002 (Swedish Orphan Biovitrum); SOMAmers (SomaLogic); Erdigna (Adienne Pharma); ARC1905 (Opthotech); MEDI7814 (MedImmune); NOX-D19 (Noxxon); IFX-1, CaCP29 (InflaRx); PMX53, PMX205 (Cephalon, Teva); CCX168 (ChemoCentryx); ADC-1004 (Alligator Bioscience); y Anti-C5aR-151, NN8209; Anti-C5aR-215, NN8210 (Novo Nordisk).

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un agente anti-properidina, por ejemplo, un agente anti-properidina como se describió anteriormente, que incluye pero no se limita a NM9401 (Novelmed).

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un inhibidor del complemento C3, por ejemplo, un inhibidor del complemento C3 descrito anteriormente, que incluye, pero no se limita a, una compstatina o un análogo de compstatina, por ejemplo, Compstatina/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1, APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas) Moléculas dirigidas a convertasa Complemento C3 o CAP C3: TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Nafamostat (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikacimab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mini-CFH (Amyndas) Mirococept (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); y CRlg/CFH.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un agente anti- factor H o anti-factor B seleccionado de ARNip anti-FB (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche) SOMAmers para CFB y CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 y AMY-301 (Amyndas).

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con moléculas anti-MASP2, anti-C1s o anti-CR3, por ejemplo, pero sin limitarse a:

Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); e Imprime PGG (Biothera).

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un inhibidor de PDGF, por ejemplo, como se describe en el presente documento, que incluye pero no se limita a tosilato de sorafenib; Mesilato de imatinib (STI571); Malato de sunitinib; Ponatinib (AP24534); Axitinib; Imatinib (STI571); Nintedanib (BIBF 1120); Pazopanib HCl (GW786034 HCl); Dovitinib (TKI-258, CHIR-258); Linifanib (ABT-869); Crenolanib (CP-868596); Masitinib (AB1010); Tivozanib (AV-951); Difosfato de motesanib (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Pazopanib; KRN 633; Ácido Dilactico Dovitinib (TKI-258); MK-2461; Tirfostina (AG 1296); Lactato de dovitinib (TKI258); Senósido B; Sunitinib; AZD2932; y Trapidil.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento con un inhibidor adicional del sistema del complemento u otro compuesto activo con un mecanismo de acción biológico diferente. En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con eculizumab. En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con CP40. En una realización, el agente adicional es PEGilado-CP40. CP40 es un inhibidor de péptidos que muestra una fuerte afinidad de unión por C3b e inhibe la hemólisis de los eritrocitos de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En una realización, el agente adicional es un inhibidor del componente del complemento, por ejemplo, pero sin limitarse a, Compstatin/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1, APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas); un inhibidor de PDGF, por ejemplo, pero sin limitarse a, tosilato de sorafenib; Mesilato de imatinib (STI571); Malato de sunitinib; Ponatinib (AP24534); Axitinib; Imatinib (STI571); Nintedanib (BIBF 1120); Pazopanib HCl (GW786034 HCl); Dovitinib (TKI-258, CHIR-258); Linifanib (ABT-869); Crenolanib (CP-868596); Masitinib (AB1010); Tivozanib (AV-951); Difosfato de motesanib (AMG-

706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Pazopanib; KRN 633; Ácido Dilactico Dovitinib (TKI-258); MK-2461; Tirfostina (AG 1296); Lactato de dovitinib (TKI258); Senósido B; Sunitinib; AZD2932; y Trapidil; un agente anti-factor H o anti-factor B, por ejemplo ARNip anti-FB (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche) SOMAmers para CFB y CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 y AMY-301 (Amyndas); una molécula de dirección de la convertasa del complemento C3 o CAP C3, por ejemplo, pero sin limitarse a TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Nafamostat (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikaciomab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mini-CFH (Amyndas) Mirococept (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CR1g/CFH, una molécula anti-CR3, anti-MASP2, anti C1s o anti-C1n, por ejemplo, pero sin limitarse a Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); e Imprime PGG (Biothera)

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con un inhibidor adicional del sistema del complemento, o un agente activo que funciona a través de un mecanismo de acción diferente. En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con metotrexato. En ciertas realizaciones, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra en combinación o alternancia con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de: salicilatos que incluyen aspirina (Anacin, Ascriptin, Bayer Aspirin, Ecotrin) y salsalato (Mono-Gesic, Salgesic); medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); inhibidores no selectivos de las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), incluidos diclofenaco (Cataflam, Voltaren), ibuprofeno (Advil, Motrin), ketoprofeno (Orudis), naproxeno (Aleve, Naprosyn), piroxicam (Feldene), etodolac (Lodine), indometacina, oxaprozina (Daypro), nabumetona (Relafen) y meloxicam (Mobic); inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2) que incluyen Celecoxib (Celebrex); fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluidos azatioprina (Imuran), ciclosporina (Sandimmune, Neoral), sales de oro (Ridaura, Solganal, Aurolate, Myochrysine), hidroxiclороquina (Plaquenil), leflunomida (Arava), metotrexato (Rheumatrex), penicilamina (Cuprimine) y sulfasalazina (Azulfidine); medicamentos biológicos que incluyen abatacept (Orencia),

etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira) y anakinra (Kineret); corticosteroides que incluyen betametasona (Celestone Soluspan), cortisona (Cortone), dexametasona (Decadron), metilprednisolona (SoluMedrol, DepoMedrol), prednisolona (Delta-Cortef), prednisona (Deltasone, Orasone) y triamcinolona (Aristocort); sales de oro, incluida Auranofin (Ridaura); Aurotioglucosa (Solganal); Aurolato; Miocrisina; o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con un inhibidor adicional del sistema del complemento, o un agente activo que funciona a través de un mecanismo de acción diferente. En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la esclerosis múltiple administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación o alternancia con un corticosteroide. Los ejemplos de corticosteroides incluyen, pero no se limitan a, prednisona, dexametasona, solumedrol y metilprednisolona. En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se combina con al menos un fármaco contra la esclerosis múltiple, por ejemplo, seleccionado de: Aubagio (teriflunomida), Avonex (interferón beta-1a), Betaseron (interferón beta-1b), Copaxone (acetato de glatiramer), Extavia (interferón beta-1b), Gilenya (fingolimod), Lemtrada (alemtuzumab), Novantrone (mitoxantrona), Plegridy (peginterferón beta-1a), Rebif (interferón beta-1a), Tecfidera (dimetil fumarato), Tysabri (natalizumab), Solu-Medrol (metilprednisolona), Deltasone oral de dosis alta (prednisona), H.P. Acthar Gel (ACTH) o una combinación de los mismos.

En una realización alternativa adicional, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con eculizumab para el tratamiento de HPN, SUHa, STEC-SUH, vasculitis ANCA, DMAE, CAD, glomerulopatía C3, por ejemplo DDD o C3GN, hemólisis crónica, neuromielitis óptica o rechazo de trasplante. En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con compstatina o un derivado de compstatina para el tratamiento de HPN, SUHa, STEC-SUH, vasculitis ANCA, DMAE, CAD, glomerulopatía C3, por ejemplo DDD o C3GN, hemólisis crónica, neuromielitis óptica o rechazo de trasplante. En una realización, el agente adicional es un inhibidor del componente del complemento, por ejemplo, pero sin limitarse a, Compstatin/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix); 4(1MEW)APL-1, APL-2 (Appelis); CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas); un inhibidor de PDGF, por ejemplo, pero

sin limitarse a, tosilato de sorafenib; Mesilato de imatinib (STI571); Malato de sunitinib; Ponatinib (AP24534); Axitinib; Imatinib (STI571); Nintedanib (BIBF 1120); Pazopanib HCl (GW786034 HCl); Dovitinib (TKI-258, CHIR-258); Linifanib (ABT-869); Crenolanib (CP-868596); Masitinib (AB1010); Tivozanib (AV-951); Difosfato de motesanib (AMG-706); Amuvatinib (MP-470); TSU-68 (SU6668, Orantinib); CP-673451; Ki8751; Telatinib; PP121; Pazopanib; KRN 633; Ácido Dilactico Dovitinib (TKI-258); MK-2461; Tirfostina (AG 1296); Lactato de dovitinib (TKI258); Senósido B; Sunitinib; AZD2932; y Trepidil; un agente anti-factor H o anti-factor B, por ejemplo ARNip anti-FB (Alnylam); FCFD4514S (Genentech/Roche) SOMAmers para CFB y CFD (SomaLogic); TA106 (Alexion Pharmaceuticals); 5C6 y AMY-301 (Amyndas); una molécula de dirección de la convertasa del complemento C3 o CAP C3, por ejemplo, pero sin limitarse a TT30 (CR2/CFH) (Alexion); TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals); Nafamostat (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals); Bikacimab, NM9308 (Novelmed); CVF, HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals); rFH (Optherion); H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics); Mini-CFH (Amyndas) Mirococept (APT070); sCR1 (CDX-1135) (Celldex); CRIg/CFH, una molécula anti-CR3, anti-MASP2, anti C1s o anti-C1n, por ejemplo, pero sin limitarse a Cynryze (ViroPharma/Baxter); TNT003 (True North); OMS721 (Omeros); OMS906 (Omeros); e Imprime PGG (Biothera).

En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con rituxan para el tratamiento de un trastorno mediado por el complemento. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es, por ejemplo, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangéitis microscópica (MPA). En una realización, el trastorno es lupus.

En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con ciclofosfamida para el tratamiento de un trastorno mediado por el complemento. En una realización, el trastorno es una enfermedad autoinmune. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es, por ejemplo, artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis (GPA) (granulomatosis de Wegener) y poliangéitis microscópica (MPA). En una realización, el trastorno es lupus.

En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se dosifica en combinación con un tratamiento LED convencional para el tratamiento del lupus a un sujeto que lo necesita.

Ejemplos de tratamientos convencionales para el LED incluyen pomadas o cremas con corticosteroides tópicos, como acetónido de triamcinolona, fluocinolona, flurandrenolida, valerato de betametasona o dipropionato de betametasona. Las placas resistentes pueden inyectarse con un

corticosteroide intradérmico. Otros posibles tratamientos para el LED incluyen los inhibidores de la calcineurina, como la crema de pimecrolimus o la pomada de tacrolimus. Los casos particularmente resistentes pueden tratarse con medicamentos antipalúdicos sistémicos, como hidroxicloroquina (PLAQUENIL).

5 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con metotrexato para el tratamiento del lupus.

 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con azatioprina para el tratamiento del lupus.

10 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento del lupus.

 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un corticosteroide para el tratamiento del lupus.

15 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un belimumab (Benlysta) para el tratamiento del lupus.

20 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con hidroxicloroquina (Plaquenil) para el tratamiento del lupus.

 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con sifalimumab para el tratamiento del lupus.

25 En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con OMS721 (Omeros) para el tratamiento de un trastorno mediado por el complemento. En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con OMS906 (Omeros) para el tratamiento de un trastorno mediado por el complemento. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es, por ejemplo, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) o SUHa.

30 En una realización, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento puede proporcionarse en combinación con un agente antiinflamatorio, agente inmunosupresor o agente anti-citoquina para el tratamiento o prevención de citoquinas o reacciones inflamatorias en respuesta a la administración de productos farmacéuticos o bioterapéuticos (p. ej.,

terapia adoptiva de células T (ACT), como terapia con células T CAR o terapia con anticuerpos monoclonales). En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un corticosteroide, por ejemplo prednisona, dexametasona, solumedrol y metilprednisolona, y/o compuestos anti-citocina dirigidos, p. ej., IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β . En una realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un inhibidor anticitocina que incluye, pero no se limita a, adalimumab, infliximab, etanercept, protopic, efalizumab, alefacept, anakinra, siltuximab, secukibumab, ustekinumab, golimumab y tocilizumab, o una combinación de los mismos. Los agentes antiinflamatorios adicionales que se pueden usar en combinación con una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID); CDP-571/BAY-10-3356 (anticuerpo anti-TNF α humanizado; Celltech/Bayer); cA2/infliximab (anticuerpo anti-TNF α quimérico; Centocor); 75 kDTNFR-IgG/etanercept (proteína de fusión receptor de TNF-IgG de 75 kD; Immunex); 55 kDTNF-IgG (proteína de fusión receptor de TNF-IgG de 55 kD; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (anticuerpo anti-CD4 primatizado no agotador; IDEC/SmithKline); DAB 486-IL-2 y/o DAB 389-IL-2 (proteínas de fusión IL-2; Seragen); Anti-Tac (anti-IL-2R α humanizado; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (citoquina antiinflamatoria; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; IL-10 recombinante, citocina antiinflamatoria; DNAX/Schering); IL-4; agonistas de IL-10 y/o IL-4 (p. ej., anticuerpos agonistas); IL-1RA (antagonista del receptor de IL-1; Synergen/Amgen); anakinra (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (proteína de unión a TNF soluble); R973401 (inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo IV); MK-966 (inhibidor de COX-2); Iloprost, leflunomida (antiinflamatorio e inhibidor de citocinas); ácido tranexámico (inhibidor de la activación del plasminógeno); T-614 (inhibidor de citocinas); prostaglandina E1; Tenidap (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Naproxeno (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Meloxicam (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Ibuprofeno (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Piroxicam (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Diclofenac (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Indometacina (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Sulfasalazina; Azatioprina; Inhibidor de ICE (inhibidor de la enzima convertidora de interleucina-1 β); inhibidor de zap-70 y/o Ick (inhibidor de la tirosina quinasa zap-70 o Ick); Inhibidores de TNF-convertasa; anticuerpos anti-IL-12; anticuerpos anti-IL-18; interleucina-11; interleucina-13; inhibidores de la interleucina-17; oro; penicilamina; cloroquina; clorambucilo; hidroxiclороquina; ciclosporina; ciclofosfamida; globulina anti-timocitos; anticuerpos anti-CD4; toxinas CD5; péptidos y colágeno administrados por vía oral; lobenzarit disódico; Agentes reguladores de citocinas (CRAB)

HP228 y HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); Oligo-desoxinucleótidos de fosforotioato antisentido de ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); receptor 1 del complemento soluble (TP10; T Cell Sciences, Inc.); prednisona; orgoteína; polisulfato de glicosaminoglicano; minociclina; anticuerpos anti-IL2R; lípidos marinos y botánicos (ácidos grasos de semillas de pescado y plantas);
 5 auranofina; fenilbutazona; ácido meclofenámico; ácido flufenámico; inmunoglobulina intravenosa; zileuton; azaribina; ácido micofenólico (RS-61443); tacrolimus (FK-506); sirolimus (rapamicina); amiprilosa (therafectin); cladribina (2-clorodesoxiadenosina).

En una realización específica, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un corticosteroide para el tratamiento o
 10 prevención de reacciones inflamatorias o de citocinas en respuesta a la administración de productos farmacéuticos o bioterapéuticos. En otra realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con etanercept para el tratamiento o prevención de reacciones inflamatorias o de citocinas en respuesta a la administración
 15 de productos farmacéuticos o bioterapéuticos. En otra realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con tocilizumab para el tratamiento o prevención de reacciones inflamatorias o de citocinas en respuesta a la administración de productos farmacéuticos o bioterapéuticos. En otra realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en
 20 combinación con etanercept y tocilizumab para el tratamiento o prevención de reacciones inflamatorias o de citocinas en respuesta a la administración de productos farmacéuticos o bioterapéuticos. En otra realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con infliximab para el tratamiento o prevención de reacciones inflamatorias o de citocinas en respuesta a la administración de productos farmacéuticos o bioterapéuticos. En otra realización, se puede proporcionar una composición o
 25 forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con golimumab para el tratamiento o prevención de reacciones inflamatorias o de citocinas en respuesta a la administración de productos farmacéuticos o bioterapéuticos.

Inhibidores de C5

30 En el presente documento se proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por factor D en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de C5 en combinación o alternancia con una cantidad eficaz de un inhibidor de CFD seleccionado de

Fórmula I o Fórmula II. En determinadas formas de realización, el trastorno mediado por el factor D es HPN.

Los inhibidores de C5 son conocidos en la técnica. En una realización, el inhibidor de C5 es un anticuerpo monoclonal que se dirige a C5. En una realización, el inhibidor de C5 es eculizumab (Soliris™ Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT, véase, p. ej., la patente de EE.UU. nº 9,352,035). En una realización, el inhibidor de C5 es ravulizumab. En una realización, el inhibidor de C5 es un fármaco de molécula pequeña. En otra realización, el inhibidor de C5 es un anticuerpo. En otra realización, el inhibidor de C5 es un anticuerpo policlonal que se dirige a C5. En otra realización más, el inhibidor de C5 es un aptámero.

En algunas realizaciones, el inhibidor de C5 puede ser, pero no se limita a: un minicuerpo humano recombinante, por ejemplo Mubodina® (anticuerpo monoclonal, Adienne Pharma and Biotech, Bergamo, Italia; véase la patente de EE.UU. nº 7,999,081); coversin (proteína animal pequeña, Volution Immuno-Pharmaceuticals, Ginebra, Suiza; véase, p. ej., Penabad et al. *Lupus*, 2012, 23(12):1324-6); LFG316 (anticuerpo monoclonal, Novartis, Basilea, Suiza, y Morphosys, Planegg, Alemania; véanse las patentes de EE. UU. nº 8,241,628 y 8,883,158); ARC-1905 (aptámero de ARN pegilado, Ophthotech, Princeton, NJ y Nueva York, NY; véase Keefe et ál., *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 537-550); RA101348 y RA101495 (péptidos macrocíclicos, Ra Pharmaceuticals, Cambridge, MA); SOBI002 (afficuerpo, Swedish Orphan Biovitrum, Estocolmo, Suecia); ALN-CC5 (ARN-ip, Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA); ARC1005 (aptámeros, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca); SOMAmers (aptámeros, SomaLogic, Boulder, Co); SSL7 (toxina de proteína bacteriana, véase, p. ej., Laursen et ál. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(8):3681-6); MEDI7814 (anticuerpo monoclonal, MedImmune, Gaithersburg, MD); ácido aurin tricarboxílico; derivados del ácido aurin tricarboxílico (Aurin Biotech, Vancouver, BC, véase la solicitud de patente de EE.UU. Pub. 2013/003592); RG6107 (anticuerpo de reciclaje anti-C5, Roche Pharmaceuticals, Basilea, Suiza); Ravulizumab (ALXN1210) y ALXN5500 (anticuerpos monoclonales, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); TT30 (proteína de fusión, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); REGN3918 (anticuerpo monoclonal, Regeneron, Tarrytown, NY); ABP959 (biosimilar de eculizumab, Amgen, Thousand Oaks, CA); o combinaciones de los mismos.

En una realización, el inhibidor de C5 es un minicuerpo humano recombinante, por ejemplo Mubodina®. Mubodina® es un anticuerpo C5 recombinante completamente humano desarrollado por Adienne Pharma y Biotech. Mubodina® se describe en la Patente de EE. UU. n.º 7,999,081.

En una realización, el inhibidor de C5 es coversin. Coversin es una proteína recombinante derivada de una proteína descubierta en la saliva de la garrapata *Ornithodoros moubata* desarrollada

actualmente como proteína recombinante por Akari Therapeutics. Coversin se describe en Penabad et ál. *Lupus* 2012, 23(12):1324-6.

5 En una realización, el inhibidor de C5 es Tesidolumab/LFG316. Tesidolumab es un anticuerpo monoclonal desarrollado por Novartis y Morphosys. Tesidolumab se describe en las Patentes de EE. UU. n.º 8,241,628 y 8,883,158.

En una realización, el inhibidor de C5 es ARC-1905. ARC-1905 es un aptámero de ARN pegilado desarrollado por Ophthotech. ARC-1905 se describe en Keefe et ál. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9:537-550.

10 En una realización, el inhibidor de C5 es RA101348. RA101348 es un péptido macrocíclico desarrollado por Ra Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de C5 es RA101495. RA101495 es un péptido macrocíclico desarrollado por Ra Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de C5 es SOBI002. SOBI002 es un anticuerpo desarrollado por Swedish Orphan Biovitrum.

15 En una realización, el inhibidor de C5 es ARC1005. ARC1005 es un aptámero desarrollado por Novo Nordisk.

En una realización, el inhibidor de C5 es SOMAmers para C5. Los SOMAmers son aptámeros desarrollados por SomaLogic.

20 En una realización, el inhibidor de C5 es SSL7. SSL7 es una toxina proteica bacteriana descrita en Laursen et ál. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(8):3681-6.

En una realización, el inhibidor de C5 es MEDI7814. MEDI7814 es un anticuerpo monoclonal desarrollado por MedImmune.

25 En una realización, el inhibidor de C5 es ácido aurin tricarboxílico. En otra realización, el inhibidor de C5 es un derivado de ácido aurin tricarboxílico. Estos derivados de aurin fueron desarrollados por Aurin Biotech y se describen adicionalmente en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 2013/003592).

En una realización, el inhibidor de C5 es RG6107/SKY59. RG6107/SKY59 es un anticuerpo de reciclaje anti-C5 desarrollado por Roche Pharmaceuticals.

30 En una realización, el inhibidor de C5 es Ravulizumab (ALXN1210). En otra realización, el inhibidor de C5 es ALXN5500. ALXN1210 y ALXN5500 son anticuerpos monoclonales desarrollados por Alexion Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de C5 es TT30. TT30 es una proteína de fusión desarrollada por Alexion Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de C5 es ABP959. ABP959 es un anticuerpo monoclonal biosimilar de eculizamab desarrollado por Amgen.

En una realización, el inhibidor de C5 es ARNip anti-C5. El ARNip anti-C5 fue desarrollado por Alnylam Pharmaceuticals.

5 En una realización, el inhibidor de C5 es Erdigna[®]. Erdigna[®] es un anticuerpo desarrollado por Adienne Pharma.

En una realización, el inhibidor de C5 es avacincaptad pegol/Zimura[®]. Avacincaptad pegol está en un aptámero desarrollado por Opthotech.

10 En una realización, el inhibidor de C5 es SOBI005. SOBI005 es una proteína desarrollada por Swedish Orphan Biovitrum.

En una realización, el inhibidor de C5 es ISU305. ISU305 es un anticuerpo monoclonal desarrollado por ISU ABXIS.

En una realización, el inhibidor de C5 es REGN3918. REGN3918 es un anticuerpo monoclonal desarrollado por Regeneron.

15 En otra realización, se puede proporcionar una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con ABP959, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de complemento C5 y fabricado y comercializado por Amgen. En otra realización, se puede proporcionar una composición o composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con BOWo8o, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de
20 complemento C5 y fabricado y comercializado por Epirus Biopharmaceuticals. En otra realización, se puede proporcionar una composición o composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con SB12, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de complemento C5 y fabricado y comercializado por Samsung Bioepis.

25 ***Inhibidores de C3***

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por factor D del complemento en un sujeto que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de C3 en combinación o alternancia con una cantidad eficaz de un inhibidor de CFD seleccionado de Fórmula I o Fórmula II. En determinadas formas de realización, el trastorno mediado
30 por el factor D es HPN.

En una realización, el inhibidor de C3 es una molécula pequeña. En otra realización, el inhibidor de C3 es un anticuerpo policlonal que se dirige a C3. En otra realización, el inhibidor de C3

es un anticuerpo monoclonal que se dirige a C3. En otra realización más, el inhibidor de C3 es un aptámero.

Los inhibidores de C3 son conocidos en la técnica. En una realización, una composición o forma mórfica de la presente invención se administra en combinación o alternancia con compstatina y/o un análogo de compstatina. La compstatina y los análogos de compastina son conocidos y se encuentra que son inhibidores útiles de C3, véanse las Patentes de EE. UU. n.º 9,056,076; 8,168,584; 9,421,240; 9,291,622; 8,580,735; 9,371,365; 9,169,307; 8,946,145; 7,989,589; 7,888,323; 6,319,897; y publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2016/0060297; 2016/0015810; 2016/0215022; 2016/0215020; 2016/0194359; 2014/0371133; 2014/0323407; 2014/0050739; 2013/0324482; y 2015/0158915. En una realización, el análogo de compstatina que tiene la secuencia de aminoácidos ICVVQDWGHHCRT (SEQ. ID. NO. 1). En otra realización, el inhibidor de C3 es un análogo de compstatina. En una realización, el análogo de compstatina es 4(1MeW)/APL-1 de la secuencia Ac-ICV(1-mW)QDWGAHRCT(SEQ. ID. NO. 2), donde Ac es acetilo y 1-mW es 1-metilriptófano. En otra realización, el análogo de compstatina es Cp40/AMY-101, que tiene una secuencia de aminoácidos yICV(1mW)QDW-Sar-AHRC-mI (SEQ. ID. NO. 3), donde y es D-tirosina, 1mW es 1-metilriptófano, Sar es sarcosina, y mI es *N*-metilisoleucina. En otra realización más, el análogo de compstatina es PEG-Cp40, que tiene la secuencia de aminoácidos PEG-yICV(1mW)QDW-Sar-AHRC-mI (SEQ. ID. NO. 4), donde PEG es polietilenglicol (40 kDa), y es D-tirosina, 1mW es 1-metilriptófano, Sar es sarcosina y mI es *N*-metilisoleucina. En otra realización más, el análogo de compstatina es 4(1MeW)POT-4. 4(1MeW)POT-4 fue desarrollado por Potentia. En otra realización más, el análogo de compstatina es AMY-201. AMY-201 fue desarrollado por Amyndas Pharmaceuticals.

En algunas realizaciones, una composición o forma mórfica de la presente invención se puede combinar con inhibidores de C3 que incluyen, pero no se limitan a: H17 (anticuerpo monoclonal, EluSys Therapeutics, Pine Brook, NJ); mirococept (proteína basada en CR1); sCR1 (proteína basada en CR1, Celldex, Hampton, NJ); TT32 (proteína basada en CR-1, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); HC-1496 (péptido recombinante); CB 2782 (enzima, Catalyst Biosciences, South San Francisco, CA); APL-2 (péptido cíclico sintético pegilado, Apellis Pharmaceuticals, Crestwood, KY); o combinaciones de los mismos.

En una realización, el inhibidor de C3 es H17. H17 es un anticuerpo monoclonal humanizado en desarrollo por EluSys Therapeutics. H17 se describe en Paixao-Cavalcante et ál. *J. Immunol.* 2014, 192(10):4844-4851.

En una realización, el inhibidor de C3 es mirococept. Mirococept es una proteína basada en CR1 desarrollada por Inflazyme Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de C3 es sCR1. sCR1 es una forma soluble de la proteína CR1 desarrollada por Celldex.

5 En una realización, el inhibidor de C3 es TT32. TT32 es una proteína basada en CR-1 desarrollada por Alexion Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de C3 es HC-1496. HC-1496 es un péptido recombinante desarrollado por InCode.

10 En una realización, el inhibidor de C3 es CB 2782. CB 2782 es una nueva proteasa derivada de la serina proteasa 1 de tipo membrana humana (MTSP-1) que fue desarrollada por Catalyst Biosciences.

En una realización, el inhibidor de C3 es APL-2. APL-2 es una versión pegilada de APL-1 desarrollada por Apellis Pharmaceuticals.

15 ***Inhibidores del factor B del complemento (CFB)***

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por factor D del complemento que comprenden administrar un inhibidor de CFB en combinación o alternancia con una composición o forma mórfica de la presente invención. En determinadas formas de realización, el trastorno mediado por el factor D es HPN. Los inhibidores de CFB son conocidos

20 en la técnica. En algunas realizaciones, una composición o forma mórfica de la presente invención se puede combinar con inhibidores de CFB que incluyen, pero no se limitan a: ARNip anti-FB (Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA); TA106 (anticuerpo monoclonal, Alexion Pharmaceuticals, New Haven, CT); LNP023 (molécula pequeña, Novartis, Basilea, Suiza); SOMAmers (aptámeros, SomaLogic, Boulder, CO); bikaciomab (Novelmed Therapeutics, Cleveland,

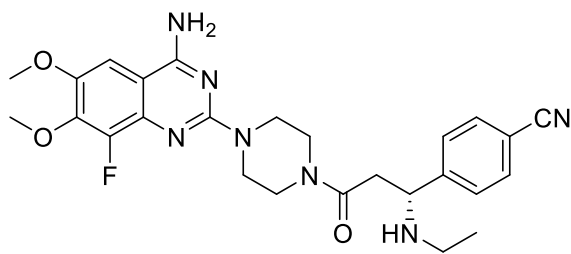
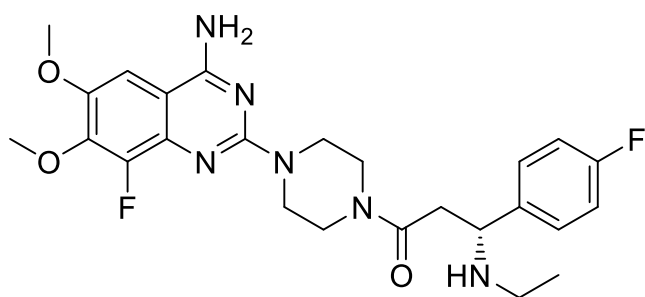
25 OH); complin (véase, Kadam et ál., J. Immunol. 2010, DOI:10.409/jimmunol.10000200); Ionis-FB-L_{Rx} (fármaco antisentido conjugado con ligando, Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA); o una combinación de los mismos. En otra realización, los inhibidores de CFB que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención incluyen los descritos en PCT/US17/39587. En otra realización, los inhibidores de CFB que se pueden combinar con un compuesto de la presente

30 invención como se describe en el presente documento incluyen los descritos en PCT/US17/014458. En otra realización, los inhibidores de CFB que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención como se describe en el presente documento incluyen los descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2016/0024079; sol. int. PCT WO 2013/192345; sol.

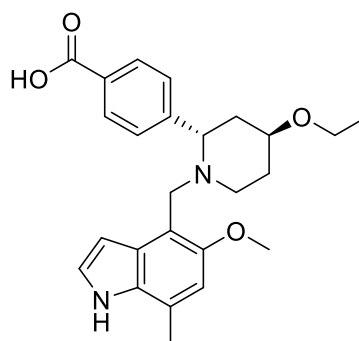
int. PCT WO 2013/164802; sol. int. PCT WO 2015/066241; sol. int. PCT WO 2015/009616 (asignada a Novartis AG).

En una realización, el inhibidor de CFB es una molécula pequeña. En otra realización, el inhibidor de CFB es un anticuerpo policlonal dirigido a CFB. En otra realización, el inhibidor de CFB es un anticuerpo monoclonal dirigido a CFB. En otra realización más, el inhibidor de CFB es un aptámero.

En una realización, el inhibidor de CFB es



En otra realización, el inhibidor de CFB es



En otra realización, el inhibidor de CFB es

En una realización, el inhibidor de CFB es ARNip anti-FB. El ARNip anti-FB fue desarrollado por Alnylam Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de CFB es TA106. TA106 es un anticuerpo monoclonal desarrollado por Alexion Pharmaceuticals.

En una realización, el inhibidor de CFB es LNP023. LNP023 es un inhibidor de molécula pequeña de CFB desarrollado por Novartis.

En una realización, el inhibidor de CFB es complin. Complin es un inhibidor de péptidos que se describe en Kadam et ál. J. Immunol. 2010 184(12):7116-24.

En una realización, el inhibidor de CFB es Ionis-FB-L_{Rx}. Ionis-FB-L_{Rx} es un fármaco antisentido conjugado con ligando desarrollado por Ionis Pharmaceuticals.

5

Pan-inhibidores de los componentes del complemento

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar la HPN que comprenden administrar un inhibidor de los componentes del complemento en combinación o alternancia con un compuesto de la presente invención. Los pan-inhibidores de los componentes del complemento son conocidos en la técnica. En una realización, el inhibidor es FUT-175.

10

COMBINACIONES PARA TERAPIA ANTIBACTERIANA PROFILÁCTICA O CONCOMITANTE

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un huésped que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de una vacuna profiláctica antibacteriana antes de la administración de una composición o forma mórfica para cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un huésped que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un fármaco profiláctico antibacteriano, como un fármaco farmacéutico, antes de la administración de una composición o forma mórfica para cualquier de los trastornos descritos en el presente documento. En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un huésped que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de una vacuna antibacteriana después de la administración de una composición o forma mórfica para cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un huésped que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un fármaco antibacteriano, como un fármaco farmacéutico, después de la administración de una composición o forma mórfica para cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento. En una realización, el trastorno es HPN, C3G o SUHa. En una realización, el huésped ha recibido un trasplante de órgano u otro tejido o fluido biológico. En una realización, al huésped también se le administra eculizumab.

15

20

25

30

En un aspecto de la presente invención, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra a un huésped de forma concomitante a un sujeto después de la administración profiláctica de una vacuna contra una infección bacteriana. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es HPN, C3G o SUHa. En una realización, el sujeto ha

recibido un trasplante de órgano u otro tejido o fluido biológico. En una realización, al sujeto también se le administra eculizumab.

5 En un aspecto de la presente invención, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra a un sujeto concomitantemente con la administración profiláctica de una vacuna contra una infección bacteriana. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es HPN, C3G o SUHa. En una realización, el sujeto ha recibido un trasplante de órgano u otro tejido o fluido biológico. En una realización, al sujeto también se le administra eculizumab.

10 En un aspecto de la presente invención, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra a un sujeto y, durante el período de administración de la forma mórfica, se administra al sujeto una vacuna contra una infección bacteriana. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es HPN, C3G o SUHa. En una realización, el sujeto ha recibido un trasplante de órgano u otro tejido o fluido biológico. En una realización, al sujeto también se le administra eculizumab.

15 En un aspecto de la presente invención, al sujeto se le administra una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento en combinación con un compuesto antibiótico durante la administración del inhibidor del Factor D. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es HPN, C3G o SUHa. En una realización, el sujeto ha recibido un trasplante de órgano u otro tejido o fluido biológico. En una realización, al sujeto también se le administra eculizumab.

20 En un aspecto de la presente invención, una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento se administra a un sujeto después de la administración profiláctica de una vacuna contra una infección bacteriana, y en combinación con un compuesto antibiótico durante la administración del inhibidor del factor D. En una realización, el trastorno mediado por el complemento es HPN o SUHa. En una realización, el sujeto ha recibido un trasplante de órgano u otro tejido o fluido biológico. En una realización, al sujeto también se le administra eculizumab. En una realización, el sujeto, antes de recibir una composición o forma mórfica como se describe en el presente documento, se vacuna contra una infección bacteriana causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*. En una realización, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por la bacteria *Haemophilus influenzae*. En una realización, *Haemophilus influenzae* es *Haemophilus influenzae* serotipo B (Hib). En una realización, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae*. En una realización, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o

25

30

Streptococcus pneumoniae, o una combinación de una o más de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. En una realización, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

5 En otras realizaciones, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por una bacteria seleccionada de una bacteria Gram-negativa. En una realización, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por una bacteria seleccionada de una bacteria Gram-positiva. En una realización, el sujeto se vacuna contra una infección bacteriana causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, o una combinación de uno o
10 más de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, y uno o más de, pero no limitado a, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia canis*, *Neorickettsia sennetsu*, *Mycobacterium leprae*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia mayonii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Mycobacterium bovis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Treponema pallidum*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*.

En una realización, el sujeto se vacuna con una o más vacunas seleccionadas entre, pero sin limitarse a, vacuna contra la fiebre tifoidea, viva (Vacuna Vivotif Berna, PaxVax), vacuna polisacárida contra la fiebre tifoidea Vi (Typhim Vi, Sanofi), vacuna antineumocócica 23-polivalente, PCV13 (Pneumovax 23, Merck), vacuna antineumocócica 7-valente, PCV7 (Prevnam, Pfizer), vacuna antineumocócica 13-valente, PCV13 (Prevnam 13, Pfizer), vacuna contra *Haemophilus b* conjugada (prp-t) (ActHIB, Sanofi; Hibrix, GSK), vacuna conjugada de *Haemophilus b* (hboc) (HibTITER, Neuron Biotech), vacuna conjugada de *Haemophilus b* (prp-omp) (PedvaxHIB, Merck), vacuna conjugada de *Haemophilus b* (prp-t)/vacuna conjugada de meningococo (MenHibrix, GSK), vacuna conjugada
20 contra *Haemophilus b* (prp-t)/vacuna conjugada contra el meningococo/vacuna contra la hepatitis B (Comvax, Merck), vacuna polisacárida contra el meningococo (Menomune A / C / Y / W-135, Sanofi), vacuna conjugada contra el meningococo/conjugada contra difteria CRM197 (Menveo, GSK; Menactra, Sanofi), vacuna meningocócica del grupo B (Bexsero, GSK; Trumenba, Pfizer), vacuna contra el ántrax adsorbida (Biothrax, Emergent Biosolutions), toxoide tetánico (Te Anatoxal Berna, Hendricks Regional Health), *Bacillus Calmette y Guérin*, vivo, intravesical (TheraCys, Sanofi; Tice BCG, Organon), vacuna contra el cólera, viva, oral (Vachora, Sanofi; Dukoral, SBL Vaccines; ShanChol, Shantha Biotech; Micromedex, Truven Health), toxoides tetánicos y difteria absorbidos (Tdap; Decavac, Sanofi; Tenivac, Sanofi; td, Massachusetts Biological Labs), difteria y toxoide tetánico

y tos ferina (DTap; Daptacel, Sanofi; Infanrix, GSK; Tripedia, Sanofi), toxois diftérica y tetánica y tos ferina/polio (Kinrix, GSK; Quadracel, Sanofi), toxois diftérica y tetánica y tos ferina tétanos/hepatitis B/polio (Pediarix, GSK), toxois diftérica y tetánica y tos ferina/polio, haemophilus influenza tybe b (Pentacel, Sanofi) y/o difteria y tos ferina (Tdap; Boostrix, GSK; Adacel, Sanofi), o una combinación de los mismos.

Como se describió anteriormente, a un sujeto que recibe un compuesto de la presente invención para tratar un trastorno se le administra profilácticamente un compuesto antibiótico además de un inhibidor del factor D descrito en el presente documento. En una realización, al sujeto se le administra un compuesto antibiótico durante la duración de la administración del compuesto activo para reducir el desarrollo de una infección bacteriana. Los compuestos antibióticos para la administración concomitante con un inhibidor del factor D descritos en el presente documento pueden ser cualquier antibiótico útil para prevenir o reducir el efecto de una infección bacteriana. Los antibióticos son bien conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, amikacina (Amikin), gentamicina (Garamycin), kanamicina (Kantrex), neomicina (Neo-Fradin), netilmicina (Netromycin), tobramicina (Nebcin), paromomicina (Humatin), estreptomycin, espectinomicina (Trobicin), geldanamycin, herbimicina, rifaximina (Xifaxan), loracarbef (Lorabid), ertapenem (Invanz), doripenem (Doribax), imipenem/cilastatina (Primaxin), meropenem (Merrem), cefadroxil (Duricef), cefazolina (Ancef), cefalotina/cefalotina (Keflin), cefalexina (Keflex), cefaclor (Distaclor), cefamandol (Mandol), cefoxitina (Mefoxin), cefprozil (Cefzil), cefuroxima (Ceftin, Zinnat), cefixima (Cefspan), cefdinir (Omnicef, Cefdiel), cefditoren (Spectracef, Meiact), cefoperazona (Cefobid), cefotaxima (Claforan), cefpodoxima (Vantin) ceftazidima (Fortaz), ceftibuten (Cedax), ceftizoxima (Cefizox), ceftriaxona (Rocephin), cefepime (Maxipime), ceftarolina fosamil (Teflaro), ceftobiprol (Zeftera), teicoplanina (Targocid), vancomicina (Vancocin), telavancina (Vibativ), dalbavancina (Dalvance), oritavancina (Orbactiv), clindamicina (Cleocin), lincomicina (Lincocin), daptomicina (Cubicin), azitromicina (Zithromax, Sumamed, Xithrone), claritromicina (Biaxin), diritromicina (Dynabac), eritromicina (Erythocin, Erythroped), roxitromicina, troleandomicina (Tao), telitromicina (Ketek), espiamicina (Rovamycine), aztreonam (Azactam), furazolidona (Furoxone), nitrofurantoina (Macrochantin, Macrobid), linezolid (Zyvox), posizolid, radezolid, torezolid, amoxicilina (Novamox, Amoxil), ampicilina (Principen), azlocilina, carbenicilina (Geocillin), cloxacilina (Tegopen), dicloxacilina (Dynapen), flucloxacilina (Floxapen), mezlocilina (Mezlin), metilicina (Staphcillin), nafcillin (Unipen), oxacilina (Prostaphlin), penicilina G (Pentids), penicilina V (Veetids (Pen-Vee-K), piperacilina (Pipracil), penicilina G (Pfizerpen), temocilina (Negaban), ticarcilina (Ticar), amoxicilina/clavulanato (Augmentin), ampicilina/sulbactam (Unasyn), piperacilina/tazobactam

(Zosyn), ticarcilina/clavulanato (Timentin), bacitracina, colistina (Coly-Mycin-S), polimixina B, ciprofloxacina (Cipro, Ciproxin, Ciprobay), enoxacina (Penetrex), gatifloxacina (Tequin), gemifloxacina (Factive), levofloxacina (Levaquin), lomefloxacina (Maxaquin), moxifloxacina (Avelox), ácido nalidíxico (NegGram), norfloxacina (Noroxin), ofloxacina (Floxin, Ocuflor), trovafloxacina (Trovan), grepafloxacina (Raxar), sparfloxacina (Zagam), temafloxacina (Omniflox), mafenida (Sulfamylon), sulfacetamida (Sulamyd, Bleph-10), sulfadiazina (Micro-Sulfon), sulfadiazina de plata (Silvadene), sulfadimetoxina (Di-Methox, Albon), sulfametizol (Thiosulfil Forte), sulfametoxazol (Gantanol), sulfanilamida, sulfasalazina (Azulfidine), sulfisoxazol (Gantrisin), trimetoprim-sulfametoxazol (Cotrimoxazol) (TMP-SMX) (Bactrim, Septra), sulfonamidocrisoidina (Prontosil), demeclociclina (Declomycin), doxiciclina (Vibramycin), minociclina (Minocin), oxitetraciclina (Terramycin), tetraciclina (Sumycin, Achromycin V, Steclin), clofazimina (Lamprene), dapsona (Avlosulfon), capreomicina (Capastat), cicloserina (Seromycin), etambutol (Myambutol), etionamida (Trecator), isoniazida (I.N.H.), pirazinamida (Aldinamida), rifampicina (Rifadin, Rimactane), rifabutina (Mycobutin), rifapentina (Priftin), estreptomicina, arsfenamina (Salvarsan), cloranfenicol (Chloromycetin), fosfomicina (Monurol, Monuril), ácido fusídico (Fucidin), metronidazol (Flagyl), mupirocina (Bactroban), platensimicina, quinupristina/dalfopristina (Synercid), tiamfenicol, tigeciclina (Tigacyl), tinidazol (Tindamax Fasigyn), trimetoprim (Proloprim, Trimplex) y/o teixobactina, o una combinación de los mismos.

En una realización, al sujeto se le administra un antibiótico profiláctico seleccionado de cefalosporina, por ejemplo, ceftriaxona o cefotaxima, ampicilina-sulbactam, penicilina G, ampicilina, cloranfenicol, fluoroquinolona, aztreonam, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina, vancomicina, clindamicina, cefazolina, azitromicina, meropenem, ceftarolina, tigeciclina, claritromicina, moxifloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol, cefuroxima, axetilo, ciprofloxacina, rifampicina, minociclina, espiramicina y cefixima, o una combinación de dos o más de los mismos.

Síntesis del Compuesto 1 y el Compuesto 2

El compuesto **1**, por ejemplo, se puede sintetizar mediante el procedimiento descrito en la solicitud PCT WO2015130795 y el Compuesto **2**, por ejemplo, se puede sintetizar mediante el procedimiento descrito en la solicitud PCT WO2017035353. Una síntesis alternativa del Compuesto **1** se muestra a continuación en el Esquema 1 y una síntesis alternativa del Compuesto **2** se muestra a continuación en los Esquemas 2-7.

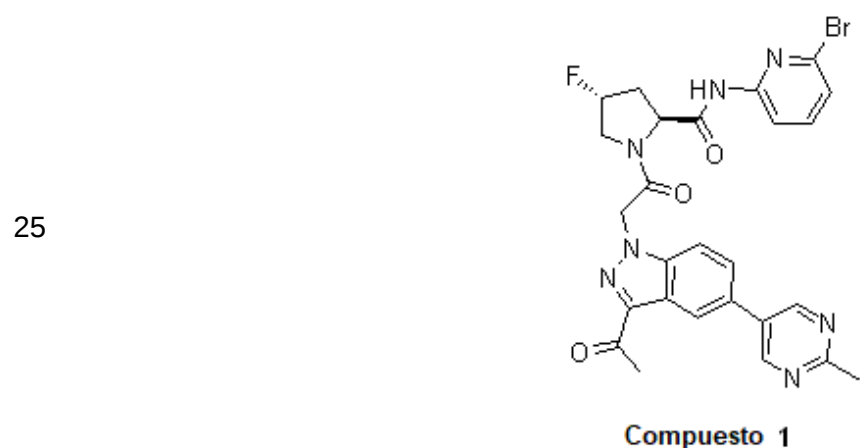
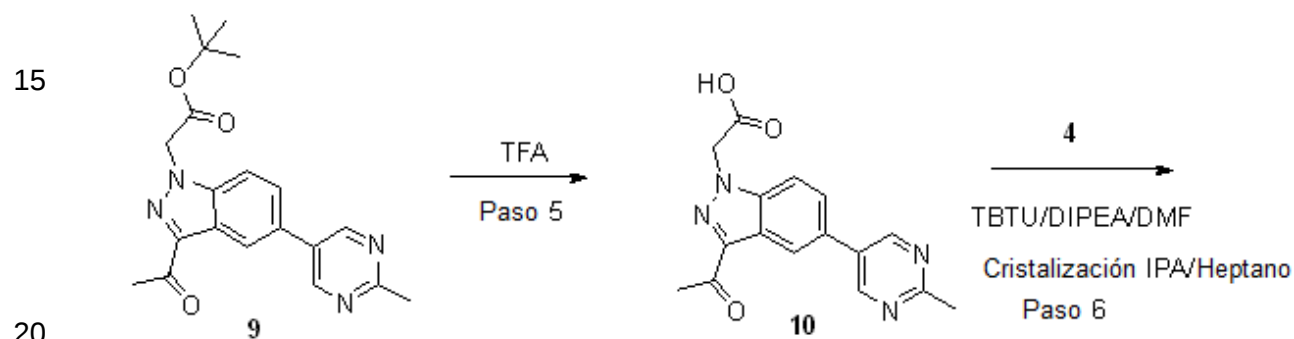
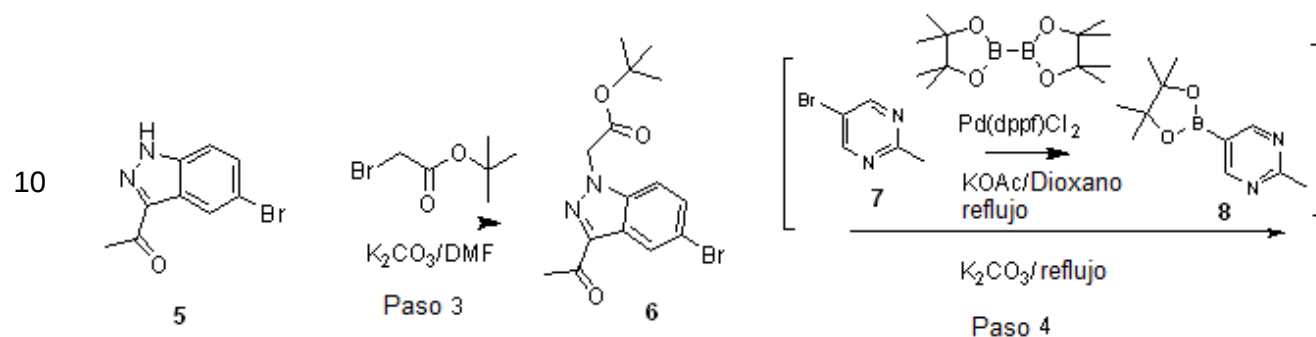
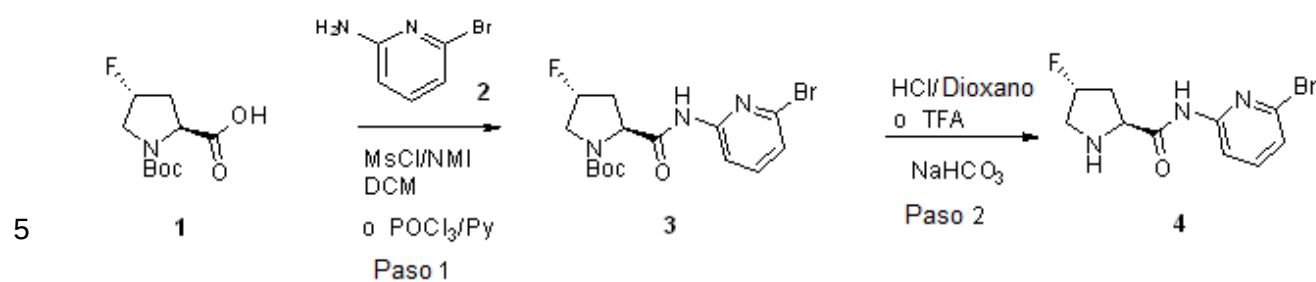
En la síntesis del Compuesto **1**, el intermedio **9** se sintetizó a partir del intermedio **6** mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki/borilación de Miyaura catalizada por paladio en un solo recipiente. Se hizo reaccionar 4-bromo-2-metilpirimidina (**7**) con bis(pinacolato)diboro para

producir el éster de boronato **8**. En presencia de catalizador de Pd(dddppf)Cl₂, intermedio **6** se sometieron a una reacción de Suzuki con el éster boronato **8** para generar el producto acoplado, intermedio **9**. De manera similar, en la síntesis del Compuesto **2**, el intermedio **12** se sintetizó a partir del intermedio **11** usando un acoplamiento de Suzuki/borilación de Miyaura en un solo recipiente.

Este acoplamiento de Suzuki/borilación de Miyaura en un recipiente se puede realizar entre reactivos que contienen bromo, reactivos que contienen cloruro, reactivos que contienen yoduro, reactivos que contienen organotriflato o cualquier combinación de los mismos. Como se describe en Molander et ál. (*Journal of Organic Chemistry*, 2012, 72, 8678-8688), la reacción también se puede realizar con catalizadores de Suzuki alternativos que incluyen, entre otros, XPhos-Pd-G1, XPhos-Pd-G2, XPhos, o CataCXium A como definido en Molander et ál. En uno de los casos, la reacción se realiza con los catalizadores de Suzuki XPhos-Pd-G1 y XPhos o XPhos-Pd-G2 y XPhos. Además del bis(pinacolato)diboro, el reactivo de borilación también puede seleccionarse entre, pero sin limitarse a, pinacolborano o ácido bis-borónico.

Ejemplos

Esquema 1. Síntesis del Compuesto 1 ((2S,4R)-1-(2-(3-Acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetil)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida) Forma II



30

Paso 1: Síntesis de *tert*-butil (2S,4R)-2-((6-bromopiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (3): *N*-Boc-*trans*-4-fluoro-L-prolina (50,8 kg) se añadió a DCM (1000 L) en un reactor revestido de vidrio en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a $0 \pm 5^\circ\text{C}$ y se añadió N-metilimidazol (44,7 kg) mientras se mantenía la temperatura a $0 \pm$

5°C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (29,97kg) a la mezcla de reacción seguido de la adición de 2-amino-6-bromopiridina (**2**). La temperatura de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12h. La reacción se controló mediante HPLC. Una vez completada la reacción, se añadió agua (2,000 kg), se agitó la reacción y se separó la capa de DCM. La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (1000 L). La capa de DCM combinada se lavó sucesivamente con HCl diluido, NaHCO₃ acuoso y salmuera. El extracto DCM se evaporó a sequedad y *terc*-butil (2S,4R)-2-((6-bromopiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato (**3**) se aisló utilizando una mezcla de DCM heptano y se secó. Rendimiento, 71,76 Kg (84,86%)

Paso 2: Síntesis de (2S,4R)-N-(6-Bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (4**):** A una solución de HCl 4M/Dioxano (168 kg) se añadió el intermedio **3** (40 kg) a 25±5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 1h. La reacción se controló por HPLC y después de la terminación, la reacción se diluyó con DCM (800 L) y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa de DCM se separó y se concentró. El producto, 2S,4R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida, (**4**), se aisló usando DCM/heptano y se secó. Rendimiento, 25,81 kg, 87%.

Paso 3: Síntesis de *terc*-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato (6**):** 1-(5-Bromo-1H-indazol-il)etan-1-ona (**5**, 30 kg) se añadió a un reactor que contenía DMF (210 L) en una atmósfera de nitrógeno seguido de carbonato de potasio (4,05 kg). Se añadió *terc*-butil bromoacetato (3,42 kg) a la mezcla de reacción con agitación y manteniendo la temperatura a 30±10 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50±5 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 25±5 °C y se diluyó con agua (630 L). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (90 L) y se secó. Rendimiento, 43,13 kg, 97,13%.

Paso 4: Síntesis de *terc*-butil 2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acetato (9**):** Se añadió bispinnacolato diboron (14,67 kg) a una solución de 4-bromo-2-metilpirimidina (**7**, 10 kg) en dioxano (206 kg) bajo una atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de acetato de potasio (17 kg). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,94 kg) y la mezcla de reacción se calentó a 90±5°C hasta que se consumió la pirimidina. La mezcla de reacción se enfrió a 25±5°C y se añadió el intermedio **6** (16,33 kg) seguido de carbonato de potasio (20,7 kg) y agua (16,33 kg) y la reacción se desgasificó usando nitrógeno. La reacción se calentó de nuevo a 90±5°C hasta que se completó. La mezcla de reacción se enfrió a 25±5°C y se diluyó con acetato de etilo (269kg) y agua (150 kg) manteniendo la temperatura a 10±5°C. Se añadió carbón activado (1 kg) a la mezcla con agitación y luego se filtró a través de un lecho de celite. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso al 5% seguido de una solución de L-cisteína

al 5% para eliminar las impurezas relacionadas con el paladio. La capa de acetato de etilo se evaporó hasta sequedad. El producto (**9**) se aisló de MTBE/heptano. Rendimiento, 11,8 kg, 56%.

Paso 5: Síntesis de ácido 2-(3-acetil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)acético (10**):** a una solución agitada del intermedio **9** (50 kg) en DCM (465 kg) a $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ se añadió TFA (374,5 kg) mientras se mantenía dicha temperatura. La reacción se calentó a $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se continuó agitando hasta que se completó la reacción. El DCM y el TFA se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (kg) y se agitó con bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla bifásica se acidificó con HCl concentrado y el pH se ajustó a 2-3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento, 42,4 kg, cuantitativo.

Paso 6: Síntesis del compuesto 1: A una solución del intermedio **9** (42 kg) en DMF (277 kg) se le añadió el intermedio **4** (38,7 kg) y la reacción se enfrió a $10\pm 5^{\circ}\text{C}$. Se añadió agente de acoplamiento TBTU (56,7 kg) a la mezcla de reacción seguido de la adición de DIPEA (86,5 kg) mientras se mantenía la temperatura de reacción a $10\pm 5^{\circ}\text{C}$. La reacción se calentó a $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó hasta que se completó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1344 kg) y se lavó con agua dos veces. (La reacción se puede lavar con K_2CO_3 ac. si están presentes impurezas relacionadas con el flúor.) Se añadió sulfato de sodio anhidro a gel de sílice y se añadió a la capa de acetato de etilo y se filtró. La capa de acetato de etilo se pasó sobre una columna de gel de sílice (40 kg) y se recogieron las fracciones puras. Las fracciones se trataron con carbón activado y luego se filtraron sobre celite. Se comprobó el contenido de paladio y, si estaba por encima de 10 ppm, la capa de acetato de etilo se trató con resina depuradora de paladio (SilabondThiol®). El acetato de etilo se evaporó hasta sequedad al vacío y el residuo se cristalizó en IPA (puede añadirse semilla cristalina) y heptano para producir la Forma II del Compuesto **1**. Rendimiento, 60 kg, 78%.

Ejemplo 2. Evaluación de la solubilidad del compuesto amorfo 1

El compuesto amorfo **1** se analizó mediante espectroscopia FT-Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), TGA con detección de gases de escape IR (TGA-IR), microscopía de luz polarizada (PLM), polvo X- difracción de rayos (PXRD), sorción dinámica de vapor (DVS) y DSC modulada. Los datos fisicoquímicos seleccionados del Compuesto amorfo **1** se presentan en la Figura 1A, Figura 1B, Figura 1C, Figura 1D, Figura 1E y Figura 1F. Las figuras indican que el material es un polvo de color marrón claro determinado por PXRD (Figura 1C) y PLM (Figura 1D) como amorfo. Los datos de DSC muestran endotermos amplios de baja energía a $37,3^{\circ}\text{C}$ y $113,4^{\circ}\text{C}$ (Figura 1B). Los datos de TGA-IR (Figura 1B) indican que el material contiene agua residual (2,0%) y DCM (1,8%). El análisis de DVS realizado en la forma

amorfa indica una absorción de agua del 4,0% desde el 0-90% de HR (Figura 1E). La muestra permaneció amorfa después del experimento DVS por PXRD. Además, no se observó ningún cambio visual en la apariencia física. Se observó una temperatura de transición vítrea estimada de 117,8°C mediante mDSC (Figura 1F).

5 La solubilidad del Compuesto amorfo **1** se estimó en 14 solventes para facilitar la selección del solvente para el estudio de cristalización. La solubilidad del Compuesto **1** se estimó visualmente a temperatura ambiente (TA; ~23 °C) dosificando pequeñas alícuotas de solvente en una cantidad fija de sólido (~10 mg) hasta que se alcanzó el punto de disolución o un volumen máximo (1,7 mL).

10 Los datos de solubilidad se muestran en la Tabla 1 e indican que el Compuesto amorfo **1** es muy soluble en DMSO (>452 mg/mL) y en la mayoría de los solventes orgánicos, incluida la acetona (121-484 mg/mL). También es muy soluble en metanol (48-96 mg/mL), pero poco soluble en heptano (<6 mg/mL), MTBE (<6 mg/mL) y agua (<6 mg/mL).

15

20

25

30

Tabla 1. Solubilidad del compuesto amorfo 1

#	Solvente	Solubilidad a TA (mg/mL)	Solubilidad a 40°C (mg/mL)
1	Dimetilsulfóxido	> 452	N/A
2	Acetona	121-484	N/A
3	Diclorometano	99-396	N/A
4	1,4-dioxano	98-392	N/A
5	Acetonitrilo	98-392	N/A
6	Tetrahidrofurano	92-368	N/A
7	Cloroformo	92-368	N/A
8	Acetato de etilo	91-364	N/A
9	Metanol	48-96	N/A
10	2-propanol	< 5,71	> 5,71
11	t-butil metil éter	< 5,71	< 5,71
12	Agua	< 5,59	< 5,59
13	Heptano	< 5,59	< 5,59
14	Tolueno	< 5,35	> 5,35

Las muestras se procesaron termociclando las suspensiones durante la noche entre 40 y 5 °C. Las soluciones se colocaron en un congelador durante la noche para inducir la nucleación y posteriormente se evaporaron hasta sequedad a temperatura ambiente durante una semana. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y se discuten adicionalmente en el Ejemplo 3.

Tabla 2. Productos obtenidos por solubilidad visual

#	Composición final de solventes	Ciclado temperatura	Enfriamiento	Evaporación
CS-1	1-BuOH:EtOH:Agua (0.4 : 0.4 : 1)			
CS-2	Penano:EtOH:Agua (0.4 : 0.2 : 1)			
CS-3	IPE:EtOAc:Acetona (1: 0.4: 0.1)			
CS-4	Agua : Acetona (0.9 : 1)			
CS-5	Agua : ACN: MeOH (1: 0.1: 0.5)			
CS-6	Agua:MeOH (1 : 0.25)			
CS-7	Agua : DMSO (1: 0.37)			
CS-8	2-PrOH: Agua (1: 0.1)			
CS-9	2-PrOH: Acetona:EtOH (1 : 0.1 : 0.8)			
CS-10	2-PrOH:THF:Heptano:ACN (1: 0.1 : 0.8: 0.25)			
CS-11	MTBE: EtOAc (1:0.1)			
CS-12	MTBE:MeOH:EtOH (1 : 0.1 : 0.1)			
CS-13	MTBE: 1,4- Dioxano (1 : 0.1)			
CS-14	Tolueno: Acetona:Heptano: ACN (1: 0.07 : 0.1 : 0.1)			
CS-15	Tolueno:EtOH:Heptano (1 : 0.5 : 0.25)			
CS-16	Tolueno :ACN (1:0.1)			
CS-17	Heptano: THF (0.9 : 1)			
CS-18	Heptano:DCM (1 : 0.9)			
CS-19	Heptano:MeOH:EtOH (1 : 0.1 : 1)			
CS-20	1-BuOH:Cloroformo:Heptano (0.8 :0.1 :1)			
CS-21	1-BuOH:1,4 Dioxano:EtOH: Heptano (1: 0.1: 0.75: 0.5)			
CS-22	Ciclohexanona :1-BuOH:Heptano (0.5: 0.5: 1)			
CS-23	IPE:MTBE : Acetona (1:1:0.4)			
CS-24	Ciclohexano:Tolueno ACN (1:1:0.4)			

	Forma II
	Amorfo
	Sin sólido
	Sin experimento

Ejemplo 3. Evaluación y resultados de cristalización

El estudio de cristalización involucró 24 sistemas de solventes únicos, tres modos de cristalización y temperaturas que oscilan entre 5 y 40 °C.

Selección de solvente

El estudio de cristalización involucró un total de 24 sistemas de solventes. Los datos de solubilidad del Ejemplo 2 se utilizaron para crear un conjunto diverso de mezclas de solventes puros

y binarios para alcanzar una solubilidad de 5-100 mg/mL. Cuando fue aplicable, la composición de las mezclas binarias se varió durante el curso de la cristalización para lograr varios niveles de sobresaturación para estimular la cristalización. Además, se emplearon mezclas acuosas para sondear la formación de hidratos.

5

Preparación de la muestra

Las muestras se prepararon agregando ~ 15 mg de Compuesto amorfo **1** a viales de 2 ml que contenían un disco de agitación. Se agregaron solventes con volúmenes que variaban de 250µl a 500µl (dependiente del experimento).

10

Modos de cristalización

Los estudios de cristalización se componen de los siguientes modos de cristalización:

- La cristalización de la lechada se lleva a cabo mientras se cicla la temperatura entre 40-5°C durante un máximo de tres semanas.
- 15 • Enfriamiento de soluciones clarificadas de TA a 5 °C seguido de una retención durante siete días
- Evaporación de soluciones a TA durante 7-14 días. Las soluciones se evaporaron lentamente en una campana de humos en un vial de 2 mL con una tapa suelta.

Análisis de productos

20

Se eligió la microscopía de luz polarizada (PLM) como el método principal para la evaluación de la cristalinidad de las muestras producidas a partir del estudio de cristalización. Se empleó Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) para confirmar la cristalinidad y obtener la huella dactilar en estado sólido, que posteriormente se utilizó para clasificar las muestras en grupos.

25

Para PLM, las microfotografías se obtuvieron utilizando un microscopio de luz polarizada Olympus BX60 equipado con una cámara Olympus DP70.

30

Los difractogramas PXRD se adquirieron utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de Si de fondo cero. Todos los difractogramas se recogieron utilizando una radiación de Cu K α (45 kV/40 mA) y un tamaño de paso de 0,02° 2 θ y un detector X'celeratorTM RTMS (Real Time Multi-Strip). Se utilizó un filtro de níquel para reducir la radiación no deseada, a menos que se indique lo contrario. Configuración en el lado del haz incidental: rendija de divergencia fija (¼ grado), rendijas de soller de 0,04 rad, rendija antidispersión (¼ grado) y máscara de haz de 10 mm. Configuración en el lado del haz difractado: rendija de divergencia fija (¼ grado) y rendija de soller de 0,04 rad.

Caracterización de formas de interés

Los productos cristalinos únicos se caracterizaron mediante PLM, PXRD, DSC, TGA-IR y FT-Raman, según lo permitido la cantidad de muestra.

5 Los espectros Raman se recogieron con un espectrómetro Nicolet NXR9650 o NXR 960 (Thermo Electron) equipado con láser de excitación Nd: YVO4 de 1064 nm, detectores de Ge refrigerados por InGaAs y N2 líquido y un MicroStage. Todos los espectros se adquirieron a una resolución de 4 cm⁻¹, 64-128 exploraciones, utilizando la función de apodización de Happ-Genzel y llenado de cero de 2 niveles.

10 La DSC se realizó con un calorímetro diferencial de barrido Q100 de TA Instruments equipado con un muestreador automático y un sistema de enfriamiento refrigerado con una purga de N2 de 40 mL/min. Los termogramas de DSC se obtuvieron a 150C/min en bandejas de Al plegado.

Los termogramas de TGA se obtuvieron con un analizador termogravimétrico Q500 de TA Instruments con purga de N2 de 40 mL/min a 150C/min en bandejas de Pt o Al.

15 La TGA-IR se realizó con un analizador termogravimétrico Q5000 de TA Instruments conectado a un espectrómetro Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Electron) equipado con un módulo TGA-IR externo con una celda de flujo de gas y un detector DTGS. La TGA se realizó con un flujo de N2 de 60 mL/min y una velocidad de calentamiento de 150C/min en bandejas de Pt o Al. Los espectros de IR se recogieron a una resolución de 4 cm⁻¹ y 32 exploraciones en cada punto de tiempo.

20

Resultados

Como se resume en las Tablas 2 y 3, el estudio de cristalización y los sólidos obtenidos de los experimentos de solubilidad visual produjeron principalmente productos amorfos. Se observó un nuevo impacto cristalino, denominado Forma II, en cinco experimentos.

25

30

Tabla 3. Productos obtenidos del estudio de cristalización

#	solvente	Ciclado temperatura (TC)	Enfriamiento	Evaporación
VS-1	Agua			
VS-2	DMSO			
VS-3	2-Propanol			
VS-4	Acetona			
VS-5	Acetonitrilo			
VS-6	1,4-Dioxano			
VS-7	THF			
VS-8	Diclorometano			
VS-9	Acetato de etilo			
VS-10	t-Butil Metil Éter			
VS-11	Tolueno			
VS-12	Heptano			
VS-13	MeOH			
VS-14	Cloroformo			

	Forma II
	Amorfo
	Sin sólido
	Sin experimento

Ejemplo 4. Preparación y caracterización de formas cristalinas

En la Tabla 4 se muestra un resumen de todas las Formas del Compuesto **1** identificadas. Cada Forma se discute con más detalle. En la Figura 2 se muestra una superposición de los patrones PXRD de cada forma. En la Tabla 5 se proporciona una tabla de picos que contiene los diez picos más intensos para cada forma (todos los valores en grados dos theta. Se proporcionan los diez picos más intensos (1 = alta intensidad) para cada forma).

Tabla 4. Resumen de las formas cristalinas del compuesto amorfo 1

Designación	Forma	Evento DSC 1 (°C)	Evento DSC 2 (°C)	Contenido de agua	Eq. molar (~)
Forma A	Hidrato	68,6 (br.)	N/A	2,4	0,8
Forma II	Hidrato	40-125 (br.)	155,3	2,7	1
Forma III	Hidrato	40-100 (br.)	139,9	4,1	1,4
Forma IV	Hidrato	76,7	N/A	7,2	2,5
Forma V	Hidrato	62,3	N/A	11,1 ^A	4

Forma VI ^B	Solvato mixto	44-100 (br.)	N/A	13,8 ^D	N/A
Forma VII ^C	Solvato mixto	N/A	N/A	14,0 ^D	N/A

A- algo de contenido de MeOH

B- solvato mixto agua/acetona

5 C- solvato mixto agua/IPA

D- incluye contenido de solvente

br.- amplio

Tabla 5. Tabla de picos de PXRD para todas las formas de cristal del compuesto amorfo 1

10	Pico #	Forma A	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI	Forma VII
	1	3,9	5,1	7,6	23,6	9,4	9,3	5,5
	2	7,9	14,0	15,9	21,8	5,4	21,0	21,0
	3	20,6	15,4	4,4	16,2	20,8	22,7	10,9
15	4	13,8	18,6	15,3	27,9	24,3	26,3	38,7
	5	18,7	20,5	20,2	18,7	15,6	24,5	9,2
	6	10,2	7,8	13,2	25,8	22,7	18,6	24,5
	7	6,4	13,5	17,7	20,3	10,0	20,0	27,4
	8	22,0	15,6	29,1	24,1	20,3	10,0	16,0
20	9	24,3	20,7	11,6	26,2	28,4	15,9	9,3
	10	22,9	23,4	27,0	5,8	18,8	23,5	23,3

Forma A del Compuesto 1

25 La Forma A es una forma cristalina precipitada de una solución en PEG300 durante un estudio de solubilidad del excipiente del Compuesto 1. La forma A no se observó durante el estudio de cristalización del Ejemplo 3, pero la forma cristalina se caracterizó por PXRD, FT-Raman, PLM, DSC y TGA-IR. Los datos fisicoquímicos de la Forma A se presentan en la Figura 3A, Figura 3B, Figura 3C y Figura 3D. La Forma I es cristalina por PXRD (Figura 3C) y PLM (Figura 3D). La DSC muestra un endotermo amplio de baja energía a 68,6°C y se observa una pérdida de peso del agua del 2,4% (0,8 eq.) De 25°C-150°C mediante TGA-IR (Figura 3B).

30

Forma II del Compuesto 1 (monohidrato)

La Forma II es una forma monohidrato observada en el estudio de cristalización del Ejemplo 3. También se encontró una muestra de menor cristalinidad de la Forma II en un experimento de evaporación a partir de etanol.

La Forma II se preparó añadiendo el Compuesto 1 amorfo (82,1 mg) a un vial de 4 mL que contenía un disco de agitación giratoria. Se añadieron heptano (1 mL) y etanol (1 mL) junto con 2mg de semillas de Forma II (CS-19). La suspensión se agitó mientras se ciclaba la temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 3 días. La suspensión se filtró y luego se secó al vacío durante 20 minutos.

Los datos fisicoquímicos de la Forma II se presentan en la Figura 4A, Figura 4B, Figura 4C, Figura 4D y Figura 4E. La forma II es cristalina por PLM (Figura 4D) y PXRD (Figura 4C) y contiene un 2,7% de agua unida (~0,9eq) que se libera con una amplia endoterminia en el DSC de 40-125°C (Figura 4B). Se observa una endoterminia de fusión final a 155,3°C. Calentar la Forma II más allá del endotermo de deshidratación y volver a la temperatura ambiente no cambia la forma cristalina por PXRD o el contenido de agua por TGA, lo que indica que es un hidrato reversible. Además, el análisis DVS realizado en el material (Figura 4E) indica que el hidrato existe con ~ 2,7-4,0% de agua y muestra un paso de HR crítico al 30% de HR que respalda los datos que indican que la Forma II se hidrata reversiblemente.

Forma III del Compuesto 1

La Forma III es una forma cristalina observada a partir de los sólidos residuales de una muestra de la Forma II agitada en agua durante 4 días. La Forma III también se observó durante los experimentos de estabilidad relativa (Ejemplo 5) con mayor cristalinidad que el lote observado de los sólidos residuales de una muestra de la Forma II (Figura 5).

Los datos fisicoquímicos de la Forma III se presentan en la Figura 6A y la Figura 6B. La Forma III es cristalina por PXRD (Figura 6A) y contiene 4,0% de agua unida (~1,3eq) que se libera con una amplia endoterminia en el DSC de 40-125 °C (Figura 6B). Se observa una endoterminia final a 141,0°C. El secado de la Forma III a 70°C al vacío durante 1 hora no cambió la forma cristalina

Forma IV del Compuesto 1

La Forma IV es una forma hidratada observada en una muestra que se filtró de PEG400.

Los datos fisicoquímicos de la Forma IV se presentan en la Figura 7A y la Figura 7B. La Forma IV es cristalina por PXRD (Figura 7A) y contiene 7,2% de agua unida (~2,5eq) que se libera con un endotermo en el DSC a 76,8°C (Figura 7B). La Forma IV es físicamente estable en viales sellados durante al menos 10 días por PXRD.

Forma V del Compuesto 1

La Forma V es una forma hidratada observada durante un intento de ampliación de la Forma IV.

5 La Forma V se preparó añadiendo Compuesto **1** amorfo (30 mg) a metanol/10% en volumen de agua (500uL) a 25°C y agitando durante 10 minutos. Se realizó una filtración clarificadora en un vial de HPLC limpio. Se añadieron semillas de la Forma IV (1mg) y se agitaron a 25°C. El enturbiamiento se produjo después de unos minutos. Los sólidos se aislaron después de 30 minutos de agitación a 25°C (suspensión espesa).

10 Los datos fisicoquímicos de la Forma V se presentan en la Figura 8A y la Figura 8B. La Forma V es cristalina por PXRD (Figura 8A) y contiene 11,1% de agua (~4,0eq) y una pequeña cantidad de metanol. DSC muestra una amplia endotermia a 62,3°C (Figura 8B). Los datos del análisis térmico no indican definitivamente si el agua y el metanol están ligados o son residuales. Se requieren más estudios sobre la Forma V (p. ej., secado).

15

Forma VI del Compuesto 1

La Forma VI es una forma mixta de agua/solvato de acetona observada durante un intento de ampliación de la Forma IV.

20 La Forma VI se preparó añadiendo Compuesto **1** amorfo (30mg) a acetona:agua (3:2, 500uL) a 25°C y agitando durante 10 minutos. Se realizó una filtración clarificadora en un vial de HPLC limpio. Se añadieron semillas de la Forma IV (1mg) y se agitaron a 25°C. El enturbiamiento se produjo después de unos minutos.

25 Los datos fisicoquímicos de la Forma VI se presentan en la Figura 9A y la Figura 9B. La Forma VI es cristalina por PXRD (Figura 9A) y contiene 13,8% de agua unida y acetona que se libera con una amplia endotermia en la DSC a 44,1°C (Figura 9B). El patrón PXRD de la Forma VI es similar a la Forma V, como se muestra en la Figura 10A. Después de sentarse durante la noche en un soporte PXRD, la Forma VI se parece mucho a la Forma V, como se muestra en la Figura 10B.

30 **Forma VII del Compuesto 1**

La Forma VII es una forma mixta de agua/solvato de IPA observada en una muestra enviada para análisis de monocristales.

Los datos fisicoquímicos de la Forma VII se presentan en la Figura 11A y la Figura 11B. La Forma VII es cristalina por PXRD (Figura 11A) y contiene 14,0% de agua e IPA por TGA-IR (Figura 11B). El patrón PXRD de la Forma VII es similar a la Forma VI, como se muestra en la Figura 12, lo que indica que el material es probablemente un solvato mixto que contiene agua e IPA.

5

Ejemplo 5. Estabilidad relativa de la Forma II, Forma IV y Forma V del Compuesto 1

La estabilidad relativa del Compuesto 1 hidratado Forma II, Forma IV y Forma V se estudió a 25°C y los resultados se muestran en la Tabla 6. Se demostró que la Forma II es el hidrato estable en o por debajo de un valor de actividad del agua (aa) de 0,55 (a 25°C). Se determinó que la Forma V era el hidrato estable a aa=0,75, y la Forma III el hidrato estable a aa=0,90. La actividad del agua de la mezcla de solventes utilizada para el proceso de cristalización debe ser inferior a 0,55 para obtener la Forma II de forma coherente.

10

Tabla 6. Resultados de los experimentos de estabilidad relativa

15

ID de muestra	Sistema de solventes	Actividad del agua	Resultados de PXRD 4 días/RT	Resultados de PXRD 8 días/RT
CR1	2-propanol	0	Forma II	N/A
CR2	EtOAc	0	Forma II	N/A
CR3	Metanol: 10 %vol agua	0,33	Forma II	N/A
CR4	2-propanol: 5 %vol agua	0,55	Forma II	N/A
CR5	Acetonitrilo: 10 %vol agua	0,75	Forma V	Forma V
102097-CR6	2-propanol: 20 %vol agua	0,9	Forma III	Forma III

20

25

Ejemplo 6. Síntesis de la Forma I del Compuesto 2

Esquema 2. Síntesis del Intermedio 16

30



25

30

más antes de filtrarse. El lecho se lavó con una mezcla de *n*-heptano (0,74 p/p) y *n*-heptano (1,92 p/p) para producir el intermedio **12** (rendimiento: 7,31 kg).

Paso 2A: Yodación: Intermedio **12** (11,5 kg, 1 eq) se disolvió en THF (95,7 kg, 10 vol) y se calentó a 60±5°C para obtener una solución transparente. La masa se enfrió a 0-5°C y se añadió yodo (19,55 kg, 1,5) seguido de terc-butóxido de potasio (14,35 kg, 2,5 eq) por lotes y la masa de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La masa de reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio al 10% (15 vol) y se añadió 10 vol de agua a la masa de reacción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 8 horas y el sólido resultante se filtró para producir el intermedio **13** (rendimiento: 13,41 kg, rendimiento 74,7%).

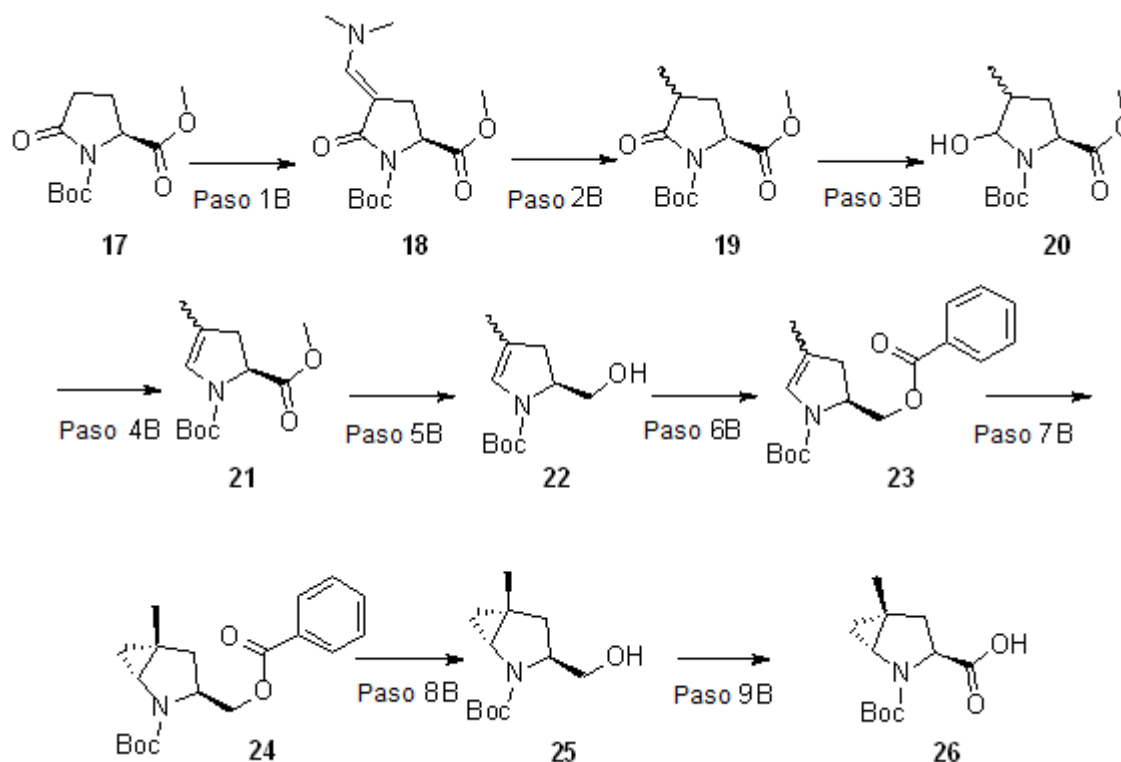
Paso 3A: N-acetilación: se cargó un matraz de reacción con DMF (174,3 kg, 14 vol) e intermedio **13** (13,2 kg, 1 eq) y la reacción se calentó de 55°C a 60°C para obtener una solución transparente. La reacción se enfrió a 25°C y se añadió estannato de etoxivinilo (61,25 kg, 4,5 eq) bajo nitrógeno. Después, la reacción se desgasificó durante 10-15 minutos bajo una atmósfera de N₂ antes de Pd(dppf)Cl₂. Se añadió DCM (3,07 kg, 0,02 eq) y la reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. La masa de reacción se inactivó con HCl 3M (50 p/p) y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (10 vol) y la masa se agitó durante 30-35 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. Las capas se separaron y la capa acuosa resultante se lavó con acetato de etilo (5 vol) y se basificó con NaHCO₃ sólido. La capa acuosa se lavó adicionalmente con acetato de etilo (10 vol) dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 vol) dos veces y se concentraron. Se añadió *n*-heptano (5 vol) y el residuo se agitó durante 1 hora antes de filtrarse para producir el intermedio **14** (Rendimiento: 6,21 kg, rendimiento 61,85%).

Paso 4A: N-alquilación: Se recogió el intermedio **14** (6,25 kg, 1 eq) en DMF (58,3 kg, 7 vol) y se añadió K₂CO₃ (9,61 kg, 3 eq) a 25±5°C. Se añadió lentamente bromoacetato de terc-butilo (5,0 kg, 1,2 eq) y la masa de reacción se agitó durante 2 horas a 50±5°C. La masa de reacción se enfrió a 15±5°C, se inactivó con agua (22 vol.) y se agitó durante 3 horas a 25±5°C. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (5 vol.). El material bruto se purificó con acetato de etilo al 10% en *n*-heptano para proporcionar el intermedio **15** (Rendimiento: 7,11 kg, rendimiento del 80%).

Paso 5A (Hidrólisis de éster): Se cargó un matraz de reacción con DCM (93,1 kg, 10 vol) e intermedio **15** (7 kg, 1 eq). La reacción se enfrió a 15±5°C y se añadió lentamente TFA (52,1 kg, 5 vol) a 15±5°C. La temperatura se elevó a 35±5°C y la reacción se agitó durante 2 horas a 35±5°C. Se eliminaron DCM y TFA a presión reducida y el material bruto resultante se disolvió en DCM (10 vol.). Se añadió 10% solución de NaHCO₃ (20 vol.) Lentamente para ajustar el pH a 7,5 - 8. La capa acuosa se agitó durante 1 hora y se ajustó el pH a 2 - 3 usando HCl concentrado. El sólido resultante

se filtró, se lavó con agua (2 vol.) y se secó al vacío a $55\pm 5^\circ\text{C}$ durante 12 horas para producir el intermedio **16** (Rendimiento: 5,11 kg, rendimiento 85,59%).

Esquema 3. Síntesis del Intermedio 26



Paso 1B: A una solución de éster metílico de BOC-ácido piroglutámico (**17**, 95 kg, 1 eq.) en 2-dimetoxietano (1 vol), se añadió reactivo de Bredereck (95 kg, 1,05 eq.). La masa se agitó durante 4 horas a $75\pm 5^\circ\text{C}$. Una vez completada, la masa se enfrió a $25\pm 5^\circ\text{C}$ y se añadió n-heptano (5 vol). La masa se enfrió más a $0\pm 5^\circ\text{C}$ y se agitó durante 2-3 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con n-heptano. El material crudo (**18**) se utilizó en el siguiente paso.

Paso 2B: Se disolvió material bruto (**18**) en IPA (5 vol) y se añadió Pd/C (0,1 p/p, 9,5 Kg) por lotes. La reacción se agitó durante 14 horas a $55\pm 5^\circ\text{C}$. Una vez completada, la reacción se enfrió a $25\pm 5^\circ\text{C}$, se filtró y se lavó con IPA. La capa filtrada se concentró, se añadió n-heptano (3 vol) y la solución se enfrió a $0\pm 5^\circ\text{C}$ y se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el intermedio **19** (Rendimiento: 87,2 kg; 86,8%).

Paso 3B: A una solución del intermedio **19** (1 eq, 75 kg) en tolueno (10 vol), se añadió trietilborohidruro de litio (aproximadamente 20% en THF) (123 kg) a $-60\pm 5^\circ\text{C}$ y la reacción se agitó durante 1 hora. Una vez completada, se añadió metanol (2,5 vol) seguido de agua (10 vol). La capa

acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 vol) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera y se concentraron para producir 80 kg de **20** en bruto.

Paso 4B: El intermedio **20** se disolvió en tolueno (10 vol) y se añadió 2,6-lutidina (1,5 eq, 46,6 kg) a 0±5°C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (1 eq, 61,5 kg) a 0±5°C y la mezcla de reacción se calentó a 50±5°C y se agitó antes de que la temperatura se elevara a 25 ±5°C y se apagara con agua (10 vol). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 vol) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/n-heptano para proporcionar 53,8 kg de bruto **21**.

Paso 5B: El Intermedio **21** se disolvió en THF:etanol (1:1,5, 25 vol) y se añadió borohidruro de sodio (5 eq, 23,5 kg + 0,314 kg) seguido de cloruro de litio (3 eq, 26,5 kg + 0,314 kg) por lotes a 25±5°C. La reacción se agitó durante 2 horas a 25±5°C. Una vez completada, la masa se enfrió a 0±5°C, se inactivó con agua (10 vol) y concentró. La masa se diluyó adicionalmente con agua (5 vol) y se añadió acetato de etilo. La masa se filtró a través de un lecho de celite y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (10 vol x 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 vol) y solución de salmuera (5 vol), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir el intermedio **22**.

Paso 6B: El intermedio **22** se disolvió en DCM (10 vol) y la reacción se enfrió a 0±5°C. Se añadieron DMAP (0,1 eq, 2,24 kg), TEA (2,5 eq, 65 kg) y cloruro de benzoílo (1,05 eq, 37,4 kg) y se elevó la temperatura a 25±5°C y se agitó durante 2 horas. Una vez completada, se añadieron DCM (10 vol) y agua (10 vol). El material orgánico se lavó con agua y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y n-heptano para producir el intermedio **23** (**Rendimiento:** 63,2 kg; rendimiento global 51%).

Paso 7B: Intermedio **23** (1 eq, 62 kg) se disolvió en tolueno (20 vol) y la masa se enfrió de -25 a -30°C. Se añadió dietil zinc 1,5 M en tolueno (2,5 eq, 262 kg) y la reacción se agitó durante 30 minutos de 25 a -30°C. Se añadió cloroyodometano (6 eq, 180 kg) y la reacción se agitó durante 30 minutos más a 25 a -30°C. La temperatura de la masa de reacción se elevó a -2±5°C y se agitó durante 4 horas. Una vez completada, la masa de reacción se enfrió a -10±5°C, se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio al 10% (10 vol), se agitó durante 10-15 minutos a 25±5°C, se filtró y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para producir el intermedio **24**.

Paso 8B: El intermedio **24** se disolvió en metanol y la reacción se enfrió a 0 ± 5°C. Se añadió una solución de metóxido de sodio (1,1 eq, 38,5 kg) y la reacción se agitó a 25±5°C durante 2 horas.

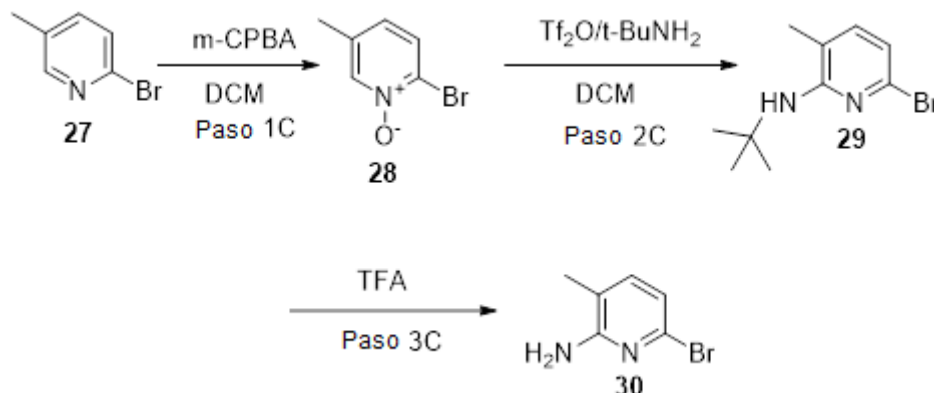
Una vez completada, la reacción se enfrió a $5\pm 5^{\circ}\text{C}$, se inactivó con agua (10 vol) y se agitó durante 8 horas. El metanol se concentró y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera y se concentraron para proporcionar el intermedio **25** (Rendimiento: 34,9 kg; rendimiento total 81%).

5 **Paso 9B:** Se disolvió el intermedio **25** (1 eq, 34,9 kg) en acetonitrilo (154 kg, 5 vol) y una solución de fosfato monosódico en agua (2,5 p/p en agua, 87,25 kg) y TEMPO (0,12 eq, 2,44 kg) se añadieron a $25\pm 5^{\circ}\text{C}$. Se añadieron simultáneamente clorito de sodio (2,9 eq, 36,65 kg) en agua y una solución de hipocloruro de sodio (0,36 vol, 10,5 kg) a 35°C o menos y la reacción se agitó durante 8 horas por debajo de 35°C . Una vez completada, la reacción se enfrió a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se añadió
10 una solución de sulfito de sodio al 20% (4 p/p 69,8 kg). El pH se ajustó a 9 usando una solución de NaOH 2M y la masa se lavó con MTBE (5 vol x2). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2-3 usando una solución de HCl 2 M y se extrajo con DCM (10x3). Las capas orgánicas se lavaron con agua, se concentraron y se destilaron conjuntamente con THF. El material crudo se disolvió en THF (5 vol) y se añadió bencil amina (0,5 p/p) en THF a $10\pm 15^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 12 horas y luego
15 se enfrió a $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con THF (5 vol). El sólido se disolvió en DCM (15 vol) y se lavó con una solución de HCl 1,5M (10 vol x2). La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio al 5% y se concentró para producir el intermedio **26** (Rendimiento: 21,32 kg; 57,56%).

20

25

30

Esquema 4. Síntesis del intermedio 30

Se añadió 2-bromo-5-metilpiridina (**27**, 1 p/p, 14,0 kg) a DCM (10 vol.) y la reacción se agitó durante 10 minutos antes de que el ácido 3-cloroperbenzoico (1,8 p/p, 25,2 kg) y la reacción se agitó durante 2 horas a 25 ± 5 °C. Se añadió agua purificada (20 p/p) y se concentró la masa de reacción. Se añadieron THF (5 vol.), acetato de etilo (5 vol.) y n-heptano (10 vol.) a la capa de agua y la capa de agua se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de THF (5 vol.)/n-heptano (5 vol.).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua purificada (20 p/p y con 10 p/p). Se añadió tiosulfato de sodio (10 p/p, 140,0 kg) a la capa acuosa y se agitó durante 10 minutos antes de añadir cloruro de sodio (15 p/p, 150,0 kg) y la solución se agitó durante 10 minutos más. Luego se añadió DCM (20 vol.) y la solución resultante se agitó durante 15 minutos. Tras la separación de las dos fases, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 vol.). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se lavaron con DCM (3 vol.).

El filtrado se concentró y la masa resultante se disolvió en DCM (10 vol.) A 25 ± 5 °C. Después, la solución se enfrió a -25 ± 5 °C y se añadió lentamente terc-butilamina (2,97 p/p, 41,58 kg). La reacción se agitó durante 10 minutos antes de añadir anhídrido trifluorometanosulfónico (9,84 p/p, 137,76 kg) y la reacción se agitó durante 2 horas más a -25 ± 5 °C. Una vez completada, se añadió lentamente agua purificada (20 p/p) a -20 ± 5 °C y la solución se agitó a 25 ± 5 °C durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con DCM (15 vol.) y la capa orgánica se lavó con la solución de K_2CO_3 al 30% (agua purificada 14 p/p, K_2CO_3 6,0 p/p, 84,0 kg) y una solución de NaCl (agua purificada 9 p/p, NaCl 1,0 p/p, 14,0 kg) a 25 ± 5 °C.

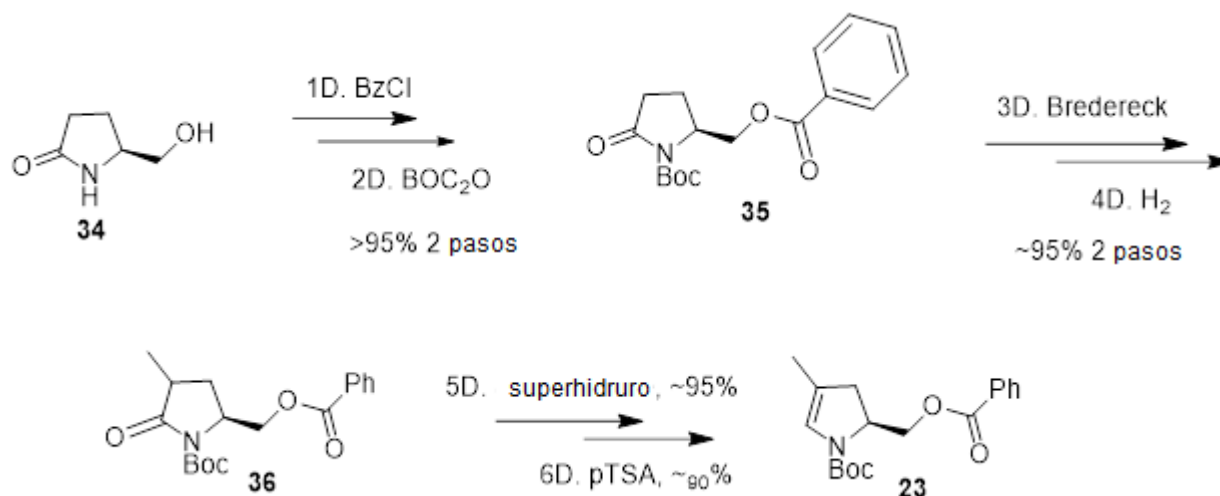
La capa orgánica se concentró y el sólido resultante se enfrió a 25 ± 5 °C antes de agregar TFA (7,45 p/p, 104,3 kg). La reacción se agitó durante 6 horas a 65 ± 5 °C. Después, la reacción se concentró y se coevaporó con DCM (5 vol.). La masa resultante se enfrió a 25 ± 5 °C y se añadieron DCM (10 vol.) y solución de K_2CO_3 al 20% (agua purificada 9,6 p/p, K_2CO_3 6,0 p/p, 2,4 kg) a 25 ± 5 °C.

°C. La solución resultante se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 vol.) y la masa resultante se concentró y purificó mediante cromatografía en columna usando n-heptano y acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones de producto filtradas con cartucho se concentraron y se coevaporaron con n-heptano filtrado con cartucho (0,7 vol.). El sólido resultante se enfrió a 25 ± 5 °C y se añadió n-heptano (0,73 vol.) filtrado en cartucho. La solución se enfrió de nuevo a 7 ± 3 °C, se agitó durante 40 minutos, se filtró y se lavó con n-heptano (0,29 vol.).

Procedimiento adicional de purificación de base ácida:

Se añadió material bruto a una solución de HCl (4,07 p/p de agua purificada, 4,72 p/p de HCl) y la solución se agitó durante 10 minutos antes de añadir DCM (10 vol.). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 vol.) y la capa orgánica se lavó con 2,69 p/p de solución de HCl. La capa acuosa se extrajo con DCM y NaHCO_3 (6,1 p/p) se añadió para ajustar el pH a 7-8 antes de añadir DCM. La capa acuosa resultante se extrajo con DCM (10 vol. X 3 veces) y las capas orgánicas combinadas se concentraron.

Esquema 5. Síntesis modificada del intermedio 23



Paso 1D: (5S)-5-(Hidroximetil)pirrolidin-2-ona (**34**, 15 g, 130,285 mmol, 1 equiv.), trietilamina (65,918 g, 90,796 mL, 651,426 mmol, 5 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (0,796 g, 6,514 mmol, 0,05 equiv.) en diclorometano (200 mL, 0,434 M, 20 Vols) se enfrió hasta 5 °C y se añadió lentamente cloruro de benzoilo (21,977 g, 18,147 mL, 156,342 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se agitó durante otros 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (x1), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en AcOEt caliente (100 mL) y se añadió lentamente heptano (100 mL). La solución se enfrió lentamente a

temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora a 5 °C y se filtró para producir [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil benzoato (28 g, 127,714 mmol, Rendimiento 98,026%).

Paso 2D: [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil benzoato (23 g, 104,908 mmol, 1 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (6,408 g, 52,454 mmol, 0,5 equiv.) en diclorometano (230 mL, 0,456 M, 10 Vols) se enfrió hasta 5 °C y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (34,344 g, 36,152 mL, 157,362 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente de la mezcla de reacción y se añadió heptano (100 mL). Se agitó la solución y se decantó el sobrenadante. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1N para eliminar DMAP. La solución de DCM se evaporó hasta sequedad, se tituló con heptano (70 mL) y el sólido se filtró para producir terc-butil (2S)-2-[(benzoiloxi)metil]-5-oxopirrolidina-1-carboxilato (**35**, 20,2 g, 63,252 mmol, Rendimiento 99,053%)

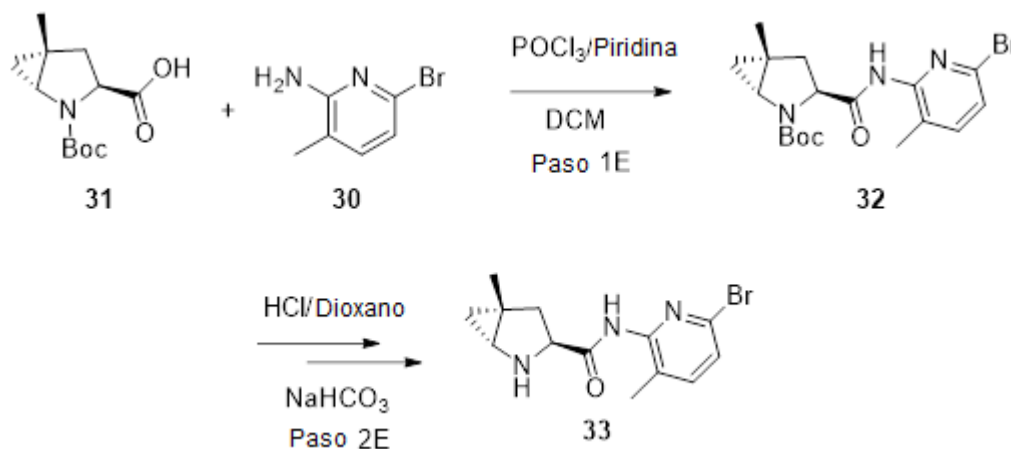
Paso 3D y 4D: Se añadió reactivo de Brederek dos veces al intermedio 35 (25 g) para producir 28,4 g (97%) de producto que se sometió a condiciones de hidrogenación (reacción durante la noche en IPA a 50°C). Esto dio como resultado 11,6 g (rendimiento del 87%) del intermedio **36** después de la purificación cromatográfica. El material era sólido y se puede cristalizar si es necesario.

Paso 5D: A una solución agitada de terc-butil (5S)-5-[(benzoiloxi)metil]-3-metil-2-oxopirrolidina-1-carboxilato (**36**, 5 g, 14,998 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (75 mL, 0,2 M, 15 Vols) se añadió litiotrietilborohidruro (1,748 g, 16,497 mL, 16,497 mmol, 1,1 equiv.) a -78 °C en argón. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20-30 minutos y después se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ de -78 a -70 °C. La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (5,612 g, 5,055 ml, 49,492 mmol, 3,3 equiv.) antes de calentar adicionalmente hasta 0°C durante 15-20 minutos. La fase acuosa se extrajo con AcOEt/NaCl acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ dos veces y todas las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y la capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto, terc-butil (5S)-5-[(benzoiloxi)metil]-2-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-carboxilato (5,2 g). Este material crudo se utilizó en el siguiente paso.

Paso 6D: terc-butil (5S)-5-[(benzoiloxi)metil]-2-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-carboxilato (5,03 g, 14,997 mmol, 1 equiv.) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,029 g, 0,15 mmol, 0,01 equiv.) se calentaron en tolueno (50,3 mL, 0,298 M, 10 Vols) durante 2 horas a 70°C. La reacción se enfrió, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y evaporó. El material bruto se

purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexano) para producir 3,5 g de olefina **23**.

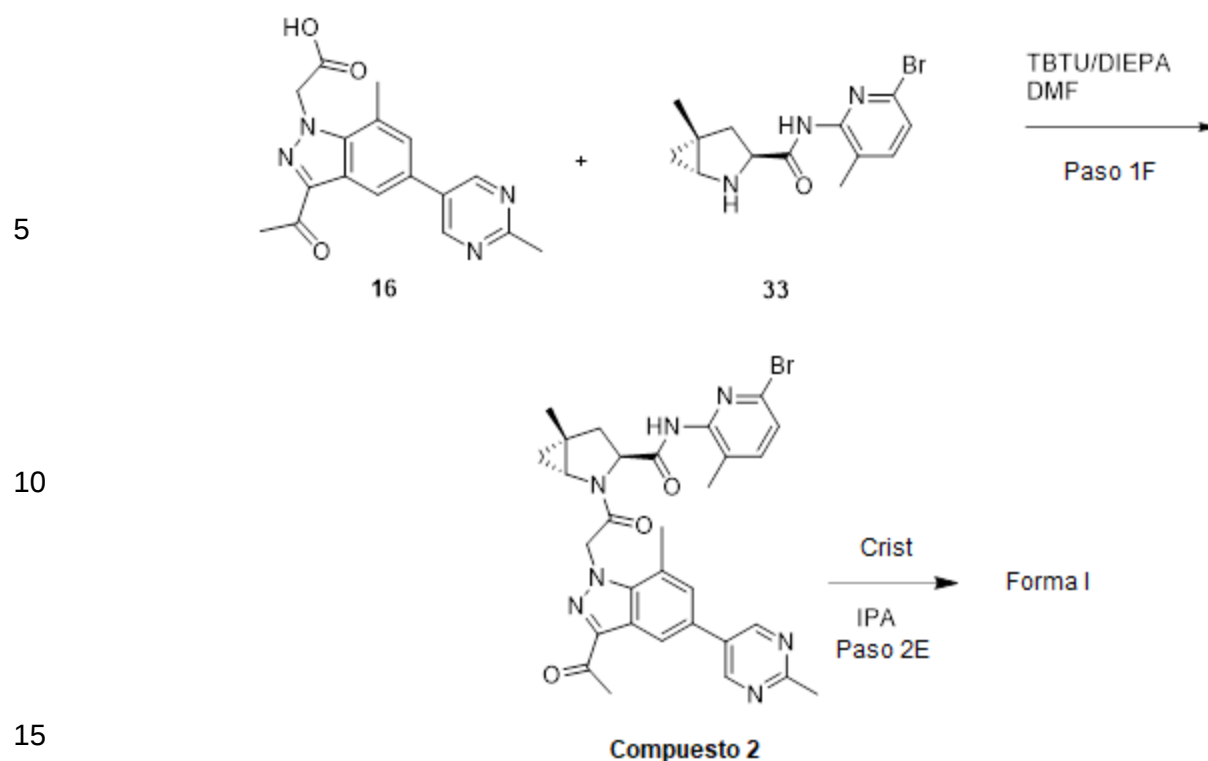
Esquema 6. Síntesis del intermedio **33**



Paso 1E: El intermedio **31** (10 kg) y el intermedio **30** (7,4 kg) se disolvieron en DCM/piridina y se enfriaron a $0\pm5^{\circ}\text{C}$. Se añadió cloruro de fósforo oxi (7 kg) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura de reacción. Una vez completada la reacción, se añadió agua con cuidado y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas de DCM combinadas se lavaron con HCl diluido y agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad. Se añadió heptano y se evaporó y el residuo se trituroó con acetato de etilo/heptano al 5%. El sólido se filtró y se secó para producir el intermedio **32** (Rendimiento 11,4 kg).

Paso 2E: Se añadió el intermedio **32** (5 kg) a HCl/dioxano 4M (21kg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de la terminación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó cuidadosamente con NaHCO_3 acuoso. La capa de DCM se lavó con agua y se evaporó hasta sequedad. El producto se cristalizó en DCM/heptano para proporcionar el intermedio **33** (Rendimiento 3,8 kg).

Esquema 7. Síntesis de la Forma I del Compuesto **2**



A una solución del intermedio **16** (2,2 kg) y del intermedio **33** (2,03 kg) en DMF a $5\pm 5^\circ\text{C}$ se le añadió N, N-diisopropilamina (6,6 kg). Se añadió TBTU (2,97 kg) mientras se mantenía la temperatura de reacción a $5\pm 5^\circ\text{C}$. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4-8 horas. La reacción se diluyó con agua y el sólido resultante formado se recogió por centrifugación. El sólido se lavó con agua dos veces y luego se disolvió en DCM y se trató con resina de siliabonodtiol y carbón activado para eliminar las impurezas basadas en Pd. La resina y el carbón vegetal se eliminaron por filtración y se lavaron con MeOH/DCM. Los filtrados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol/DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó en IPA/heptano para producir los compuestos 2 Forma I (Rendimiento, 1,84 kg).

Ejemplo 7. Experimentos polimórficos del Compuesto 2

Se realizó una serie de experimentos para investigar el paisaje polimórfico del Compuesto **2** (Tabla 7). Se utilizó una amplia variedad de solventes/sistemas de solventes.

Los intentos de fundir el material no tuvieron éxito. El compuesto **2** se decolora antes de convertirse en una fase líquida uniforme, lo que indica que puede haber ocurrido una descomposición.

Se llevaron a cabo varios experimentos de precipitación repentina (CP). Cuando se usaba agua o heptano como antisolventes, los sólidos tendían a generarse a partir de la solución. Varios de estos experimentos generaron cantidades extremadamente pequeñas de sólidos que no se caracterizaron. Solo la Forma 1 y los materiales desordenados se generaron a partir de los experimentos. Cuando se utilizó un solvente distinto del agua o el heptano como antisolventes, la gran mayoría de los experimentos no generaron sólidos. Algunos otros generaron material, pero la cantidad era demasiado pequeña para caracterizarla.

Los experimentos de precipitación con solvente/antisolvente a temperatura ambiente (TA) no fueron generalmente satisfactorios. Una serie de experimentos que utilizaron tetrahidrofurano como solvente y agua o heptano como antisolvente generó suficientes sólidos para la caracterización. Cuando se usó alcohol hexafluoroisopropílico (HFIPA) como solvente, la solución se decoloró (amarillo/ marrón/ rojo). A partir de estos experimentos se generó la Forma 1 o el Compuesto 2 desordenado. La gran mayoría de las otras combinaciones de solventes intentadas produjeron soluciones libres de sólidos. Sin embargo, la sonicación de estas soluciones generó una serie de materiales sólidos. Todos los sólidos recuperados de estos experimentos de sonicación fueron la Forma 1 del Compuesto 2.

Los experimentos de evaporación y enfriamiento lento que generaron materiales fueron casi siempre de la Forma 1 del Compuesto 2. La única excepción fueron dos experimentos de evaporación (de tetrahidrofurano y diclorometano) que generaron vidrios. Tras la caracterización, estos resultaron ser muy desordenados.

El Compuesto 2 desordenado se sometió a suspensiones de actividad acuosa en metanol a temperatura ambiente y resultó la Forma 1.

Tabla 7. Estudios de polimorfismo del Compuesto 2

	Solvente	Condiciones	Observación	Resultado de XRPD
5	-	Fundir	Los sólidos persistieron en la masa fundida, la muestra se volvió marrón antes de fundirse por completo.	-
	Acetona	FE	Rosetas de agujas finas	Forma 1
		SC	Agujas finas en solución	Forma 1
10	Acetona / ACN	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. Resultó una solución libre de sólidos.	-
		FE	Película fina de sólidos - sin B/E	-
15	Acetona/ EtOAc	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. Algunas partículas finas (B/E) en solución – s.s.	-
		FE	Rosetas de agujas – s.s.	-
20	Acetona/ Heptano	CP	Inicialmente, resultó una solución ligeramente turbia. Muestra tapada y dejada a TA. Agujas finas en solución – s.s.	-
		FE	Agujas – s.s.	-
25	Acetona/ H ₂ O	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. Agujas en solución.	Forma 1
		FE	Sólidos blancos opacos; sin B/E – s.s.	-
	ACN	FE	Rosetas de finas agujas + algunas hojas	Forma 1
			Rosetas de agujas finas – s.s.	-
30	ACN/ Tolueno	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. No se generan sólidos.	-
		VR	Película delgada y opaca que contiene algunas partículas finas (B/E) s.s.	-
	ACN/ H ₂ O	CP	Inicialmente, resultó una solución ligeramente turbia. Se generan agujas en una solución turbia – s.s.	-

5		VR	Agujas – s.s.	-
	CH ₂ Cl ₂	FE	Vidrio opaco de color amarillo claro	Desordenado
		ET FE	Sólidos de color marrón claro	Forma 1
		SE	Vidrio opaco de color amarillo claro	-
	CH ₂ Cl ₂ /ACN	RT ppt	Solución transparente de color amarillo claro inmediatamente presente. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
Sonicación		Agujas	Forma 1	
10	CH ₂ Cl ₂ / EtOAc	RT ppt	Solución transparente de color amarillo claro inmediatamente presente. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
		Sonicación	Agujas	Forma 1
15	CH ₂ Cl ₂ / Heptano	RT ppt	Ppt blanco inmediatamente formado – s.s.	-
		CP	La muestra se volvió turbia inmediatamente cuando entró en contacto con el antisolvente.	Desordenado
		CP / Roto-vap	La muestra se volvió turbia inmediatamente cuando entró en contacto con el antisolvente.	Desordenado
20	CH ₂ Cl ₂ / IPA	RT ppt	Solución transparente de color amarillo claro inmediatamente presente. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
		Sonicación	Agujas finas en solución	Forma 1
25	EtOAc	FE	Agujas + masas naranjas (morfología desconocida, sin B/E)	Forma 1
	HFIPA	FE		
	HFIPA/ ACN	Ppt	Sin sólidos en una solución dorada clara	-
		VR	Vidrio amarillo / marrón	-
	HFIPA/ CH ₂ Cl ₂	Ppt	Agujas en solución – s.s.	-
VR		Vidrio rojo claro	Desordenado	
30	HFIPA/ EtOAc	Ppt	Sin sólidos en una solución dorada clara	-
		VR	Vidrio amarillo / marrón	Forma 1
	HFIPA/ H ₂ O	Ppt	Solución turbia que contiene aceite	-
	IPA	FE	Agujas	Forma 1

5			Película delgada que contiene algunas agujas finas – s.s.	-
		SC	Sólidos opacos, sin B/E en solución	-
		SVD	-	Forma 1
	IPA/ Heptano	CP	Inicialmente, resultó una solución libre de sólidos. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
		VR	Película fina y opaca – s.s.	-
10	IPA/ Tolueno	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. No se generan sólidos.	-
		VR	Película fina y opaca.	-
15	IPA/ H ₂ O	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Solución turbia que contiene partículas finas suspendidas (sin B/E) generadas – s.s.	-
		VR	Partículas finas (algo de B/E); morfología desconocida – s.s.	-
		CP	Inicialmente, resultó una solución libre de sólidos. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
		VR	Agujas – s.s.	-
20	MeOH	FE	Pequeñas agujas	Forma 1
		SC	Agujas finas en solución	-
25	MeOH/ ACN	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. No se generan sólidos con el tiempo.	-
		FE	Agujas – s.s.	-
30	MeOH/ EtOAc	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. No se generan sólidos con el tiempo.	-
		FE	Película delgada, amarilla, sin B/E – s.s.	-
	MeOH/ Tolueno	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. No se generan sólidos con el tiempo.	-

		FE	Película blanca; sin B/E – s.s.	-
5	MeOH/ H ₂ O	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Muestra tapada y dejada a TA. Agujas generadas – s.s.	-
		FE	Sólidos blancos opacos; sin B/E – s.s.	-
		CP	Inicialmente, resultó una solución turbia. Muestra sellada y dejada a TA. Agujas desarrolladas en solución – s.s.	-
		VR	Agujas	Forma 1
10		MeOH/ H ₂ O [45/55]	Lechada RT	-
	MeOH/ H ₂ O [60/40]	Lechada RT	-	-
15	MeOH/ H ₂ O [80/20]	Lechada RT	-	-
	MeOH/ H ₂ O [90/10]	Lechada RT	-	-
20	MEK	FE	Agujas	Forma 1
		SC	Algunas agujas en solución – s.s.	-
		FE	Agujas	Forma 1 - se detectó algún cambio de pico
25	MEK/ Heptano	CP	Inicialmente, resultó una solución transparente. Agujas –s.s, resultó.	-
VR		Agujas pequeñas y finas – s.s.	-	
30	THF	FE	Vidrio opaco de color amarillo claro	Desordenado
		SE	Vidrio opaco de color amarillo claro	-
		SVD	-	Forma 1
	THF / EtOAc	RT ppt	Solución transparente de color amarillo claro inmediatamente presente. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
Sonicación		Agujas	Forma 1	

5	THF / Heptano	RT ppt	Se formó inmediatamente ppt blanco en solución.	Desordenado
	THF/ IPA	RT ppt	Solución transparente de color amarillo claro inmediatamente presente. Muestra sellada y dejada a TA. No se generan sólidos.	-
		Sonicación	Agujas finas + sólidos opacos (sin B/E) en solución	Forma 1
10	THF/ H ₂ O	RT ppt	Inmediatamente se formó una solución blanca - aceite en solución. Muestra tapada y dejada a TA. Algunos sólidos finos generados en solución (sin B/E). Aguja desarrollada con el tiempo.	Forma 1
15	Tolueno	FE	Pequeños sólidos finos, morfología desconocida; sin B/E	Forma 1
		SVD	-	Forma 1
	H ₂ O	SC	Sin sólidos en solución	-
		FE	Película, s.s.	-

FE: Evaporación rápida

ET: evaporación rápida a temperatura elevada

SE: Evaporación lenta

VR: Reducción de volumen

SC: enfriamiento lento

RT ppt: Precipitación a temperatura ambiente

CP: precipitación de choque

SVD: difusión de vapor sólido

Roto-vap: evaporación rotatoria

Los procedimientos para las condiciones en la Tabla 7 se analizan a continuación.

Evaporación rápida (FE): Se prepararon y filtraron soluciones del Compuesto **2** y el sistema solvente/solvente de interés. Las soluciones libres de sólidos se dejaron abiertas a condiciones ambientales hasta que todo el solvente se hubo evaporado y se pudieron recoger los sólidos generados.

Evaporación rápida a temperatura elevada (ET): Se prepararon soluciones del Compuesto **2** y el sistema solvente/solvente de interés y se filtraron a temperatura elevada. Las soluciones libres de

sólidos se dejaron abiertas a condiciones ambientales a temperatura hasta que todo el solvente se hubo evaporado y se pudieron recoger los sólidos generados.

Evaporación lenta (SE): Se prepararon y filtraron soluciones del Compuesto **2** y el sistema solvente/solvente de interés. Las muestras se cubrieron con papel de aluminio perforado. Las soluciones libres de sólidos se dejaron abiertas a condiciones ambientales hasta que todo el solvente se había evaporado y se pudieron recoger los sólidos generados.

Reducción de volumen (VR): Se prepararon soluciones saturadas del Compuesto **2** y un solvente/sistema de solventes de interés. Las soluciones se filtraron y se dejaron abiertas a condiciones ambientales. La reducción de volumen se detuvo antes de que la muestra se secase completamente, las muestras se taparon y se dejaron a temperatura ambiente.

Enfriamiento lento (SC): Se prepararon soluciones saturadas del Compuesto **2** y el solvente/sistema de solventes de interés a temperatura elevada. Después de un período de tiempo a temperatura para asegurar que las soluciones estuvieran saturadas, las muestras se filtraron en viales de recepción calientes. La fuente de calentamiento se apagó y las muestras se dejaron enfriar lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Si no se generaron sólidos, las muestras se colocaron a temperaturas subambientales.

Precipitación (Ppt) a temperatura ambiente (TA): Se preparó una solución saturada del Compuesto **2** y un solvente de interés a temperatura ambiente. Esta solución se filtró directamente en un recipiente que contenía un antisolvente a temperatura ambiente. Las muestras se controlaron para detectar la generación inmediata de sólidos.

Precipitación brusca (CP): Se preparó una solución saturada del Compuesto **2** y un solvente de interés a temperatura elevada. Esta solución se filtró directamente en un recipiente que contenía un antisolvente a temperatura ambiente. Las muestras se controlaron para detectar la generación inmediata de sólidos.

Difusión de vapor sólido (SVD): Se expusieron muestras sólidas del Compuesto **2** a vapores orgánicos en una cámara sellada. Después de un período de tiempo, se eliminaron y caracterizaron los sólidos del Compuesto **2**.

Evaporación rotatoria (Roto-vap): Las soluciones filtradas que contienen el Compuesto **2** se colocaron en un Büchi Rotavapor R-114. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente mientras los volúmenes se reducían al vacío. Los sólidos se recogieron después de eliminar todo el solvente de las muestras.

Se llevó a cabo un estudio de forma habilitante a temperatura ambiente, elevada (aproximadamente 60 °C) y subambiental (2-8 °C) (Tabla 8). Todos los materiales generados fueron la Forma 1 del Compuesto 2.

Tabla 8. Estudio de formas habilitadoras para formas mórficas del Compuesto 2

Solvente	Condiciones	Observación	Resultado de XRPD
CH ₂ Cl ₂	Lechada RT	-	Forma 1
	~ 2-8 °C Lechada	-	Forma 1
EtOH	Lechada RT	-	Forma 1
HFIPA	Lechada RT	Solución libre de sólidos generada	-
IPA	~ 2-8 °C Lechada	-	Forma 1
	Lechada RT	-	Forma 1
	~ 60 °C de lechada	-	Forma 1
MTBE	Lechada RT	-	Forma 1
THF	~ 2-8 °C Lechada	-	Forma 1
	~ 60 °C de lechada	-	Forma 1
Tolueno	~ 2-8 °C Lechada	-	Forma 1
	Lechada RT	-	Forma 1

Ejemplo 8. Caracterización del polimorfo de la Forma I del Compuesto 2

Las características del Polimorfo de la Forma I del Compuesto 2 se muestran en la Tabla 9. El patrón XRPD indicó que el material era cristalino. El patrón se indexó con éxito (Figura 13), lo que

indica que el material era de una sola fase sólida. El análisis térmico del material (Figura 14) indicó una característica exotérmica amplia y débil a aproximadamente 118 °C que precede a una endotermia aguda (con un inicio a aproximadamente 242 °C). Si bien se detectó una pérdida de peso muy pequeña hasta 150 °C, la transición endotérmica coincidió con una pérdida de peso más sustancial. La descomposición del material fue evidente poco después del evento endotérmico. Se

recopilaron datos de microscopía de etapa caliente (Figura 15A-Figura 15N). Se detectó un ligero cambio en el carácter birrefringente de la muestra a aproximadamente 116 °C, mientras que se detectó empañamiento del cubreobjetos a aproximadamente 190 °C. La muestra se fundió entre 251 y 263 °C. Se observó una decoloración de la muestra cuando la muestra se enfrió a temperatura ambiente, lo que indica que el material puede haber sufrido una etapa de descomposición durante la fusión.

Tabla 9. Resumen de las características de la Forma I del Compuesto 2

Material	Técnica analítica	Resultados
Forma I del Compuesto 2	XRPD	Forma cristalina 1
	DSC	Wd, wk exo centrado en ~ 118 °C Endo agudo, inicio ~ 242 °C
	TG	Pérdida del 0,2% en peso a 150 °C
	HS	Derretimiento: 251-263 °C, se observó decoloración de la muestra cuando se completó el derretimiento

La Figura 13 es el patrón XRPD indexado. La Tabla 10 proporciona la medición de datos de la Forma I del Compuesto 2. La Tabla 11 proporciona los picos observados del XRPD y los picos prominentes están marcados con un asterisco.

Tabla 10. Medición de datos del patrón XRPD de la Forma I Compuesto 2

Tipo Bravais	Monoclínico primitivo
a [Å]	10,739
b [Å]	6,600
c [Å]	19,551
α [grados]	90
β [grados]	92,91

5

γ [grados]	90
Volumen [$\text{\AA}^3/\text{celda}$]	1,384,0
¿Contenido quiral?	Quiral
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ 1
Grupo(s) espacial(es)	P2 ₁ (4)

Tabla 11. Picos del patrón XRPD para la Forma I del Compuesto 2

10

15

20

25

30

2θ	espacio d ($\text{\AA}$)	Intensidad (%)
$4,51 \pm 0,20^*$	$19,578 \pm 0,868$	58
$8,23 \pm 0,20^*$	$10,734 \pm 0,260$	39
$9,19 \pm 0,20^*$	$9,619 \pm 0,209$	26
$9,59 \pm 0,20^*$	$9,211 \pm 0,192$	47
$11,93 \pm 0,20^*$	$7,413 \pm 0,124$	25
$12,55 \pm 0,20$	$7,048 \pm 0,112$	9
$13,59 \pm 0,20$	$6,511 \pm 0,095$	10
$14,15 \pm 0,20$	$6,254 \pm 0,088$	9
$15,75 \pm 0,20^*$	$5,623 \pm 0,071$	68
$16,22 \pm 0,20^*$	$5,460 \pm 0,067$	88
$16,51 \pm 0,20$	$5,366 \pm 0,065$	19
$16,91 \pm 0,20$	$5,240 \pm 0,062$	14
$17,35 \pm 0,20^*$	$5,106 \pm 0,058$	66
$17,98 \pm 0,20^*$	$4,928 \pm 0,054$	29
$18,43 \pm 0,20^*$	$4,811 \pm 0,052$	61
$19,14 \pm 0,20$	$4,634 \pm 0,048$	26
$19,58 \pm 0,20$	$4,530 \pm 0,046$	7
$20,59 \pm 0,20$	$4,311 \pm 0,041$	10
$20,91 \pm 0,20$	$4,244 \pm 0,040$	21
$21,14 \pm 0,20^*$	$4,199 \pm 0,039$	54
$21,64 \pm 0,20$	$4,103 \pm 0,037$	19
$21,99 \pm 0,20^*$	$4,038 \pm 0,036$	50
$22,64 \pm 0,20^*$	$3,925 \pm 0,034$	100
$22,88 \pm 0,20$	$3,884 \pm 0,033$	30

5

10

15

23,55 ± 0,20	3,775 ± 0,032	32
23,81 ± 0,20*	3,734 ± 0,031	40
24,01 ± 0,20	3,703 ± 0,030	20
24,45 ± 0,20	3,637 ± 0,029	27
24,92 ± 0,20	3,570 ± 0,028	13
25,27 ± 0,20	3,522 ± 0,027	8
25,54 ± 0,20	3,485 ± 0,027	10
25,84 ± 0,20	3,445 ± 0,026	23
26,09 ± 0,20	3,413 ± 0,026	16
26,50 ± 0,20	3,360 ± 0,025	27
26,99 ± 0,20	3,301 ± 0,024	8
27,43 ± 0,20*	3,249 ± 0,023	44
27,84 ± 0,20	3,202 ± 0,023	18
28,27 ± 0,20	3,154 ± 0,022	25
28,55 ± 0,20	3,124 ± 0,021	21
28,71 ± 0,20	3,107 ± 0,021	25
29,08 ± 0,20	3,069 ± 0,021	23

* Picos prominentes

20

25

30

Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación de Cu producido usando una fuente Optix de enfoque fino y largo. Se utilizó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos X de Cu K α a través de la muestra y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para verificar que la posición observada del pico de Si 111 es consistente con la posición certificada por NIST. Se colocó una muestra de la muestra entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó en geometría de transmisión. Para minimizar el fondo generado por el aire, se utilizaron un freno de haz, una extensión corta antidispersión y un borde de cuchilla antidispersión. Se utilizaron rendijas de Soller para los haces incidente y difractado para minimizar el ensanchamiento de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron utilizando un detector sensible a la posición de exploración (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran encima de la imagen en la sección Datos de este informe.

La DSC (calorimetría diferencial de barrido) se realizó utilizando un calorímetro diferencial de barrido Q2000 de TA Instruments. La calibración de temperatura se realizó utilizando indio metal

rastreable por NIST. La muestra se colocó en una bandeja DSC de aluminio, se cubrió con una tapa y el peso se registró con precisión. Se colocó un plato de aluminio pesado configurado como plato de muestra en el lado de referencia de la celda. Los parámetros de adquisición de datos y la configuración del plato para cada termograma se muestran en la imagen en la sección Datos de este informe. El código de método en el termograma es una abreviatura de la temperatura inicial y final, así como la velocidad de calentamiento; p. ej., -30-250-10 significa "de -30 °C a 250 °C, a 10 °C/min". La siguiente tabla resume las abreviaturas utilizadas en cada imagen para las configuraciones de bandeja:

Los datos de calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC) se obtuvieron en un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q2000 equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado (RCS). La calibración de temperatura se realizó utilizando indio metal rastreable por NIST. La muestra se colocó en una bandeja DSC de aluminio y el peso se registró con precisión. La sartén se cubrió con una tapa perforada con un orificio láser y la tapa se plegó. Se colocó una bandeja de aluminio pesado y plegado en el lado de referencia de la celda. Los datos se obtuvieron utilizando una amplitud de modulación de $\pm 0,8$ °C y un período de 60 segundos con una velocidad de calentamiento subyacente de 2 °C/minuto de 30 a 250 °C. Las temperaturas de transición vítrea indicadas se obtienen a partir del punto de inflexión del cambio escalonado en la curva de flujo de calor inverso frente a la temperatura.

Los análisis termogravimétricos (TG) TG se realizaron utilizando un analizador termogravimétrico IR Q5000 de TA Instruments. La calibración de temperatura se realizó utilizando níquel y Alumel™. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio. La muestra se selló herméticamente, se perforó la tapa y luego se insertó en el horno TG. El horno se calentó bajo nitrógeno. Los parámetros de adquisición de datos para cada termograma se muestran en la imagen en la sección Datos de este informe. El código de método en el termograma es una abreviatura de la temperatura inicial y final, así como la velocidad de calentamiento; p.ej., 25-350-10 significa "de 25 °C a 350 °C, a 10 °C/min".

La microscopía de platina caliente se realizó utilizando una platina caliente Linkam (FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP equipado con una cámara digital en color SPOT Insight™. Las calibraciones de temperatura se realizaron utilizando estándares de punto de fusión de la USP. Las muestras se colocaron en un cubreobjetos y se colocó un segundo cubreobjetos encima de la muestra. A medida que se calentaba la platina, cada muestra se observó visualmente usando polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron utilizando el software SPOT (v. 4.5.9).

Esta memoria descriptiva se ha descrito con referencia a realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diversas modificaciones y cambios sin apartarse del alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones siguientes. Por consiguiente, la memoria descriptiva debe considerarse en un sentido ilustrativo más
5 que restrictivo, y se pretende que todas estas modificaciones estén incluidas dentro del alcance de la invención.

10

15

20

25

30