

FORMAS DE SALES CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE CINASAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

- 5 **[0001]** La presente solicitud reivindica la prioridad con respecto a la solicitud provisional estadounidense con el n.º de serie 62/856,404, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

10

[0002] La presente invención está relacionada con formas cristalinas de sales del Compuesto 1. La invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden las sales cristalinas sólidas del Compuesto 1. La invención está relacionada además con métodos de tratamiento de una enfermedad, un trastorno o un síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína cinasa.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El Axl humano pertenece a la subfamilia de Tyro3, Axl y Mer (TAM) de tirosina cinasas receptoras que incluye Mer. Las cinasas TAM se caracterizan por un dominio de unión al ligando extracelular que consiste en dos dominios tipo inmunoglobulina y dos dominios de fibronectina tipo III. El Axl se sobreexpresa en varios tipos de células tumorales y se clonó inicialmente a partir de pacientes con leucemia mielógena crónica. Cuando se sobreexpresa, el Axl presenta un potencial transformador. Se cree que la señalización de Axl provoca el desarrollo de tumores a través de la activación de vías de señalización proliferativas y antiapoptóticas. El Axl se ha asociado a cánceres tales como cáncer pulmonar, leucemia mieloide, cáncer de útero, cáncer de ovario, gliomas, melanoma, cáncer de tiroides, carcinoma de células renales, osteosarcoma, cáncer gástrico, cáncer de próstata y cáncer de mama. La sobreexpresión de Axl da como resultado un mal pronóstico para pacientes con los cánceres indicados.

20

25

[0004] La activación de Mer, como Axl, expresa vías de señalización corriente abajo que provocan la activación y el desarrollo tumoral. El Mer se une a ligandos tales como la proteína soluble Gas-6. La unión de Gas-6 a Mer induce la autofosforilación de Mer en su dominio intracelular, lo que da como resultado la activación de señales corriente abajo. La sobreexpresión de Mer en células cancerosas conduce a un aumento de las metástasis, más probablemente por la generación de la proteína de

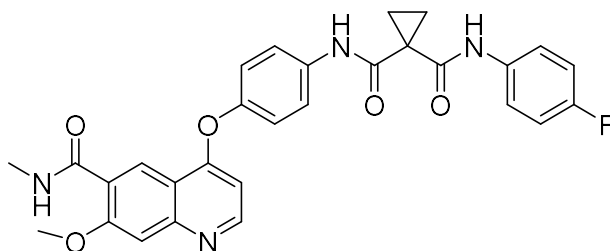
30

dominio extracelular de Mer soluble como un receptor señuelo. Las células tumorales secretan una forma soluble del receptor Mer extracelular que reduce la capacidad que tiene el ligando de Gas-6 soluble en activar Mer en células endoteliales, lo que conduce a un avance del cáncer.

[0005] Por lo tanto, son necesarios compuestos que inhiban las tirosina cinasas receptoras TAM, tales como Axl y Mer, para el tratamiento de cánceres seleccionados.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0006] La presente invención proporciona formas cristalinas de sales del Compuesto 1, N-(4-fluorofenil)-N-(4-((7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, que tiene la estructura:

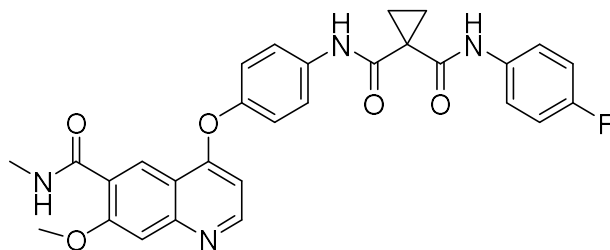


Compuesto 1

[0007] El Compuesto 1 se describe en WO 2019/148044, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[0008] Las formas de sales cristalinas específicas de un ingrediente farmacéutico activo (API), como el Compuesto 1, pueden tener varias ventajas con respecto a otras formas polimórficas o amorfas, tales como una mayor estabilidad durante el almacenamiento o procesamiento, una solubilidad más favorable y una mayor biodisponibilidad. En la presente se describen varias formas de sales cristalinas estables del Compuesto 1.

[0009] En un aspecto, la invención incluye una forma de sal cristalina del Compuesto 1



Compuesto 1

donde la forma de sal cristalina se selecciona de entre la Forma A de besilato del Compuesto 1, la Forma B de besilato del Compuesto 1, la Forma A de benzoato del Compuesto 1, la Forma A de

camsilato del Compuesto 1, la Forma B de camsilato del Compuesto 1, la Forma A de citrato del Compuesto 1, la Forma B de citrato del Compuesto 1, la Forma A de esilato del Compuesto 1, la Forma B de esilato del Compuesto 1, la Forma A de HBr del Compuesto 1, la Forma B de HBr del Compuesto 1, la Forma A de lactato del Compuesto 1, la Forma A de malato del Compuesto 1, la Forma A de maleato del Compuesto 1, la Forma B de maleato del Compuesto 1, la Forma A de mesilato del Compuesto 1, la Forma B de mesilato del Compuesto 1, la Forma C de mesilato del Compuesto 1, la Forma A de oxalato del Compuesto 1, la Forma B de oxalato del Compuesto 1, la Forma C de oxalato del Compuesto 1, la Forma A de propionato del Compuesto 1, la Forma A de succinato del Compuesto 1, la Forma A de sulfato del Compuesto 1, la Forma B de sulfato del Compuesto 1, la Forma C de sulfato del Compuesto 1, la Forma A de tartrato del Compuesto 1, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1, la Forma C de tartrato del Compuesto 1, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 y la Forma B de tosilato del Compuesto 1.

[0010] En un aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende una forma de sal cristalina descrita en la presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0011] En otro aspecto, la invención incluye un método de tratamiento de una enfermedad, un trastorno o un síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína cinasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una forma de sal cristalina o composición farmacéutica descrita en la presente.

[0012] En una modalidad de este aspecto, la enfermedad, el trastorno o el síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína cinasa es un cáncer.

[0013] En otro aspecto, la invención incluye un método para inhibir una proteína cinasa, donde el método comprende poner en contacto a la proteína cinasa con una forma de sal cristalina o composición farmacéutica descrita en la presente.

[0014] En una modalidad de este aspecto, la proteína cinasa es Axl, Mer, c-Met, KDR, o una combinación de estas opciones.

[0015] Un aspecto adicional proporciona procesos para elaborar las formas sólidas descritas en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30

[0016] La **FIG. 1** es un patrón de XRPD de la Forma A de besilato del Compuesto 1.

[0017] La **FIG. 2** es un termograma de DSC de la Forma A de besilato del Compuesto 1.

[0018] La **FIG. 3** es un termograma de TGA de la Forma A de besilato del Compuesto 1.

[0019] La **FIG. 4** es un patrón de XRPD de la Forma B de besilato del Compuesto 1 (mezcla con la

Forma A de besilato del Compuesto 1).

- [0020] La **FIG. 5** es un patrón de XRPD de la Forma A de benzoato del Compuesto 1.
- [0021] La **FIG. 6** es un patrón de XRPD de la Forma A de camsilato del Compuesto 1.
- [0022] La **FIG. 7** es un termograma de DSC de la Forma A de camsilato del Compuesto 1.
- 5 [0023] La **FIG. 8** es un termograma de TGA de la Forma A de camsilato del Compuesto 1.
- [0024] La **FIG. 9** es un patrón de XRPD de la Forma B de camsilato del Compuesto 1.
- [0025] La **FIG. 10** es un patrón de XRPD de la Forma A de citrato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A del Compuesto 1).
- [0026] La **FIG. 11** es un patrón de XRPD de la Forma B de citrato del Compuesto 1.
- 10 [0027] La **FIG. 12** es un termograma de DSC de la Forma B de citrato del Compuesto 1.
- [0028] La **FIG. 13** es un termograma de TGA de la Forma B de citrato del Compuesto 1.
- [0029] La **FIG. 14** es un gráfico de isoterma de DVS de la Forma B de citrato del Compuesto 1.
- [0030] La **FIG. 15** es un patrón de XRPD de la Forma A de esilato del Compuesto 1.
- [0031] La **FIG. 16** es un termograma de DSC de la Forma A de esilato del Compuesto 1.
- 15 [0032] La **FIG. 17** es un termograma de TGA de la Forma A de esilato del Compuesto 1.
- [0033] La **FIG. 18** es un patrón de XRPD de la Forma B de esilato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A de esilato del Compuesto 1).
- [0034] La **FIG. 19** es un patrón de XRPD de la Forma A de HBr del Compuesto 1.
- [0035] La **FIG. 20** es un patrón de XRPD de la Forma B de HBr del Compuesto 1.
- 20 [0036] La **FIG. 21** es un patrón de XRPD de la Forma A de lactato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A del Compuesto 1).
- [0037] La **FIG. 22** es un patrón de XRPD de la Forma A de malato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A del Compuesto 1).
- [0038] La **FIG. 23** es un patrón de XRPD de la Forma A de maleato del Compuesto 1.
- 25 [0039] La **FIG. 24** es un termograma de DSC de la Forma A de maleato del Compuesto 1.
- [0040] La **FIG. 25** es un termograma de TGA de la Forma A de maleato del Compuesto 1.
- [0041] Las **Figuras 26A-26E** son fotomicrografías con platina caliente que muestran la Forma A de maleato del Compuesto 1 a (A) 28,0 °C con la forma cristalina a temperatura ambiente, (B) 129,3 °C sin cambios en la forma cristalina, (C) 133,0 °C con algo de fusión, (D) 140,0 °C con fusión total, y (E) enfriada a 28,3 sin recristalización a temperatura ambiente.
- 30 [0042] La **FIG. 27** es un gráfico de isoterma de DVS de la Forma A de maleato del Compuesto 1.
- [0043] La **FIG. 28** es un patrón de XRPD de la Forma B de maleato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A de maleato del Compuesto 1).
- [0044] La **FIG. 29** es un patrón de XRPD de la Forma A de mesilato del Compuesto 1.

- [0045] La **FIG. 30** es un patrón de XRPD de la Forma B de mesilato del Compuesto 1.
- [0046] La **FIG. 31** es un patrón de XRPD de la Forma C de mesilato del Compuesto 1.
- [0047] La **FIG. 32** es un termograma de DSC de la Forma C de mesilato del Compuesto 1.
- [0048] La **FIG. 33** es un termograma de TGA de la Forma C de mesilato del Compuesto 1.
- 5 [0049] La **FIG. 34** es un gráfico de isoterma de DVS de la Forma C de maleato del Compuesto 1.
- [0050] La **FIG. 35** es un patrón de XRPD de la Forma A de oxalato del Compuesto 1.
- [0051] La **FIG. 36** es un patrón de XRPD de la Forma B de oxalato del Compuesto 1.
- [0052] La **FIG. 37** es un patrón de XRPD de la Forma C de oxalato del Compuesto 1.
- [0053] La **FIG. 38** es un patrón de XRPD de la Forma A de propionato del Compuesto 1 (mezcla
10 con la Forma A del Compuesto 1).
- [0054] La **FIG. 39** es un patrón de XRPD de la Forma A de succinato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A del Compuesto 1).
- [0055] La **FIG. 40** es un patrón de XRPD de la Forma A de sulfato del Compuesto 1.
- [0056] La **FIG. 41** es un patrón de XRPD de la Forma B de sulfato del Compuesto 1.
- 15 [0057] La **FIG. 42** es un patrón de XRPD de la Forma C de sulfato del Compuesto 1.
- [0058] La **FIG. 43** es un patrón de XRPD de la Forma A de tartrato del Compuesto 1 (mezcla con la Forma A del Compuesto 1).
- [0059] La **FIG. 44** es un patrón de XRPD de la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1.
- [0060] La **FIG. 45** es un termograma de DSC de la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1.
- 20 [0061] La **FIG. 46** es un termograma de TGA de la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1.
- [0062] La **FIG. 47** es un patrón de XRPD de la Forma A de tosilato del Compuesto 1.
- [0063] La **FIG. 48** es un termograma de DSC de la Forma A de tosilato del Compuesto 1.
- [0064] La **FIG. 49** es un termograma de TGA de la Forma A de tosilato del Compuesto 1.
- [0065] La **FIG. 50** es un gráfico de isoterma de DVS de la Forma A de tosilato del Compuesto 1.
- 25 [0066] Las **Figuras 51A-51D** son fotomicrografías con platina caliente que muestran la Forma A de tosilato del Compuesto 1 a (A) 29,9 °C con la forma cristalina a temperatura ambiente, (B) 199,3 °C sin cambios en la forma cristalina, (C) 214,4 °C con algo de fusión, y (D) 217,9 °C con fusión total.
- [0067] La **FIG. 52** es un patrón de XRPD de la Forma B de tosilato del Compuesto 1.
- [0068] La **FIG. 53** es un termograma de DSC de la Forma B de tosilato del Compuesto 1.
- 30 [0069] La **FIG. 54** es un termograma de TGA de la Forma B de tosilato del Compuesto 1.
- [0070] La **FIG. 55** es un gráfico de isoterma de DVS de la Forma B de tosilato del Compuesto 1.
- [0071] Las **Figuras 56A-56E** son fotomicrografías con platina caliente que muestran la Forma B de tosilato del Compuesto 1 a (A) 25,5 °C con la forma cristalina a temperatura ambiente, (B) 172,0 °C sin cambios en la forma cristalina, (C) 188,0 °C con muy poca fusión, (D) 194,0 °C con fusión casi total, (E)

200,1 °C con fusión total, (E) 284,4 °C con recristalización inicial.

[0072] La **FIG. 57** presenta los resultados de indexación para la Forma A de besilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

5 **[0073]** La **FIG. 58** presenta los resultados de indexación para la Forma A de camsilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0074] La **FIG. 59** presenta los resultados de indexación para la Forma B de citrato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los
10 parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0075] La **FIG. 60** presenta los resultados de indexación para la Forma A de esilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0076] La **FIG. 61** presenta los resultados de indexación para la Forma B de HBr del Compuesto 1,
15 incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0077] La **FIG. 62** presenta los resultados de indexación para la Forma A de maleato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

20 **[0078]** La **FIG. 63** presenta los resultados de indexación para la Forma A de mesilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0079] La **FIG. 64** presenta los resultados de indexación para la Forma B de mesilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado,
25 los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0080] La **FIG. 65** presenta los resultados de indexación para la Forma C de mesilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0081] La **FIG. 66** presenta los resultados de indexación para la Forma B de hemitartrato del
30 Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0082] La **FIG. 67** presenta los resultados de indexación para la Forma A de tosilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0083] La **FIG. 68** presenta los resultados de indexación para la Forma B de tosilato del Compuesto 1, incluido el grupo de espacio tabulado que coincide con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de las celdas unitarias y las cantidades derivadas.

[0084] La **FIG. 69** es el patrón de XRPD de la Forma C de tartrato del Compuesto 1.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0085] DEFINICIONES, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[0086] **Técnicas analíticas**

Abreviaturas/Siglas	Nombre completo/Descripción
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DVS	Sorción dinámica de vapor (de agua)
HSM	Microscopía con platina caliente
NMR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
OM	Microscopía óptica
PLM	Microscopía de luz polarizada
TGA	Análisis de termogravimetría o termogravimétrico
XRPD	Difracción de rayos X en polvo

10

[0087] **Técnicas experimentales**

Abreviaturas/Siglas	Nombre completo/Descripción
CC	Enfriamiento por choque
CP	Precipitación por choque
FC	Enfriamiento rápido
FE	Evaporación rápida
RC	Cristalización por reacción
SC	Enfriamiento lento
SE	Evaporación lenta
VD	Difusión de vapor
VS	Estrés por vapor

[0088] **Varios**

Abreviaturas/Siglas	Nombre completo/Descripción
---------------------	-----------------------------

~	Alrededor de o aproximadamente
API	Ingrediente farmacéutico activo
B/E	Birrefringencia y extinción
Endo/endo	Endotermia o endotérmico
eq	Equivalente
Exo/exo	Exotermia o exotérmico
FB	Base libre
FF	Forma libre
frz	Congelador
LIMS	Sistema de gestión de información de laboratorio
Máx/máx	Máximo o máxima
Obs	Observación u observado/a
PO	Orientación preferida
ppt	Precipitado o precipitación
ref	Refrigerador
HR	Humedad relativa
TA	Temperatura ambiente
Soln/soln	Solución
vac	Vacío
%p	Porcentaje en peso

[0089] Solventes

Abreviaturas/Siglas	Nombre completo/Descripción
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HFIPA	Hexafluoroisopropanol
IPA	Alcohol isopropílico, 2-propanol
MEK	Metiletilcetona
MeOH	Metanol

MTBE	Éter metílico de butilo terciario
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano

[0090] Tal como se usan en la presente, se aplicarán las definiciones que siguen a menos que se indique lo contrario.

[0091] A los efectos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 95.^a ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en «Organic Chemistry», 2.^a ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, y «March's Advanced Organic Chemistry», 7.^a ed., Ed.: Smith, M. B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2013, cuyo contenido se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

[0092] Tal como se usa en la presente, la expresión «higroscopicidad baja/limitada/significativa» hace referencia a un material que presenta $< 0,5 / < 2,0 / \geq 2,0$ %p de absorción de agua en un intervalo de HR especificado.

[0093] Tal como se usa en la presente, la expresión «hidrato estequiométrico» hace referencia a material cristalino con un contenido de agua definido en un intervalo de HR extendido. Los hidratos estequiométricos típicos son hemihidratos, monohidratos, sesquihidratos, dihidratos, etc.

[0094] Tal como se usa en la presente, la expresión «hidrato variable» hace referencia a material cristalino con contenido de agua variable en un intervalo de HR extendido, pero sin cambio de fase.

[0095] Tal como se usa en la presente, un término químico designado como «Forma» hace referencia a un compuesto químico, o una sal de este, que consiste en una sola fase.

[0096] Tal como se usa en la presente, la expresión «solubilidad baja/limitada/intermedia/buena/alta» hace referencia a un material con una solubilidad de $< 1/1 - 20/20 - 100/100 - 200 / > 200$ mg/mL.

[0097] Tal como se usa en la presente, el término «cristalino» hace referencia a un material que produce un patrón de XRPD con picos pronunciados (similares a los anchos de los picos instrumentales) y una dispersión difusa débil en relación con los picos.

[0098] Tal como se usa en la presente, la expresión «cristalino desordenado» hace referencia a un material que produce un patrón de XRPD con picos amplios (con respecto a los anchos de los picos instrumentales) y/o una fuerte dispersión difusa en relación con los picos. Los materiales desordenados pueden ser:

- 1) microcristalinos,
- 2) cristalinos con gran densidad de defectos,

3) mezclas de fases cristalinas y amorfas a partir de rayos X, o

4) una combinación de los anteriores.

5 **[0099]** Tal como se usa en la presente, la expresión «señal insuficiente» significa que el análisis espectrográfico de una muestra produjo un espectro o patrón (salida) con una señal insuficiente por encima del ruido de fondo esperado.

10 **[00100]** Tal como se usa en la presente, la expresión «fase cristalina única» hace referencia a un patrón de XRPD que se considera que contiene manifestaciones de una forma cristalina única debido a que los picos de Bragg están indexados con una sola celda unitaria. La indexación es el proceso de asignación de etiquetas de índice de Miller a cada pico en un patrón de difracción. Asimismo, el tamaño y la forma de la celda unitaria de cristal se determinan durante el proceso de indexación.

15 **[00101]** Tal como se usa en la presente, el término «suspensión» hace referencia a una suspensión preparada mediante la adición de suficientes sólidos a un solvente determinado en condiciones ambientales para que estén presentes sólidos no disueltos. Una suspensión típica incluye agitación (normalmente mediante agitación u oscilación), un acto al que también se hace referencia como «suspensión», en un vial sellado a una temperatura determinada durante un período de tiempo prolongado. Normalmente, los sólidos se recuperan después de un período de tiempo determinado mediante el uso de un método descrito en la presente.

20 **[00102]** Tal como se usa en la presente, la expresión «amorfo a partir de rayos X» o «amorfo» hace referencia a un material con una dispersión difusa presente, pero sin manifestaciones de picos de Bragg en el patrón de XRPD.

25 **[00103]** Tal como se usa en la presente, el término «cristalino» hace referencia a compuestos en un estado sólido con una disposición interna tridimensional periódica y repetitiva de átomos, iones o moléculas características de los cristales, por ejemplo, que se disponen en patrones geométricos fijos o rejillas que tienen un orden de intervalo largo rígido. El término «cristalino» no significa necesariamente que el compuesto exista como cristales, sino que tiene esta disposición estructural interna similar a un cristal.

30 **[00104]** Tal como se usa en la presente, la expresión «sustancialmente cristalino» hace referencia a un material sólido que se dispone predominantemente en patrones geométricos fijos o rejillas que tienen un orden de intervalo largo rígido. Por ejemplo, los materiales sustancialmente cristalinos tienen más de alrededor de 85 % de cristalinidad (p. ej., más de alrededor de 90 % de cristalinidad, más de alrededor de 95 % de cristalinidad o más de alrededor de 99 % de cristalinidad). También se observa que la expresión «sustancialmente cristalino» incluye el adjetivo «cristalino», que se definió en el párrafo anterior.

[00105] A los efectos de la presente invención, el término «paciente» incluye seres humanos y

cualquier otro animal, particularmente mamíferos, y otros organismos. Por lo tanto, los métodos son aplicables tanto a terapias en seres humanos como a aplicaciones veterinarias. En una modalidad preferida, el paciente es un mamífero y, en una modalidad más preferida, el paciente es un ser humano. Los ejemplos de los mamíferos preferidos incluyen ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos y primates.

[00106] «Enfermedades o afecciones dependientes de cinasas» hacen referencia a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más cinasas. Las cinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de una variedad de actividades celulares que incluyen proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas a las actividades de las cinasas incluyen el desarrollo de tumores, la neovascularización patológica que colabora con el desarrollo de tumores sólidos y asociada a otras enfermedades en las que está involucrada una vascularización local excesiva tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

[00107] «Cantidad con eficacia terapéutica» es una cantidad de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 que, al administrarse a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 que constituye una «cantidad con eficacia terapéutica» variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad y su gravedad, la edad del paciente que se ha de tratar, y similares. Los expertos en la técnica pueden determinar habitualmente la cantidad con eficacia terapéutica según sus conocimientos y la presente descripción.

[00108] La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en la presente para hacer referencia a los compuestos, los materiales, las composiciones y/o las formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico bien fundado, se adecuan al uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones excesivos, en consonancia con una relación riesgo/beneficio razonable.

[00109] Tal como se usa en la presente, la expresión «excipiente farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, solvente o material encapsulante líquido o sólido. Los excipientes son generalmente seguros, no tóxicos y no son inconvenientes biológicamente ni desde otro punto de vista, e incluyen excipientes que son aceptables para el uso veterinario, así como para el uso farmacéutico en seres humanos. En una modalidad, cada componente es «farmacéuticamente aceptable» tal como se define en la presente. Véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.^a ed.; Rowe et ál., Eds.; Pharmaceutical Press y American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of

Pharmaceutical Additives, 3.^a ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2.^a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

- [00110]** «Cáncer» hace referencia a estados de enfermedades proliferativas celulares, que incluyen,
- 5 de modo no taxativo: a nivel cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; en cabeza y cuello: carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de laringe e hipofaringe, cáncer de la cavidad nasal y los senos paranasales, cáncer de nasofaringe, cáncer de las glándulas salivales, cáncer oral y orofaríngeo; a nivel pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, células pequeñas sin
- 10 diferenciar, células grandes sin diferenciar, adenocarcinoma, cáncer pulmonar no microcítico), carcinoma alveolar (bronquiolar), sarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; en el colon: cáncer colorrectal, adenocarcinoma, tumores estromales gastrointestinales, linfoma, carcinoides, síndrome de Turcot; a nivel gastrointestinal: cáncer gástrico, adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, esófago
- 15 (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); a nivel mamario:
- 20 cáncer de mama metastásico, carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasivo, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma lobular in situ, cáncer de mama triple negativo; en el tracto genitourinario: riñones (adenocarcinoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], linfoma, leucemia, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales metastásico), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, carcinoma urotelial),
- 25 próstata (adenocarcinoma, sarcoma, cáncer de próstata resistente a la castración, metástasis óseas, metástasis óseas asociadas al cáncer de próstata resistente a la castración), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma), carcinoma de células claras, carcinoma papilar, cáncer de pene, carcinoma de células escamosas de pene; a nivel hepático:
- 30 hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; a nivel óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumores de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma

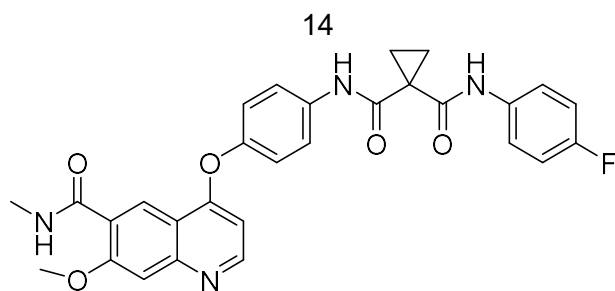
osteosarcoma y tumores de células gigantes; en tiroides: cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides folicular, cáncer de células de Hurthle y cáncer de tiroides anaplásico; en el sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma), NF1, neurofibromatosis, neurofibromas plexiformes; a nivel ginecológico: útero (cáncer de endometrio), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide [rhabdomyosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma); a nivel hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), mielofibrosis, policitemia vera, trombocitemia esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano [linfoma maligno]; a nivel de la piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y en glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

Por lo tanto, la expresión «célula cancerosa», tal como se proporciona en la presente, incluye una célula afectada por cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente. En algunas modalidades, un compuesto o una combinación tal como se describe en la presente puede usarse para el tratamiento de enfermedades que incluyen VIH, enfermedad de células falciformes, enfermedad del injerto contra el hospedador, enfermedad aguda del injerto contra el hospedador, enfermedad crónica del injerto contra el hospedador y anemia de células falciformes.

[00111] En general, la nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en las convenciones de nomenclatura adoptadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés). Las estructuras químicas que se muestran en la presente se prepararon mediante CHEMDRAW®. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de la presente indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

[00112] MODALIDADES

[00113] En un aspecto, la invención incluye una forma de sal cristalina del Compuesto 1



Compuesto 1

que es 1-N'-(4-fluorofenil)-1-N-[4-[7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il]oxifenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida o N'-(4-fluorofenil)-N-[4-[7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il]oxifenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida, donde la forma de sal cristalina se selecciona de entre la Forma A de besilato del Compuesto 1, la Forma B de besilato del Compuesto 1, la Forma A de benzoato del Compuesto 1, la Forma A de camsilato del Compuesto 1, la Forma B de camsilato del Compuesto 1, la Forma A de citrato del Compuesto 1, la Forma B de citrato del Compuesto 1, la Forma A de esilato del Compuesto 1, la Forma B de esilato del Compuesto 1, la Forma A de HBr del Compuesto 1, la Forma B de HBr del Compuesto 1, la Forma A de lactato del Compuesto 1, la Forma A de malato del Compuesto 1, la Forma A de maleato del Compuesto 1, la Forma B de maleato del Compuesto 1, la Forma A de mesilato del Compuesto 1, la Forma B de mesilato del Compuesto 1, la Forma C de mesilato del Compuesto 1, la Forma A de oxalato del Compuesto 1, la Forma B de oxalato del Compuesto 1, la Forma C de oxalato del Compuesto 1, la Forma A de propionato del Compuesto 1, la Forma A de succinato del Compuesto 1, la Forma A de sulfato del Compuesto 1, la Forma B de sulfato del Compuesto 1, la Forma C de sulfato del Compuesto 1, la Forma A de tartrato del Compuesto 1, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1, la Forma C de tartrato del Compuesto 1, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 y la Forma B de tosilato del Compuesto 1.

[00114] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de besilato del Compuesto 1.

[00115] En una modalidad, la Forma A de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 y 29,50.

[00116] En otra modalidad, la Forma A de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 y 25,30.

[00117] En una modalidad adicional, la Forma A de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre

3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 y 25,30.

[00118] En incluso una modalidad adicional, la Forma A de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 y 29,50.

[00119] En otra modalidad, la Forma A de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por una primera endotermia a alrededor de 144 °C y una segunda endotermia a una temperatura de alrededor de 170 °C en un termograma de DSC.

[00120] En otra modalidad, la Forma A de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de alrededor de 7,9 % en un intervalo de temperatura de 39-177 °C en un termograma de TGA.

[00121] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de besilato del Compuesto 1.

[00122] En una modalidad, la Forma B de besilato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 4.

[00123] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de benzoato del Compuesto 1.

[00124] En una modalidad, la Forma A de benzoato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 5.

[00125] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de camsilato del Compuesto 1.

[00126] En una modalidad, la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 y 28,98.

[00127] En otra modalidad, la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 y 23,71.

[00128] En una modalidad adicional, la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 y 23,71.

[00129] En incluso una modalidad adicional, la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de

entre 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 y 28,98.

[00130] En otra modalidad, la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por una primera endotermia a una temperatura de alrededor de 110 °C y una segunda endotermia a alrededor de 174 °C en un termograma de DSC.

[00131] En otra modalidad, la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de alrededor de 5,9 % en un intervalo de temperatura de 38-170 °C en un termograma de TGA.

[00132] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de camsilato del Compuesto 1.

[00133] En una modalidad, la Forma B de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 y 28,73.

[00134] En otra modalidad, la Forma B de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 y 21,89.

[00135] En una modalidad adicional, la Forma B de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 y 21,89.

[00136] En una modalidad adicional, la Forma B de camsilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 y 28,73.

[00137] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de citrato del Compuesto 1.

[00138] En una modalidad adicional, la Forma A de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 10.

[00139] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de citrato del Compuesto 1.

[00140] En una modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre

4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 y 28,47.

5 **[00141]** En otra modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 y 25,85.

[00142] En una modalidad adicional, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 y 25,85.

10 **[00143]** En incluso una modalidad adicional, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 y 28,47.

15 **[00144]** En otra modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia a alrededor de 175 °C en un termograma de DSC. En otra modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia con una temperatura de inicio de alrededor de 175 °C en un termograma de DSC.

20 **[00145]** En otra modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso por encima de una temperatura de 175 °C en un termograma de TGA.

[00146] En otra modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso que comienza a una temperatura de alrededor de 159 °C y termina a alrededor de 220 °C en un termograma de TGA.

25 **[00147]** En una modalidad, la Forma B de citrato del Compuesto 1 se caracteriza por un aumento de alrededor de 4,1 %p, medido a partir de DVS, cuando se toma de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[00148] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de esilato del Compuesto 1.

30 **[00149]** En una modalidad, la Forma A de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 y 28,91.

[00150] En una modalidad, la Forma A de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 y 26,52.

5 **[00151]** En una modalidad adicional, la Forma A de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 y 26,52.

[00152] En incluso una modalidad adicional, la Forma A de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de
10 entre 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 y 28,91.

[00153] En otra modalidad, la Forma A de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por una primera
15 endotermia a una temperatura de alrededor de 69 °C, una segunda endotermia a una temperatura de alrededor de 156 °C y una tercera endotermia a una temperatura de alrededor de 190 °C, en un termograma de DSC.

[00154] En otra modalidad, la Forma A de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida
20 de peso de alrededor de 8,5 %p en un intervalo de temperatura de 38-188 °C en un termograma de TGA.

[00155] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de esilato del Compuesto 1.

[00156] En una modalidad adicional, la Forma B de esilato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 18.

25 **[00157]** En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de HBr del Compuesto 1.

[00158] En una modalidad, la Forma A de HBr del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 19.

[00159] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de
30 HBr del Compuesto 1.

[00160] En una modalidad, la Forma B de HBr del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09,

22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 y 30,07.

[00161] En otra modalidad, la Forma B de HBr del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 y 25,80.

5 **[00162]** En una modalidad adicional, la Forma B de HBr del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 y 25,80.

[00163] En incluso una modalidad adicional, la Forma B de HBr del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre
10 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 y 30,07.

[00164] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de lactato del Compuesto 1.

15 **[00165]** En una modalidad adicional, la Forma A de lactato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 21.

[00166] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de malato del Compuesto 1.

[00167] En una modalidad adicional, la Forma A de malato del Compuesto 1 se caracteriza por un
20 patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 22.

[00168] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina es la Forma A de maleato del Compuesto 1.

[00169] En una modalidad, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre
25 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 y 29,01.

[00170] En otra modalidad, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre
30 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 y 29,01.

[00171] En una modalidad adicional, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 y 29,01.

- [00172]** En incluso una modalidad adicional, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 y 29,01.
- 5 **[00173]** En otra modalidad, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia a una temperatura de alrededor de 117 °C en un termograma de DSC.
- [00174]** En otra modalidad, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de alrededor de 3,1 %p en el intervalo de temperatura de 42-146 °C en un termograma de TGA.
- 10 **[00175]** En otra modalidad, la Forma A de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por un aumento de alrededor de 2,5 %p, medido a partir de DVS, cuando se toma de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.
- [00176]** En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de maleato del Compuesto 1.
- 15 **[00177]** En una modalidad adicional, la Forma B de maleato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 28.
- [00178]** En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de mesilato del Compuesto 1.
- [00179]** En una modalidad, la Forma A de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más
20 picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 y 29,85.
- [00180]** En otra modalidad, la Forma A de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más
25 picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 y 24,77.
- [00181]** En una modalidad adicional, la Forma A de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre
30 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 y 24,77.
- [00182]** En incluso una modalidad adicional, la Forma A de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23,

16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 y 29,85.

[00183] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de mesilato del Compuesto 1.

- 5 **[00184]** En una modalidad, la Forma B de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 y 29,54.
- 10 **[00185]** En otra modalidad, la Forma B de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 y 25,13.

- [00186]** En una modalidad adicional, la Forma B de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 y 25,13.
- 15

- [00187]** En incluso una modalidad adicional, la Forma B de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 y 29,54.
- 20

[00188] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma C de mesilato del Compuesto 1.

- 25 **[00189]** En una modalidad, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 y 29,29.

- 30 **[00190]** En otra modalidad, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 y 23,15.

[00191] En una modalidad adicional, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre

7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 y 23,15.

[00192] En incluso una modalidad adicional, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 y 29,29.

[00193] En otra modalidad, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por una primera endotermia a partir de una temperatura de alrededor de 96-98 °C y una segunda endotermia a partir de una temperatura de alrededor de 198-203 °C en un termograma de DSC. En otra modalidad, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por una primera endotermia con un pico a una temperatura de alrededor de 69 °C, donde la primera endotermia tiene un límite inferior de una temperatura de alrededor de 36 y un límite superior de una temperatura de alrededor de 96 °C, y una segunda endotermia con un pico a una temperatura de alrededor de 208 °C, donde la segunda endotermia tiene un límite inferior de una temperatura de alrededor de 169 y un límite superior de una temperatura de alrededor de 219 °C.

[00194] En otra modalidad, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de 0,5 a 3,0 %p en el intervalo de temperatura de 36-130 °C en un termograma de TGA.

[00195] En otra modalidad, la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se caracteriza por un aumento de alrededor de 5,1 %p, medido a partir de DVS, cuando se toma de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[00196] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de oxalato del Compuesto 1.

[00197] En una modalidad, la Forma A de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 y 28,24.

[00198] En una modalidad, la Forma A de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66.

[00199] En otra modalidad, la Forma A de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 y 24,66.

[00200] En una modalidad adicional, la Forma A de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por

todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 y 28,24.

5 **[00201]** En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de oxalato del Compuesto 1.

[00202] En una modalidad, la Forma B de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 10 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 y 29,51.

[00203] En otra modalidad, la Forma B de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 y 25,85.

15 **[00204]** En una modalidad adicional, la Forma B de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 y 25,85.

[00205] En incluso una modalidad adicional, la Forma B de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de 20 entre 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 y 29,51.

[00206] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma C de oxalato del Compuesto 1.

25 **[00207]** En una modalidad, la Forma C de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 y 29,14.

30 **[00208]** En otra modalidad, la Forma C de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 y 22,56.

[00209] En una modalidad adicional, la Forma C de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre

7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 y 22,56.

[00210] En incluso una modalidad adicional, la Forma C de oxalato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 y 29,14.

[00211] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de propionato del Compuesto 1.

[00212] En una modalidad, la Forma A de propionato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 38.

[00213] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de succinato del Compuesto 1.

[00214] En una modalidad adicional, la Forma A de succinato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 39.

[00215] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de sulfato del Compuesto 1.

[00216] En una modalidad, la Forma A de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 y 27,00.

[00217] En otra modalidad, la Forma A de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 y 22,74.

[00218] En una modalidad adicional, la Forma A de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 y 22,74.

[00219] En incluso una modalidad adicional, la Forma A de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 y 27,00.

[00220] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de sulfato del Compuesto 1.

[00221] En una modalidad, la Forma B de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 y 26,02.

5 **[00222]** En otra modalidad, la Forma B de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 y 26,02.

[00223] En una modalidad adicional, la Forma B de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,27,
10 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 y 26,02.

[00224] En incluso una modalidad adicional, la Forma B de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 y 26,02.

15 **[00225]** En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma C de sulfato del Compuesto 1.

[00226] En una modalidad, la Forma C de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11,
20 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 y 29,73.

[00227] En otra modalidad, la Forma C de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre
25 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 y 26,06.

[00228] En una modalidad adicional, la Forma C de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19,
30 23,79, 25,07 y 26,06.

[00229] En incluso una modalidad adicional, la Forma C de sulfato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19,

22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 y 29,73.

[00230] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de tartrato del Compuesto 1.

5 **[00231]** En una modalidad adicional, la Forma A de tartrato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 43.

[00232] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1.

10 **[00233]** En una modalidad, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 y 29,45.

15 **[00234]** En otra modalidad, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 y 26,78.

[00235] En una modalidad adicional, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 y 26,78.

20 **[00236]** En incluso una modalidad adicional, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 y 29,45.

25 **[00237]** En otra modalidad, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se caracteriza por una primera endotermia a una temperatura de alrededor de 111 °C y una segunda endotermia a una temperatura de alrededor de 148 °C en un termograma de DSC.

[00238] En otra modalidad, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de alrededor de 7,4 %p en el intervalo de temperatura de 39-157 °C en un termograma de TGA.

30 **[00239]** En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma C de tartrato del Compuesto 1.

[00240] En una modalidad adicional, la Forma C de tartrato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al de la Figura 69.

[00241] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma A de tosilato del Compuesto 1.

[00242] En una modalidad, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre
5 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 y 29,83.

[00243] En otra modalidad, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más
10 picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 y 27,70.

[00244] En una modalidad adicional, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 8,52,
15 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 y 27,70.

[00245] En incluso una modalidad adicional, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80, 16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94,
20 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 y 29,83.

[00246] En otra modalidad, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia a una temperatura de alrededor de 214 °C en un termograma de DSC. En otra modalidad, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia con una temperatura de
25 inicio de alrededor de 214 °C en un termograma de DSC.

[00247] En otra modalidad, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de alrededor de 0,9 %p en el intervalo de temperatura de 72-231 °C en un termograma de TGA.

[00248] En otra modalidad, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por un aumento de alrededor de 0,9 %p, medido a partir de DVS, cuando se toma de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.
30

[00249] En una modalidad de este aspecto, la forma cristalina se caracteriza como la Forma B de tosilato del Compuesto 1.

[00250] En una modalidad, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más

picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 y 29,77.

- 5 **[00251]** En otra modalidad, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por uno o más picos en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, donde el o los picos se seleccionan de entre 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 y 27,63.

- [00252]** En una modalidad adicional, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,61,
10 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 y 27,63.

- [00253]** En incluso una modalidad adicional, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por todos los picos que siguen en un patrón de XRPD en una escala de 2 Theta, seleccionados de entre 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22,
15 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 y 29,77.

- [00254]** En otra modalidad, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia pronunciada a una temperatura de ~183 °C en un termograma de DSC. En otra modalidad, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia pronunciada con una temperatura de inicio ~183 °C en un termograma de DSC. En otra modalidad, la Forma B de tosilato
20 del Compuesto 1 se caracteriza por una endotermia pronunciada con un pico a una temperatura de ~191 °C en un termograma de DSC.

[00255] En otra modalidad, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por una pérdida de peso de alrededor de 0,7 %p en el intervalo de temperatura de 39-214 °C en un termograma de TGA.

- 25 **[00256]** En otra modalidad, la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se caracteriza por un aumento de alrededor de 0,9 %p, medido a partir de DVS, cuando se toma de un entorno de 5 % de humedad relativa a un entorno de 95 % de humedad relativa.

[00257] En un aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende una forma de sal cristalina descrita en la presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 **[00258]** En otro aspecto, la invención incluye un método de tratamiento de una enfermedad, un trastorno o un síndrome mediado al menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína cinasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una forma de sal cristalina o composición farmacéutica descrita en la presente.

[00259] En una modalidad de este aspecto, la enfermedad, el trastorno o el síndrome mediado al

menos en parte por la modulación de la actividad *in vivo* de una proteína cinasa es un cáncer.

[00260] En otro aspecto, la invención incluye un método para inhibir una proteína cinasa, donde el método comprende poner en contacto a la proteína cinasa con una forma de sal cristalina o composición farmacéutica descrita en la presente.

- 5 **[00261]** En una modalidad de este aspecto, la proteína cinasa es Axl, Mer, c-Met, KDR, o una combinación de estas opciones.

[00262] *Formas cristalinas de la invención*

- 10 **[00263]** Forma A de besilato del Compuesto 1

[00264] La Forma A de besilato del Compuesto 1 es una sal 1:1 del Compuesto 1 y ácido benzenosulfónico, e incluye además un equivalente molar de acetona en la red cristalina.

[00265] El patrón de XRPD para la Forma A de besilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura

- 15 1, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 1 a continuación.

[00266] **Tabla 1: Picos de XRPD de la Forma A de besilato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
3,78 $\pm$ 0,20	23,386 $\pm$ 1,238	78
7,56 $\pm$ 0,20	11,677 $\pm$ 0,308	28
10,08 $\pm$ 0,20	8,766 $\pm$ 0,173	12
10,42 $\pm$ 0,20	8,480 $\pm$ 0,162	49
11,70 $\pm$ 0,20	7,561 $\pm$ 0,129	8
11,78 $\pm$ 0,20	7,506 $\pm$ 0,127	6
12,00 $\pm$ 0,20	7,369 $\pm$ 0,122	10
12,71 $\pm$ 0,20	6,958 $\pm$ 0,109	11
13,20 $\pm$ 0,20	6,702 $\pm$ 0,101	7
13,92 $\pm$ 0,20	6,358 $\pm$ 0,091	8
14,06 $\pm$ 0,20	6,294 $\pm$ 0,089	8
14,44 $\pm$ 0,20	6,128 $\pm$ 0,084	3
14,93 $\pm$ 0,20	5,928 $\pm$ 0,079	3
15,18 $\pm$ 0,20	5,833 $\pm$ 0,076	6
15,96 $\pm$ 0,20	5,547 $\pm$ 0,069	13
16,21 $\pm$ 0,20	5,465 $\pm$ 0,067	4

2θ (°)	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
16,40 ± 0,20	5,401 ± 0,065	15
16,73 ± 0,20	5,295 ± 0,063	21
16,86 ± 0,20	5,254 ± 0,062	14
17,38 ± 0,20	5,099 ± 0,058	7
18,32 ± 0,20	4,840 ± 0,052	2
19,07 ± 0,20	4,650 ± 0,048	9
20,07 ± 0,20	4,420 ± 0,044	10
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	10
20,51 ± 0,20	4,327 ± 0,042	100
20,94 ± 0,20	4,238 ± 0,040	66
21,45 ± 0,20	4,139 ± 0,038	14
21,60 ± 0,20	4,112 ± 0,038	27
22,30 ± 0,20	3,984 ± 0,035	4
22,90 ± 0,20	3,880 ± 0,033	8
23,05 ± 0,20	3,856 ± 0,033	12
23,28 ± 0,20	3,818 ± 0,032	7
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	4
24,28 ± 0,20	3,662 ± 0,030	6
24,97 ± 0,20	3,564 ± 0,028	9
25,30 ± 0,20	3,518 ± 0,027	48
25,69 ± 0,20	3,464 ± 0,027	18
26,33 ± 0,20	3,382 ± 0,025	6
26,71 ± 0,20	3,335 ± 0,025	20
27,29 ± 0,20	3,265 ± 0,023	3
27,65 ± 0,20	3,224 ± 0,023	3
28,07 ± 0,20	3,176 ± 0,022	7
29,22 ± 0,20	3,054 ± 0,020	4
29,50 ± 0,20	3,025 ± 0,020	5

[00267] Se indexó correctamente el patrón de XRPD para la Forma A de besilato del Compuesto 1, lo cual indica que la muestra consiste mayoritaria o exclusivamente en una fase cristalina única.

[00268] Datos de celdas unitarias para la Forma A de besilato del Compuesto 1:

Tipo de Bravais	Triclínico
a [Å]	8,913
b [Å]	9,121
c [Å]	23,727
α [°]	93,17
β [°]	98,70
γ [°]	105,12
Volumen [Å ³ /célula]	1831,6
¿Contenidos quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo/s de espacio	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00269] Los termogramas de DSC y TGA para la Forma A de besilato del Compuesto 1 se proporcionan en las Figuras 2 y 3, respectivamente. Una pérdida de peso ~7,9 % en las temperaturas de 39-177 °C según TGA corresponde a 1 equivalente molar de acetona. La DSC muestra dos endotermias amplias a ~144 °C y ~170 °C.

[00270] Forma B de besilato del Compuesto 1

[00271] La Forma B de besilato del Compuesto 1 es el material resultante tras la desolvatación de la Forma A de besilato del Compuesto 1. Se detectó como una mezcla con la Forma A de besilato.

[00272] El patrón de XRPD para la Forma B de besilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 4.

[00273] Forma A de benzoato del Compuesto 1

[00274] La Forma A de benzoato del Compuesto 1 es una sal 1:1, formada mediante la adición de ácido benzoico al Compuesto 1 en metanol caliente.

[00275] El patrón de XRPD para la Forma A de benzoato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 5.

[00276] Forma A de camsilato del Compuesto 1

[00277] La Forma A de Camsilato del Compuesto 1 es una sal 1:1 del Compuesto 1 y ácido canforsulfónico, e incluye además un equivalente molar de acetona en la red cristalina.

[00278] El patrón de XRPD para la Forma A de camsilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 6, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 2 a continuación.

[00279] Tabla 2: Picos de XRPD de la Forma A de camsilato del Compuesto 1

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
5,55 ± 0,20	15,916 ± 0,573	100
7,90 ± 0,20	11,179 ± 0,282	3
8,25 ± 0,20	10,704 ± 0,259	4
8,38 ± 0,20	10,545 ± 0,251	7
9,55 ± 0,20	9,250 ± 0,193	4
9,87 ± 0,20	8,951 ± 0,181	18
10,26 ± 0,20	8,617 ± 0,168	25
11,12 ± 0,20	7,951 ± 0,143	9
11,34 ± 0,20	7,800 ± 0,137	14
12,50 ± 0,20	7,075 ± 0,113	7
12,94 ± 0,20	6,837 ± 0,105	6
13,40 ± 0,20	6,601 ± 0,098	10
13,65 ± 0,20	6,480 ± 0,094	5
14,79 ± 0,20	5,986 ± 0,081	6
15,83 ± 0,20	5,593 ± 0,070	10
16,16 ± 0,20	5,480 ± 0,067	25
16,41 ± 0,20	5,397 ± 0,065	11
16,54 ± 0,20	5,354 ± 0,064	9
16,82 ± 0,20	5,266 ± 0,062	38
17,10 ± 0,20	5,180 ± 0,060	8
17,69 ± 0,20	5,010 ± 0,056	13
18,02 ± 0,20	4,918 ± 0,054	15
18,22 ± 0,20	4,866 ± 0,053	8
18,47 ± 0,20	4,799 ± 0,052	7
18,91 ± 0,20	4,689 ± 0,049	11
19,10 ± 0,20	4,643 ± 0,048	10
19,47 ± 0,20	4,556 ± 0,046	6
20,04 ± 0,20	4,427 ± 0,044	4
20,87 ± 0,20	4,254 ± 0,040	33
21,05 ± 0,20	4,218 ± 0,040	18
22,16 ± 0,20	4,008 ± 0,036	16

$2\theta (^{\circ})$	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
22,36 ± 0,20	3,973 ± 0,035	27
22,93 ± 0,20	3,876 ± 0,033	9
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	38
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	7
25,33 ± 0,20	3,513 ± 0,027	8
26,02 ± 0,20	3,421 ± 0,026	7
26,40 ± 0,20	3,373 ± 0,025	5
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	5
27,33 ± 0,20	3,260 ± 0,023	6
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	4
28,32 ± 0,20	3,149 ± 0,022	6
28,68 ± 0,20	3,110 ± 0,021	4
28,98 ± 0,20	3,078 ± 0,021	5

[00280] El patrón de XRPD se indexó correctamente.

[00281] Datos de celdas unitarias para la Forma A de camsilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Monocíclico primitivo
a [Å]	11,413
b [Å]	31,799
c [Å]	11,622
α [°]	90
β [°]	101,91
γ [°]	90
Volumen [Å ³ /célula]	4127,1
¿Contenidos quirales?	Quirales
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ 1
Grupo/s de espacio	P2 ₁ (4)

5 **[00282]** Un espectro de NMR protónica para la Forma A de camsilato del Compuesto 1 es coherente con la estructura química del Compuesto 1 con 1 equivalente molar de acetona presente.

[00283] El análisis de TGA indica que el material se desolvata fácilmente al calentarlo, perdiendo 5,9 %p a entre 38 °C y 170 °C (Figura 8), lo cual corresponde a un equivalente molar de acetona. El termograma de DSC muestra dos endotermias amplias a 110 °C y 174 °C (Figura 7).

[00284] Forma B de camsilato del Compuesto 1

[00285] La Forma B de camsilato del Compuesto 1 es el material resultante tras la desolvatación de la Forma A de camsilato del Compuesto 1.

[00286] El patrón de XRPD para la Forma B de camsilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 9, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 3 a continuación.

5 **[00287] Tabla 3: Picos de XRPD de la Forma B de camsilato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
5,25 $\pm$ 0,20	16,830 $\pm$ 0,641	100
8,32 $\pm$ 0,20	10,620 $\pm$ 0,255	3
8,51 $\pm$ 0,20	10,376 $\pm$ 0,243	5
8,76 $\pm$ 0,20	10,084 $\pm$ 0,230	6
9,05 $\pm$ 0,20	9,765 $\pm$ 0,215	5
9,58 $\pm$ 0,20	9,221 $\pm$ 0,192	6
9,88 $\pm$ 0,20	8,942 $\pm$ 0,180	10
10,00 $\pm$ 0,20	8,838 $\pm$ 0,176	10
10,52 $\pm$ 0,20	8,406 $\pm$ 0,159	14
10,80 $\pm$ 0,20	8,182 $\pm$ 0,151	10
11,06 $\pm$ 0,20	7,997 $\pm$ 0,144	7
11,96 $\pm$ 0,20	7,395 $\pm$ 0,123	4
12,24 $\pm$ 0,20	7,225 $\pm$ 0,118	6
12,58 $\pm$ 0,20	7,029 $\pm$ 0,111	3
13,98 $\pm$ 0,20	6,331 $\pm$ 0,090	3
15,62 $\pm$ 0,20	5,669 $\pm$ 0,072	9
15,81 $\pm$ 0,20	5,602 $\pm$ 0,070	10
16,15 $\pm$ 0,20	5,483 $\pm$ 0,067	18
16,70 $\pm$ 0,20	5,303 $\pm$ 0,063	7
17,12 $\pm$ 0,20	5,175 $\pm$ 0,060	5
17,42 $\pm$ 0,20	5,086 $\pm$ 0,058	5
17,71 $\pm$ 0,20	5,005 $\pm$ 0,056	9
18,41 $\pm$ 0,20	4,816 $\pm$ 0,052	4
19,37 $\pm$ 0,20	4,579 $\pm$ 0,047	4
19,55 $\pm$ 0,20	4,538 $\pm$ 0,046	5
20,63 $\pm$ 0,20	4,302 $\pm$ 0,041	4
21,13 $\pm$ 0,20	4,200 $\pm$ 0,039	15

$2\theta (^{\circ})$	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
21,56 ± 0,20	4,118 ± 0,038	27
21,89 ± 0,20	4,057 ± 0,037	12
22,50 ± 0,20	3,949 ± 0,035	8
23,04 ± 0,20	3,857 ± 0,033	3
24,43 ± 0,20	3,641 ± 0,029	5
26,08 ± 0,20	3,413 ± 0,026	3
27,07 ± 0,20	3,292 ± 0,024	3
27,97 ± 0,20	3,187 ± 0,022	5
28,22 ± 0,20	3,160 ± 0,022	4
28,73 ± 0,20	3,105 ± 0,021	3

[00288] Forma A de citrato del Compuesto 1

[00289] La Forma A de citrato del Compuesto 1 se cristalizó a partir de una mezcla 1:1 de Compuesto 1 y ácido cítrico en acetona.

[00290] El patrón de XRPD para la Forma A de citrato del Compuesto 1 muestra que el material es una mezcla con una forma de base libre del Compuesto 1. El patrón se proporciona en la Figura 10.

[00291] Forma B de citrato del Compuesto 1

[00292] La Forma B de citrato del Compuesto 1 es una sal 1:1, proporcionada mediante la adición de 2 equivalentes molares de ácido cítrico en acetona al Compuesto 1 para proporcionar una sal 1:1 del Compuesto 1 y ácido cítrico.

[00293] El patrón de XRPD para la Forma B de citrato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 11, y el patrón de XRPD también se indexó correctamente. Una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 4 a continuación.

[00294] **Tabla 4: Picos de XRPD de la Forma B de citrato del Compuesto 1**

$2\theta (^{\circ})$	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
4,58 ± 0,20	19,296 ± 0,843	40
5,95 ± 0,20	14,840 ± 0,498	72
7,61 ± 0,20	11,607 ± 0,305	19
8,88 ± 0,20	9,945 ± 0,223	32

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
9,19 ± 0,20	9,619 ± 0,209	10
9,94 ± 0,20	8,894 ± 0,179	12
11,93 ± 0,20	7,409 ± 0,124	76
13,26 ± 0,20	6,673 ± 0,100	10
13,79 ± 0,20	6,415 ± 0,093	33
14,29 ± 0,20	6,193 ± 0,086	46
14,68 ± 0,20	6,028 ± 0,082	27
15,26 ± 0,20	5,801 ± 0,076	11
15,95 ± 0,20	5,553 ± 0,069	10
16,64 ± 0,20	5,323 ± 0,064	35
17,11 ± 0,20	5,177 ± 0,060	16
17,87 ± 0,20	4,959 ± 0,055	27
18,21 ± 0,20	4,867 ± 0,053	21
18,43 ± 0,20	4,811 ± 0,052	8
18,90 ± 0,20	4,692 ± 0,049	74
19,36 ± 0,20	4,582 ± 0,047	31
19,67 ± 0,20	4,510 ± 0,045	22
20,14 ± 0,20	4,406 ± 0,043	19
20,57 ± 0,20	4,315 ± 0,042	29
21,47 ± 0,20	4,135 ± 0,038	55
22,30 ± 0,20	3,984 ± 0,035	25
22,64 ± 0,20	3,925 ± 0,034	7
23,06 ± 0,20	3,853 ± 0,033	14
23,80 ± 0,20	3,736 ± 0,031	100
24,25 ± 0,20	3,667 ± 0,030	89
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	28
24,81 ± 0,20	3,586 ± 0,028	32
25,10 ± 0,20	3,545 ± 0,028	34
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	18
25,54 ± 0,20	3,485 ± 0,027	20
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	43
26,35 ± 0,20	3,379 ± 0,025	13

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
$26,51 \pm 0,20$	$3,359 \pm 0,025$	19
$26,83 \pm 0,20$	$3,320 \pm 0,024$	16
$27,16 \pm 0,20$	$3,281 \pm 0,024$	7
$27,57 \pm 0,20$	$3,232 \pm 0,023$	11
$27,85 \pm 0,20$	$3,201 \pm 0,023$	10
$28,08 \pm 0,20$	$3,176 \pm 0,022$	8
$28,47 \pm 0,20$	$3,132 \pm 0,022$	31

[00295] Datos de celdas unitarias para la Forma B de citrato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Ortorrómico primitivo
a [Å]	38,495
b [Å]	23,202
c [Å]	7,473
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volumen [Å ³ /célula]	6674,6
¿Contenidos quirales?	Aquirales
Símbolo de extinción	P b c a
Grupo/s de espacio	Pbca (61)

[00296] El termograma de TGA para la Forma B de citrato del Compuesto 1 (Figura 13) muestra una pérdida de peso insignificante hasta la descomposición que comienza a alrededor de 159 °C y termina a alrededor de 220 °C. El termograma de DSC (Figura 12) también muestra una endotermia pronunciada con un inicio a ~175 °C, lo cual indica descomposición.

[00297] El análisis de DVS (Figura 14) indica que la muestra de la Forma B de citrato del Compuesto 1 experimentó una ganancia de peso ~4,1 % con una humedad relativa desde el 5 % al 95 %. El agua absorbida por la muestra se liberó a medida que la humedad relativa descendía del 95 % al 5 %. El análisis de XRPD muestra que la muestra permaneció como la Forma B de citrato del Compuesto 1 después del análisis de DVS.

[00298] Forma A de esilato del Compuesto 1

[00299] La Forma A de esilato del Compuesto 1 es una sal 1:1 del Compuesto 1 y ácido etanosulfónico, e incluye además un equivalente molar de acetona en la red cristalina.

[00300] El patrón de XRPD para la Forma A de esilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura

15, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 5 a continuación.

[00301] Tabla 5: Picos de XRPD de la Forma A de esilato del Compuesto 1

2θ (°)	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
3,97 ± 0,20	22,255 ± 1,122	86
7,95 ± 0,20	11,119 ± 0,279	100
9,89 ± 0,20	8,937 ± 0,180	38
10,62 ± 0,20	8,322 ± 0,156	63
10,92 ± 0,20	8,096 ± 0,148	12
11,03 ± 0,20	8,012 ± 0,145	12
11,34 ± 0,20	7,798 ± 0,137	6
11,77 ± 0,20	7,516 ± 0,127	16
12,03 ± 0,20	7,348 ± 0,122	5
12,53 ± 0,20	7,057 ± 0,112	11
12,71 ± 0,20	6,960 ± 0,109	6
13,27 ± 0,20	6,665 ± 0,100	54
14,00 ± 0,20	6,321 ± 0,090	13
14,70 ± 0,20	6,021 ± 0,081	5
15,08 ± 0,20	5,870 ± 0,077	42
15,94 ± 0,20	5,554 ± 0,069	17
16,17 ± 0,20	5,477 ± 0,067	40
16,92 ± 0,20	5,236 ± 0,061	32
17,01 ± 0,20	5,209 ± 0,061	33
17,19 ± 0,20	5,155 ± 0,060	7
17,35 ± 0,20	5,108 ± 0,058	6
17,61 ± 0,20	5,033 ± 0,057	7
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	16
18,76 ± 0,20	4,727 ± 0,050	5
19,03 ± 0,20	4,661 ± 0,049	8
19,66 ± 0,20	4,511 ± 0,045	18
19,89 ± 0,20	4,461 ± 0,044	8
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	22
20,65 ± 0,20	4,297 ± 0,041	87
20,78 ± 0,20	4,272 ± 0,041	81

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	47
22,08 ± 0,20	4,022 ± 0,036	51
23,14 ± 0,20	3,840 ± 0,033	10
23,27 ± 0,20	3,820 ± 0,032	11
23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	42
24,32 ± 0,20	3,657 ± 0,030	17
25,43 ± 0,20	3,500 ± 0,027	62
25,66 ± 0,20	3,469 ± 0,027	26
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	17
26,52 ± 0,20	3,358 ± 0,025	35
26,87 ± 0,20	3,315 ± 0,024	9
27,61 ± 0,20	3,228 ± 0,023	7
27,96 ± 0,20	3,189 ± 0,022	18
28,18 ± 0,20	3,164 ± 0,022	22
28,40 ± 0,20	3,140 ± 0,022	13
28,91 ± 0,20	3,085 ± 0,021	7

[00302] El patrón de XRPD se indexó correctamente.

[00303] Datos de celdas unitarias para la Forma A de esilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Triclinico
a [Å]	8,593
b [Å]	9,223
c [Å]	22,439
α [°]	94,60
β [°]	95,33
γ [°]	103,05
Volumen [Å ³ /célula]	1715,6
¿Contenidos quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo/s de espacio	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

- 5 **[00304]** El termograma de DSC para la Forma A de esilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 16 y muestra endotermias a ~69 °C, ~156 °C y ~190 °C. El termograma de TGA (Figura» 17) muestra que el material sufre una pérdida de peso de ~8,5 % del intervalo de temperatura de 38-188 °C,

lo cual es coherente con la pérdida de un equivalente molar de acetona.

[00305] Forma B de esilato del Compuesto 1

- 5 **[00306]** La Forma B de esilato del Compuesto 1 se formó mediante la desolvatación de la Forma A de esilato del Compuesto 1, y se determinó que era una mezcla con la Forma A de esilato del Compuesto 1. Esta forma no se caracterizó de manera adicional.

[00307] El patrón de XRPD para la Forma B de esilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 18.

10

[00308] Forma A de HBr del Compuesto 1

[00309] La Forma A de HBr del Compuesto 1 es una sal 1:1, formada mediante la adición de HBr al Compuesto 1 en una suspensión de acetona caliente.

- 15 **[00310]** El patrón de XRPD para la Forma A de HBr del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 19.

[00311] Forma B de HBr del Compuesto 1

- 20 **[00312]** Forma B de HBr del Compuesto 1 es una sal 1:1, formada mediante la adición de 1 equivalente molar de HBr al Compuesto 1 en una suspensión de MEK caliente.

[00313] El patrón de XRPD para la Forma B de HBr del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 20, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 6 a continuación.

[00314] Tabla 6: Picos de XRPD de la Forma B de HBr del Compuesto 1

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
5,26 ± 0,20	16,777 ± 0,637	100
8,29 ± 0,20	10,661 ± 0,257	5
9,75 ± 0,20	9,068 ± 0,186	10
9,91 ± 0,20	8,916 ± 0,179	26
10,56 ± 0,20	8,367 ± 0,158	11
10,72 ± 0,20	8,243 ± 0,153	22
12,25 ± 0,20	7,219 ± 0,117	4
12,50 ± 0,20	7,075 ± 0,113	6

2θ (°)	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
12,75 ± 0,20	6,938 ± 0,108	9
13,31 ± 0,20	6,648 ± 0,099	11
13,54 ± 0,20	6,535 ± 0,096	10
14,11 ± 0,20	6,270 ± 0,088	6
14,72 ± 0,20	6,011 ± 0,081	12
14,89 ± 0,20	5,943 ± 0,079	5
15,87 ± 0,20	5,581 ± 0,070	8
16,29 ± 0,20	5,438 ± 0,066	7
16,50 ± 0,20	5,368 ± 0,065	16
17,36 ± 0,20	5,104 ± 0,058	7
17,78 ± 0,20	4,984 ± 0,056	12
18,09 ± 0,20	4,899 ± 0,054	14
18,44 ± 0,20	4,808 ± 0,052	15
18,75 ± 0,20	4,728 ± 0,050	5
19,12 ± 0,20	4,637 ± 0,048	12
19,24 ± 0,20	4,609 ± 0,047	12
19,56 ± 0,20	4,535 ± 0,046	15
19,92 ± 0,20	4,453 ± 0,044	13
20,40 ± 0,20	4,350 ± 0,042	19
20,55 ± 0,20	4,319 ± 0,042	24
20,69 ± 0,20	4,290 ± 0,041	30
21,18 ± 0,20	4,191 ± 0,039	31
22,09 ± 0,20	4,021 ± 0,036	80
22,64 ± 0,20	3,924 ± 0,034	10
23,24 ± 0,20	3,825 ± 0,032	43
24,56 ± 0,20	3,622 ± 0,029	44
25,80 ± 0,20	3,450 ± 0,026	28
26,52 ± 0,20	3,358 ± 0,025	11
27,23 ± 0,20	3,272 ± 0,024	10
27,43 ± 0,20	3,249 ± 0,023	7
28,13 ± 0,20	3,169 ± 0,022	7
28,46 ± 0,20	3,134 ± 0,022	11

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
$28,76 \pm 0,20$	$3,101 \pm 0,021$	6
$29,08 \pm 0,20$	$3,069 \pm 0,021$	5
$29,66 \pm 0,20$	$3,009 \pm 0,020$	13
$30,07 \pm 0,20$	$2,970 \pm 0,019$	13

[00315] El XRPD para la Forma B de HBr del Compuesto 1 se indexó correctamente.

[00316] Datos de celdas unitarias para la Forma B de HBr del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Monocíclico primitivo
a [Å]	10,652
b [Å]	9,460
c [Å]	33,496
α [°]	90
β [°]	91,13
γ [°]	90
Volumen [Å ³ /célula]	3374,7
¿Contenidos quirales?	Aquirales
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ /c 1
Grupo/s de espacio	P2 ₁ /c (14)

5 **[00317]** Forma A de lactato del Compuesto 1

[00318] La Forma A de lactato del Compuesto 1 se formó mediante la adición de un equivalente molar de ácido láctico al Compuesto 1 en una suspensión de acetona caliente. Se determinó que el material era una mezcla con una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1.

10 **[00319]** El patrón de XRPD para la Forma A de lactato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 21.

[00320] Forma A de malato del Compuesto 1

15 **[00321]** La Forma A de malato del Compuesto 1 se elaboró mediante la adición de ácido L-málico al Compuesto 1 en acetona. Se determinó que el material era una mezcla con una forma cristalina de la base libre del Compuesto 1.

[00322] El patrón de XRPD para la Forma A de malato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 22.

20

[00323] Forma A de maleato del Compuesto 1

[00324] La Forma A de maleato del Compuesto 1 es una sal 1:1 elaborada mediante la adición de ácido maleico acuoso a una suspensión del Compuesto 1 en MEK o acetona caliente.

[00325] El patrón de XRPD para la Forma A de maleato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 23, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 7 a continuación.

[00326] Tabla 7: Picos de XRPD de la Forma A de maleato del Compuesto 1

$2\theta (^{\circ})$	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
7,58 ± 0,20	11,659 ± 0,307	9
8,34 ± 0,20	10,593 ± 0,254	7
10,92 ± 0,20	8,094 ± 0,148	34
12,38 ± 0,20	7,141 ± 0,115	8
12,87 ± 0,20	6,874 ± 0,106	13
14,17 ± 0,20	6,244 ± 0,088	4
15,13 ± 0,20	5,852 ± 0,077	47
15,78 ± 0,20	5,612 ± 0,071	20
16,43 ± 0,20	5,389 ± 0,065	21
16,91 ± 0,20	5,238 ± 0,061	7
17,51 ± 0,20	5,060 ± 0,057	7
18,09 ± 0,20	4,900 ± 0,054	27
18,71 ± 0,20	4,738 ± 0,050	21
20,30 ± 0,20	4,372 ± 0,043	23
21,60 ± 0,20	4,111 ± 0,038	14
21,99 ± 0,20	4,039 ± 0,036	26
22,30 ± 0,20	3,983 ± 0,035	34
22,49 ± 0,20	3,951 ± 0,035	100
23,32 ± 0,20	3,811 ± 0,032	24
23,56 ± 0,20	3,773 ± 0,032	80
23,92 ± 0,20	3,718 ± 0,031	11
24,79 ± 0,20	3,588 ± 0,028	48
26,04 ± 0,20	3,419 ± 0,026	12
26,41 ± 0,20	3,372 ± 0,025	30
26,92 ± 0,20	3,309 ± 0,024	39
27,62 ± 0,20	3,228 ± 0,023	18

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
$28,18 \pm 0,20$	$3,164 \pm 0,022$	8
$28,54 \pm 0,20$	$3,125 \pm 0,021$	6
$29,01 \pm 0,20$	$3,075 \pm 0,021$	23

[00327] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma A de maleato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00328] Datos de celdas unitarias para la Forma A de maleato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Triclinico
a [Å]	6,264
b [Å]	15,319
c [Å]	16,232
α [°]	95,43
β [°]	90,51
γ [°]	94,67
Volumen [Å ³ /célula]	1545,2
¿Contenidos quirales?	Aquirales
Símbolo de extinción	P -
Grupo/s de espacio	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00329] La curva del termograma de TGA (Figura 25) muestra una pérdida de peso ~3,1 % en el intervalo de temperatura de 42-146 °C, mayormente por encima de ~117 °C, probablemente debido a la descomposición del ácido maleico. La curva del termograma de DSC (Figura 24) presenta una única endotermia amplia con un inicio de ~117 °C.

[00330] Las imágenes con platina caliente (Figuras 26A-26E) para la Forma A de maleato del Compuesto 1 confirman esta instancia como la fusión.

[00331] La isoterma de DVS (Figura 27) indica ganancias/pérdidas de peso ~2,5 % a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5 %-95 %).

[00332] El material recuperado del experimento permaneció sin cambios y se identificó como la Forma A de maleato del Compuesto 1 mediante XRPD.

[00333] Forma B de maleato del Compuesto 1

[00334] La Forma B de maleato del Compuesto 1 se produjo en el procedimiento llevado a mayor escala para producir la Forma A de maleato del Compuesto 1 en acetona. La Forma B de maleato del Compuesto 1 se preparó únicamente como una mezcla con la Forma A de maleato del Compuesto 1.

[00335] El patrón de XRPD para la Forma B de maleato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura

28.

[00336] Forma A de mesilato del Compuesto 1

- 5 **[00337]** La Forma A de mesilato del Compuesto 1 es una sal 1:1, producida mediante la suspensión de Compuesto 1 y ácido metanosulfónico en THF a temperatura ambiente.

[00338] El patrón de XRPD para la Forma A de mesilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 29, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 8 a continuación.

[00339] **Tabla 8: Picos de XRPD de la Forma A de mesilato del Compuesto 1**

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
5,06 ± 0,20	17,449 ± 0,689	26
6,65 ± 0,20	13,274 ± 0,399	14
7,66 ± 0,20	11,534 ± 0,301	100
8,35 ± 0,20	10,587 ± 0,253	6
10,16 ± 0,20	8,701 ± 0,171	11
10,72 ± 0,20	8,247 ± 0,153	7
11,98 ± 0,20	7,385 ± 0,123	14
12,62 ± 0,20	7,010 ± 0,111	17
13,32 ± 0,20	6,642 ± 0,099	16
14,41 ± 0,20	6,143 ± 0,085	9
14,79 ± 0,20	5,984 ± 0,080	21
15,42 ± 0,20	5,742 ± 0,074	28
15,72 ± 0,20	5,631 ± 0,071	10
15,89 ± 0,20	5,573 ± 0,070	8
16,23 ± 0,20	5,457 ± 0,067	23
16,77 ± 0,20	5,284 ± 0,063	11
17,20 ± 0,20	5,151 ± 0,059	25
17,59 ± 0,20	5,039 ± 0,057	36
18,08 ± 0,20	4,903 ± 0,054	17
18,40 ± 0,20	4,819 ± 0,052	24
18,81 ± 0,20	4,713 ± 0,050	17
19,33 ± 0,20	4,588 ± 0,047	39
19,53 ± 0,20	4,541 ± 0,046	24

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
19,71 ± 0,20	4,501 ± 0,045	16
20,14 ± 0,20	4,405 ± 0,043	9
20,38 ± 0,20	4,354 ± 0,042	31
20,73 ± 0,20	4,280 ± 0,041	37
21,05 ± 0,20	4,218 ± 0,040	18
21,56 ± 0,20	4,118 ± 0,038	15
21,83 ± 0,20	4,067 ± 0,037	81
22,16 ± 0,20	4,008 ± 0,036	38
23,14 ± 0,20	3,841 ± 0,033	38
24,06 ± 0,20	3,695 ± 0,030	35
24,54 ± 0,20	3,624 ± 0,029	12
24,77 ± 0,20	3,591 ± 0,029	31
25,75 ± 0,20	3,457 ± 0,026	19
26,82 ± 0,20	3,322 ± 0,024	16
27,71 ± 0,20	3,217 ± 0,023	7
27,94 ± 0,20	3,191 ± 0,022	9
28,71 ± 0,20	3,107 ± 0,021	6
29,27 ± 0,20	3,049 ± 0,020	11
29,85 ± 0,20	2,990 ± 0,020	6

[00340] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma A de mesilato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00341] Datos de celdas unitarias para la Forma A de mesilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Ortorrómbico primitivo
a [Å]	6,369
b [Å]	23,054
c [Å]	26,467
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volumen [Å ³ /célula]	3886,2
¿Contenidos quirales?	Aquirales
Símbolo de extinción	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo/s de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[00342] Forma B de mesilato del Compuesto 1

[00343] La Forma B de mesilato del Compuesto 1 es una sal 1:1, producida mediante la mezcla de Compuesto 1 y ácido metanosulfónico en cloroformo caliente. El material también incluye alrededor de 5 ~1,5 moles de cloroformo por mol de Compuesto 1.

[00344] El patrón de XRPD para la Forma B de mesilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 30, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 9 a continuación.

[00345] **Tabla 9: Picos de XRPD de la Forma B de mesilato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
5,14 ± 0,20	17,169 ± 0,667	16
6,62 ± 0,20	13,336 ± 0,402	14
7,72 ± 0,20	11,441 ± 0,296	16
7,89 ± 0,20	11,193 ± 0,283	10
10,33 ± 0,20	8,556 ± 0,165	12
10,73 ± 0,20	8,240 ± 0,153	8
12,74 ± 0,20	6,945 ± 0,109	26
13,31 ± 0,20	6,646 ± 0,099	10
13,88 ± 0,20	6,377 ± 0,091	8
14,23 ± 0,20	6,220 ± 0,087	17
14,61 ± 0,20	6,057 ± 0,082	35
15,21 ± 0,20	5,822 ± 0,076	44
15,52 ± 0,20	5,704 ± 0,073	24
15,87 ± 0,20	5,580 ± 0,070	12
16,17 ± 0,20	5,477 ± 0,067	38
17,18 ± 0,20	5,157 ± 0,060	78
17,41 ± 0,20	5,090 ± 0,058	42
17,88 ± 0,20	4,956 ± 0,055	12
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	23
18,46 ± 0,20	4,802 ± 0,052	36
18,73 ± 0,20	4,733 ± 0,050	23
19,13 ± 0,20	4,636 ± 0,048	60
19,54 ± 0,20	4,539 ± 0,046	35
20,15 ± 0,20	4,403 ± 0,043	40

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
20,53 ± 0,20	4,323 ± 0,042	34
20,75 ± 0,20	4,278 ± 0,041	75
20,98 ± 0,20	4,230 ± 0,040	47
21,27 ± 0,20	4,173 ± 0,039	49
21,60 ± 0,20	4,110 ± 0,038	55
22,03 ± 0,20	4,032 ± 0,036	100
22,28 ± 0,20	3,986 ± 0,035	27
23,07 ± 0,20	3,852 ± 0,033	31
23,32 ± 0,20	3,811 ± 0,032	72
24,16 ± 0,20	3,681 ± 0,030	34
24,42 ± 0,20	3,642 ± 0,029	50
24,87 ± 0,20	3,577 ± 0,028	37
25,13 ± 0,20	3,541 ± 0,028	34
25,64 ± 0,20	3,472 ± 0,027	26
26,24 ± 0,20	3,393 ± 0,025	22
26,95 ± 0,20	3,306 ± 0,024	18
27,17 ± 0,20	3,279 ± 0,024	17
27,49 ± 0,20	3,242 ± 0,023	21
27,77 ± 0,20	3,210 ± 0,023	17
28,42 ± 0,20	3,138 ± 0,022	19
29,54 ± 0,20	3,022 ± 0,020	30

[00346] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma B de mesilato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00347] Datos de celdas unitarias para la Forma B de mesilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Ortorrómico primitivo
a [Å]	6,472
b [Å]	22,323
c [Å]	26,607
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volumen [Å ³ /célula]	3844,0
¿Contenidos quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Grupo/s de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[00348] Forma C de mesilato del Compuesto 1

[00349] La Forma C de mesilato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la mezcla de
 5 Compuesto 1 y ácido metanosulfónico en metanol caliente. El material también tenía ~0,1 equivalentes molares de metanol.

[00350] El patrón de XRPD para la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 31, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 10 a continuación.

[00351] **Tabla 10: Picos de XRPD de la Forma C de mesilato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
7,55 ± 0,20	11,702 ± 0,310	22
9,53 ± 0,20	9,278 ± 0,194	100
10,25 ± 0,20	8,621 ± 0,168	7
11,04 ± 0,20	8,008 ± 0,145	15
11,49 ± 0,20	7,692 ± 0,133	28
11,65 ± 0,20	7,587 ± 0,130	16
12,24 ± 0,20	7,223 ± 0,118	8
12,51 ± 0,20	7,072 ± 0,113	23
13,88 ± 0,20	6,373 ± 0,091	23
14,44 ± 0,20	6,129 ± 0,084	25
15,36 ± 0,20	5,765 ± 0,075	11
15,66 ± 0,20	5,653 ± 0,072	9
16,29 ± 0,20	5,437 ± 0,066	14
16,58 ± 0,20	5,342 ± 0,064	23
17,16 ± 0,20	5,164 ± 0,060	8

2θ (°)	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
17,54 ± 0,20	5,053 ± 0,057	23
19,04 ± 0,20	4,659 ± 0,048	49
19,20 ± 0,20	4,618 ± 0,048	22
19,79 ± 0,20	4,482 ± 0,045	20
20,54 ± 0,20	4,322 ± 0,042	47
21,12 ± 0,20	4,203 ± 0,039	58
21,24 ± 0,20	4,179 ± 0,039	64
21,62 ± 0,20	4,106 ± 0,038	9
22,22 ± 0,20	3,998 ± 0,036	24
23,15 ± 0,20	3,839 ± 0,033	78
23,57 ± 0,20	3,772 ± 0,032	39
23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	35
24,61 ± 0,20	3,615 ± 0,029	15
24,77 ± 0,20	3,591 ± 0,029	18
25,22 ± 0,20	3,528 ± 0,028	37
25,61 ± 0,20	3,475 ± 0,027	10
25,99 ± 0,20	3,426 ± 0,026	9
26,60 ± 0,20	3,348 ± 0,025	10
26,89 ± 0,20	3,312 ± 0,024	11
27,29 ± 0,20	3,265 ± 0,023	10
27,91 ± 0,20	3,194 ± 0,022	28
29,03 ± 0,20	3,074 ± 0,021	16
29,29 ± 0,20	3,047 ± 0,020	9

[00352] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma C de mesilato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00353] Datos de celdas unitarias para la Forma C de mesilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Triclinico
a [Å]	8,884
b [Å]	11,922
c [Å]	15,312
α [°]	88,79
β [°]	81,68
γ [°]	78,70
Volumen [Å ³ /célula]	1573,6
¿Contenidos quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo/s de espacio	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00354] El termograma de DSC para la Forma C de mesilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 32 y muestra una endotermia amplia con un pico a alrededor de 69 °C, donde la endotermia tiene un límite inferior de alrededor de 36 y un límite superior de alrededor de 96 °C. El termograma también muestra otra endotermia pronunciada con un pico a alrededor de 208 °C, donde la endotermia tiene un límite inferior de alrededor de 169 y un límite superior de alrededor de 219 °C. El TGA, en la Figura 33, indica una pérdida de peso ~2,3 % en el intervalo de temperatura de 38-115 °C, correspondiente a ~0,08 equivalentes molares de metanol.

[00355] La isoterma de DVS (Figura 34) indica ganancias/pérdidas de peso de alrededor de 5,1 % a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5 %-95 %).

[00356] Forma A de oxalato del Compuesto 1

[00357] La Forma A de oxalato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de ácido oxálico en acetona caliente al Compuesto 1 y la formación de una suspensión.

[00358] El patrón de XRPD para la Forma A de oxalato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 35, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 11 a continuación.

[00359] **Tabla 11: Picos de XRPD de la Forma A de oxalato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
4,90 ± 0,20	18,008 ± 0,734	62
5,25 ± 0,20	16,811 ± 0,640	100
6,20 ± 0,20	14,248 ± 0,459	5
8,05 ± 0,20	10,969 ± 0,272	8
9,87 ± 0,20	8,951 ± 0,181	24
10,54 ± 0,20	8,389 ± 0,159	21
12,29 ± 0,20	7,195 ± 0,117	41

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
14,79 $\pm$ 0,20	5,985 $\pm$ 0,080	7
15,35 $\pm$ 0,20	5,768 $\pm$ 0,075	28
15,84 $\pm$ 0,20	5,589 $\pm$ 0,070	9
16,49 $\pm$ 0,20	5,371 $\pm$ 0,065	12
16,89 $\pm$ 0,20	5,246 $\pm$ 0,062	5
17,55 $\pm$ 0,20	5,049 $\pm$ 0,057	7
18,27 $\pm$ 0,20	4,852 $\pm$ 0,053	5
18,67 $\pm$ 0,20	4,750 $\pm$ 0,050	32
19,12 $\pm$ 0,20	4,638 $\pm$ 0,048	12
19,40 $\pm$ 0,20	4,572 $\pm$ 0,047	22
19,81 $\pm$ 0,20	4,478 $\pm$ 0,045	32
20,26 $\pm$ 0,20	4,380 $\pm$ 0,043	31
20,50 $\pm$ 0,20	4,329 $\pm$ 0,042	12
21,06 $\pm$ 0,20	4,215 $\pm$ 0,040	10
21,74 $\pm$ 0,20	4,084 $\pm$ 0,037	21
22,17 $\pm$ 0,20	4,007 $\pm$ 0,036	17
22,93 $\pm$ 0,20	3,876 $\pm$ 0,033	46
23,26 $\pm$ 0,20	3,822 $\pm$ 0,032	20
23,50 $\pm$ 0,20	3,782 $\pm$ 0,032	23
23,81 $\pm$ 0,20	3,734 $\pm$ 0,031	18
24,66 $\pm$ 0,20	3,607 $\pm$ 0,029	30
25,06 $\pm$ 0,20	3,550 $\pm$ 0,028	11
25,95 $\pm$ 0,20	3,431 $\pm$ 0,026	20
26,90 $\pm$ 0,20	3,312 $\pm$ 0,024	7
27,82 $\pm$ 0,20	3,204 $\pm$ 0,023	9
28,24 $\pm$ 0,20	3,157 $\pm$ 0,022	17

[00360] Forma B de oxalato del Compuesto 1

[00361] La Forma B de oxalato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de
5 ácido oxálico acuoso al Compuesto 1 en MEK caliente y la formación de una suspensión.

[00362] El patrón de XRPD para la Forma B de oxalato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura

36, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 12 a continuación.

[00363] Tabla 12: Picos de XRPD de la Forma B de oxalato del Compuesto 1.

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
4,20 $\pm$ 0,20	21,026 $\pm$ 1,001	34
7,59 $\pm$ 0,20	11,640 $\pm$ 0,306	100
8,02 $\pm$ 0,20	11,013 $\pm$ 0,274	16
8,42 $\pm$ 0,20	10,496 $\pm$ 0,249	15
10,53 $\pm$ 0,20	8,391 $\pm$ 0,159	90
12,36 $\pm$ 0,20	7,154 $\pm$ 0,115	13
12,66 $\pm$ 0,20	6,989 $\pm$ 0,110	21
13,09 $\pm$ 0,20	6,759 $\pm$ 0,103	19
13,35 $\pm$ 0,20	6,629 $\pm$ 0,099	27
13,88 $\pm$ 0,20	6,377 $\pm$ 0,091	16
14,15 $\pm$ 0,20	6,254 $\pm$ 0,088	15
14,46 $\pm$ 0,20	6,119 $\pm$ 0,084	14
15,06 $\pm$ 0,20	5,878 $\pm$ 0,078	40
15,23 $\pm$ 0,20	5,815 $\pm$ 0,076	59
17,42 $\pm$ 0,20	5,088 $\pm$ 0,058	21
17,75 $\pm$ 0,20	4,994 $\pm$ 0,056	29
18,28 $\pm$ 0,20	4,850 $\pm$ 0,053	20
19,07 $\pm$ 0,20	4,649 $\pm$ 0,048	19
19,52 $\pm$ 0,20	4,544 $\pm$ 0,046	32
20,33 $\pm$ 0,20	4,365 $\pm$ 0,042	19
21,18 $\pm$ 0,20	4,190 $\pm$ 0,039	44
21,43 $\pm$ 0,20	4,143 $\pm$ 0,038	37
21,74 $\pm$ 0,20	4,085 $\pm$ 0,037	24
22,08 $\pm$ 0,20	4,022 $\pm$ 0,036	29
22,59 $\pm$ 0,20	3,932 $\pm$ 0,034	43
23,53 $\pm$ 0,20	3,778 $\pm$ 0,032	19
24,21 $\pm$ 0,20	3,673 $\pm$ 0,030	37
24,52 $\pm$ 0,20	3,627 $\pm$ 0,029	28
24,71 $\pm$ 0,20	3,600 $\pm$ 0,029	25
25,24 $\pm$ 0,20	3,525 $\pm$ 0,027	19

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
25,85 ± 0,20	3,444 ± 0,026	41
26,24 ± 0,20	3,393 ± 0,025	26
26,55 ± 0,20	3,355 ± 0,025	30
26,90 ± 0,20	3,312 ± 0,024	28
27,43 ± 0,20	3,249 ± 0,023	24
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	29
29,30 ± 0,20	3,045 ± 0,020	17
29,51 ± 0,20	3,024 ± 0,020	21

[00364] Forma C de oxalato del Compuesto 1

[00365] La Forma C de oxalato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de ácido oxálico en TFE caliente al Compuesto 1 y la formación de una suspensión.

5 **[00366]** El patrón de XRPD para la Forma C de oxalato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 37, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 13 a continuación.

[00367] **Tabla 13: Picos de XRPD de la Forma C de oxalato del Compuesto 1**

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
4,13 ± 0,20	21,391 ± 1,036	30
7,70 ± 0,20	11,473 ± 0,298	98
10,29 ± 0,20	8,594 ± 0,167	34
10,59 ± 0,20	8,351 ± 0,157	53
13,09 ± 0,20	6,760 ± 0,103	51
13,70 ± 0,20	6,459 ± 0,094	76
14,13 ± 0,20	6,261 ± 0,088	13
15,33 ± 0,20	5,774 ± 0,075	100
15,87 ± 0,20	5,580 ± 0,070	12
16,57 ± 0,20	5,346 ± 0,064	12
17,19 ± 0,20	5,154 ± 0,060	15
17,50 ± 0,20	5,063 ± 0,057	19
17,83 ± 0,20	4,971 ± 0,055	42
18,15 ± 0,20	4,883 ± 0,053	39
18,61 ± 0,20	4,764 ± 0,051	14
19,24 ± 0,20	4,610 ± 0,047	22

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
19,42 ± 0,20	4,567 ± 0,047	18
20,11 ± 0,20	4,412 ± 0,043	49
20,34 ± 0,20	4,362 ± 0,042	34
20,64 ± 0,20	4,299 ± 0,041	37
21,07 ± 0,20	4,212 ± 0,040	69
21,47 ± 0,20	4,135 ± 0,038	35
21,59 ± 0,20	4,112 ± 0,038	36
21,91 ± 0,20	4,053 ± 0,037	67
22,56 ± 0,20	3,937 ± 0,034	69
22,92 ± 0,20	3,877 ± 0,033	20
23,37 ± 0,20	3,804 ± 0,032	34
23,87 ± 0,20	3,725 ± 0,031	39
24,35 ± 0,20	3,653 ± 0,030	18
25,35 ± 0,20	3,511 ± 0,027	33
25,91 ± 0,20	3,436 ± 0,026	33
26,47 ± 0,20	3,364 ± 0,025	31
26,68 ± 0,20	3,338 ± 0,025	36
27,74 ± 0,20	3,213 ± 0,023	32
28,47 ± 0,20	3,132 ± 0,022	27
29,14 ± 0,20	3,062 ± 0,021	25

[00368] Forma A de propionato del Compuesto 1

5 **[00369]** La Forma A de propionato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de ácido propiónico al Compuesto 1 y la suspensión en acetona caliente. La Forma A de propionato del Compuesto 1 se formó únicamente como una parte minoritaria de una mezcla con una forma de base libre del Compuesto 1.

[00370] El patrón de XRPD para la Forma A de propionato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 38.

10

[00371] Forma A de succinato del Compuesto 1

[00372] La Forma A de succinato del Compuesto 1 es una sal producida mediante la adición de uno

o dos equivalentes molares de ácido succínico al Compuesto 1 y la suspensión en acetona caliente. La Forma A de succinato del Compuesto 1 se formó únicamente como una mezcla con una forma de base libre del Compuesto 1.

[00373] El patrón de XRPD para la Forma A de succinato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 39.

[00374] Forma A de sulfato del Compuesto 1

[00375] La Forma A de sulfato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de un equivalente molar de ácido sulfúrico al Compuesto 1 en THF.

[00376] El patrón de XRPD para la Forma A de sulfato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 40, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 14 a continuación.

[00377] **Tabla 14: Picos de XRPD de la Forma A de sulfato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
4,74 ± 0,20	18,617 ± 0,785	100
5,85 ± 0,20	15,104 ± 0,516	14
9,47 ± 0,20	9,327 ± 0,196	11
10,04 ± 0,20	8,804 ± 0,175	15
11,74 ± 0,20	7,534 ± 0,128	24
11,95 ± 0,20	7,397 ± 0,123	13
13,77 ± 0,20	6,428 ± 0,093	7
14,99 ± 0,20	5,905 ± 0,078	12
15,42 ± 0,20	5,742 ± 0,074	7
15,71 ± 0,20	5,637 ± 0,071	7
16,48 ± 0,20	5,374 ± 0,065	19
17,36 ± 0,20	5,105 ± 0,058	11
17,66 ± 0,20	5,019 ± 0,056	8
17,92 ± 0,20	4,946 ± 0,055	8
18,59 ± 0,20	4,768 ± 0,051	11
18,95 ± 0,20	4,680 ± 0,049	12
19,36 ± 0,20	4,581 ± 0,047	18
19,74 ± 0,20	4,493 ± 0,045	23
20,22 ± 0,20	4,388 ± 0,043	35

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
20,77 ± 0,20	4,272 ± 0,041	25
21,38 ± 0,20	4,153 ± 0,038	17
21,86 ± 0,20	4,063 ± 0,037	13
22,74 ± 0,20	3,907 ± 0,034	39
23,30 ± 0,20	3,814 ± 0,032	15
23,70 ± 0,20	3,751 ± 0,031	12
24,33 ± 0,20	3,655 ± 0,030	14
25,07 ± 0,20	3,549 ± 0,028	11
25,32 ± 0,20	3,515 ± 0,027	14
25,67 ± 0,20	3,467 ± 0,027	13
26,23 ± 0,20	3,395 ± 0,025	19
27,00 ± 0,20	3,299 ± 0,024	15

[00378] Forma B de sulfato del Compuesto 1

[00379] La Forma B de sulfato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de un equivalente molar de ácido sulfúrico al Compuesto 1 en metanol caliente.

[00380] El patrón de XRPD para la Forma B de sulfato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 41, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 15 a continuación.

[00381] **Tabla 15: Picos de XRPD de la Forma B de sulfato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
4,27 ± 0,20	20,683 ± 0,969	100
8,57 ± 0,20	10,313 ± 0,240	75
9,32 ± 0,20	9,481 ± 0,203	94
10,95 ± 0,20	8,071 ± 0,147	16
11,29 ± 0,20	7,834 ± 0,138	18
12,07 ± 0,20	7,329 ± 0,121	13
12,87 ± 0,20	6,875 ± 0,106	15
13,25 ± 0,20	6,678 ± 0,100	15
13,82 ± 0,20	6,404 ± 0,092	21
14,13 ± 0,20	6,264 ± 0,088	25
14,67 ± 0,20	6,032 ± 0,082	20

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
16,94 ± 0,20	5,230 ± 0,061	32
17,21 ± 0,20	5,147 ± 0,059	23
17,64 ± 0,20	5,024 ± 0,057	17
19,99 ± 0,20	4,439 ± 0,044	48
20,26 ± 0,20	4,380 ± 0,043	26
21,03 ± 0,20	4,221 ± 0,040	67
21,44 ± 0,20	4,141 ± 0,038	41
22,00 ± 0,20	4,036 ± 0,036	43
22,71 ± 0,20	3,913 ± 0,034	35
23,85 ± 0,20	3,728 ± 0,031	30
25,20 ± 0,20	3,531 ± 0,028	27
26,02 ± 0,20	3,422 ± 0,026	44

[00382] Forma C de sulfato del Compuesto 1

[00383] La Forma C de sulfato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de un equivalente molar de ácido sulfúrico al Compuesto 1 en cloroformo caliente.

[00384] El patrón de XRPD para la Forma C de sulfato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 42, y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 16 a continuación.

[00385] **Tabla 16: Picos de XRPD de la Forma B de sulfato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
3,19 ± 0,20	27,658 ± 1,733	23
5,35 ± 0,20	16,519 ± 0,618	33
9,04 ± 0,20	9,776 ± 0,216	12
9,62 ± 0,20	9,182 ± 0,190	72
10,73 ± 0,20	8,239 ± 0,153	8
11,31 ± 0,20	7,820 ± 0,138	8
11,60 ± 0,20	7,619 ± 0,131	8
12,27 ± 0,20	7,208 ± 0,117	36
12,67 ± 0,20	6,978 ± 0,110	12
13,76 ± 0,20	6,432 ± 0,093	22
14,31 ± 0,20	6,183 ± 0,086	10

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
14,65 ± 0,20	6,040 ± 0,082	20
15,21 ± 0,20	5,820 ± 0,076	21
15,63 ± 0,20	5,664 ± 0,072	21
16,11 ± 0,20	5,498 ± 0,068	18
16,33 ± 0,20	5,424 ± 0,066	16
16,63 ± 0,20	5,327 ± 0,064	51
17,11 ± 0,20	5,177 ± 0,060	66
18,32 ± 0,20	4,839 ± 0,052	21
18,75 ± 0,20	4,730 ± 0,050	42
18,99 ± 0,20	4,670 ± 0,049	68
19,36 ± 0,20	4,582 ± 0,047	32
19,47 ± 0,20	4,555 ± 0,046	32
20,16 ± 0,20	4,401 ± 0,043	15
20,55 ± 0,20	4,318 ± 0,042	39
21,01 ± 0,20	4,224 ± 0,040	28
21,52 ± 0,20	4,125 ± 0,038	36
21,62 ± 0,20	4,107 ± 0,038	34
21,89 ± 0,20	4,056 ± 0,037	39
22,19 ± 0,20	4,004 ± 0,036	50
22,53 ± 0,20	3,943 ± 0,035	25
23,19 ± 0,20	3,833 ± 0,033	15
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	47
24,23 ± 0,20	3,670 ± 0,030	20
24,81 ± 0,20	3,586 ± 0,028	37
25,07 ± 0,20	3,549 ± 0,028	100
25,41 ± 0,20	3,502 ± 0,027	31
26,06 ± 0,20	3,416 ± 0,026	41
26,73 ± 0,20	3,332 ± 0,024	20
27,58 ± 0,20	3,231 ± 0,023	21
28,16 ± 0,20	3,167 ± 0,022	13
28,63 ± 0,20	3,116 ± 0,021	13
28,90 ± 0,20	3,087 ± 0,021	12

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
29,22 ± 0,20	3,054 ± 0,020	16
29,47 ± 0,20	3,029 ± 0,020	19
29,73 ± 0,20	3,003 ± 0,020	21

[00386] Forma A de tartrato del Compuesto 1

[00387] La Forma A de tartrato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de un equivalente molar de ácido L-tartárico al Compuesto 1 en THF. La Forma A de tartrato del Compuesto 1 se formó únicamente como una mezcla con una forma de base libre del Compuesto 1.

[00388] El patrón de XRPD para la Forma A de tartrato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 43.

[00389] Forma B de hemitartrato del Compuesto 1

[00390] La Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 es una sal 2:1 producida mediante la adición de un equivalente molar de ácido L-tartárico al Compuesto 1 en acetona. El material también contiene alrededor de 0,7 equivalentes molares de acetona.

[00391] El patrón de XRPD para la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 44 y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 17 a continuación.

[00392] **Tabla 17: Picos de XRPD de la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1**

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
5,17 ± 0,20	17,079 ± 0,660	55
5,66 ± 0,20	15,592 ± 0,550	24
7,22 ± 0,20	12,229 ± 0,338	18
9,27 ± 0,20	9,534 ± 0,205	11
10,10 ± 0,20	8,752 ± 0,173	26
10,40 ± 0,20	8,503 ± 0,163	23
11,37 ± 0,20	7,776 ± 0,136	26
11,55 ± 0,20	7,659 ± 0,132	37
12,77 ± 0,20	6,929 ± 0,108	8
13,94 ± 0,20	6,346 ± 0,091	19
14,51 ± 0,20	6,100 ± 0,084	31

2θ (°)	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
15,60 ± 0,20	5,676 ± 0,072	8
16,06 ± 0,20	5,514 ± 0,068	17
16,48 ± 0,20	5,374 ± 0,065	14
17,09 ± 0,20	5,184 ± 0,060	53
17,69 ± 0,20	5,011 ± 0,056	12
17,90 ± 0,20	4,951 ± 0,055	12
18,27 ± 0,20	4,851 ± 0,053	15
18,94 ± 0,20	4,681 ± 0,049	11
19,15 ± 0,20	4,630 ± 0,048	13
19,59 ± 0,20	4,529 ± 0,046	12
19,81 ± 0,20	4,478 ± 0,045	15
20,06 ± 0,20	4,423 ± 0,044	19
20,32 ± 0,20	4,367 ± 0,043	19
21,23 ± 0,20	4,182 ± 0,039	48
21,83 ± 0,20	4,068 ± 0,037	48
22,34 ± 0,20	3,976 ± 0,035	14
22,84 ± 0,20	3,891 ± 0,034	13
23,53 ± 0,20	3,778 ± 0,032	100
24,26 ± 0,20	3,666 ± 0,030	45
24,70 ± 0,20	3,601 ± 0,029	11
25,26 ± 0,20	3,523 ± 0,027	34
25,80 ± 0,20	3,450 ± 0,026	13
26,78 ± 0,20	3,326 ± 0,024	59
27,29 ± 0,20	3,266 ± 0,023	16
27,90 ± 0,20	3,195 ± 0,022	30
29,04 ± 0,20	3,073 ± 0,021	8
29,45 ± 0,20	3,030 ± 0,020	17

[00393] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00394] Datos de celdas unitarias para la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Monocíclico primitivo
a [Å]	5,356
b [Å]	34,062
c [Å]	17,503
α [°]	90
β [°]	92,11
γ [°]	90
Volumen [Å ³ /célula]	3191,0
¿Contenidos quirales?	Quirales
Símbolo de extinción	P 1 2 ₁ 1
Grupo/s de espacio	P2 ₁ (4)

[00395] El termograma de DSC para la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 45 y muestra una endotermia amplia a ~111 °C y otra endotermia pronunciada a ~148 °C. El TGA, en la Figura 46, indica una pérdida de peso ~7,4 % en el intervalo de temperatura de 39-157 °C, correspondiente a 0,8 equivalentes molares de acetona.

[00396] Forma A de tosilato del Compuesto 1

[00397] La Forma A de tosilato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida mediante la adición de un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico al Compuesto 1 en acetona caliente. El material también contiene alrededor de ~0,2 equivalentes molares de acetona.

[00398] El patrón de XRPD para la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 47 y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 18 a continuación.

[00399] **Tabla 18: Picos de XRPD de la Forma A de tosilato del Compuesto 1**

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
5,81 ± 0,20	15,205 ± 0,523	10
7,05 ± 0,20	12,532 ± 0,355	13
8,52 ± 0,20	10,364 ± 0,243	55
9,74 ± 0,20	9,076 ± 0,186	100
10,40 ± 0,20	8,497 ± 0,163	5
10,99 ± 0,20	8,042 ± 0,146	21
11,26 ± 0,20	7,849 ± 0,139	12
11,66 ± 0,20	7,582 ± 0,130	5
12,58 ± 0,20	7,030 ± 0,111	9
12,81 ± 0,20	6,904 ± 0,107	13
14,28 ± 0,20	6,199 ± 0,086	57

2θ (°)	<i>separación d</i> (Å)	Intensidad (%)
14,62 ± 0,20	6,053 ± 0,082	6
15,30 ± 0,20	5,787 ± 0,075	23
15,80 ± 0,20	5,606 ± 0,071	10
16,03 ± 0,20	5,524 ± 0,068	37
16,34 ± 0,20	5,420 ± 0,066	18
17,12 ± 0,20	5,174 ± 0,060	6
17,55 ± 0,20	5,050 ± 0,057	49
18,03 ± 0,20	4,917 ± 0,054	7
18,94 ± 0,20	4,682 ± 0,049	39
19,26 ± 0,20	4,605 ± 0,047	34
19,67 ± 0,20	4,509 ± 0,045	23
20,31 ± 0,20	4,370 ± 0,043	84
20,65 ± 0,20	4,297 ± 0,041	20
21,02 ± 0,20	4,222 ± 0,040	58
21,43 ± 0,20	4,143 ± 0,038	64
22,11 ± 0,20	4,018 ± 0,036	52
22,44 ± 0,20	3,960 ± 0,035	43
22,66 ± 0,20	3,921 ± 0,034	41
22,94 ± 0,20	3,874 ± 0,033	29
23,07 ± 0,20	3,851 ± 0,033	35
23,54 ± 0,20	3,776 ± 0,032	14
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	20
24,55 ± 0,20	3,623 ± 0,029	35
24,88 ± 0,20	3,576 ± 0,028	9
25,42 ± 0,20	3,501 ± 0,027	11
25,83 ± 0,20	3,446 ± 0,026	9
26,10 ± 0,20	3,412 ± 0,026	6
26,53 ± 0,20	3,357 ± 0,025	12
27,70 ± 0,20	3,218 ± 0,023	39
28,11 ± 0,20	3,172 ± 0,022	7
28,62 ± 0,20	3,116 ± 0,021	5
29,18 ± 0,20	3,058 ± 0,021	8

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
29,40 ± 0,20	3,036 ± 0,020	7
29,66 ± 0,20	3,010 ± 0,020	9
29,83 ± 0,20	2,993 ± 0,020	9

[00400] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma A de tosilato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00401] Datos de celdas unitarias para la Forma A de tosilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Triclinico
a [Å]	8,824
b [Å]	13,010
c [Å]	15,364
α [°]	96,03
β [°]	95,62
γ [°]	103,96
Volumen [Å ³ /célula]	1688,2
¿Contenidos quirales?	No especificado
Símbolo de extinción	P -
Grupo/s de espacio	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

[00402] El termograma de DSC para la Forma A de tosilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 48 y muestra una endotermia pronunciada con un inicio a alrededor de 214 °C. El TGA, en la Figura 49, indica una pérdida de peso ~0,9 % en el intervalo de temperatura de 72-231 °C, correspondiente a 0,1 equivalentes molares de acetona.

[00403] Las fotomicrografías con platina caliente, que se muestran en las Figuras 51A-51D, confirman una temperatura de fusión de la Forma A de tosilato del Compuesto 1 de alrededor de 214 °C.

[00404] La isoterma de DVS (Figura 50) indica ganancias/pérdidas de peso de alrededor de 0,9% a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5 %-95 %).

[00405] Forma B de tosilato del Compuesto 1

[00406] La Forma B de tosilato del Compuesto 1 es una sal 1:1 producida durante el procedimiento llevado a mayor escala de la Forma A de tosilato del Compuesto 1.

[00407] El patrón de XRPD para la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 52 y una lista de picos del patrón se proporcionará en la Tabla 19 a continuación.

[00408] **Tabla 19: Picos de XRPD de la Forma B de tosilato del Compuesto 1**

2θ (°)	<i>separación d (Å)</i>	Intensidad (%)
4,61 ± 0,20	19,171 ± 0,832	47
8,69 ± 0,20	10,171 ± 0,234	10
9,25 ± 0,20	9,550 ± 0,206	25
10,68 ± 0,20	8,274 ± 0,154	23
12,44 ± 0,20	7,107 ± 0,114	24
12,69 ± 0,20	6,972 ± 0,109	10
13,76 ± 0,20	6,429 ± 0,093	18
14,42 ± 0,20	6,138 ± 0,085	20
14,81 ± 0,20	5,975 ± 0,080	18
15,47 ± 0,20	5,725 ± 0,074	58
16,08 ± 0,20	5,509 ± 0,068	7
16,57 ± 0,20	5,345 ± 0,064	7
17,45 ± 0,20	5,078 ± 0,058	15
17,76 ± 0,20	4,991 ± 0,056	59
18,44 ± 0,20	4,808 ± 0,052	24
18,83 ± 0,20	4,709 ± 0,050	26
19,01 ± 0,20	4,665 ± 0,049	51
19,35 ± 0,20	4,584 ± 0,047	100
20,42 ± 0,20	4,345 ± 0,042	9
20,84 ± 0,20	4,259 ± 0,040	26
21,15 ± 0,20	4,198 ± 0,039	16
21,69 ± 0,20	4,095 ± 0,037	27
22,09 ± 0,20	4,021 ± 0,036	12
22,86 ± 0,20	3,887 ± 0,034	11
23,12 ± 0,20	3,843 ± 0,033	18
24,08 ± 0,20	3,692 ± 0,030	6
24,53 ± 0,20	3,626 ± 0,029	10
24,86 ± 0,20	3,579 ± 0,028	7
25,22 ± 0,20	3,528 ± 0,028	7
25,91 ± 0,20	3,436 ± 0,026	73
26,33 ± 0,20	3,382 ± 0,025	34
26,82 ± 0,20	3,321 ± 0,024	15

2θ (°)	separación d (Å)	Intensidad (%)
$27,63 \pm 0,20$	$3,226 \pm 0,023$	35
$28,61 \pm 0,20$	$3,118 \pm 0,021$	7
$29,11 \pm 0,20$	$3,066 \pm 0,021$	5
$29,77 \pm 0,20$	$2,999 \pm 0,020$	5

[00409] Se indexó correctamente el patrón de XRPD de la Forma B de tosilato del Compuesto 1, lo cual indica que el material está compuesto por una fase cristalina única.

[00410] Datos de celdas unitarias para la Forma B de tosilato del Compuesto 1

Tipo de Bravais	Triclínico
a [Å]	8,501
b [Å]	10,393
c [Å]	19,667
α [°]	98,40
β [°]	99,75
γ [°]	97,34
Volumen [Å ³ /célula]	1673,3
¿Contenidos quirales?	Aquirales
Símbolo de extinción	P -
Grupo/s de espacio	P1 (1), P $\bar{1}$ (2)

5

[00411] El termograma de DSC para la Forma B de tosilato del Compuesto 1 se proporciona en la Figura 53 y muestra una endotermia pronunciada a ~183 °C. El TGA, en la Figura 54, indica una pérdida de peso ~0,7% en el intervalo de temperatura de 39-214 °C.

[00412] Las fotomicrografías con platina caliente, que se muestran en las Figuras 56A-56F, muestran que la Forma B de tosilato del Compuesto 1 comienza a fundirse a ~183 °C, se sigue fundiendo a ~194 °C y no se funde por completo hasta los 200 °C.

[00413] La isoterma de DVS (Figura 55) indica ganancias/pérdidas de peso ~ 0,9 % a través del experimento de sorción/desorción (HR = 5 %-95 %).

15 **[00414]** ADMINISTRACIÓN GENERAL

[00415] La administración de las formas de sales cristalinas del Compuesto 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos de administración o agentes aceptados para cumplir con utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal,

20

intravesical, intracisternal o rectal, en forma de polvo sólido, semisólido, liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y elástica blanda, polvos, soluciones, suspensiones, aerosoles y similares, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de dosis precisas.

- 5 **[00416]** Las composiciones incluirán un excipiente farmacéutico convencional y una forma de sal cristalina del Compuesto 1 como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, etc. Las composiciones de la invención pueden usarse en combinación con agentes contra el cáncer u otros agentes que se administren en términos generales a un paciente en tratamiento por cáncer. Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, endulzantes, saborizantes, aromatizantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr con el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[00417] Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de amortiguación del pH, antioxidantes y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, sorbitano, monolaurato, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

- 20 **[00418]** Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

- 25 **[00419]** Una vía de administración preferible es la oral, mediante el uso de un régimen de dosificación diaria conveniente que se pueda ajustar de acuerdo con el grado de gravedad de la enfermedad que se haya de tratar.

[00420] Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En esas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente inerte habitual tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) rellenos o

extensores, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, 5 croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) agentes de retraso de la solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares, (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles 10 sólidos, lauril sulfato de sodio, o mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de amortiguación.

[00421] Las formas de dosificación sólidas descritas anteriormente pueden prepararse con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros muy conocidos en la técnica. Pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el o 15 los compuestos activos en una determinada parte del tracto intestinal de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incorporadas que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas. Los ingredientes activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

[00422] Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, 20 soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Esas formas de dosificación se preparan, por ejemplo, mediante la disolución, dispersión, etc., de una forma cristalina del Compuesto 1, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes de solubilización y emulsionantes, como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de 25 etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol y dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano; o mezclas de estas sustancias y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión.

30 **[00423]** Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares.

[00424] Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que pueden

prepararse al mezclar los compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipiente no irritantes adecuados o excipientes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que sean sólidos a temperaturas normales pero líquidos a temperatura corporal y, por consiguiente, se derritan mientras se encuentran en una cavidad corporal adecuada y liberen el componente activo que se encuentre allí.

[00425] Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, polvos, aerosoles e inhaladores. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un excipiente fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, agente de amortiguación o propulsor que pueda ser necesario. Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos y las soluciones oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

[00426] Por lo general, según el modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán de alrededor de 1 % a alrededor de 99 % en peso de una forma de sal cristalina del Compuesto 1, y de 99 % a 1 % en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición tendrá entre alrededor de 5 % y alrededor de 75 % en peso de una forma de sal cristalina del Compuesto 1, y el resto consistirá en excipientes farmacéuticos adecuados.

[00427] Los métodos reales de preparación de esas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 21.^a ed., (Lippincott, Williams y Wilkins Philadelphia, PA, 2006). La composición que se ha de administrar, en cualquier caso, contendrá una cantidad con eficacia terapéutica de una forma de sal cristalina del Compuesto 1, para el tratamiento de un estado de enfermedad de acuerdo con las indicaciones de la presente invención.

[00428] Las formas de sales cristalinas del Compuesto 1 se administran en una cantidad con eficacia terapéutica que variará en virtud de una variedad de factores que incluyen la actividad del Compuesto 1, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del Compuesto 1, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de los estados patológicos particulares y el hospedador que se somete a la terapia. Las formas de sales cristalinas del Compuesto 1 pueden administrarse a un paciente con niveles de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de alrededor de 70 kilogramos, un ejemplo es una dosis en el intervalo de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de varios factores, que incluyen los requisitos del paciente, la gravedad de la afección en tratamiento y la actividad farmacológica del compuesto en uso. Los expertos en la técnica conocen muy

bien la determinación de las dosis óptimas para un paciente particular.

[00429] Terapia de combinación

5 **[00430]** Una forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente puede administrarse como una terapia única o en combinación («administración conjunta») con una o más terapias adicionales para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, una enfermedad o un trastorno asociado a la hiperproliferación tal como el cáncer. Las terapias que pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen: (i) cirugía; (ii) radioterapia
10 (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos); (iii) terapia endocrina; (iv) terapia adyuvante, inmunoterapia, terapia de linfocitos T CAR; y (v) otros agentes quimioterapéuticos.

[00431] La expresión «administración conjunta» («coadministración») hace referencia a la
15 administración simultánea, o cualquier manera de administración secuencial separada, de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente, y uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales, lo cual incluye agentes citotóxicos y radioterapia. Si la administración no es simultánea, los compuestos se administran con proximidad entre sí en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, p. ej., un compuesto puede
20 administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

[00432] Normalmente, se puede administrar conjuntamente cualquier agente que tenga actividad contra una enfermedad o afección en tratamiento. Se pueden encontrar ejemplos de esos agentes para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, en <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (última visita: 22 de enero de 2019) y en fuentes disponibles públicamente tales como Cancer Principles and
25 Practice of Oncology de V. T. Devita y S. Hellman (editores), 11.^a edición (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Los expertos en la técnica podrán discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en función de las características particulares de los fármacos y la enfermedad involucrada.

[00433] En una modalidad, el método de tratamiento incluye la administración conjunta de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente y al menos una inmunoterapia.
30 La inmunoterapia (también denominada terapia modificadora de la respuesta biológica, terapia biológica, bioterapia, terapia inmunitaria o terapia biológica) es un tratamiento que utiliza partes del sistema inmunitario para combatir la enfermedad. La inmunoterapia puede ayudar al sistema inmunitario a reconocer células cancerosas o potenciar una respuesta contra las células cancerosas. Las inmunoterapias incluyen inmunoterapias activas y pasivas. Las inmunoterapias activas estimulan

el sistema inmunitario del organismo, mientras que las inmunoterapias pasivas por lo general usan componentes del sistema inmunitario creados fuera del organismo.

[00434] Los ejemplos de inmunoterapias activas incluyen, de modo no taxativo, vacunas que incluyen vacunas contra el cáncer, vacunas contra células tumorales (autólogas o alogénicas), vacunas de células dendríticas, vacunas antigénicas, vacunas antiidiotípicas, vacunas de ADN, vacunas virales o vacuna de linfocitos de infiltración tumoral (TIL, por sus siglas en inglés) con interleucina-2 (IL-2) o terapia con linfocitos citolíticos activados por linfocinas (LAK, por sus siglas en inglés).

[00435] Los ejemplos de inmunoterapias pasivas incluyen, de modo no taxativo, anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas que contienen toxinas. Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos no conjugados y anticuerpos monoclonales conjugados (también denominados anticuerpos marcados, etiquetados o cargados). Los anticuerpos monoclonales no conjugados no tienen material farmacológico ni radiactivo unido, mientras que los anticuerpos monoclonales conjugados se unen, por ejemplo, a un fármaco quimioterapéutico (quimioetiquetado), una partícula radiactiva (radioetiquetada) o una toxina (inmunotoxina). Los ejemplos de estos fármacos de anticuerpos monoclonales no conjugados incluyen, de modo no taxativo, el Rituximab (Rituxan), un anticuerpo contra el antígeno CD20 usado para tratar, por ejemplo, el linfoma no hodgkiniano de linfocitos B; el Trastuzumab (Herceptin), un anticuerpo contra la proteína HER2 usado para tratar, por ejemplo, el cáncer de mama avanzado; el Alemtuzumab (Campath), un anticuerpo contra el antígeno CD52 usado para tratar, por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (B-CLL, por sus siglas en inglés); el Cetuximab (Erbix), un anticuerpo contra la proteína EGFR usado, por ejemplo, en combinación con irinotecán para tratar, por ejemplo, el cáncer colorrectal avanzado y cánceres de cabeza y cuello; y el Bevacizumab (Avastin) que es una terapia antiangiogénica que funciona contra la proteína VEGF y se usa, por ejemplo, en combinación con quimioterapia para tratar, por ejemplo, el cáncer colorrectal metastásico. Los ejemplos de los anticuerpos monoclonales conjugados incluyen, de modo no taxativo, el anticuerpo radioetiquetado Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) que suministra radiactividad directamente a los linfocitos B cancerosos y se usa para tratar, por ejemplo, el linfoma no hodgkiniano de linfocitos B; el anticuerpo radioetiquetado Tositumomab (Bexxar) que se usa para tratar, por ejemplo, determinados tipos de linfoma no hodgkiniano; y la inmunotoxina Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg) que contiene calicheamicina y se usa para tratar, por ejemplo, la leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés). El BL22 es un anticuerpo monoclonal conjugado para tratar, por ejemplo, la leucemia de células pilosas, inmunotoxinas para tratar, por ejemplo, leucemias, linfomas y tumores cerebrales, y anticuerpos radioetiquetados tales como OncoScint, por ejemplo, para los cánceres colorrectales y de ovario y ProstaScint, por ejemplo, para cánceres de próstata.

[00436] Otros ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden usarse incluyen, de modo no taxativo,

HERCEPTIN™ (Trastuzumab) (Genentech, Calif.), que es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico; REOPRO.RTM. (abciximab) (Centocor), que es un receptor de antiglicoproteína IIb/IIIa en las plaquetas para la prevención de la formación de coágulos; ZENAPAX™ (daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Suiza) que es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor anti-CD25 humanizado para la prevención del rechazo agudo de aloinjertos renales; PANOREX™, que es un anticuerpo de IgG2a contra el antígeno de la superficie celular 17-IA murino (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, que es un anticuerpo de IgG antiidiotipo murino (epítipo GD3) (ImClone System); IMC-C225, que es un anticuerpo de IgG quimérico anti-EGFR (ImClone System); VITAXIN™, que es un anticuerpo humanizado contra la integrina alfa V beta 3 (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03, que es un anticuerpo de IgG1 anti-CD52 humanizado (Leukosite); Smart M195, que es un anticuerpo de IgG anti-CD33 humanizado (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™, que es un anticuerpo de IgG1 anti-CD20 quimérico (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™, que es un anticuerpo de IgG anti-CD22 humanizado (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (etiquetado con Tc-99m; radioimagenología; Immunomedics); Nuvion (contra el CD3; Protein Design Labs); CM3 es un anticuerpo anti-ICAM3 humanizado (ICOS Pharm); IDEC-114 es un anticuerpo anti-CD80 primatizado (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ es un anticuerpo anti-CD20 murino radioetiquetado (IDEC/Schering AG); IDEC-131 es un anticuerpo anti-CD40L humanizado (IDEC/Eisai); IDEC-151 es un anticuerpo anti-CD4 primatizado (IDEC); IDEC-152 es un anticuerpo anti-CD23 primatizado (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3 es una IgG anti-CD3 humanizada (Protein Design Lab); 5G1.1 es un anticuerpo humanizado contra el factor del complemento 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 es un anticuerpo anti-TNF-alfa humanizado (CAT/BASF); CDP870 es un anti-TNF-alfa humanizado. Fragmento Fab (Celltech); IDEC-151 es un anticuerpo de IgG1 anti-CD4 primatizado (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 es un anticuerpo de IgG anti-CD4 humano (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-estreptavidina (+biotina-itrio 90; NeoRx); CDP571 es un anti-TNF-alfa humanizado. Anticuerpo de IgG4 (Celltech); LDP-02 es un anticuerpo anti-alfa4 beta7 humanizado (LeukoSite / Genentech); OrthoClone OKT4A es un anticuerpo de IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVA™ es un anticuerpo de IgG anti-CD40L humanizado (Biogen); ANTEGREN™ es un anticuerpo de IgG anti-VLA-4 humanizado (Elan); y CAT-152 es un anticuerpo anti-TGF-beta₂ humano (Cambridge Ab Tech). Se proporcionarán otros en párrafos posteriores.

[00437] Las inmunoterapias que se pueden usar en combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente incluyen inmunoterapias adyuvantes. Los ejemplos incluyen citocinas, tales como el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés), el factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus

siglas en inglés), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP, por sus siglas en inglés)-1-alfa, las interleucinas (que incluyen IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 e IL-27), los factores de necrosis tumoral (que incluyen el TNF-alfa) y los interferones (que incluyen IFN-alfa, IFN-beta e IFN-gamma); el hidróxido de aluminio (alumbre); el bacilo de Calmette-Guérin (BCG); la hemocianina de lapa californiana (KLH, por sus siglas en inglés); el adyuvante incompleto de Freund (IFA, por sus siglas en inglés); QS-21; DETOX; el Levamisol; y el Dinitrofenilo (DNP), y combinaciones de estos, tales como combinaciones de interleucinas, por ejemplo, IL-2 con otras citocinas, tales como IFN-alfa.

[00438] En diversas modalidades, una forma de sal cristalina del Compuesto 1 puede combinarse con una terapia inmunológica y/o un agente terapéutico inmunológico. En diversas modalidades, una terapia inmunológica y/o un agente terapéutico inmunológico pueden incluir uno o más de los siguientes: una transferencia adoptiva de células, un inhibidor de la angiogénesis, una terapia de Bacillus Calmette-Guerin, una bioquimioterapia, una vacuna contra el cáncer, una terapia con linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (CAR), una terapia con citocinas, una terapia génica, un modulador de puntos de control de carácter inmunitario, un inmunoconjugado, un radioconjugado, una terapia con virus oncolíticos o una terapia con fármacos dirigidos. En la presente se hace referencia de manera colectiva a la terapia inmunológica o el agente terapéutico inmunológico como un «agente inmunoterapéutico».

[00439] La presente descripción proporciona un método para prevenir, tratar, reducir, inhibir o controlar una neoplasia, un tumor o un cáncer en un sujeto que lo necesite, que implica la administración de una cantidad con eficacia terapéutica de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico. En una modalidad no taxativa, el método comprende administrar una cantidad con eficacia terapéutica de una combinación que comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico. En diversas modalidades, la combinación proporciona un efecto cooperativo, un efecto aditivo o un efecto sinérgico en la reducción de la cantidad de células cancerosas cuando el tratamiento es con la combinación en comparación con cada tratamiento individual. En algunas modalidades, la administración de una cantidad con eficacia terapéutica de una combinación que comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico da como resultado una actividad antitumoral sinérgica y/o una actividad antitumoral que es más potente que el efecto aditivo de la administración de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 o un agente inmunoterapéutico por sí solo.

[00440] Los cánceres humanos albergan numerosas alteraciones genéticas y epigenéticas, mediante lo cual se generan neoantígenos que pueden llegar a ser reconocidos por el sistema inmunitario (Sjoblom et ál. (2006) Science 314:268- 74). El sistema inmunitario adaptativo, compuesto por los linfocitos T y B, tiene un gran potencial anticancerígeno con una amplia capacidad y excelente

especificidad para responder a diversos antígenos tumorales. Además, el sistema inmunitario muestra una plasticidad considerable y un componente de memoria. El aprovechamiento exitoso de todos estos atributos del sistema inmunitario adaptativo haría que la inmunoterapia fuera excepcional entre todas las modalidades de tratamiento contra el cáncer.

5 **[00441]** La presente descripción proporciona una combinación de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico. Estas combinaciones ejemplificadas pueden usarse para tratar a un sujeto con cáncer. En diversas modalidades, los agentes inmunoterapéuticos que son útiles en las composiciones, las formulaciones y los métodos de la presente pueden incluir uno o más agentes o terapias, que incluyen: una transferencia adoptiva de células, un inhibidor de la angiogénesis, una
10 terapia de bacilo Calmette-Guerin, una bioquimioterapia, una vacuna contra el cáncer, una terapia con linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (CAR), una terapia con citocinas, una terapia génica, un modulador de puntos de control de carácter inmunitario, por ejemplo, un inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario, un inmunoconjugado, un radioconjugado, una terapia con virus oncolíticos o una terapia con fármacos dirigidos.

15 **[00442]** En determinadas modalidades de la presente descripción, una combinación con eficacia terapéutica comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico. En diversas modalidades relacionadas, la forma de sal cristalina del Compuesto 1 potencia la actividad del agente inmunoterapéutico.

[00443] En determinadas modalidades de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, así
20 como otros aspectos y modalidades que se describen en otras partes de la presente, el agente inmunoterapéutico potencia la actividad de la forma de sal cristalina del Compuesto 1 de la presente invención.

[00444] En determinadas modalidades de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, así como otros aspectos y modalidades que se describen en otras partes de la presente, la forma de sal
25 cristalina del Compuesto 1 y el agente inmunoterapéutico actúan con sinergia. En diversas modalidades descritas en la presente, un ejemplo de agente inmunoterapéutico es un modulador de células inmunitarias (p. ej., un linfocito T, una célula dendrítica, un linfocito citolítico natural y similares) seleccionado de entre un agonista o un activador de una molécula coestimuladora, donde el modulador es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico que comprende uno o más restos de unión a
30 antígenos de puntos de control de carácter inmunitario, un anticuerpo triespecífico o un anticuerpo/una proteína de fusión/una construcción multivalente de unión a células inmunitarias que se conozca en la técnica. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico puede ser un anticuerpo que module una molécula coestimuladora, se una a un antígeno en la superficie de una célula inmunitaria, o una célula cancerosa. En cada una de estas modalidades diferentes, el modulador de anticuerpos puede

ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo de formato trispecífico o multiespecífico, una proteína de fusión o un fragmento de estos, por ejemplo, un diacuerpo, un diacuerpo (scFv)₂ monocatenario (sc), un minianticuerpo, un minicuerpo, un Barnase-barstar, un scFv-Fc, un sc(Fab)₂, una construcción de anticuerpo trimérica, una construcción de anticuerpo Triabody, una construcción de anticuerpo Trimerbody, una construcción de anticuerpo Tribody, una construcción de anticuerpo Collabody, un (scFv-TNFα)₃ o una construcción de anticuerpo F(ab)₃/DNL.

[00445] En determinadas modalidades de cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, así como otros aspectos y modalidades que se describen en otras partes de la presente, el agente inmunoterapéutico es un agente que modula las respuestas inmunitarias, por ejemplo, un inhibidor de puntos de control o un agonista de puntos de control. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que potencia respuestas inmunitarias antitumorales. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la inmunidad mediada por células. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la actividad de los linfocitos T. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la actividad de los linfocitos T citolíticos (CTL).

[00446] En algunas modalidades, los métodos de tratamiento de la presente pueden incluir administrar una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con una molécula, por ejemplo, un agente de unión, por ejemplo, un anticuerpo o fragmento funcional de este que module (active o inhiba) una proteína de puntos de control. Un inhibidor de puntos de control puede ser cualquier molécula, agente, tratamiento y/o método que inhiba un punto de control inmunitario y/o promueva un inhibidor de un punto de control inmunitario, p. ej., al promover un inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario e intrínseco; inhibir un factor de transcripción involucrado en la expresión de un punto de control inmunitario; y/o al actuar en colaboración con algún factor extrínseco adicional. Por ejemplo, un inhibidor de puntos de control podría incluir un tratamiento que inhibiera factores de transcripción involucrados en la expresión de genes de puntos de control de carácter inmunitario o promoviera la expresión de factores de transcripción para genes supresores de tumores, p. ej., BACH2 (Luan et ál., (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128(22), 5983). Además, un inhibidor de puntos de control puede inhibir la transcripción de genes de puntos de control de carácter inmunitario; la modificación y/o el procesamiento del ARNm de puntos de control de carácter inmunitario; la traducción de proteínas de puntos de control de carácter inmunitario; y/o moléculas involucradas en la inmunidad o la vía de puntos de control de carácter inmunitario, p. ej., factores de transcripción de PD-1 tales como HIF-1, STAT3, NF-κB y AP-1, o la activación de vías oncogénicas comunes tales como JAK/STAT, RAS/ERK o

PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et ál., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, *Oncogene*, tomo 37, páginas 4639–4661 (2018), cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia).

- 5 **[00447]** Los inhibidores de puntos de control pueden incluir tratamientos, moléculas, agentes y/o métodos que regulen los puntos de control de carácter inmunitario a nivel de la transcripción, p. ej., mediante la supresión conjunta de vías de interferencia de ARN y/o el silenciamiento génico posterior a la transcripción (PTGS, por sus siglas en inglés) (p. ej., microARN, miARN; ARN de silenciamiento, ARN pequeño de interferencia o ARN corto de interferencia (ARNic). Se ha demostrado que la
- 10 regulación de la transcripción de moléculas de puntos de control involucra a mir-16, que se ha demostrado que se dirige a la 3'UTR de los ARNm de puntos de control CD80, CD274 (PD-L1) y CD40 (Leibowitz et ál., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, *Annals of Oncology* (2017) 28; v428-v448). También se ha demostrado que el mir-33a está involucrado en la regulación de la expresión de PD-1 en casos de adenocarcinoma pulmonar (Boldini et ál., Role of
- 15 microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, *Cancer Cell Int.* 2017; 17: 105, cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia).

- [00448]** Las quimeras de ARNic-aptámeros específicos de linfocitos T se han propuesto como un método altamente específico de inhibición de moléculas en la vía de los puntos de control de carácter inmunitario (Hossain et ál., The aptamer–siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, *Ther. Deliv.* Enero de 2015; 6(1): 1–4, cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia).
- 20

- [00449]** De manera alternativa, los miembros de la vía de puntos de control de carácter inmunitario pueden inhibirse mediante el uso de tratamientos que afectan vías asociadas, p. ej., metabolismo. Por ejemplo, el suministro en exceso del piruvato intermedio glicolítico en la mitocondria de macrófagos
- 25 CAD promovió la expresión de PD-L1 a través de la inducción de la vía de señalización de la proteína morfogenética ósea 4/SMAD1/5 fosforilado/factor 1 regulador de IFN (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). Por consiguiente, la implementación de tratamientos que modulen la vía metabólica puede dar como resultado una modulación posterior de la vía de puntos de control de PD-1/PD-L1 de carácter inmunoinhibidor (Watanabe et ál., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T
- 30 cell immunity, *J Clin Invest.* 30 de junio de 2017; 127(7): 2725-2738).

[00450] La inmunidad de los puntos de control puede regularse mediante virus oncolíticos que se repliquen selectivamente dentro de las células tumorales e induzcan respuestas inmunitarias agudas en el microentorno tumoral, es decir, al actuar como vectores genéticos que transporten agentes específicos (p. ej., anticuerpos, miARN, ARNic y similares) hacia las células cancerosas y efectuar su

oncólisis y secreción de citocinas y quimiocinas para actuar de manera sinérgica con la inhibición de puntos de control de carácter inmunitario (Shi et ál., *Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints*, *Int J Mol Sci.* Mayo de 2018; 19(5): 1389). Actualmente, existen ensayos clínicos en marcha que utilizan los siguientes virus como inhibidores de puntos de control: poliovirus, virus del sarampión, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple (HSV, por sus siglas en inglés), virus de Coxsackie, reovirus, virus de la enfermedad de Newcastle (NDV, por sus siglas en inglés), T-VEC (un virus del herpes codificado con GM-CSF (factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos)), y H101 (Shi et ál., *supra*).

[00451] Los inhibidores de puntos de control pueden funcionar a nivel de la traducción de la inmunidad de los puntos de control. La traducción de ARNm en proteína representa una instancia fundamental en la regulación de la expresión génica; por lo tanto, la inhibición de la traducción de los puntos de control de carácter inmunitario es un método con el que puede inhibirse la vía de puntos de control de carácter inmunitario.

[00452] La inhibición de la vía de puntos de control de carácter inmunitario puede llevarse a cabo en cualquier etapa del proceso de traducción de los puntos de control de carácter inmunitario. Por ejemplo, los fármacos, las moléculas, los agentes, los tratamientos y/o los métodos pueden inhibir el proceso de iniciación (mediante el cual la subunidad ribosómica 40S se capta hacia el extremo 5' del ARNm y escanea la 5'UTR del ARNm hacia su extremo 3'. La inhibición puede ocurrir al dirigirse al anticodón del iniciador ARN de transferencia (ARNt) de metionilo (Met-ARNti), su emparejamiento de bases con el codón de inicio o la captación de la subunidad 60S para comenzar el alargamiento y la adición secuencial de aminoácidos en la traducción de genes específicos de puntos de control de carácter inmunitario. De manera alternativa, un inhibidor de puntos de control puede inhibir los puntos de control a nivel de la traducción al evitar la formación del complejo ternario (TC, por sus siglas en inglés), es decir, el factor de iniciación eucariota (eIF)2 (o una o más de sus subunidades α , β y γ); GTP; y Met-tRNAi.

[00453] La inhibición de los puntos de control puede ocurrir a través de la desestabilización de eIF2 α al impedir su fosforilación a través de la proteína cinasa R (PKR, por sus siglas en inglés), PERK, GCN2 o HRI, o al evitar que los TC se asocien con el ribosoma 40S y/u otros factores de iniciación, mediante lo cual se evita que se forme el complejo de preiniciación (PIC, por sus siglas en inglés); se inhibe el complejo eIF4F y/o su proteína de unión al casquete eIF4E, la proteína de supercántigo eIF4G o la helicasa eIF4A. Los métodos que describen el control de la traducción del cáncer se describen en Truitt et ál., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer.* 26 de abril de 2016; 16(5): 288–304, cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00454] Los inhibidores de puntos de control también pueden incluir tratamientos, moléculas, agentes

y/o métodos que regulen los puntos de control de carácter inmunitario a nivel celular y/o proteico, p. ej., mediante la inhibición de un receptor de puntos de control de carácter inmunitario. La inhibición de los puntos de control puede ocurrir mediante el uso de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, fragmentos de unión a antígenos, moléculas pequeñas y/u otros fármacos, agentes, tratamientos y/o métodos.

5 **[00455]** Los puntos de control de carácter inmunitario hacen referencia a vías inhibitoras en el sistema inmunitario que son responsables de mantener la autotolerancia y modular el grado de respuesta del sistema inmunitario para minimizar el daño a los tejidos periféricos. Sin embargo, las células tumorales también pueden activar los puntos de control de carácter inmunitario para disminuir la eficacia de la respuesta inmunitaria («bloquear» la respuesta inmunitaria) contra tejidos tumorales. A diferencia de la
10 mayoría de agentes contra el cáncer, los inhibidores de puntos de control no se dirigen directamente a células tumorales, sino que se dirigen a receptores de linfocitos o sus ligandos con el fin de potenciar la actividad antitumoral endógena del sistema inmunitario. (Pardoll, 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264).

[00456] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un modulador de la actividad de PD-
15 1, un modulador de la actividad de PD-L1, un modulador de la actividad de PD-L2, un modulador de la actividad de CTLA-4, un modulador de la actividad de CD28, un modulador de la actividad de CD80, un modulador de la actividad de CD86, un modulador de la actividad de 4-1BB, un modulador de la actividad de OX40, un modulador de la actividad de KIR, un modulador de la actividad de Tim-3, un modulador de la actividad de LAG3, un modulador de la actividad de CD27, un modulador de la
20 actividad de CD40, un modulador de la actividad de GITR, un modulador de la actividad de TIGIT, un modulador de la actividad de CD20, un modulador de la actividad de CD96, un modulador de la actividad de IDO1, una citocina, una quimiocina, un interferón, una interleucina, una linfocina, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) o un oligonucleótido inmunoestimulador. En algunas modalidades, el modulador de puntos de control de carácter inmunitario, es decir, es un
25 inhibidor o antagonista, o es un activador o agonista, por ejemplo, un modulador de CD28, un modulador de 4-1BB, un modulador de OX40, un modulador de CD27, un modulador de CD80, un modulador de CD86, un modulador de CD40 o un modulador de GITR, un modulador de Lag-3, un modulador de 41BB, un modulador de LIGHT, un modulador de CD40, un modulador de GITR, un modulador de TGF-beta, un modulador de TIM-3, un modulador de SIRP-alfa, un modulador de TIGIT,
30 un modulador de VSIG8, un modulador de BTLA, un modulador de SIGLEC7, un modulador de SIGLEC9, un modulador de ICOS, un modulador de B7H3, un modulador de B7H4, un modulador de FAS y/o un modulador de BTNL2.. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un modulador de puntos de control de carácter inmunitario tal como se describió anteriormente (p. ej., un anticuerpo modulador de puntos de control inmunitario, que puede estar en forma de un anticuerpo

monoclonal, un anticuerpo biespecífico que comprende uno o más restos de unión a antígenos de puntos de control inmunitarios, un anticuerpo triespecífico o un anticuerpo/una proteína de fusión/una construcción multivalente de unión a células inmunitarias que se conozca en la técnica).

[00457] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de PD-1. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de PD-L1 y/o PD-L2. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de CTLA-4. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de CD80 y/o CD86. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de TIGIT. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de KIR. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que potencia o estimula la actividad de receptores de puntos de control de carácter inmunitario activadores.

[00458] PD-1 (que también se conoce como muerte programada 1, CD279, PDCD1) es un receptor de la superficie celular con un papel fundamental en la regulación del equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibidoras en el sistema inmunitario y el mantenimiento de la tolerancia periférica (Ishida, Y et ál. 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E et ál. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku et ál. 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1 es un miembro inhibidor de la superfamilia de inmunoglobulinas con homología con respecto a CD28. La estructura de PD-1 es una proteína transmembrana de tipo 1 de carácter monomérico, que consiste en un dominio extracelular de tipo variable de inmunoglobulina y un dominio citoplasmático que contiene un motivo de inhibición con base en tirosina de carácter inmunoreceptor (ITIM, por sus siglas en inglés) y un motivo de intercambio con base en tirosina de carácter inmunorreceptor (ITSM, por sus siglas en inglés). La expresión de PD-1 es inducible en linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés) y monocitos, por ejemplo, tras la activación de linfocitos a través de la señalización del receptor de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés) o del receptor de linfocitos B (BCR, por sus siglas en inglés) (Kier, Mary E et ál. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et ál. 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1 es un receptor de los ligandos CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) y PD-L2 (B7-DC, CD273), que son miembros de la familia B7 expresados en la superficie celular (Freeman, Gordon et ál. 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y et ál. 2001 Nat Immunol 2: 261). Tras la unión con el ligando, PD-1 capta fosfatasas tales como SHP-1 y SHP-2 hacia sus motivos de tirosina de carácter intracelular que posteriormente desfosforilan las moléculas efectoras activadas mediante la señalización de TCR o BCR (Chemnitz, J et ál. 2004 J Immunol 173: 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229: 114-125). De esta manera, PD-1 transduce señales inhibidoras en los linfocitos T y B solamente cuando se une simultáneamente al TCR o BCR.

[00459] Se ha demostrado que PD-1 regula a la baja las respuestas de linfocitos T efectores a través

de mecanismos funcionales extrínsecos celulares e intrínsecos celulares. La señalización inhibitoria a través de PD-1 induce un estado de falta de respuesta en los linfocitos T, lo que provoca que las células sean incapaces de expandir a nivel clonal o producir niveles óptimos de citocinas efectoras. PD-1 también puede inducir la apoptosis en los linfocitos T a través de su capacidad de inhibir las señales de supervivencia con respecto a la coestimulación, lo que conduce a una menor expresión de moléculas antiapoptóticas fundamentales tales como Bcl-XL (Kier, Mary E et ál. 2008 Annu Rev Immunol 26: 677-704). Además de estos efectos directos, publicaciones recientes han implicado a PD-1 como participante en la supresión de células efectoras al promover la inducción y el mantenimiento de linfocitos T reguladores (TREG). Por ejemplo, se demostró que el PD-L1 expresado en células dendríticas actúa de manera sinérgica con TGF- β para promover la inducción de TREG CD4⁺ FoxP3⁺ con una función supresora potenciada (Francisco, Loise M et ál. 2009 J Exp Med 206: 3015-3029).

[00460] TIM-3 (que también se conoce como proteína con dominio de inmunoglobulina y mucina 3 del linfocito T, TIM-3, receptor celular 2 del virus de la hepatitis A, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3 y CD366) es una proteína de membrana de tipo I de ~33,4 kDa de un solo paso involucrada en las respuestas inmunitarias (Sanchez-Fueyo et ál., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4: 1093-1101(2003)).

[00461] TIM-3 se expresa selectivamente en células Th1 y células fagocíticas (p. ej., macrófagos y células dendríticas). El uso del ARNic o un anticuerpo de bloqueo para reducir la expresión de TIM-3 humano produjo un aumento de la secreción de interferón γ (IFN- γ) por parte de los linfocitos T CD4 positivos, lo cual implica una función inhibitoria de TIM-3 en los linfocitos T humanos. El análisis de muestras clínicas de pacientes con enfermedades autoinmunitarias no mostró expresión de TIM-3 en linfocitos CD4 positivos. En particular, el nivel de expresión de TIM-3 es menor y la secreción de IFN- γ es mayor en los clones de linfocitos T derivados del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple con respecto a lo que ocurre en los clones derivados de personas saludables normales (Koguchi K et ál., J Exp Med. 203: 1413-8. (2006)).

[00462] TIM-3 es el receptor del ligando Galectina-9, que es un miembro de la familia de las galectinas, moléculas expresadas de manera ubicua en una variedad de tipos de células, y que se une al β -galactósido; la fosfatidilserina (PtdSer) (DeKryff et ál., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 15 de febrero de 2010; 184(4): 1918-30); proteína 1 del grupo de alta movilidad (también conocida como HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 y caja 1 del grupo de alta movilidad) Chiba et ál., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. Sep. de 2012; 13(9):

832-42); y la molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario (también conocida como CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, molécula 1 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario) (Huang et ál., CEACAM1 regulates TIM -3-mediated tolerance and exhaustion, *Nature*. 15 de ene. de 2015; 517(7534): 386-90).

- 5 **[00463]** BTLA (también conocido como atenuador de linfocitos B y T, BTLA1, CD272 y linfocitos B y T asociados) es una proteína de membrana de tipo I de un solo paso de ~27,3 kDa involucrada en la inhibición de los linfocitos durante la respuesta inmunitaria. El BTLA se expresa de manera constitutiva en linfocitos B y T. El BTLA interactúa con el HVEM (mediador de entrada del virus del herpes), un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR, por sus siglas en inglés)
- 10 (González et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102: 1116-21). La interacción del BTLA, que pertenece a la familia de CD28 de la superfamilia de las inmunoglobulinas, y del HVEM, un receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TNFR) coestimulador, es única en cuanto a que define una comunicación entre estas dos familias de receptores. El BTLA contiene un motivo de inhibición basado en tirosina de carácter inmunorreceptor (ITIM) proximal con respecto a la membrana y un motivo de
- 15 intercambio basado en tirosina de carácter inmunorreceptor (ITSM) distal con respecto a la membrana. La alteración de ITIM o ITSM suprime la capacidad que tiene el BTLA de captar SHP1 o SHP2, lo cual apunta a que el BTLA capta SHP1 y SHP2 de una manera distinta con respecto a PD-1 y ambos motivos de tirosina son necesarios para bloquear la activación de los linfocitos T. La cola citoplasmática del BTLA también contiene un tercer motivo que contiene tirosina conservado dentro del dominio
- 20 citoplasmático, similar en secuencia a un sitio de captación de Grb-2 (YXN). Además, un péptido fosforilado que contiene este motivo de tirosina de extremo N del BTLA puede interactuar con GRB2 y la subunidad p85 de PI3K in vitro, aunque los efectos funcionales de esta interacción permanecen sin explorar in vivo (Gavrieli et ál., *Biochem. Biophys Res Commun*, 2003, 312, 1236-43). El BTLA es el receptor para los ligandos PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; y B7H4.
- 25 **[00464]** VISTA (que también se conoce como el supresor de Ig de dominio V de la activación de linfocitos T VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1alfa, VISTA, C10orf54, marco de lectura abierto 54 del cromosoma 10, PD-1H y receptor inmunorregulador de V-set) es una proteína de membrana de tipo I de un solo paso de ~33,9 kDa involucrada en la respuesta inhibidora de linfocitos T, la diferenciación de células madre embrionarias a través de la inhibición de la señalización de BMP4 y la activación de MMP2 mediada por MMP14 (Yoon et ál., *Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53*, *Science*. 31 de jul. de 2015; 349(6247): 1261669). VISTA interactúa con el ligando VSIG-3 (Wang et ál., *VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function*, *Immunology*. Ene. de 2019; 156(1): 74-85).
- 30

[00465] El LAG-3 (también conocido como el gen 3 de activación de linfocitos, LAG3, CD223 y

activador de linfocitos 3) es una proteína de membrana de tipo I de un solo paso de ~57,4 kDa involucrada en la activación de linfocitos que también se une a antígenos de HLA de clase II. El LAG-3 es un miembro de la familia de supergenes de inmunoglobulina y se expresa en linfocitos T activados (Huard et ál., 1994, Immunogenetics 39: 213), linfocitos NK (Triebel et ál., 1990, J. Exp. Med. 171: 1393-1405), linfocitos T reguladores (Huang et ál., 2004, Immunity 21: 503-513; Camisaschi et ál., 2010, J Immunol. 184: 6545-6551; Gagliani et ál., 2013, Nat Med 19: 739-746) y células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés) plasmacitoides (Workman et ál., 2009, J Immunol 182: 1885-1891). El LAG-3 es una proteína de membrana codificada por un gen ubicado en el cromosoma 12 y tiene una relación estructural y genética con el CD4. De manera similar al CD4, el LAG-3 puede interactuar con moléculas de clase II de MHC sobre la superficie celular (Baixeras et ál., 1992, J. Exp. Med. 176: 327-337; Huard et ál., 1996, Eur. J. Immunol. 26: 1180-1186). Se ha sugerido que la unión directa del LAG-3 al MHC de clase II desempeña un papel en la regulación a la baja de la estimulación dependiente de antígenos de los linfocitos T CD4+ (Huard et ál., 1994, Eur. J. Immunol. 24: 3216- 3221) y también se ha demostrado que el bloqueo del LAG-3 revitaliza los linfocitos CD8+ tanto en modelos de tumores o autoantígenos (Gross et ál., 2007, J Clin Invest. 117: 3383-3392) como en modelos virales (Blackburn et ál., 2009, Nat. Immunol. 10: 29-37). Además, la región intracitoplasmática del LAG-3 puede interactuar con la LAP (proteína asociada a LAG-3), que es una molécula de transducción de señales involucrada en la regulación a la baja de la vía de activación de CD3/TCR (Iouzalet et ál., 2001, Eur. J. Immunol. 31: 2885-2891). Además, se ha demostrado que los linfocitos T reguladores (Treg) CD4+CD25+ expresan el LAG-3 tras la activación, lo que contribuye a la actividad supresora de los Treg (Huang, C. et ál., 2004, Immunity 21: 503-513). El LAG-3 también puede ejercer una regulación negativa de la homeostasis de los linfocitos T por parte de los Treg en mecanismos dependientes e independientes de los linfocitos T (Workman, C. J. y Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174: 688-695).

[00466] Se ha demostrado que el LAG-3 interactúa con moléculas de MHC de clase II (Huard et ál., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. Sep. de 1995; 25(9): 2718- 21).

[00467] Además, se sabe que varias cinasas son inhibidoras de puntos de control. Por ejemplo, CHEK-1, CHEK-2 y A2aR.

[00468] La CHEK-1 (también conocida como cinasa CHK 1, CHK1 y cinasa de punto de control 1) es una serina/treonina-proteína cinasa de ~54,4 kDa que participa en la detención del ciclo celular mediada por los puntos de control y la activación de la reparación del ADN en respuesta al ADN dañado y/o ADN no replicado.

[00469] La CHEK-2 (también conocida como cinasa CHK2, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 y cinasa de punto de control 2) es una serina/treonina-proteína cinasa de ~60,9 kDa

que participa en la detención del ciclo celular mediada por los puntos de control, la activación de la reparación del ADN y la apoptosis mediada por las rupturas de cadenas dobles.

[00470] El A2aR (también conocido como receptor A2A de adenosina, ADORA2A, receptor A2a de adenosina, A2aR, ADORA2 y RDC8) es un receptor de membrana de paso múltiple de ~44,7 kDa para la adenosina y otros ligandos.

[00471] En algunas modalidades, los agentes inmunoterapéuticos ilustrativos pueden incluir uno o más moduladores de anticuerpos que se dirijan a PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF beta, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, y/o BTNL2 entre otros conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que aumenta la actividad de los linfocitos citolíticos naturales (NK). En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la supresión de una respuesta inmunitaria. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe las células supresoras o la actividad de las células supresoras. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente o una terapia que inhibe la actividad de los Treg. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un agente que inhibe la actividad de los receptores de puntos de control de carácter inmunitario inhibidores.

[00472] En algunas modalidades, la combinación de la presente descripción comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico, donde el agente inmunoterapéutico incluye un modulador de linfocitos T seleccionado de entre un agonista o un activador de una molécula coestimuladora. En una modalidad, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona de entre un agonista (p. ej., un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno de este, o una fusión soluble) del ligando de GITR, OX40, SLAM (p. ej., SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83. En otras modalidades, la combinación de células efectoras incluye un agente de unión a linfocitos T biespecíficos (p. ej., una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a CD3 y un antígeno tumoral (p. ej., EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 entre otros)).

[00473] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un modulador de la actividad de PD-1, un modulador de la actividad de PD-L1, un modulador de la actividad de PD-L2, un modulador de la actividad de CTLA-4, un modulador de la actividad de CD28, un modulador de la actividad de CD80, un modulador de la actividad de CD86, un modulador de la actividad de 4-1BB, un modulador de la actividad de OX40, un modulador de la actividad de KIR, un modulador de la actividad de Tim-3, un modulador de la actividad de LAG3, un modulador de la actividad de CD27, un modulador de la actividad de CD40, un modulador de la actividad de GITR, un modulador de la actividad de TIGIT, un

modulador de la actividad de CD20, un modulador de la actividad de CD96, un modulador de la actividad de IDO1, un modulador de la actividad de SIRP-alfa, un modulador de la actividad de TIGIT, un modulador de la actividad de VSIG8, un modulador de la actividad de BTLA, un modulador de la actividad de SIGLEC7, un modulador de la actividad de SIGLEC9, un modulador de la actividad de ICOS, un modulador de la actividad de B7H3, un modulador de la actividad de B7H4, un modulador de la actividad de FAS, un modulador de la actividad de BTNL2, una citocina, una quimiocina, un interferón, una interleucina, una linfocina, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) o un oligonucleótido inmunoestimulador.

[00474] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es un modulador de puntos de control de carácter inmunitario (p. ej., un inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario, p. ej., un inhibidor de la actividad de PD-1, un modulador de la actividad de PD-L1, un modulador de la actividad de PD-L2, un modulador de CTLA-4 o un agonista de CD40 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CD40), (xi) un agonista de OX40 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-OX40) o (xii) un agonista de CD27 (p. ej., una molécula de anticuerpo anti-CD27). En una modalidad, el agente inmunoterapéutico es un inhibidor de: PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGF beta, Galectina 9, CD69, Galectina-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4. En una modalidad, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario inhibe PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), CTLA-4, o cualquier combinación de estos.

[00475] En una modalidad, el agente inmunoterapéutico es un agonista de una proteína que estimula la activación de los linfocitos T tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

[00476] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico usado en las combinaciones descritas en la presente (p. ej., en combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1 de la presente invención) es un activador o agonista de una molécula coestimuladora. En una modalidad, el agonista de la molécula coestimuladora se selecciona de entre un agonista (p. ej., un anticuerpo agonista o fragmento de unión al antígeno de este o una fusión soluble) del ligando de CD2, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83

[00477] La inhibición de una molécula inhibidora puede realizarse a nivel de ADN, ARN o proteico. En modalidades, es posible usar un ácido nucleico inhibidor (p. ej., ARNbc, ARNic o ARNhp), para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras modalidades, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, p. ej., un ligando soluble (p. ej., PD-1-Ig o CTLA-4 Ig), o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico que

comprende uno o más restos de unión a antígeno de punto de control inmunitario, un anticuerpo triespecífico o un anticuerpo/una proteína de fusión/una construcción multivalente de unión a células inmunitarias que se conozca en la técnica y que se una a la molécula inhibidora; p. ej., un anticuerpo o fragmento de este (lo cual también se denomina en la presente «una molécula de anticuerpo») que se una a PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGF beta, Galectina 9, CD69, Galectina-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4, o una combinación de estos.

[00478] En algunas modalidades, donde la combinación comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico, donde el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo biespecífico. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal o biespecífico puede unirse específicamente a un miembro de la vía c-Met y/o un modulador de puntos de control de carácter inmunitario (p. ej., el anticuerpo biespecífico se une tanto al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR, por sus siglas en inglés) como a un modulador de puntos de control de carácter inmunitario descrito en la presente, tal como un anticuerpo que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2 o CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 o CD27). En modalidades particulares, el anticuerpo biespecífico se une específicamente a una proteína HGFR humana y uno de PD-1, PD-L1 y CTLA-4.

[00479] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el agente inmunoterapéutico es un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de PD-L2, un antagonista de CTLA-4, un antagonista CD80, un antagonista de CD86, un antagonista de KIR, un antagonista de Tim-3, un antagonista de LAG3, un antagonista de TIGIT, un antagonista de CD20, un antagonista de CD96 o un antagonista de IDO1.

[00480] En algunas modalidades, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo que se une específicamente a PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a PD-1 es pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), pidilizumab (CT-011; Curetech Ltd.), nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) o STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a PD-1 se describe en la publicación PCT WO 2014/179664, por ejemplo, un anticuerpo identificado como APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950, o APE1963 (Anaptysbio), o un anticuerpo que contiene las regiones CDR de cualquiera de estos anticuerpos. En otras modalidades, el antagonista de PD-1 es una proteína de fusión que incluye el dominio extracelular de PD-L1 o PD-L2, por ejemplo, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune). En otras modalidades, el antagonista de PD-1 es un inhibidor peptídico,

por ejemplo, AUNP-12 (Aurigene).

[00481] En algunas modalidades, el antagonista de PD-L1 es un anticuerpo que se une específicamente a PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a PD-L1 es atezolizumab (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), avelumab (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), la parte del anticuerpo de KD033, o STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a PD-L1 se describe en la publicación PCT WO 2014/055897, por ejemplo, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, o Ab-55, o un anticuerpo que contiene las regiones CDR de cualquiera de estos anticuerpos, cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00482] En algunas modalidades, el antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo que se une específicamente a CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une al CTLA-4 es ipilimumab (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) o tremelimumab (CP-675, 206; Pfizer). En algunas modalidades, el antagonista del CTLA-4, una proteína de fusión del CTLA-4 o un receptor del CTLA-4 soluble, por ejemplo, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

[00483] En algunas modalidades, el antagonista de LAG3 es un anticuerpo que se une específicamente a LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une al LAG3 es IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis), y GSK2831781 (GlaxoSmithKline). En algunas modalidades, el antagonista de LAG3 incluye un receptor de LAG3 soluble, por ejemplo, IMP321 (Prima BioMed).

[00484] En algunas modalidades, el antagonista de KIR es un anticuerpo que se une específicamente a KIR. En algunas modalidades, el anticuerpo que se une a KIR es lirilumab (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

[00485] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es una citocina, por ejemplo, una quimiocina, un interferón, una interleucina, linfoquina o un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral. En algunas modalidades, la citocina es IL-2, IL15 o interferón gamma.

[00486] En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores o aquellos descritos en cualquier otra parte de la presente, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en un cáncer pulmonar (p. ej., un cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés)), un cáncer renal (p. ej., un carcinoma urotelial de riñón), un cáncer de vejiga (p. ej., un carcinoma urotelial de vejiga (de células transicionales), un cáncer de mama, un cáncer colorrectal (p. ej., un adenocarcinoma de colon), un cáncer de ovario, un cáncer pancreático, un carcinoma gástrico, un cáncer de esófago, un mesotelioma, un melanoma (p. ej., un melanoma de piel), un cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés)), un cáncer

- de tiroides, un sarcoma (p. ej., un sarcoma de tejidos blandos, un fibrosarcoma, un mixosarcoma, un liposarcoma, un sarcoma osteogénico, un osteosarcoma, un condrosarcoma, un angiosarcoma, un endoteliosarcoma, un linfangiosarcoma, un linfangioendoteliosarcoma, un leiomiosarcoma o un rhabdomyosarcoma), un cáncer de próstata, un glioblastoma, un cáncer de cuello uterino, un carcinoma
- 5 tímico, una leucemia (p. ej., una leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), una leucemia mielocítica aguda (AML, por sus siglas en inglés), una leucemia mielocítica crónica (CML, por sus siglas en inglés), una leucemia eosinofílica crónica o una leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés)), un linfoma (p. ej., un linfoma de Hodgkin o un linfoma no hodgkiniano (NHL, por sus siglas en inglés)), un mieloma (p. ej., un mieloma múltiple (MM)), una micosis fungoide, un cáncer de células de
- 10 Merkel, una neoplasia maligna hematológica, un cáncer de tejidos hematológicos, un cáncer de linfocitos B, un cáncer de bronquios, un cáncer de estómago, un cáncer cerebral o del sistema nervioso central, un cáncer del sistema nervioso periférico, un cáncer uterino o de endometrio, un cáncer de la cavidad bucal o faringe, un cáncer hepático, un cáncer testicular, un cáncer del tracto biliar, un cáncer del intestino delgado o apéndice, un cáncer de las glándulas salivales, un cáncer de la glándula
- 15 suprarrenal, un adenocarcinoma, un tumor miofibroblástico inflamatorio, un tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), un cáncer de colon, un síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés), un trastorno mieloproliferativo (MPD, por sus siglas en inglés), una policitemia vera, un cordoma, un sinovioma, un tumor de Ewing, un carcinoma de células escamosas, un carcinoma de células basales, un adenocarcinoma, un carcinoma de las glándulas sudoríparas, un carcinoma de
- 20 las glándulas sebáceas, un carcinoma papilar, un adenocarcinoma papilar, un carcinoma medular, un carcinoma bronquiogénico, un carcinoma de células renales, un hepatoma, un carcinoma de las vías biliares, un coriocarcinoma, un seminoma, un carcinoma embrionario, un tumor de Wilms, un carcinoma de vejiga, un carcinoma epitelial, un glioma, un astrocitoma anaplásico, un astrocitoma, un meduloblastoma, un craneofaringioma, un ependimoma, un pinealoma, un hemangioblastoma, un
- 25 neuroma acústico, un oligodendroglioma, un meningioma, un neuroblastoma, un retinoblastoma, un linfoma folicular, un linfoma difuso de linfocitos B grandes, un linfoma de células del manto, un carcinoma hepatocelular, un cáncer de tiroides, un cáncer microcítico, una trombocitemia esencial, una metaplasia mieloide agnogénica, un síndrome hipereosinofílico, una mastocitosis sistémica, una hipereosinofilia familiar, un cáncer neuroendocrino o un tumor carcinoide.
- 30 **[00487]** En algunas modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores o aquellos descritos en otras partes de la presente, el cáncer o tumor del sujeto no responde a la inhibición de los puntos de control de carácter inmunitario (p. ej., a cualquier inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario descrito en la presente, tal como un antagonista de PD-1 o antagonista de PD-L1) o el cáncer o tumor del sujeto ha avanzado siguiendo una respuesta inicial a la inhibición de los puntos de control de

carácter inmunitario (p. ej., a cualquier inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario descrito en la presente, tal como un antagonista de PD-1 o antagonista de PD-L1).

[00488] En diversas modalidades, el agente inmunoterapéutico puede comprender un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este. Dentro de esta definición, los inhibidores de puntos de control de carácter inmunitario incluyen anticuerpos biespecíficos y anticuerpos/proteínas de fusión/construcciones multivalentes de unión a células inmunitarias que se conocen en la técnica. En algunas modalidades, los agentes inmunoterapéuticos que comprenden anticuerpos biespecíficos pueden incluir anticuerpos biespecíficos que sean bivalentes y se unan al mismo epítopo de la molécula de puntos de control de carácter inmunitario, a dos epítopos diferentes de la misma molécula de punto de control inmunitario o a epítopos diferentes de dos puntos de control de carácter inmunitario distintos.

[00489] Los expertos en la técnica pueden implementar varios formatos de anticuerpos biespecíficos conocidos en la técnica para dirigirse a uno o más de CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, diversos ligandos de B-7, B7H3, B7H4, CHK 1 y cinasas CHK2, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 y otros para el uso en la combinación descrita en la presente.

[00490] En diversas modalidades, el agente inmunoterapéutico puede incluir un anticuerpo/una proteína de fusión/una construcción multivalente de unión a células inmunitarias.

[00491] En una modalidad de la descripción, el inhibidor de puntos de control, en combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1, se usa para reducir o inhibir la metástasis de un cáncer o tumor primario a otros sitios, o la formación o el establecimiento de tumores o cánceres metastásicos en otros sitios distales con respecto al cáncer o tumor primario, mediante lo cual se inhibe o reduce la recaída del tumor o cáncer o la progresión del tumor o cáncer.

[00492] En una modalidad adicional de la descripción, se proporciona en la presente una terapia de combinación para tratar el cáncer, que comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un inhibidor de puntos de control con el potencial de provocar respuestas inmunitarias potentes y duraderas con un beneficio terapéutico mejorado y una toxicidad más controlable.

[00493] En una modalidad adicional de la descripción, se proporciona en la presente una terapia de combinación para tratar el cáncer, que comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario. En una modalidad de la descripción proporcionada en la presente hay un método para tratar el cáncer y/o prevenir el establecimiento de metástasis mediante el empleo de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 de la presente invención, que actúa sinérgicamente con un inhibidor de puntos de control.

[00494] En modalidades adicionales, la descripción proporciona métodos para uno o más de los siguientes objetivos: 1) reducir o inhibir el desarrollo, la proliferación, la movilidad o la capacidad de

invasión de células tumorales o cancerosas que desarrollen o puedan llegar a desarrollar metástasis, 2) reducir o inhibir la formación o el establecimiento de metástasis que surjan de un tumor o cáncer primario en uno o más sitios, ubicaciones o regiones distintas del tumor o cáncer primario; 3) reducir o inhibir el desarrollo o la proliferación de una metástasis en uno o más sitios, ubicaciones o regiones distintas del tumor o cáncer primario después de la formación o el establecimiento de una metástasis, 4) reducir o inhibir la formación o el establecimiento de metástasis adicionales después de la formación o el establecimiento de la metástasis, 5) la supervivencia general prolongada, 6) la supervivencia prolongada sin progresión, o 7) la estabilización de la enfermedad. Los métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una forma de sal cristalina del Compuesto 1 de la presente invención, en combinación con un inhibidor de puntos de control tal como se describe en la presente.

[00495] En una modalidad de la descripción, la administración de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con el agente inmunoterapéutico proporciona una mejora detectable o medible en una afección de un sujeto determinado, tal como el alivio o la mejora de uno o más síntomas adversos (físicos) o consecuencias asociadas a la presencia de un trastorno celular proliferativo o celular hiperproliferativo, una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis, es decir, un beneficio terapéutico o un efecto beneficioso.

[00496] Un beneficio terapéutico o efecto beneficioso es cualquier mejora objetiva o subjetiva, transitoria, temporal o a largo plazo en la afección o patología, o una reducción en la aparición, gravedad, duración o frecuencia de un síntoma adverso asociado a, o provocado por, la proliferación celular o un trastorno hiperproliferativo celular tal como una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis. Puede conducir a una mejor supervivencia. Se logra un criterio de valoración clínico satisfactorio de un método de tratamiento de acuerdo con la descripción, por ejemplo, cuando hay una reducción incremental o parcial en la gravedad, duración o frecuencia de una o más patologías asociadas, síntomas adversos o complicaciones, o inhibición o reversión de una o más de las manifestaciones o características fisiológicas, bioquímicas o celulares de la proliferación celular o un trastorno hiperproliferativo celular tal como una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis. Por lo tanto, un beneficio o una mejora terapéutica puede ser, de modo no taxativo, la destrucción de células proliferantes diana (p. ej., neoplasia, tumor o cáncer, o metástasis) o la eliminación de una o más, la mayoría o todas las patologías, los síntomas adversos o las complicaciones asociadas a, o provocadas por, la proliferación celular o el trastorno hiperproliferativo celular tal como una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis. Sin embargo, un beneficio o una mejora terapéutica no necesita ser una cura o la destrucción completa de células proliferantes diana (p. ej., neoplasia, tumor o cáncer o metástasis) o la eliminación de todas las patologías, los síntomas adversos o las complicaciones asociadas a, o provocadas por, la proliferación celular o el trastorno hiperproliferativo celular tal como

una neoplasia, un tumor o un cáncer, o una metástasis. Por ejemplo, la destrucción parcial de un tumor o masa celular cancerosa o una estabilización del tumor o la masa, el tamaño o la cantidad de células cancerosas al inhibir la progresión o deterioro del tumor o cáncer puede reducir la mortalidad y prolongar el tiempo de vida incluso solo por unos pocos días, semanas o meses, aunque permanezca una parte o el grueso del tumor o la masa, el tamaño o las células de cáncer.

[00497] Los ejemplos no taxativos específicos de beneficio terapéutico incluyen una reducción en el volumen (tamaño o masa celular) de la neoplasia, el tumor o el cáncer, o la metástasis, o las cantidades de células; la inhibición o prevención de un aumento en el volumen de la neoplasia, el tumor o el cáncer (p. ej., la estabilización), el enlentecimiento o la inhibición de la progresión, el empeoramiento o la metástasis de la neoplasia, el tumor o el cáncer; o la inhibición de la proliferación, el desarrollo o la metástasis de la neoplasia, el tumor o el cáncer.

[00498] En una modalidad de la descripción, la administración del agente inmunoterapéutico, en terapia de combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1, proporciona una mejora o respuesta general detectable o medible de acuerdo con los irRC (a partir de evaluaciones de respuestas en el tiempo y en función de la carga tumoral), lo cual incluye una o más de las siguientes opciones: (i) irCR--desaparición completa de todas las lesiones, ya sean medibles o no, y ninguna lesión nueva (confirmación mediante una evaluación consecutiva repetida no menos de 4 semanas después de la fecha documentada por primera vez), (ii) irPR--disminución de la carga tumoral $\geq 50\%$ con respecto al valor de referencia (confirmada mediante una evaluación consecutiva al menos 4 semanas después de la primera documentación).

[00499] Opcionalmente, cualquier método descrito en la presente puede no tener efecto de inmediato. Por ejemplo, el tratamiento puede ser sucedido por un aumento en las cantidades de células de neoplasia, tumor o cáncer, pero con el paso del tiempo puede darse posteriormente una eventual estabilización o reducción en la masa, el tamaño o las cantidades de células tumorales en un sujeto determinado.

[00500] Otros síntomas adversos y complicaciones asociadas a la neoplasia, el tumor, el cáncer y la metástasis que pueden inhibirse, reducirse, disminuirse, retrasarse o prevenirse incluyen, por ejemplo, náuseas, falta de apetito, letargia, dolor y malestar. Por lo tanto, una disminución o reducción parcial o completa en la gravedad, duración o frecuencia de síntomas adversos o complicaciones asociadas a, o provocadas por, un trastorno hiperproliferativo celular, una mejora en la calidad de vida y/o el bienestar del sujeto, tal como un aumento de la energía, el apetito, el bienestar psicológico, son todos ejemplos no taxativos particulares de beneficios terapéuticos.

[00501] Por lo tanto, un beneficio terapéutico o una mejora también puede incluir una mejora subjetiva en la calidad de vida de un sujeto tratado. En una modalidad adicional, un método prolonga o extiende

el tiempo de vida (la supervivencia) del sujeto. En una modalidad adicional, un método mejora la calidad de vida del sujeto.

[00502] En una modalidad, la administración del agente inmunoterapéutico, en terapia de combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1, da como resultado una mejora de importancia clínica en uno o más marcadores del estado de la enfermedad y la progresión seleccionados de entre uno o más de los siguientes: (i) supervivencia general, (ii) supervivencia sin progresión, (iii) tasa de respuesta general, (iv) reducción de la enfermedad metastásica, (v) niveles en circulación de antígenos tumorales tales como el antígeno de carbohidrato 19.9 (CA19.9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) u otros según el tumor, (vii) estado nutricional (peso, apetito, albúmina sérica), (viii) control del dolor o uso de analgésicos, y (ix) relación CRP/albúmina.

[00503] El tratamiento con una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico da lugar a una inmunidad más compleja que incluye no solamente el desarrollo de inmunidad innata e inmunidad de tipo 1, sino también inmunorregulación que restaura de manera más eficiente las funciones inmunitarias adecuadas.

[00504] En diversos ejemplos de métodos, un anticuerpo inhibidor de puntos de control (monoclonal o policlonal, biespecífico, triespecífico o un anticuerpo/una proteína de fusión/una construcción multivalente de unión a células inmunitarias) dirigido a una molécula de punto de control de interés (p. ej., PD-1) puede secuenciarse y la secuenciación de polinucleótidos luego puede clonarse en un vector para su expresión o propagación. La secuencia que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de interés puede mantenerse en el vector en una célula hospedadora y la célula hospedadora luego puede expandirse y congelarse para su uso futuro. La producción de anticuerpos monoclonales recombinantes en cultivo celular puede llevarse a cabo mediante la clonación de genes de anticuerpos a partir de linfocitos B a través de medios conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Tiller et ál., 2008, J. Immunol. Methods 329: 112; pat. estadounidense n.º 7,314,622.

[00505] Las composiciones farmacéuticas que contienen una forma de sal cristalina del Compuesto 1 de acuerdo con la presente descripción comprenderán una cantidad eficaz de una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y/o un agente inmunoterapéutico, normalmente dispersados en un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las expresiones «farmacéutica o farmacológicamente aceptable/s» hacen referencia a composiciones y entidades moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inadecuada, cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según corresponda. La preparación de una composición farmacéutica que contiene una forma de sal cristalina del Compuesto 1 será conocida por el experto en la técnica a partir de la presente descripción, tal como se ejemplifica en Remington's Pharmaceutical Sciences, 21.^a ed. (Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2006). Además, para la administración en animales (p. ej.,

seres humanos), se comprenderá que las preparaciones deben cumplir con estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza. Un ejemplo específico de un excipiente farmacológicamente aceptable para una composición de combinación, que contiene una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en mezcla con un agente inmunoterapéutico tal como se describe en la presente es agente de amortiguación de borato o solución salina estéril (NaCl al 0,9 %).

[00506] Las formulaciones de un agente inmunoterapéutico, por ejemplo, un anticuerpo modulador de puntos de control de carácter inmunitario usado de acuerdo con la presente descripción, pueden prepararse para el almacenamiento mediante la mezcla de un anticuerpo que tenga el grado de pureza deseado con excipientes o estabilizadores opcionales farmacéuticamente aceptables tal como se describe e ilustra ampliamente en Remington's Pharmaceutical Sciences, 21.^a ed., (Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2006), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones y/o suspensiones acuosas. Los excipientes, agentes de amortiguación o estabilizadores aceptables no son tóxicos para quienes los reciben en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen excipientes acuosos y/o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la descripción, por ejemplo, agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos, agentes de amortiguación tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos. Se pueden incluir antioxidantes, por ejemplo, (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir polipéptidos; proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (p. ej.,

complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

[00507] En una modalidad ilustrativa, las composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, según sea necesario para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes amortiguadores y de ajuste del pH y agentes para ajustar la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y lactato de sodio. En algunas modalidades, los anticuerpos inhibidores de puntos de control o fragmentos de unión a antígenos de estos de la presente descripción se formulan y pueden liofilizarse para su almacenamiento y reconstituirse en un excipiente adecuado antes de su uso de acuerdo con procedimientos de liofilización y reconstitución conocidos en la técnica. En un ejemplo de composición farmacéutica que contiene uno o más anticuerpos inhibidores de puntos de control o fragmento de unión al antígeno de estos, la composición se formula como una solución estéril y sin conservantes de uno o más anticuerpos inhibidores de puntos de control o fragmento de unión al antígeno de estos para la administración intravenosa o subcutánea. La formulación puede suministrarse como una pluma precargada de un solo uso, como una jeringa de vidrio precargada de un solo uso, por ejemplo, que contenga alrededor de 1 mL, o como un vial de un solo uso para uso institucional. Preferentemente, la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo inhibidor de puntos de control o fragmento de unión al antígeno de este es transparente e incolora, con un pH de alrededor de 6,9-5,0, preferentemente un pH de 6,5-5,0, e incluso más preferentemente un pH en el intervalo de alrededor de 6,0 a alrededor de 5,0. En diversas modalidades, las formulaciones que comprenden las composiciones farmacéuticas pueden contener de alrededor de 500 mg a alrededor de 10 mg, de alrededor de 400 mg a alrededor de 20 mg, o de alrededor de 300 mg a alrededor de 30 mg, o de alrededor de 200 mg a alrededor de 50 mg del anticuerpo inhibidor de puntos de control o fragmento de unión al antígeno de este por cada mL de solución cuando se reconstituyen y se administran al sujeto. Los ejemplos de excipientes de inyección o infusión pueden incluir manitol, monohidrato de ácido cítrico, fosfato dihidrato de sodio dibásico, fosfato dihidrato de sodio monobásico, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio y agua para la administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

[00508] En otro ejemplo de modalidad, uno o más agentes inmunoterapéuticos, o un fragmento de unión al antígeno de este, se formula para la administración intravenosa o subcutánea como una solución acuosa estéril que contiene 1-75 mg/mL, o más preferentemente alrededor de 5-60 mg/mL, o aun más preferentemente alrededor de 10-50 mg/mL, o incluso más preferentemente alrededor de 10-40 mg/mL de anticuerpo, con acetato de sodio, polisorbato 80 y cloruro de sodio con un pH en el intervalo de alrededor de 5 a 6. Preferentemente, la formulación intravenosa o subcutánea es una

solución acuosa estéril que contiene 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg/mL del agente inmunoterapéutico, por ejemplo, un anticuerpo inhibidor de puntos de control de carácter inmunitario o un fragmento de unión al antígeno de este, con acetato de sodio a 20 mM, polisorbato 80 a 0,2 mg/mL y cloruro de sodio a 140 mM con un pH de 5,5. Además, una solución que comprende un anticuerpo inhibidor de puntos de control o un fragmento de unión al antígeno de este puede comprender, entre muchos otros compuestos, histidina, manitol, sacarosa, trehalosa, glicina, poli(etilen)glicol, EDTA, metionina, y cualquier combinación de estos, y muchos otros compuestos conocidos en la técnica pertinente.

[00509] En una modalidad, una composición farmacéutica de la presente descripción comprende los siguientes componentes: 5-500 mg de un agente inmunoterapéutico o fragmento de unión al antígeno de este de la presente descripción, histidina a 10 mM, sacarosa al 5 % y polisorbato 80 al 0,01 % con un pH de 5,8, con una forma de sal cristalina del Compuesto 1. Esta composición puede proporcionarse como un polvo liofilizado. Cuando el polvo se reconstituye en todo su volumen, la composición conserva la misma formulación. De manera alternativa, el polvo puede reconstituirse a la mitad de su volumen, en cuyo caso la composición comprende 10-500 mg de un agente inmunoterapéutico o fragmento de unión al antígeno de este de la presente descripción, histidina a 20 mM, sacarosa al 10 % y polisorbato 80 al 0,02 % con un pH de 5,8.

[00510] En una modalidad, parte de la dosis se administra mediante un bolo intravenoso y el resto mediante infusión de la formulación del agente inmunoterapéutico. Por ejemplo, se puede proporcionar de alrededor de 0,001 a alrededor de 200 mg/kg, por ejemplo, de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, o de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, o de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de inyección intravenosa del agente inmunoterapéutico, o fragmento de unión al antígeno de este, como un bolo, y el resto de la dosis del anticuerpo puede administrarse mediante inyección intravenosa. Una dosis predeterminada del agente inmunoterapéutico, o fragmento de unión al antígeno de este, puede administrarse, por ejemplo, durante un período de una hora a dos horas, hasta cinco horas.

[00511] En una modalidad adicional, parte de la dosis se administra mediante una inyección subcutánea y/o infusión en forma de bolo y el resto mediante infusión de la formulación del agente inmunoterapéutico. En algunos ejemplos de dosis, la formulación del agente inmunoterapéutico puede administrarse por vía subcutánea en una dosis en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 200 mg/kg, por ejemplo, de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, o de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, o de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de inyección intravenosa del agente inmunoterapéutico, o fragmento de unión al antígeno de este. En algunas modalidades, la dosis puede proporcionarse como un bolo y el resto de la dosis del agente

inmunoterapéutico puede administrarse mediante inyección subcutánea o intravenosa. Una dosis predeterminada del agente inmunoterapéutico, o fragmento de unión al antígeno de este, puede administrarse, por ejemplo, durante un período de una hora a dos horas, hasta cinco horas.

5 **[00512]** La formulación en la presente también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular en tratamiento, preferentemente aquellos con actividades complementarias que no se vean afectadas negativamente entre sí. Por ejemplo, puede ser conveniente proporcionar uno o más agentes inmunoterapéuticos con otras especificidades. De manera alternativa o adicional, la composición puede comprender un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, una citocina, un agente inhibidor del desarrollo y/o un
10 antagonista de moléculas pequeñas. Esas moléculas se encuentran presentes de manera adecuada en combinación en cantidades eficaces a los efectos previstos.

[00513] Las formulaciones que se hayan de usar para la administración in vivo deberían ser estériles o casi estériles. Esto se logra fácilmente mediante la filtración a través de membranas de filtración estériles.

15 **[00514]** En diversas modalidades, las formulaciones ilustrativas de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden prepararse mediante el uso de métodos ampliamente conocidos en el campo de las formulaciones farmacéuticas. En general, esos métodos preparatorios pueden incluir la etapa de asociar el ingrediente activo a un excipiente o uno o más de otros ingredientes accesorios, y luego, de ser conveniente, envasar el producto en una unidad deseada de una sola dosis o múltiples
20 dosis.

[00515] En algunas modalidades, la composición que comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 también puede suministrarse en una vesícula, y el agente inmunoterapéutico puede suministrarse en la misma formulación liposómica, o en una formulación separada que sea compatible con la formulación liposómica que contiene la forma de sal cristalina del Compuesto 1. En algunos
25 ejemplos ilustrativos, un liposoma que contiene uno o más restos de la superficie liposómica, por ejemplo, polietilenglicol, anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de estos que se dirigen a un antígeno de la superficie tumoral, un receptor, un factor de crecimiento, una glucoproteína, un glucolípido o un neoantígeno deseado, que se transportan de manera selectiva hacia células u órganos específicos, mediante lo cual se mejora el suministro de fármacos específicos.

30 **[00516]** En otra modalidad, una forma de sal cristalina del Compuesto 1 puede suministrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat et ál., en LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, NY, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., págs. 317-327; véase a nivel general ibid.).

[00517] En incluso otra modalidad, una forma de sal cristalina del Compuesto 1, o la composición que contiene la combinación, o una composición que contiene el agente inmunoterapéutico, puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. En una modalidad, se puede usar una bomba (véase Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et ál., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et ál., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). En otra modalidad, la liberación controlada de la forma de sal cristalina del Compuesto 1 puede comprender materiales poliméricos para proporcionar una liberación sostenida, intermedia, pulsátil o alternada (véase MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); véase también Levy et ál., Science 228: 190 (1985); During et ál., Ann. Neurol. 25: 351(1989); Howard et ál., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada mencionados en la reseña de Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

[00518] La concentración óptima del o de los ingredientes activos en el medio elegido puede determinarse de manera empírica, de acuerdo con procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica y dependerá de la formulación farmacéutica final deseada y el uso previsto.

[00519] La presente descripción también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la descripción, que como mínimo incluirán una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y uno o más anticuerpos inhibidores de puntos de control o un fragmento de unión a antígeno de estos tal como se describe en la presente. En otras modalidades, el kit puede contener otro u otros recipientes que proporcionen un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un diluyente. En una modalidad, un kit puede comprender al menos un recipiente, donde el recipiente puede incluir una forma de sal cristalina del Compuesto 1, un anticuerpo inhibidor de puntos de control o un fragmento de unión al antígeno de este de la presente descripción. El kit también puede incluir un conjunto de instrucciones para preparar y administrar la composición farmacéutica final al sujeto que lo necesite, para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por moléculas de puntos de control.

[00520] En algunas modalidades de la presente descripción, el agente inmunoterapéutico es una población de células inmunitarias, que puede administrarse en combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1 para tratar a un sujeto con cáncer. En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico es una población de células inmunitarias, tales como leucocitos (glóbulos blancos nucleados), que comprenden (p. ej., expresan) un receptor que se une a un antígeno de interés. Un leucocito de la presente descripción puede ser, por ejemplo, un neutrófilo, eosinófilo, basófilo, linfocito o un monocito. En algunas modalidades, un leucocito es un linfocito. Los ejemplos de linfocitos incluyen

linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales (NK) o linfocitos NKT. En algunas modalidades, un linfocito T es un linfocito Th (T colaborador) CD4+, un linfocito T CD8+ citotóxico, un linfocito T $\gamma\delta$ o un linfocito T regulador (supresor). En algunas modalidades, una célula inmunitaria es una célula dendrítica.

- 5 **[00521]** Las células inmunitarias de la presente descripción, en algunas modalidades, se modifican genéticamente para que expresen un receptor de unión al antígeno. Una célula se considera «modificada» si contiene un ácido nucleico modificado (exógeno). Los ácidos nucleicos modificados de la presente descripción pueden introducirse en una célula mediante cualquier método conocido (p. ej., convencional). Por ejemplo, un ácido nucleico modificado puede introducirse en una célula mediante
- 10 electroporación (véase, p. ej., Heiser W. C. *Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology*. TM. 2000; 130: 117-134), química (p. ej., lípido o fosfato de calcio), transfección (véase, p. ej., Lewis W. H., et ál., *Somatic Cell Genet*. Mayo de 1980; 6(3): 333-47; Chen C., et ál., *Mol Cell Biol*. Agosto de 1987; 7(8): 2745-2752), fusión con protoplastos bacterianos que contienen plásmidos recombinantes (véase, p. ej., Schaffner W. *Proc Natl Acad Sci USA*. Abril de 1980; 77(4): 2163-7),
- 15 microinyección de ADN purificado directamente en el núcleo de la célula (véase, p. ej., Capecchi M. R. *Cell*. Noviembre de 1980; 22(2 Pt 2): 479-88) o transducción retroviral.

[00522] Algunos aspectos de la presente descripción proporcionan una estrategia de «células adoptivas», que implica aislar células inmunitarias (p. ej., linfocitos T) de un sujeto con cáncer, modificar genéticamente las células inmunitarias (p. ej., para que expresen un receptor de unión al antígeno, tal

20 como un receptor de antígenos quiméricos), expandir las células ex vivo y luego reintroducir las células inmunitarias en el sujeto. Este método da como resultado una mayor cantidad de células inmunitarias modificadas en el sujeto con respecto a la que podría lograrse mediante los métodos de suministro de genes y vacunación convencionales. En algunas modalidades, las células inmunitarias se aíslan de un sujeto, se expanden ex vivo sin modificación genética y luego se reintroducen en el sujeto.

- 25 **[00523]** Las células inmunitarias de la presente descripción comprenden receptores que se unen a antígenos, tales como un antígeno codificado por un ácido nucleico suministrado de manera exógena, tal como se proporciona en la presente. En algunas modalidades, se modifica (p. ej., se modifica genéticamente) un leucocito para expresar un receptor que se una a un antígeno. El receptor puede ser, en algunas modalidades, un receptor de antígenos de origen natural (que se expresa normalmente
- 30 en la célula inmunitaria), un receptor de antígenos recombinantes (no expresado normalmente en la célula inmunitaria) o un receptor de antígenos quiméricos (CAR). Los receptores de antígenos de origen natural y recombinantes comprendidos en la presente descripción incluyen receptores de linfocitos T, receptores de linfocitos B, receptores de linfocitos NK, receptores de linfocitos NKT y receptores de células dendríticas. Un «receptor de antígenos quiméricos» hace referencia a un receptor de células

inmunitarias artificiales que se modifica para reconocer y unirse a un antígeno que se expresa en las células tumorales. En términos generales, se diseña un CAR para un linfocito T y es una quimera de un dominio de señalización del complejo del receptor de linfocitos T (TcR, por sus siglas en inglés) y un dominio de reconocimiento de antígenos (p. ej., un fragmento monocatenario (scFv) de un anticuerpo) (Enblad et ál., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505), cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00524] En algunas modalidades, un receptor de unión al antígeno es un receptor de antígenos quiméricos (CAR). Se hace referencia a un linfocito T que expresa un CAR como «linfocito T CAR». Un receptor de linfocitos T CAR, en algunas modalidades, comprende un dominio de señalización del complejo del receptor de linfocitos T (TcR) y un dominio de reconocimiento de antígeno (p. ej., un fragmento monocatenario (scFv) de un anticuerpo) (Enblad et ál., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505) cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00525] Existen cuatro generaciones de CAR, cada una de los cuales contiene diferentes componentes. Los CAR de primera generación unen un scFv derivado de anticuerpo al dominio de señalización intracelular de CD3zeta (zeta o z) del receptor de linfocitos T a través de dominios transmembrana y bisagra. Los CAR de segunda generación incorporan un dominio adicional, p. ej., CD28, 4-1BB (41BB) o ICOS, para suministrar una señal coestimuladora. Los CAR de tercera generación contienen dos dominios coestimuladores fusionados con la cadena CD3-zeta de TcR. Los dominios coestimuladores de tercera generación pueden incluir, p. ej., una combinación de CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS o OX40. Los CAR, en algunas modalidades, contienen un ectodominio (p. ej., CD3), derivado comúnmente de un fragmento variable monocatenario (scFv), una bisagra, un dominio transmembrana y un endodominio con uno (de primera generación), dos (de segunda generación) o tres (de tercera generación) dominios de señalización derivados de CD3Z y/o moléculas coestimuladoras (Maude et ál., Blood. 2015; 125(26): 4017-4023; Kakarla y Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2): 151-155) cuya descripción se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00526] En algunas modalidades, el receptor de antígenos quiméricos (CAR) es un linfocito T redirigido para la destrucción de citocinas de carácter universal (TRUCK, por sus siglas en inglés), también conocido como un CAR de cuarta generación. Los TRUCK son linfocitos T redirigidos por CAR usados como vehículos para producir y liberar una citocina transgénica que se acumula en el tejido seleccionado como objetivo, p. ej., un tejido tumoral objetivo. La citocina transgénica se libera tras la unión al CAR de la diana. Las células TRUCK pueden depositar una variedad de citocinas terapéuticas en la diana. Esto puede dar como resultado concentraciones terapéuticas en el sitio seleccionado como objetivo y que se evite la toxicidad sistémica.

[00527] Los CAR normalmente difieren en sus propiedades funcionales. El dominio de señalización

de CD3zeta del receptor de linfocitos T, cuando experimente unión, se activará e inducirá la proliferación de linfocitos T, pero puede conducir a la anergia (una falta de reacción por parte de los mecanismos de defensa del organismo, lo que da como resultado una inducción directa de la tolerancia de los linfocitos de carácter periférico). Los linfocitos se consideran anérgicos cuando no responden a un antígeno específico. La adición de un dominio coestimulador en los CAR de segunda generación mejoró la capacidad replicativa y persistencia de los linfocitos T modificados. Se observan efectos antitumorales similares in vitro con los CAR CD28 o 4-1BB, pero los estudios preclínicos in vivo sugieren que los CAR 4-1BB pueden producir una proliferación y/o persistencia superiores. Los ensayos clínicos sugieren que ambos CAR de segunda generación son capaces de inducir una proliferación de linfocitos T sustancial in vivo, pero los CAR que contienen el dominio coestimulador de 4-1BB parecen persistir durante más tiempo. Los CAR de tercera generación combinan múltiples dominios de señalización (coestimuladores) para aumentar la potencia. Los CAR de cuarta generación se modifican de manera adicional con un casete de expresión constitutivo o inducible para una citocina transgénica, que el linfocito T CAR libera para modular la respuesta de los linfocitos T. Véase, por ejemplo, Enblad et ál., Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505; Chmielewski e Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154, cuyas descripciones se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00528] En algunas modalidades, un agente inmunoterapéutico ilustrativo es un receptor de antígenos quiméricos CAR de primera generación. En algunas modalidades, un receptor de antígenos quiméricos es un CAR de segunda generación. En algunas modalidades, un receptor de antígenos quiméricos es un CAR de tercera generación. En algunas modalidades, el receptor de antígenos quiméricos es un CAR de cuarta generación o un linfocito T redirigido para la destrucción de citocinas de carácter universal (TRUCK).

[00529] En algunas modalidades, un receptor de antígenos quiméricos (CAR) comprende un dominio extracelular que comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. En algunas modalidades, un CAR es totalmente humano. En algunas modalidades, el dominio de unión al antígeno de un CAR es específico para uno o más antígenos. En algunas modalidades, un dominio «separador» o dominio «bisagra» se ubica entre un dominio extracelular (que comprende el dominio de unión al antígeno) y un dominio transmembrana de un CAR o entre un dominio citoplasmático y un dominio transmembrana del CAR. Un «dominio separador» hace referencia a cualquier oligopéptido o polipéptido que funciona para enlazar el dominio transmembrana al dominio extracelular y/o al dominio citoplásmico en la cadena polipeptídica. Un «dominio bisagra» hace referencia a cualquier oligopéptido o polipéptido que funciona para proporcionar flexibilidad al CAR, o dominios de este, o para prevenir impedimento estérico del CAR, o dominios de este. En algunas

modalidades, un dominio separador o dominio bisagra puede comprender hasta 300 aminoácidos (por ejemplo, de 10 a 100 aminoácidos o de 5 a 20 aminoácidos). En algunas modalidades, uno o más dominios separadores pueden incluirse en otras regiones de un CAR.

5 **[00530]** En algunas modalidades, un CAR de la descripción comprende un dominio de unión al antígeno, tal como un Fv monocatenario (scFv) específico para un antígeno tumoral. La elección de un dominio de unión depende del tipo y la cantidad de ligandos que definen la superficie de una célula diana. Por ejemplo, el dominio de unión al antígeno puede seleccionarse para reconocer un ligando que actúa como marcador de la superficie celular en células diana asociadas con un estado de enfermedad particular o una enfermedad autoinmunitaria. Por lo tanto, los ejemplos de marcadores de superficie celular que pueden actuar como ligandos para el dominio de unión al antígeno en el CAR de la presente descripción incluyen aquellos asociados a células cancerosas y/u otras formas de células enfermas. En algunas modalidades, un CAR se modifica para que se dirija a un antígeno tumoral de interés mediante la modificación de un dominio de unión a antígeno deseado que se une específicamente a un antígeno en una célula tumoral que sea codificado por un ácido nucleico modificado, tal como se proporciona en la presente.

[00531] Un dominio de unión a antígeno (p. ej., un scFv) que «se une específicamente» a una diana o un epítipo es un término entendido en la técnica, y los métodos para determinar esa unión específica también se conocen en la técnica. Se dice que una molécula presenta una «unión específica» si reacciona o se asocia con más frecuencia, más rapidez, mayor duración y/o mayor afinidad con un antígeno diana particular que con dianas alternativas. Un dominio de unión a antígeno (p. ej., un scFv) que se une específicamente a un primer antígeno diana puede o no unirse específicamente a un segundo antígeno diana. De esa manera, la «unión específica» no requiere necesariamente una unión exclusiva (aunque puede incluirla).

25 **[00532]** En algunas modalidades, las células inmunitarias que expresan un CAR se modifican genéticamente para que reconozcan múltiples dianas o antígenos, lo cual permite el reconocimiento de una diana particular o patrones de expresión de antígenos en células tumorales. Los ejemplos de CAR que pueden unirse a múltiples objetivos incluyen: «CAR de señal dividida», que limitan la activación completa de las células inmunitarias ante tumores que expresan múltiples antígenos; «CAR en tándem» (TanCAR), que contienen ectodominios que tienen dos scFv; y «CAR de ectodominio universal», que incorporan un scFv específico de isotiocianato de fluoresceína (FITC) o avidina para reconocer células tumorales incubadas con anticuerpos monoclonales (Mab) etiquetados.

30 **[00533]** Un CAR se considera «bienespecífico» si reconoce dos antígenos distintos (tiene dos dominios de reconocimiento de antígenos distintos). En algunas modalidades, un CAR bienespecífico está compuesto por dos dominios de reconocimiento de antígenos distintos presentes en tándem en un solo

receptor transgénico (denominado TanCAR; véase, p. ej., Grada Z et ál. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2013; 2: e105, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia). Por tanto, los métodos, en algunas modalidades, comprenden administrar a un tumor una combinación que comprenda una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico, donde el agente inmunoterapéutico es un ácido nucleico modificado que codifica un antígeno, o suministrar a un tumor un ácido nucleico modificado que induzca la expresión de un autoantígeno y suministrar al tumor una célula inmunitaria que exprese un CAR biespecífico que se una a dos antígenos, uno de los cuales sea codificado por el ácido nucleico modificado.

[00534] En algunas modalidades, un CAR es un CAR inhibidor (iCAR) con especificidad de antígeno, que puede usarse, por ejemplo, para evitar la toxicidad fuera del tumor (Fedorov, V D et ál. *Sci. Transl. Med.* publicado en línea el 11 de dic. de 2013, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia). Los iCAR contienen un receptor inhibidor con especificidad de antígeno, por ejemplo, para bloquear la inmunosupresión no específica, que puede ser el resultado de la expresión de la diana extratumoral. Los iCAR pueden basarse, por ejemplo, en las moléculas inhibidoras CTLA-4 o PD-1. En algunas modalidades, estos iCAR bloquean las respuestas de linfocitos T de los linfocitos T activados por su receptor de linfocitos T endógeno o un CAR activador. En algunas modalidades, este efecto inhibidor es temporal.

[00535] En algunas modalidades, los CAR pueden usarse en la transferencia adoptiva de células, donde las células inmunitarias se remueven de un sujeto y se modifican para que expresen receptores específicos de un antígeno, p. ej., un antígeno específico de tumor. Las células inmunitarias modificadas, que luego pueden reconocer y destruir las células cancerosas, se reintroducen en el sujeto (Pule, et ál., *Cytotherapy*. 2003; 5(3): 211-226; Maude et ál., *Blood*. 2015; 125(26): 4017-4023, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia).

[00536] De acuerdo con otros aspectos de la descripción, el componente antigénico tumoral en la vacuna de la invención es cualquier proteína o péptido asociado a tumores de carácter natural o sintético o una combinación de proteínas y/o péptidos o glucoproteínas o glucopéptidos asociados a tumores. En incluso otros aspectos, el componente antigénico puede ser específico del paciente o común a muchos o la mayoría de los pacientes con un tipo particular de cáncer. De acuerdo con un aspecto, el componente antigénico consiste en un lisado de células derivado de tejido tumoral removido del paciente en tratamiento. En otro aspecto, el lisado puede modificarse o sintetizarse a partir de exosomas derivados de tejido tumoral. En incluso otro aspecto, el componente antigénico consiste en un lisado celular derivado de tejido tumoral extraído de uno o más individuos no relacionados o de líneas celulares tumorales.

[00537] En diversas modalidades, un agente inmunoterapéutico ilustrativo comprende una o más

vacunas contra el cáncer, para el uso en combinación con una forma de sal cristalina del Compuesto 1. El componente antigénico asociado al tumor de la vacuna puede fabricarse mediante cualquiera de una variedad de técnicas muy conocidas. Para componentes proteicos individuales, la proteína antigénica se aísla de tejido tumoral o una línea de células tumorales a través de medios de cromatografía convencionales tales como cromatografía de líquidos a alta presión o la cromatografía por afinidad o, de manera alternativa, se sintetiza mediante una tecnología de ADN recombinante convencional en un sistema de expresión adecuado, tal como E. coli, levadura o plantas. La proteína antigénica asociada a tumores luego se purifica del sistema de expresión a través de medios cromatográficos convencionales. En el caso de los componentes antigénicos peptídicos, estos por lo general se preparan mediante una síntesis automatizada convencional. Las proteínas y los péptidos pueden modificarse mediante la adición de aminoácidos, lípidos y otros agentes para mejorar su incorporación en el sistema de suministro de la vacuna (tal como un liposoma multilamelar). Para un componente antigénico asociado a tumores derivado del propio tumor del paciente o tumores de otros individuos, o líneas celulares, el tejido tumoral o una suspensión de células de carácter individual derivada del tejido tumoral, se homogeniza normalmente en un agente de amortiguación adecuado. El homogeneizado también puede fraccionarse, por ejemplo, mediante centrifugación, para aislar componentes celulares particulares tales como membranas celulares o material soluble. El material tumoral puede usarse directamente o pueden extraerse antígenos asociados al tumor para su incorporación en la vacuna mediante el uso de un agente de amortiguación que contenga una concentración baja de un agente adecuado tal como un detergente. Un ejemplo de un detergente adecuado para extraer proteínas antigénicas de tejido tumoral, células tumorales y membranas de células tumorales es la diheptanoil fosfatidilcolina. Los exosomas derivados de tejido tumoral o células tumorales, ya sean autólogos o heterólogos con respecto al paciente, pueden usarse para el componente antigénico para la incorporación en la vacuna o como un material inicial para la extracción de antígenos asociados a tumores.

[00538] En algunas modalidades de la presente descripción, una terapia de combinación comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico de vacuna contra el cáncer. En diversos ejemplos, la vacunas contra el cáncer incluye al menos un antígeno asociado a tumores, al menos un inmunoestimulador y, opcionalmente, al menos un agente inmunoterapéutico basado en células. En algunas modalidades, el componente inmunoestimulador en la vacuna contra el cáncer de la descripción es cualquier modificador de respuestas biológicas (BRM, por sus siglas en inglés) con la capacidad de mejorar la eficacia de la vacuna contra el cáncer terapéutica para inducir respuestas inmunitarias humores y celulares contra células cancerosas en un paciente. De acuerdo con un aspecto, el inmunoestimulador es una citocina o combinación de

citocinas. Los ejemplos de esas citocinas incluyen los interferones, tales como el IFN-gamma, las interleucinas, tales como IL-2, IL-15 e IL-23, los factores de estimulación de colonias, tales como M-CSF y GM-CSF, y el factor de necrosis tumoral. De acuerdo con otro aspecto, el componente inmunoestimulador de la vacuna contra el cáncer descrita incluye uno o más agentes
 5 inmunoestimuladores de tipo adyuvante tales como agonistas del receptor tipo Toll de APC o proteínas de membrana coestimuladoras/de adhesión celular con o sin citocinas inmunoestimuladoras. Los ejemplos de agonistas del receptor tipo Toll incluyen el lípido A y CpG y proteínas de adhesión/coestimuladoras tales como CD80, CD86, e ICAM-1.

[00539] En algunas modalidades, el inmunoestimulador se selecciona dentro del grupo que consiste
 10 en IFN-gamma (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, factor de necrosis tumoral, lípido A, CpG, CD80, CD86, e ICAM-1, o combinaciones de estos. De acuerdo con otros aspectos, el agente inmunoterapéutico basado en células se selecciona dentro del grupo que consiste en células dendríticas, linfocitos T de infiltración tumoral, linfocitos T efectores modificados por el receptor de antígenos quiméricos dirigidos al tipo de tumor del paciente, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales,
 15 células de la médula ósea y cualquier otra célula de un sistema inmunitario del paciente, o combinaciones de estos. En un aspecto, el inmunoestimulador de la vacuna contra el cáncer incluye una o más citocinas, tales como interleucina 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF e interferón-gamma (IFN- γ), uno o más adyuvantes y/o agonistas de receptores tipo Toll, tales como el monofosforil lípido A, el lípido A, el conjugado lipídico de dipéptido de muramilo (MDP) y ARN bicatenario, o una o más proteínas de
 20 membrana y/o proteínas de adhesión celular coestimuladoras, tales como CD80, CD86 e ICAM-1, o cualquier combinación de estas opciones. En un aspecto, la vacuna contra el cáncer incluye un inmunoestimulador que es una citocina que se selecciona dentro del grupo que consiste en interleucina 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF e interferón gamma (IFN- γ). En otro aspecto, la vacuna contra el cáncer incluye un inmunoestimulador que es un adyuvante y/o agonista del receptor tipo Toll seleccionado
 25 dentro del grupo que consiste en monofosforil lípido A, lípido A y conjugado lipídico de muramil dipéptido (MDP) y ARN bicatenario. En incluso otro aspecto, la vacuna contra el cáncer incluye un inmunoestimulador que es una proteína de membrana y/o proteína de adhesión celular coestimuladora que se selecciona dentro del grupo que consiste en CD80, CD86 e ICAM-1.

[00540] En diversas modalidades, un agente inmunoterapéutico puede incluir una vacuna contra el
 30 cáncer, donde la vacuna contra el cáncer incorpora cualquier antígeno tumoral que se pueda llegar a usar para construir una proteína de fusión de acuerdo con la invención y particularmente los siguientes: (a) antígenos de cáncer de testículo que incluyen NY-ESO-1, SSX2, SCP1 así como polipéptidos de la familia RAGE, BAGE, GAGE y MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, y MAGE-12, que pueden utilizarse, por ejemplo, para dirigirse a tumores

de melanoma, pulmonares, de cabeza y cuello, NSCLC, de mama, gastrointestinales y de vejiga; (b) antígenos mutados, que incluyen p53, asociados a diversos tumores sólidos, p. ej., cáncer colorrectal, pulmonar, de cabeza y cuello; p21/Ras asociado a, p. ej., melanoma, cáncer pancreático y cáncer colorrectal; CDK4, asociado a, p. ej., melanoma; MUM1 asociado a, p. ej., melanoma; caspasa-8 asociada a, p. ej., cáncer de cabeza y cuello; CIA 0205 asociado a, p. ej., cáncer de vejiga; HLA-A2-R1701, beta catenina asociada a, p. ej., melanoma; TCR asociado a, p. ej., linfoma no hodgkiniano de linfocitos T; BCR-abl que se asocia a, p. ej., leucemia mielógena crónica; triosa fosfato isomerasa; KIA 0205; CDC-27 y LDLR-FUT; (c) antígenos sobreexpresados, que incluyen Galectina 4 asociada a, p. ej., cáncer colorrectal; Galectina 9 asociada a, p. ej., enfermedad de Hodgkin; proteinasa 3 asociada a, p. ej., leucemia mielógena crónica; WT 1 asociado a, p. ej., diversas leucemias; anhidrasa carbónica asociada a, p. ej., cáncer renal; aldolasa A asociada a, p. ej., cáncer pulmonar; PRAME asociado a, p. ej., melanoma; HER-2/neu asociado a, p. ej., cáncer de mama, de colon, pulmonar y de ovario; mamaglobina, alfa-fetoproteína asociada a, p. ej., hepatoma; KSA asociado a, p. ej., cáncer colorrectal; gastrina asociada a, p. ej., cáncer pancreático y gástrico; proteína catalítica telomerasa, MUC-1 asociada a, p. ej., cáncer de mama y de ovario; G-250 asociado a, p. ej., carcinoma de células renales; p53 asociado a, p. ej., cáncer de mama, colon; y antígeno carcinoembrionario asociado a, p. ej., cáncer de mama, cáncer pulmonar y cánceres del tracto gastrointestinal tales como cáncer colorrectal; (d) antígenos compartidos, que incluyen antígenos de diferenciación de melanomas-melanocitos tales como MART-1/Melan A; gp100; MC1R; receptor de hormonas de estimulación de melanocitos; tirosinasa; proteína 1 relacionada con la tirosinasa/TRP1 y proteína 2 relacionada con la tirosinasa/TRP2 asociada a, p. ej., melanoma; (e) antígenos asociados a la próstata que incluyen PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados a p. ej., cáncer de próstata; (f) idiotipos de inmunoglobulina asociados a mieloma y linfomas de linfocitos B. En determinadas modalidades, el o los TAA pueden seleccionarse de entre pi 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos del virus de Epstein Barr, EBNA, antígenos del virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés), que incluyen E6 y E7, antígenos del virus de hepatitis B y C, antígenos del virus linfotrópico de linfocitos T humano, TSP-180, pl85erbB2, pl 80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, pi 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de unión a Mac-2/proteína asociada a ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS o cualquier combinación de estos.

[00541] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una forma de sal cristalina del Compuesto 1 para el uso en combinación con una vacuna contra el cáncer, que puede incluir un

antígeno tumoral que comprenda las secuencias de aminoácidos total, una parte de esta o epítomos inmunogénicos específicos de una proteína humana.

[00542] En diversas modalidades, un agente inmunoterapéutico ilustrativo puede incluir un ARNm que pueda funcionar para codificar uno o más cualesquiera de los antígenos de cáncer mencionados anteriormente útiles para sintetizar una vacuna contra el cáncer. En algunas modalidades ilustrativas, la vacuna contra el cáncer a base de ARNm puede tener una o más de las siguientes propiedades: a) el ARNm que codifica cada antígeno de cáncer está intercalado con sitios sensibles a la escisión; b) los ARNm que codifican cada antígeno de cáncer están enlazados directamente entre sí sin un enlazador; c) los ARNm que codifican cada antígeno de cáncer están enlazados entre sí con un solo enlazador nucleotídico; d) cada antígeno de cáncer comprende 20-40 aminoácidos e incluye una mutación de SNP de ubicación central; e) al menos 40 % de los antígenos de cáncer tiene una afinidad máxima con respecto a las moléculas de MHC de clase I del sujeto; f) al menos 40 % de los antígenos de cáncer tiene una afinidad máxima con respecto a las moléculas de MHC de clase II del sujeto; g) al menos 40 % de los antígenos de cáncer tiene una afinidad de unión prevista de $IC_{50} > 500$ nM con respecto a HLA-A, HLA-B y/o DRB1; h) el ARNm codifica de 1 a 15 antígenos de cáncer; i) 10-60 % de los antígenos de cáncer tiene una afinidad de unión con respecto al MHC de clase I y 10-60 % de los antígenos de cáncer tiene una afinidad de unión con respecto a MHC de clase II y/o j) el ARNm que codifica los antígenos de cáncer se dispone de forma tal que los antígenos de cáncer estén ordenados para minimizar los pseudoepítomos.

[00543] En diversas modalidades, la combinación que comprende una forma de sal cristalina del Compuesto 1 y un agente inmunoterapéutico de vacuna contra el cáncer tal como se describe en la presente puede usarse para provocar una respuesta inmunitaria en un sujeto contra un antígeno de cáncer. El método implica administrar al sujeto una vacuna de ARN que comprenda al menos un polinucleótido de ARN con un marco de lectura abierto que codifique al menos un polipéptido antigénico o un fragmento inmunogénico de este, mediante lo cual se induce en el sujeto una respuesta inmunitaria específica al polipéptido antigénico o un fragmento inmunogénico de este, en combinación con la administración de una forma de sal cristalina del Compuesto 1, ya sea en la misma composición o en una composición separada, administradas al mismo tiempo, o dosificadas en secuencia, donde se aumentan los valores del anticuerpo contra el polipéptido antigénico en el sujeto luego de la vacunación en relación con los valores del anticuerpo contra el polipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis con eficacia profiláctica de una vacuna tradicional contra el cáncer. Un «anticuerpo contra el polipéptido antigénico» es un anticuerpo en suero que se une específicamente al polipéptido antigénico.

[00544] Una dosis con eficacia profiláctica es una dosis con eficacia terapéutica que previene el avance del cáncer en un nivel clínicamente aceptable. En algunas modalidades, la dosis con eficacia

terapéutica es una dosis indicada en un prospecto para la vacuna. Una vacuna tradicional, tal como se usa en la presente, hace referencia a una vacuna distinta de las vacunas de ARNm de la invención. Por ejemplo, una vacuna tradicional incluye, de modo no taxativo, vacunas de microorganismos vivos, vacunas de microorganismos muertos, vacunas de subunidades, vacunas de antígenos proteicos, vacunas de ADN, y similares. En ejemplos de modalidades, una vacuna tradicional es una vacuna que ha logrado la aprobación regulatoria y/o está registrada por un organismo regulador de medicamentos a nivel nacional, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés).

[00545] En algunas modalidades, el valor de anticuerpos contra el polipéptido antigénico en el sujeto aumenta de 1 log a 10 log luego de la vacunación con respecto a un valor de anticuerpos contra el polipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis con eficacia profiláctica de una vacuna tradicional contra el cáncer. En algunas modalidades, el valor de anticuerpos contra el polipéptido antigénico en el sujeto aumenta 1 log luego de la vacunación con respecto al valor de anticuerpos contra el polipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis con eficacia profiláctica de una vacuna tradicional contra el cáncer. En algunas modalidades, el valor de anticuerpos contra el polipéptido antigénico en el sujeto aumenta 2 log luego de la vacunación con respecto al valor de anticuerpos contra el polipéptido antigénico en un sujeto vacunado con una dosis con eficacia profiláctica de una vacuna tradicional contra el cáncer.

[00546] Algunos aspectos de la invención proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN con un marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido antigénico, donde el polinucleótido de ARN se encuentra presente en la formulación para la administración in vivo a un hospedador, que le confiere un valor de anticuerpos superior al criterio para la seroprotección para el primer antígeno para un porcentaje aceptable de los sujetos humanos. En algunas modalidades, el valor de anticuerpos producido por las vacunas de ARNm de la invención es un valor de anticuerpos neutralizantes. En algunas modalidades, el valor de anticuerpos neutralizantes es mayor que una vacuna de proteína. En otras modalidades, el valor de anticuerpos neutralizantes producido por las vacunas de ARNm de la invención es mayor que una vacuna de proteína con adyuvante. En incluso otras modalidades, el valor de anticuerpos neutralizantes producido por las vacunas de ARNm de la invención es de 1000-10 000, 1200-10 000, 1400-10 000, 1500-10 000, 1000-5000, 1000-4000, 1800-10 000, 2000-10 000, 2000-5000, 2000-3000, 2000-4000, 3000-5000, 3000-4000 o 2000-2500. Un valor de neutralización se expresa normalmente como la dilución más alta en suero necesaria para lograr una reducción del 50 % en la cantidad de placas.

[00547] En aspectos preferidos, los agentes inmunoterapéuticos de vacunas de ARN de la presente descripción (p. ej., vacunas de ARNm) producen niveles, concentraciones y/o valores con eficacia

profiláctica y/o terapéutica de anticuerpos con especificidad de antígeno en la sangre o el suero de un sujeto vacunado. Tal como se define en la presente, la expresión «valor de anticuerpos» hace referencia a la cantidad de anticuerpo con especificidad de antígeno producido en un sujeto, p. ej., un sujeto humano. En ejemplos de modalidades, el valor de anticuerpos se expresa como la inversa de la dilución más grande (en una dilución en serie) que sigue proporcionando un resultado positivo. En ejemplos de modalidades, el valor de anticuerpos se determina o mide mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). En ejemplos de modalidades, el valor de anticuerpos se determina o mide mediante un ensayo de neutralización, p. ej., mediante un ensayo de microneutralización. En determinados aspectos, la medición de los valores de anticuerpos se expresa como una relación, tal como 1:40, 1:100, y similares.

[00548] En ejemplos de modalidades de la invención, una vacuna eficaz produce un valor de anticuerpos de más de 1:40, más de 1:100, más de 1:400, más de 1:1000, más de 1:2000, más de 1:3000, más de 1:4000, más de 1:500, más de 1:6000, más de 1:7500, más de 1:10 000. En ejemplos de modalidades, el valor de anticuerpos se produce o alcanza 10 días luego de la vacunación, 20 días luego de la vacunación, 30 días luego de la vacunación, 40 días luego de la vacunación o 50 o más días luego de la vacunación. En ejemplos de modalidades, el valor se produce o alcanza siguiente una dosis única de vacuna administrada al sujeto. En otras modalidades, el valor se produce o alcanza luego de múltiples dosis, p. ej., luego de una primera y una segunda dosis (p. ej., una dosis de refuerzo). En ejemplos de aspectos de la invención, los anticuerpos con especificidad de antígeno se miden en unidades de g/mL o se miden en unidades de IU/L (unidades internacionales por litro) o mIU/mL (miliunidades internacionales por mL). En ejemplos de modalidades de la invención, una vacuna eficaz produce >0,5 µg/mL, >0,1 µg/mL, >0,2 µg/mL, >0,35 µg/mL, >0,5 µg/mL, >1 µg/mL, >2 µg/mL, >5 µg/mL o >10 µg/mL. En ejemplos de modalidades de la invención, una vacuna eficaz produce >10 mIU/mL, >20 mIU/mL, >50 mIU/mL, >100 mIU/mL, >200 mIU/mL, >500 mIU/mL o >1000 mIU/mL. En ejemplos de modalidades, el nivel o la concentración de anticuerpos se produce o alcanza 10 días luego de la vacunación, 20 días luego de la vacunación, 30 días luego de la vacunación, 40 días luego de la vacunación o 50 o más días luego de la vacunación. En ejemplos de modalidades, el nivel o concentración se produce o alcanza luego de una sola dosis de vacuna administrada al sujeto. En otras modalidades, el nivel o la concentración se produce o alcanza luego de múltiples dosis, p. ej., luego de una primera y una segunda dosis (p. ej., una dosis de refuerzo). En ejemplos de modalidades, el nivel o la concentración de anticuerpos se determina o mide mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). En ejemplos de modalidades, el nivel o la concentración de anticuerpos se determina o mide mediante un ensayo de neutralización, p. ej., mediante un ensayo de microneutralización. También se proporcionan vacunas de ácidos nucleicos que comprenden uno o más polinucleótidos de

ARN con un marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, donde el polinucleótido de ARN se encuentra presente en una formulación para la administración in vivo a un hospedador para provocar un valor alto de anticuerpos más duradero que un valor de anticuerpos provocado por una vacuna de ARNm con un elemento estabilizador o formulada con un adyuvante y que codifica el primer polipéptido antigénico. En algunas modalidades, el polinucleótido de ARN se formula para producir un anticuerpo neutralizante en un lapso de una semana a partir de una sola administración. En algunas modalidades, el adyuvante se selecciona de entre un péptido catiónico y un ácido nucleico inmunoestimulador. En algunas modalidades, el péptido catiónico es protamina.

- 10 **[00549]** Los agentes inmunoterapéuticos que comprenden una vacuna de ácido nucleico que comprende uno o más polinucleótidos de ARN que poseen un marco de lectura abierto que comprende al menos una modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótidos, donde el marco de lectura abierto codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, donde el polinucleótido de ARN está presente en la formulación para la administración in vivo a un
- 15 hospedador, de forma tal que el nivel de expresión de antígenos en el hospedador supere de forma significativa un nivel de expresión de antígenos producida por una vacunas de ARNm que posee un elemento de estabilización o se formula con un adyuvante y codifica el primer polipéptido antigénico.

- [00550]** Otros aspectos proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN que poseen un marco de lectura abierto que comprende al menos una
- 20 modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótidos, donde el marco de lectura abierto codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, donde la vacuna tiene al menos 10 veces menos polinucleótidos de ARN de los necesarios para que una vacuna de ARNm sin modificar produzca un título de anticuerpo equivalente. En algunas modalidades, el polinucleótido de ARN está presente en una dosificación de 25-100 microgramos.

- 25 **[00551]** Los aspectos de la invención también proporcionan una unidad de uso de vacuna, que comprende entre 10 µg y 400 µg de uno o más polinucleótidos de ARN con un marco de lectura abierto que comprende al menos una modificación química u, opcionalmente, ninguna modificación de nucleótidos, donde el marco de lectura abierto codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, formulado para el suministro a un sujeto
- 30 humano. En algunas modalidades, la vacuna comprende además una nanopartícula lipídica catiónica.

[00552] Algunos aspectos de la invención proporcionan métodos para crear, mantener o restaurar la memoria antigénica a un tumor en un individuo o una población de individuos que comprenden administrar a dicho individuo o dicha población un refuerzo de vacuna de ácido nucleico de memoria antigénica que comprende (a) al menos un polinucleótido de ARN, donde dicho polinucleótido

comprende al menos una modificación química u opcionalmente ninguna modificación de nucleótidos y dos o más marcos de lectura abiertos con optimización por codones, donde dichos marcos de lectura abiertos codifican un conjunto de polipéptidos antigénicos de referencia, y (b) opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se le administra la vacuna al individuo mediante una vía seleccionada dentro del grupo que consiste en administración intramuscular, administración intradérmica y administración subcutánea. En algunas modalidades, la etapa de administración comprende poner en contacto al tejido muscular del sujeto con un dispositivo adecuado para la inyección de la composición. En algunas modalidades, la etapa de administración comprende poner en contacto al tejido muscular del sujeto con un dispositivo adecuado para la inyección de la composición en combinación con electroporación.

[00553] Los aspectos de la invención proporcionan métodos para vacunar a un sujeto que comprenden administrar al sujeto una sola dosis de entre 25 µg/kg y 400 µg/kg de una vacuna de ácido nucleico que comprende uno o más polinucleótidos de ARN que tienen un marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico en una cantidad eficaz para vacunar al sujeto.

[00554] Otros aspectos proporcionan vacunas de ácido nucleico que comprenden uno o más polinucleótidos de ARN con un marco de lectura abierto que comprende una modificación química, donde el marco de lectura abierto codifica un primer polipéptido antigénico o un polipéptido concatémico, donde la vacuna tiene al menos 10 veces menos polinucleótido de ARN del necesario para que una vacuna de ARNm no modificada produzca un valor de anticuerpos equivalente. En algunas modalidades, el polinucleótido de ARN está presente en una dosificación de 25-100 microgramos.

[00555] En algunas modalidades, una forma de sal del Compuesto 1 puede usarse en combinación con un agente inmunoterapéutico de anticuerpo biespecífico. El anticuerpo biespecífico puede incluir una construcción proteica con un primer resto de unión a antígeno y un segundo sitio de unión a antígeno que se une a una célula inmunitaria citotóxica. El primer sitio de unión a antígeno puede unirse a un antígeno tumoral que se esté tratando específicamente con la combinación de la presente invención. Por ejemplo, el primer resto de unión a antígeno puede unirse a un ejemplo no taxativo de antígeno tumoral seleccionado de entre: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, mucinas, TAG-72, CIX, PSMA, proteína de unión a folato, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, Integrina $\alpha\beta3$, Integrin $\alpha5\beta1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP y Tenascina, entre otros. En algunas modalidades, el primer resto de unión a antígeno tiene especificidad con respecto a una proteína o un péptido que se sobreexpresa en una célula tumoral en comparación con una célula no tumoral correspondiente. En algunas

modalidades, el primer resto de unión a antígeno tiene especificidad con respecto a una proteína que se sobreexpresa en una célula tumoral en comparación con una célula no tumoral correspondiente. Una «célula no tumoral correspondiente», tal como se usa en la presente, hace referencia a una célula no tumoral del mismo tipo celular que el origen de la célula tumoral. Se observa que esas proteínas no son necesariamente diferentes de los antígenos tumorales. Los ejemplos no taxativos incluyen el antígeno carcinoembrionario (CEA), que se sobreexpresa en la mayoría de los carcinomas de colon, de recto, de mama, pulmonares, de páncreas y del tracto gastrointestinal; receptores de heregulina (HER-2, neu o c-erbB-2), que se sobreexpresa frecuentemente en cánceres de mama, ovario, colon, pulmonares, de próstata y de cuello uterino; receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), que se expresa altamente en un intervalo de tumores sólidos que incluyen los de mama, de cabeza y cuello, pulmonares no microcíticos y de próstata; receptor de asialoglicoproteína; receptor de transferrina; receptor del complejo de la enzima serpina, que se expresa en hepatocitos; receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, por sus siglas en inglés), que se sobreexpresa en células de adenocarcinoma ductal pancreático; receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, por sus siglas en inglés) para terapia génica antiangiogénica; receptor de folato, que se sobreexpresa selectivamente en el 90 % de carcinomas de ovario no mucinosos, glicocáliz de superficie celular; receptores de carbohidrato; y receptor de inmunoglobulinas poliméricas.

[00556] El segundo resto de unión a antígeno es cualquier molécula que se une específicamente a un antígeno o una proteína o un polipéptido que se expresa en la superficie de una célula inmunitaria citotóxica (una célula CIK). Los ejemplos no taxativos de antígenos expresados en la superficie de las células inmunitarias citotóxicas adecuadas para usar con la presente descripción pueden incluir ligando de CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, el receptor de Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, proteína inflamatoria de macrófagos 1a, perforina, PD-1, PD-L1, PD-L2, or CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 y Fas. En algunas modalidades, el segundo resto de unión a antígeno se une al CD3 de la célula inmunitaria citotóxica, p. ej., la célula CIK. En algunas modalidades, el segundo resto de unión a antígeno se une al CD56 de la célula inmunitaria citotóxica. En algunas modalidades, el segundo resto de unión a antígeno se une al receptor de Fc de la célula inmunitaria citotóxica. En algunas modalidades, la región Fc del anticuerpo biespecífico se une al receptor de Fc de la célula inmunitaria citotóxica. En algunas modalidades, un segundo resto de unión a antígeno es cualquier molécula que se une específicamente a un antígeno expresado en la superficie de una célula inmunitaria citotóxica (p. ej., una célula CIK). El segundo resto de unión a antígeno es específico para un antígeno en una célula inmunitaria citotóxica. Las células inmunitarias citotóxicas ilustrativas incluyen, de modo no taxativo, células CIK, linfocitos T,

linfocitos T CD8+, linfocitos T activados, monocitos, linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T NK, linfocitos citolíticos activados por linfocinas (LAK), macrófagos y células dendríticas. El segundo resto de unión a antígeno se une específicamente a un antígeno que se expresa en la superficie de una célula inmunitaria citotóxica. Los ejemplos no taxativos de antígenos expresados en la superficie de las células inmunitarias citotóxicas adecuadas para modulación con la presente descripción pueden incluir ligando de CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, el receptor de Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, la proteína inflamatoria de macrófagos 1a, perforina, PD-1, PD-L1, PD-L2, or CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alfa, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 y Fas. En otras modalidades, el modulador del anticuerpo biespecífico es un activador de una molécula coestimuladora (p. ej., un agonista de OX40). En una modalidad, el agonista de OX40 es una molécula de anticuerpo biespecífico para OX40 y otro antígeno tumoral o un antígeno coestimulador. El agonista de OX40 puede administrarse solo o en combinación con otros inmunomoduladores, p. ej., en combinación con un inhibidor (por ejemplo, una construcción de anticuerpo) de PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-OX40 es un anticuerpo biespecífico que se une a GITR y PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (p. ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), TIM-3 o LAG-3. En un ejemplo de modalidad, se administra una molécula de anticuerpo de OX40 en combinación con una molécula de anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., una molécula anti-PD-1 tal como se describe en la presente). La molécula de anticuerpo de OX40 y la molécula de anticuerpo anti-PD-1 pueden encontrarse en forma de una composición de anticuerpo individual, o de una molécula de anticuerpo biespecífico. En otras modalidades, el agonista de OX40 puede administrarse en combinación con otra molécula coestimuladora, p. ej., un agonista de ligando de GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83. En algunas modalidades, el segundo resto de unión a antígeno se une al receptor de Fc de la célula inmunitaria citotóxica, p. ej., la célula CIK.

[00557] En algunas modalidades, el agente inmunoterapéutico de anticuerpo biespecífico tiene especificidades con respecto a un antígeno tumoral y una célula CIK, que acerca la célula tumoral que expresa el antígeno tumoral a la célula CIK, lo cual conduce a la eliminación de la célula tumoral a través de la citotoxicidad antitumoral de la célula CIK. En algunas modalidades, el anticuerpo biespecífico tiene especificidad con respecto a un antígeno tumoral, pero no tiene especificidad con respecto a una célula CIK, sin embargo, la región Fc del anticuerpo biespecífico puede unirse al receptor de Fc de la célula CIK, lo que a su vez acerca la célula tumoral a la célula CIK, lo cual conduce a la eliminación de la célula tumoral a través de la citotoxicidad antitumoral de la célula CIK. En algunas

modalidades, el anticuerpo biespecífico tiene especificidad con respecto a una célula CIK, pero no tiene especificidad con respecto a una célula tumoral, sin embargo, la región Fc del anticuerpo biespecífico puede unirse al receptor de Fc de la célula tumoral, lo que a su vez acerca la célula tumoral a la célula CIK, lo cual conduce a la eliminación de la célula tumoral a través de la citotoxicidad antitumoral de la célula CIK.

[00558] En algunas modalidades, se puede usar una forma de sal cristalina del Compuesto 1 en combinación con un agente inmunoterapéutico de anticuerpo/proteína de fusión/construcción multivalente de unión a células inmunitarias. En diversas modalidades, un ejemplo de agente inmunoterapéutico puede incluir un anticuerpo/una proteína de fusión/una construcción multivalente de unión a células inmunitarias que puede comprender una estructura recombinante, por ejemplo, todos los anticuerpos modificados que no imiten la estructura de IgG original. Aquí, se utilizan estrategias diferentes para multimerizar fragmentos de anticuerpos. Por ejemplo, acortar el enlazador peptídico entre los dominios V obliga al scFv a autoasociarse y conformar un dímero (diacuerpo; 55 kDa). Se forman diacuerpos biespecíficos mediante la asociación no covalente de dos fragmentos VHA-VLB y VHB-VLA que se expresan en la misma célula. Esto conduce a la formación de heterodímeros con dos sitios de unión diferentes. Los diacuerpos monocatenarios (sc-diacuerpos) son moléculas biespecíficas donde los fragmentos VHA-VLB y VHB-VLA se enlazan entre sí mediante un tercer enlazador adicional. Los diacuerpos en tándem (Tandabs) son anticuerpos biespecíficos tetravalentes generados por dos scDiacuerpos.

[00559] También se incluyen los di-diacuerpos conocidos en la técnica. Esta molécula de 130 kDa se forma mediante la fusión de un diacuerpo con el extremo N del dominio CH3 de una IgG, lo que da como resultado una estructura similar a IgG. Otros derivados de diacuerpos son el triacuerpo y el tetracuerpo, que se pliegan en fragmentos triméricos y tetraméricos al acortar el enlazador a <5 o 0-2 residuos. También se ejemplifican construcciones de (scFv)₂ conocidas como «agente de unión a linfocitos T de carácter biespecífico» (BITE). Los BITE son anticuerpos monocatenarios biespecíficos que consisten en dos fragmentos de anticuerpos scFv, unidos mediante un enlazador flexible, que se dirigen contra un antígeno de superficie en células dianas y CD3 en los linfocitos T. También se ejemplifican formatos de anticuerpos (Fab)₃ trivalentes y (Fab)₂ bivalentes. También se ejemplifican minicuerpos y trimercuerpos generados a partir de los scFv. Los ejemplos de construcciones útiles para dirigirse a antígenos tumorales pueden incluir uno o más de los siguientes: diacuerpo, diacuerpo monocatenario (sc) (scFv)₂, minianticuerpo, minicuerpo, Barnase-barstar, scFv-Fc, sc(Fab)₂, construcciones de anticuerpos triméricos, construcciones de anticuerpos Triabody, construcciones de anticuerpos Trimerbody, construcciones de anticuerpos Tribody, construcciones de anticuerpos Collabody, (scFv-TNFα)₃, F(ab)₃/DNL. Las células inmunitarias citotóxicas ilustrativas incluyen, de

modo no taxativo, células CIK, linfocitos T, linfocitos T CD8+, linfocitos T activadas, monocitos, linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T NK, linfocitos citolíticos activados por linfoquinas (LAK), macrófagos y células dendríticas.

[00560] En algunas modalidades, una forma de sal cristalina del Compuesto 1 puede usarse en combinación con un agente inmunoterapéutico radioconjugado.

[00561] En diversas modalidades, un radioconjugado es una molécula pequeña o molécula grande (a la que se hace referencia en la presente como un «agente que se dirige a células»), por ejemplo, un polipéptido, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo de este, que se acopla o se une de otro modo a un radionucleido, o múltiples radionucleidos, de forma tal que la unión del radioconjugado a su diana (una proteína o molécula sobre o en una célula cancerosa), conducirá a la muerte o morbilidad de dicha célula cancerosa. En diversas modalidades, el radioconjugado puede ser un agente que se dirija a células etiquetado con un radionucleido, o el agente que se dirija a células puede acoplarse o unirse de otro modo a una partícula o micropartícula o nanopartícula que contenga múltiples radionucleidos, donde los radionucleidos sean iguales o diferentes. Los métodos para sintetizar radioconjugados se conocen en la técnica y pueden incluir la clase de inmunoglobulina o partes de unión a antígeno de esta que se conjuguen con un radionucleido tóxico.

[00562] En algunas modalidades, la molécula que se une a la célula cancerosa puede ser conocida como un «agente que se dirige a células». Tal como se usa en la presente, un ejemplo de agente que se dirige a células puede permitir que las nanopartículas que contienen fármacos o radionucleidos se dirijan a los tipos específicos de células de interés. Los ejemplos de agentes de direccionamiento celular incluyen, de modo no taxativo, moléculas pequeñas (p. ej., folato, adenosina, purina) y moléculas grandes (p. ej., péptidos o anticuerpos) que se unan o se dirijan a un antígeno asociado a tumores. Los ejemplos de antígenos asociados a tumores incluyen, de modo no taxativo, receptores de adenosina, alfa v beta 3, aminopeptidasa P, alfa fetoproteína, antígeno de cáncer 125, antígeno carcinoembrionario, cCaveolina-1, receptores de quimiocinas, clusterina, antígenos oncofetales, CD20, antígeno de tumor epitelial. antígeno, antígeno asociado a melanoma, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, receptor de folato, antígeno de membrana específico de la próstata, antígeno específico de la próstata, receptores de purina, receptor de la superficie celular inducido por radiación, serpina B3, serpina B4, antígenos de carcinoma de células escamosas, trombospondina, antígeno tumoral 4, glucoproteína 72 asociada a tumores, tiosinasa y tirosina cinasas. En algunas modalidades, el agente que se dirige a las células es folato o un derivado de folato que se une específicamente a receptores de folato (FR, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el agente que se dirige a células es un anticuerpo, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo triespecífico o una construcción de unión a antígeno de este, que se une específicamente a un antígeno de cáncer que se selecciona de entre:

EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, mucinas, TAG-72, CIX, PSMA, proteína de unión a folato, GD2, GD3, GM2, VEGF. VEGFR, Integrina $\alpha V\beta 3$, Integrin $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP y Tenascina, entre otros.

- 5 **[00563]** El uso de folato como un agente de direccionamiento en el radioconjugado también permite que las células tumorales y los linfocitos T reguladores (Treg) sean seleccionados como dianas para la destrucción. Está bien aceptado que grandes cantidades de linfocitos Treg supriman la inmunidad tumoral. Específicamente, los linfocitos Treg suprimen los linfocitos T reactivos (externos y propios) sin destruirlos a través de la secreción dependiente de contacto o de citocinas (p. ej., IL-10, TGF-beta y similares) El FR4 se regula al alza de manera selectiva en los linfocitos Treg. Se ha demostrado que el
- 10 bloqueo de anticuerpos de FR4 eliminó los linfocitos Treg y provocó la inmunidad tumoral en ratones con tumores. Por lo tanto, las nanopartículas de PBM recubiertas con folato que portan un agente citotóxico tomarían a las células que expresan FR para su destrucción, lo cual inhibiría directamente (es decir, célula BrCa) e indirectamente (es decir, linfocitos Treg asociados a tumores de mama y
- 15 periféricos) la progresión tumoral.

- [00564]** En otra modalidad adicional, el agente de direccionamiento es un anticuerpo o péptido, o anticuerpos/proteínas de fusión/construcciones multivalentes de unión a células inmunitarias capaces de unirse a antígenos asociados a tumores que consisten en, de modo no taxativo: receptores de adenosina, alfa v beta 3, aminopeptidasa P, alfa fetoproteína, antígeno de cáncer 125, antígeno
- 20 carcinoembrionario, caveolina-1, receptores de quimiocina, clusterina, antígenos oncofetales, CD20, receptor del factor de crecimiento humano (HGFR, por sus siglas en inglés), antígeno tumoral epitelial, antígeno asociado al melanoma, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, receptor de folato, antígeno de membrana específico de la próstata, antígeno específico de la próstata, receptores de purinas, receptor de la superficie celular inducido por radiación, serpina B3, serpina B4, antígenos de
- 25 carcinoma de células escamosas, trombospondina, antígeno tumoral 4, glucoproteína 72 asociada a tumores, tirosinasa, tirosina cinasas y similares.

- [00565]** En algunas modalidades, se puede usar una forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, se puede usar una forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como
- 30 se describe en la presente en combinación con un agente inmunoterapéutico tal como una vacuna. En diversas modalidades, los ejemplos de vacunas incluyen aquellas usadas para estimular la respuesta inmunitaria a antígenos de cáncer.

[00566] La cantidad de la forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente y el o los agentes terapéuticos adicionales (en aquellas composiciones que comprenden un agente

terapéutico adicional tal como se describió anteriormente) que se pueden combinar con materiales excipientes para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. En determinadas modalidades, las composiciones de la presente invención se formulan de forma tal que se pueda administrar una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día.

[00567] El agente terapéutico adicional y la forma de sal cristalina del Compuesto 1 tal como se describe en la presente pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en esas composiciones puede ser menor que la necesaria en una monoterapia que utilice solamente ese agente terapéutico, o puede haber menos efectos secundarios para el paciente dado que se usa una dosis inferior. En determinadas modalidades, en esas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01-10 000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[00568] En algunas modalidades, las formas de sales cristalinas del compuesto 1 descritas en la presente pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes cinasas para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente tal como el cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-cinasa, fosforilasa cinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, 1NS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβ/R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS y B-Raf. En algunas modalidades, las formas cristalinas o las formas de sales del compuesto 1 tal como se describe en la presente pueden combinarse con uno o más inhibidores de las proteínas CD47 y MALT1 para el tratamiento del cáncer.

[00569] En algunas modalidades, las formas de sales cristalinas del compuesto 1 tal como se describe en la presente pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de Poli ADP ribosa polimerasa (PARP) para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente tal como el cáncer. Los ejemplos de inhibidores de PARP incluyen, de modo no taxativo, olaparib (Lynparza®), rucaprib (Rubraca®), niraparib (Zejula®), talzoparib (Talzenna®) y TPST-1120.

[00570] En algunas modalidades, las formas de sales cristalinas del compuesto 1 tal como se describe en la presente pueden usarse en terapia de combinación con cualquiera de los inhibidores de cinasas descritos en la presente para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. Los ejemplos de inhibidores de cinasas incluyen imatinib, baricitinib gefitinib, erlotinib, sorafenib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, pirfenidona, zanubrutinib, updacitinib, fedratinib, entrectinib, alpelisib, pazopanib, crizotinib, vemurafenib, vandetanib, ruxolitinib, axitinib, bosutinib, regorafenib, tofacitinib, cabozantinib, ponatinib, trametinib, dabrafenib, afatinib, ibrutinib, ceritinib, idelalisib, nintedanib, palbociclib, lenvatinib, cobimetinib, abemaciclib, acalabrutinib, alectinib, binimetinib, brigatinib, encorafenib,

erdafitinib, everolimus, fostamatinib, gilter, larotrectinib, lorlatinib, netarsudil, osimertinib, pexidartinib, ribociclib, temsirolimus,, XL-147, XL-765, XL-499 y XL-880. En algunas modalidades, un compuesto tal como se describe en la presente puede usarse en combinación con un inhibidor de HSP90 (p. ej., XL888), moduladores del receptor X del hígado (LXR), moduladores del receptor gamma huérfano (RORy) relacionado con retinoides, un inhibidor de CK1, un inhibidor de CKI, un inhibidor de la vía de Wnt (p. ej., SST-215) o un inhibidor del receptor de mineralocorticoides (p. ej., esaxerenona o XL-550) para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente tal como el cáncer.

[00571] En algunas modalidades, las formas de sales cristalinas del compuesto 1 tal como se describe en la presente pueden usarse en combinación con polatuzumab vedotina para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente tal como el cáncer.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

[00572] Otro aspecto está relacionado con las formas de sales cristalinas etiquetadas del Compuesto 1 (radioetiquetadas, etiquetadas con fluorescencia, etc.) que serían útiles no solamente en técnicas de obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar cinasas TAM en muestras de tejidos, incluso de seres humanos, y para identificar ligandos de cinasas TAM mediante la unión con inhibición de un compuesto etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de cinasas TAM que contienen esos compuestos etiquetados.

[00573] La presente invención incluye además formas de sales cristalinas etiquetadas isotópicamente del Compuesto 1. Un compuesto etiquetado «isotópicamente» o «radioetiquetado» es una forma de sal cristalina del Compuesto 1 donde uno o más átomos se remplazan o sustituyen por un átomo con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido que se incorpore a los compuestos radioetiquetados de la presente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radioetiquetado. Por ejemplo, para ensayos de competencia y el etiquetado de la metaloproteasa *in vitro*, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán por lo general muy útiles. Para las aplicaciones de radioimagenología, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles. En algunas modalidades, las formas cristalinas o las formas de sales cristalinas descritas en la presente en las que uno o más hidrógenos se remplazan por deuterio, tal como hidrógeno unido a un átomo de carbono. Esos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por lo

tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto al administrarse a un mamífero, en particular a un ser humano.

[00574] Se entiende que un «compuesto radioetiquetado» o «compuesto etiquetado» es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas modalidades, el radionucleido se selecciona dentro del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

[00575] La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en formas de sales cristalinas del Compuesto 1. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son muy conocidos en la técnica, y los expertos en la técnica reconocerán fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la invención.

[00576] Se puede usar una forma de sal cristalina etiquetada del Compuesto 1 en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) que está etiquetado puede evaluarse para determinar su capacidad de unirse a una TAM mediante la supervisión de su variación de concentración cuando se pone en contacto con las cinasas TAM, mediante el seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (etiquetado) puede evaluarse para determinar su capacidad de reducir la unión de otro compuesto que se sepa que se une a una cinasa TAM (es decir, un compuesto convencional). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba de competir con el compuesto convencional por la unión a la cinasa TAM se correlaciona directamente con su afinidad de unión. En cambio, en algunos otros ensayos de cribado, el compuesto convencional está etiquetado y los compuestos de prueba no están etiquetados. Por consiguiente, se supervisa la concentración del compuesto convencional etiquetado para evaluar la competición entre el compuesto convencional y el compuesto de prueba y, de esa manera, se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

[00577] PREPARACIONES Y EJEMPLOS

[00578] **Técnicas experimentales generales**

[00579] *Experimentos de suspensiones acuosas:* Las sales del Compuesto 1 que se determinó que tenían una solubilidad acuosa inferior a 1 mg/mL se suspendieron en 20 mL de agua a temperatura ambiente durante 1 día. A continuación, se recolectaron los sólidos mediante filtración al vacío y se analizaron mediante XRPD.

[00580] *Enfriamiento por choque (CC):* Se prepararon soluciones concentradas del Compuesto 1 y se prepararon varios contraiones en MeOH a temperatura elevada con agitación. Los viales tapados que contenían soluciones calientes se transfirieron al congelador ($\sim 20^\circ\text{C}$) y se enfriaron rápidamente.

Se recolectaron los sólidos que se formaron. Si no había sólidos presentes, se emplearon técnicas de cristalización adicionales.

[00581] *Precipitación por choque (CP)*: Se prepararon soluciones transparentes del Compuesto 1 y el coformador en diversos solventes a TA. Se añadieron a la solución alícuotas de diversos antisolventes, lentamente, con agitación suave hasta que los sólidos salieron de la solución. Se dejó agitar las mezclas durante un período de tiempo especificado. Los sólidos que se formaron se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00582] *Enfriamiento rápido (FC)*: Se prepararon soluciones concentradas del Compuesto 1 y diversos contraiones en acetona o MeOH a temperatura elevada con agitación. Los viales tapados que contenían soluciones calientes se transfirieron a la mesada a temperatura ambiente. Se recolectaron los sólidos que se formaron. Si no había sólidos presentes, se emplearon técnicas de cristalización adicionales.

[00583] *Evaporación rápida (FE)*: Se prepararon soluciones transparentes del Compuesto 1 y el coformador en diversos solventes. Los viales se dejaron sin tapar y el solvente se evaporó en condiciones ambientales.

[00584] *Suspensión de interconversión*: Se preparó una suspensión de la Forma A del Compuesto 1 mediante la adición de suficientes sólidos a un sistema de solvente determinado en condiciones ambientales para que estuvieran presentes sólidos no disueltos. A continuación, la mezcla se agitó durante un período de tiempo prolongado para asegurar la saturación. A continuación, se añadieron sólidos de las formas de interés a una alícuota de la solución saturada (filtrada a través de un filtro de nailon de 0,2 μm) de forma tal que estuvieran presentes sólidos no disueltos. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado y se aislaron los sólidos.

[00585] *Técnicas de aislamiento*: En general, el aislamiento se realizó rápidamente después de remover las muestras sometidas a condiciones no ambientales de sus respectivos dispositivos de control de temperatura para minimizar el equilibrio a la temperatura ambiente antes del aislamiento de los sólidos.

[00586] *Decantación de la fase líquida*: Algunos de los sólidos aislados a partir de las técnicas de cristalización en solución se recolectaron mediante la centrifugación de la suspensión (de ser necesario) y el descarte de la fase líquida, dejando atrás los sólidos húmedos. Los sólidos se secaron brevemente (p. ej., al aire o en nitrógeno) a menos que se especifique que se «analizaron en húmedo» en la presente.

[00587] *Filtración a presión positiva*: Los sólidos se recolectaron en filtros de nailon o PTFE de 0,2 μm presionando una suspensión a través de una jeringa y un conjunto de portafiltros Swinnex. En general, los sólidos se secaron brevemente soplando una jeringa de aire de 20 mL a través del filtro. Si

se designan aquí como «analizados en húmedo», los sólidos se dejaron húmedos con el licor madre. Algunas muestras se secaron de manera adicional brevemente en una corriente suave de gas de nitrógeno antes del análisis.

[00588] *Filtración al vacío:* Los sólidos se recolectaron en filtros de papel o nailon mediante filtración al vacío y se secaron al aire sobre los filtros a presión reducida brevemente antes de ser transferidos a un vial.

[00589] *Cristalización por reacción (RC):* Se combinó una mezcla del Compuesto 1 y diversos coformadores en una suspensión de acetona a temperatura elevada, de forma tal que la molaridad del coformador fuera 2 veces mayor que la del API. La solución se agitó durante un período de tiempo determinado. Se emplearon técnicas de cristalización adicionales cuando se observaron soluciones transparentes.

[00590] *Prueba de estabilidad:* Se colocaron varias sales del Compuesto 1 en viales abiertos dentro de una cámara con una HR del 75 % (solución saturada de cloruro de sodio). La cámara de HR se colocó en un horno a 40 °C durante 15-16 días. Las muestras se analizaron mediante PLM y XRPD al final.

[00591] *Enfriamiento lento (SC):* Se prepararon soluciones concentradas del Compuesto 1 y diversos coformadores en una variedad de solventes a temperaturas elevadas con agitación. Los viales se taparon en el bloque de muestras calentado y la placa caliente se apagó, permitiendo que los viales se enfriaran gradualmente hasta la temperatura ambiente en el bloque de viales calentado. Las soluciones transparentes, al enfriarse a temperatura ambiente, se enfriaron de manera adicional en el refrigerador (de 5 a 7 °C) y/o el congelador (~-20 °C). Si no había sólidos presentes, se emplearon técnicas de cristalización adicionales.

[00592] *Evaporación lenta:* Las soluciones se prepararon en diversos solventes con agitación y, normalmente, se filtraron a través de un filtro de nailon o PTFE de 0,2 µm. Se permitió que cada solución se evaporara de un vial cubierto (tal como tapado sin apretar o cubierto con papel de aluminio perforado) en condiciones ambientales, a menos que se indique lo contrario. Se dejó que las soluciones se evaporaran hasta sequedad a menos que se designaran como evaporaciones parciales (sólido presente con una pequeña cantidad de solvente restante), en cuyo caso los sólidos se aislaron tal como se describe en la presente.

[00593] *Estimación de la solubilidad:* Se añadieron alícuotas de diversos solventes a cantidades medidas de Compuesto 1 con agitación (normalmente sonicación) a las temperaturas establecidas hasta que se logró la disolución completa, según se determinó mediante observación visual. Si la disolución se produjo después de la adición de la primera alícuota, los valores se informan como «>». Si no se produjo la disolución, los valores se informan como «<».

[00594] *Estimación de la solubilidad acuosa:* Se añadieron alícuotas de agua a cantidades medidas de diversas sales del Compuesto 1 con sonicación.

[00595] *Experimentos en suspensión:* Se prepararon soluciones saturadas del Compuesto 1 y diversos coformadores en una variedad de solventes y mezclas de solventes. Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente y a temperatura elevada durante el tiempo indicado. Los sólidos se recolectaron mediante la técnica indicada y se emplearon técnicas de cristalización adicionales cuando fue adecuado.

[00596] *Desolvatación en horno de vacío:* Las sales del Compuesto 1 que se determinó que eran solvatos mediante diversos métodos analíticos se sometieron a un intento de desolvatación. Las muestras se colocaron en un horno de vacío a temperaturas en el intervalo entre la temperatura ambiente y los 80 °C durante un período de tiempo determinado. Las muestras se analizaron mediante XRPD y/o TGA para determinar el éxito de la desolvatación.

[00597] *Difusión de vapor:* Se prepararon soluciones concentradas en diversos solventes y, normalmente, se filtraron a través de un filtro de nailon o PTFE de 0,2 µm. La solución filtrada se dispensó en un vial pequeño, que luego se colocó dentro de un vial más grande que contenía antisolvente. El vial pequeño se dejó sin tapar y el vial más grande se tapó para permitir que ocurriera la difusión del vapor. Todo sólido presente se aisló tal como se describe en la presente.

[00598] *Estrés por vapor:* Se transfirieron sólidos seleccionados a un vial pequeño, que luego se colocó dentro de un vial más grande que contenía solvente. El vial pequeño se dejó sin tapar y el vial más grande se tapó para permitir que ocurriera el estrés por vapor a la temperatura indicada.

[00599] «Coformador» significa una o más bases farmacéuticamente aceptables y/o ácidos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente en asociación al Compuesto 1. Los ejemplos de coformadores tal como se usan en la presente incluyen ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, HBr, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido toluenosulfónico.

[00600] Técnicas instrumentales

[00601] *Calorimetría diferencial de barrido (DSC):* Se realizó una DSC mediante un calorímetro diferencial de barrido Mettler-Toledo DSC3+. La calibración de temperatura se realizó mediante el uso de adamantano, salicilato de fenilo, indio, estaño y cinc. La muestra se colocó en una bandeja de DSC de aluminio abierta o cerrada herméticamente, y se registró con precisión el peso. Una bandeja de aluminio pesada configurada como la bandeja para muestras se colocó en el lado de referencia de la

celda. Las muestras se analizaron de -30 a 250 °C a una velocidad de incremento de 10 °C/min. Aunque los termogramas se grafican según la temperatura de referencia (eje x), los resultados se informan según las temperaturas de la muestra.

[00602] *Sorción dinámica de vapor (DVS)*

5 **[00603]** a. *VTI*: Se recolectaron los datos de sorción de vapor (VS) de carácter automatizado en un analizador de sorción de vapor VTI SGA-100. Se usaron NaCl y PVP como estándares de calibración. Las muestras se secaron antes del análisis. Se recolectaron los datos de sorción y desorción en un intervalo de HR del 5 % al 95 %, en incrementos de HR del 10 % bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio usado para el análisis fue un cambio de peso inferior al 0,0100 % en 5 minutos con un
10 tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. No se corrigieron los datos para el contenido de humedad inicial de las muestras.

[00604] b. *Intrínseco*: Los datos de sorción de vapor (VS) de carácter automatizado se recolectaron en un instrumento Surface Measurement System DVS Intrinsic. Las muestras no se secaron antes del análisis. Se recolectaron los datos de sorción y desorción en un intervalo de HR del 5 % al 95 %, en
15 incrementos de HR del 10 % bajo una purga de nitrógeno. El criterio de equilibrio usado para el análisis fue un cambio de peso inferior al 0,0100 % en 5 minutos con un tiempo máximo de equilibrio de 3 horas. No se corrigieron los datos para el contenido de humedad inicial de las muestras.

[00605] *Microscopía con platina caliente (HSM)*: La microscopía con platina caliente se realizó mediante el uso de una platina caliente Linkam (FTIR 600) montada en un microscopio Leica DM LP
20 equipado con una cámara digital a color SPOT Insight™. Las calibraciones de temperatura se realizaron mediante el uso de estándares de puntos 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 con un objetivo de 20x con polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las imágenes se capturaron mediante el uso del
25 software SPOT (v. 4.5.9).

[00606] *Microscopía óptica*: Las muestras se observaron bajo un microscopio óptico Motic o Wolfe con polarizadores cruzados o bajo un microscopio estereoscópico Leica con un compensador rojo de primer orden con polarizadores cruzados.

[00607] *Determinación de pKa y logP*: La determinación de pKa y logP fue realizada por Pion
30 Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd. en East Sussex, Reino Unido.

[00608] *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones en solución (¹H NMR)*: Los espectros de ¹H NMR en solución fueron adquiridos por Spectral Data Services de Champaign, IL. Las muestras se prepararon disolviendo aproximadamente 5-10 mg de muestra en DMSO-d₆. Los parámetros de adquisición de datos se muestran en la primera página de cada espectro en la sección

Datos de este informe.

[00609] *Análisis termogravimétrico (TGA)*: Los análisis termogravimétricos se realizaron mediante el uso de un analizador Mettler Toledo TGA/DSC3+. La calibración de temperatura se realizó mediante el uso de salicilato de fenilo, indio, estaño y cinc. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio. La bandeja abierta se insertó en el horno TG. El horno se calentó en nitrógeno. Cada muestra se calentó de la temperatura ambiente a 350 °C, con velocidades de incremento de 2, 5 o 10 °C/min. Aunque los termogramas se grafican según la temperatura de referencia (eje x), los resultados se informan según las temperaturas de la muestra.

[00610] *Difracción de rayos X en polvo (XRPD)*

[00611] a. *Reflexión*: Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación de Cu K α que se produjo mediante el uso de una fuente de enfoque fino y largo y un filtro de níquel a temperatura ambiente (298 Kelvin). El difractómetro se configuró mediante el uso de la geometría simétrica de Bragg-Brentano. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para comprobar que la posición observada del pico de Si 111 fuera coherente con la posición certificada por el NIST. Se envasó un poco de la muestra en un pocillo. Se usaron rendijas antidispersión (SS) para minimizar el fondo generado por el aire. Se emplearon ranuras de Soller para los haces incidentes y refractados con el objetivo de minimizar la ampliación con respecto a la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron mediante el uso de 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 de Datos de este informe, incluida la ranura de divergencia (DS, por sus siglas en inglés) y el haz incidente SS.

[00612] b. *Transmisión*: Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD mediante el uso de un haz incidente de radiación de Cu producido mediante el uso de una fuente de foco fino y largo Optix a temperatura ambiente (298 Kelvin). Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos x de Cu K α a través de la muestra y hacia el detector. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640e) para comprobar que la posición observada del pico de Si 111 fuera coherente con la posición certificada por el NIST. Se colocó un poco de la muestra entre películas de 3 μ m de espesor y se analizó la geometría de transmisión. Se usó una extensión antidispersión corta de detención de haces y un filo antidispersión para minimizar el fondo generado por aire. Se emplearon ranuras de Soller para los haces incidentes y refractados con el objetivo de minimizar la ampliación con respecto a la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron mediante 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 de Datos de este informe, incluida la ranura de divergencia (DS) antes del espejo.

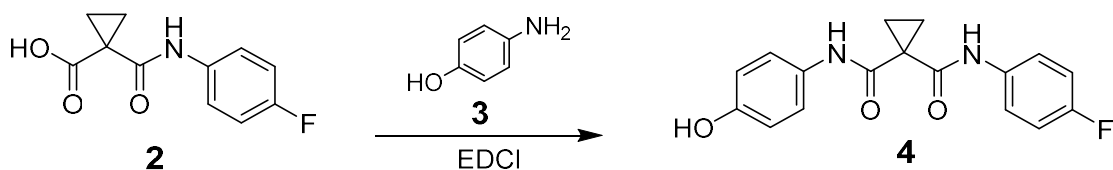
[00613] Indexación de XRPD

- 5 [00614] La indexación y el refinamiento de las estructuras son estudios computacionales. Dentro de la figura a la que se hace referencia para un patrón de XRPD indexado determinado, la concordancia entre las posiciones de los picos permitidos, marcadas con barras, y los picos observados indica una determinación de celda unitaria sistemática. La indexación satisfactoria de un patrón indica que la muestra está compuesta principalmente por una única fase cristalina a menos que se indique lo contrario. Se tabulan los grupos de espacios coherentes con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unitaria y las cantidades derivadas.

[00615] Ejemplos

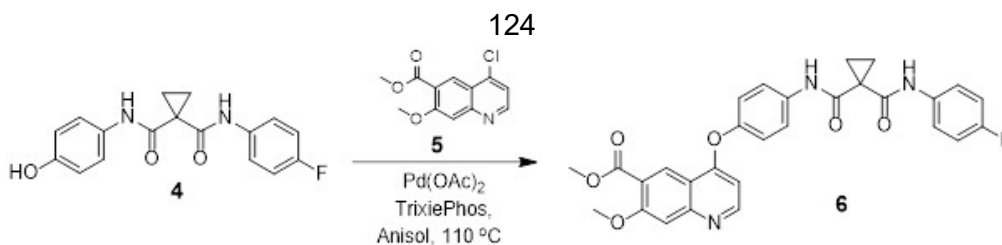
15 [00616] Ejemplo preparativo 1: Síntesis del Compuesto 1

[00617] ETAPA 1: N-(4-fluorofenil)-N-(4-hidroxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida (4):



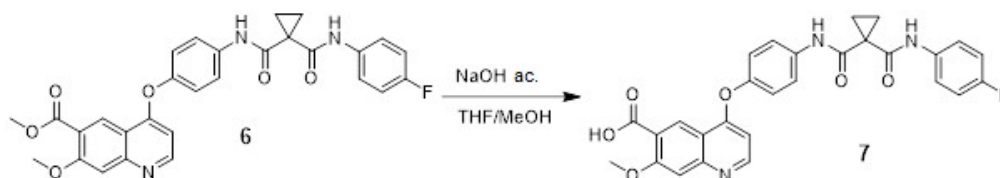
- [00618] A una solución de Compuesto 2 (10 g, 44,80 mmol, 1 eq.) y Compuesto 3 (5,87 g, 53,8 mmol, 1,2 eq.) en dimetilacetamida (DMA) (60 mL) se le añadió clorhidrato de 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina (EDCI) (10,31 g, 53,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente a 20 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso (ac) saturado (400 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro (anhid.) y se concentraron. Se obtuvo el Compuesto 4 (21 g, bruto) (pureza del 50 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H) 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H); MS (EI) para C₁₇H₁₅FN₂O₃, se encontró 314,9 (MH⁺).

- [00619] ETAPA 2: 4-[4-[[1-[(4-fluorofenil)carbamoil]ciclopropano-carbonil]amino]fenoxi]-7-metoxiquinolin-6-carboxilato de metilo (6):



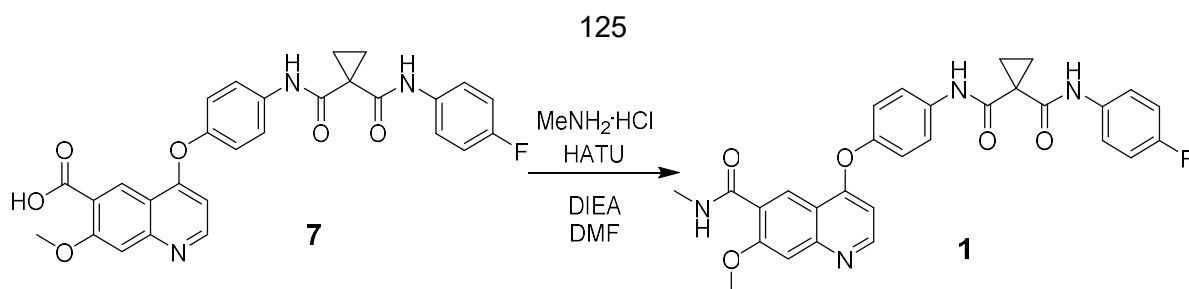
[00620] Una mezcla de Compuesto 4 (5,99 g, 9,5 mmol, 1,2 eq.), Compuesto 5 (2 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.), Pd(OAc)₂ (89 mg, 397,4 μmol, 0,05 eq.), *rac*-2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (TrixiePhos, 316,71 mg, 794,7 μmol, 0,1 eq.), y K₃PO₄ (2,53 g, 11,9 mmol, 1,5 eq.) en anisol (50 mL) se agitó a 110 °C durante 2 horas (h) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (1:1 de éter de petróleo:EtOAc a 20:1 de EtOAc:MeOH). Se obtuvo el Compuesto 6 (2,6 g, rendimiento del 61,8 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 2H); MS (EI) para C₂₉H₂₄FN₃O₆, se encontró 530,0 (MH⁺).

[00621] ETAPA 3: Ácido 4-[4-[[1-[(4-fluorofenil)carbamoil]ciclopropano-carbonil]amino]fenoxi]-7-metoxiquinolin-6-carboxílico (7)



[00622] A una solución del Compuesto 6 (1,8 g, 3,4 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (15 mL) y MeOH (15 mL) se le añadió NaOH acuoso a 2 M (7 mL, 4,1 eq.). La mezcla se agitó a 6-13 °C durante 4 horas. La mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 8 con HCl acuoso a 1 M y se concentró para remover el solvente. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 6 con HCl acuoso a 1 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó al vacío. Se obtuvo el Compuesto 7 (1,7 g, rendimiento del 97,0 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (dd, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,47 (s, 4H); MS (EI) para C₂₈H₂₂FN₃O₆, se encontró 516,1 (MH⁺).

[00623] ETAPA 4: 1-N'-(4-fluorofenil)-1-N-[4-[7-metoxi-6-(metilcarbamoil)quinolin-4-il]oxifenil]ciclopropano-1,1-dicarboxamida (1)



[00624] Una solución de Compuesto **7** (300 mg, 582,0 μmol , 1 eq.), HATU (332 mg, 873,2 μmol , 1,5 eq.) y DIEA (301 mg, 2,3 mmol, 406 μL , 4 eq.) en DMF (10 mL) se agitó a 6-10 °C durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de metanamina (79 mg, 1,2 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó a 6-10 °C durante 17 horas. La mezcla se filtró y el filtrado resultante se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150 mm*25 mm*5 μm , gradiente: 33-63 % de acetonitrilo en NH_4HCO_3 acuoso a 10 mM, velocidad de flujo: 25 mL/min). Se obtuvo el Compuesto **1** (105,4 mg, rendimiento del 34,3 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,84 (d, 3H) 1,47 (s, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$, se encontró 529,1 (MH⁺).

[00625] Ejemplo 1: Preparación de la Forma A de besilato del Compuesto 1

[00626] Se añadió un equivalente molar de ácido bencenosulfónico en acetona caliente al Compuesto 1. La suspensión resultante se agitó luego a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00627] Ejemplo 2: Preparación de la Forma B de besilato del Compuesto 1

[00628] La Forma A de besilato del Compuesto 1 se colocó al vacío a 80 °C durante 1 día para proporcionar una mezcla de Forma A de besilato del Compuesto 1 y Forma B de besilato del Compuesto 1.

[00629] Ejemplo 3: Preparación de la Forma A de benzoato del Compuesto 1

[00630] A un equivalente molar de ácido benzoico y Compuesto 1 se le añadió metanol caliente. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a ~60 °C. A continuación, la solución se enfrió por choque a -20 °C y se dejó reposar durante 1 día. Los sólidos se filtraron mediante filtración al vacío.

[00631] Ejemplo 4: Preparación de la Forma A de camsilato del Compuesto 1

[00632] Se añadió un equivalente molar de ácido canforsulfónico en acetona caliente al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00633] Ejemplo 5: Preparación de la Forma B de camsilato del Compuesto 1

[00634] La Forma A de camsilato del Compuesto 1 se colocó al vacío a 80 °C durante 1 día para proporcionar la Forma B de camsilato del Compuesto 1.

5

[00635] Ejemplo 6: Preparación de la Forma A de citrato del Compuesto 1

[00636] Se añadió un equivalente molar de ácido cítrico en acetona al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 4 días. A continuación, la mezcla se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se añadieron 3 mL de acetona y la solución se agitó durante un día más a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

10

[00637] Ejemplo 7: Preparación de la Forma B de citrato del Compuesto 1

[00638] Se añadieron dos equivalentes molares de ácido cítrico en acetona al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 6 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva de la solución caliente.

15

[00639] Ejemplo 8: Preparación de la Forma A de esilato del Compuesto 1

[00640] Se añadió un equivalente molar de ácido etanosulfónico en acetona caliente al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

20

[00641] Ejemplo 9: Preparación de la Forma B de esilato del Compuesto 1

[00642] La Forma A de esilato del Compuesto 1 se colocó al vacío a 80 °C durante 1 día para proporcionar la Forma B de esilato del Compuesto 1.

25

[00643] Ejemplo 10: Preparación de la Forma A de HBr del Compuesto 1

[00644] Se añadió un equivalente molar de ácido bromhídrico a una suspensión del Compuesto 1 en acetona caliente. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

30

[00645] Ejemplo 11: Preparación de la Forma B de HBr del Compuesto 1

[00646] Se añadió un equivalente molar de ácido bromhídrico a una suspensión del Compuesto 1 en MEK caliente. A continuación, la solución resultante se agitó a ~55 °C durante 1 día. A continuación,

la solución se enfrió lentamente.

[00647] Ejemplo 12: Preparación de la Forma A de lactato del Compuesto 1

5 **[00648]** Se añadió un equivalente molar de ácido láctico a una suspensión del Compuesto 1 en acetona caliente. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00649] Ejemplo 13A: Preparación de la Forma A de malato del Compuesto 1

10 **[00650]** Se añadió un equivalente molar de ácido málico en acetona al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 4 días, se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con 3 mL de acetona y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00651] Ejemplo 13B: Preparación de la Forma A de malato del Compuesto 1

15 **[00652]** Se añadieron dos equivalentes molares de ácido málico en acetona al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 6 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva de la solución caliente.

[00653] Ejemplo 14A: Preparación de la Forma A de maleato del Compuesto 1

20 **[00654]** Se añadió un equivalente molar de ácido maleico acuoso a una suspensión de Compuesto 1 en MEK, de manera de proporcionar una solución resultante 1:7 de agua/MEK. A continuación, la solución resultante se agitó a ~55 °C durante entre 5 minutos y 1 día, se enfrió lentamente y el solvente se evaporó parcialmente (FE).

25 **[00655] Ejemplo 14B: Preparación de la Forma A de maleato del Compuesto 1**

[00656] Se añadieron dos equivalentes molares de ácido maleico en acetona caliente al Compuesto 1. La solución resultante se agitó luego a ~50 °C durante 1 día, y luego la solución se enfrió rápidamente hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva de la solución caliente.

30

[00657] Ejemplo 15: Preparación de la Forma B de maleato del Compuesto 1

[00658] (Aumento de escala) Se suspendieron dos equivalentes molares de ácido maleico y Compuesto 1 en acetona caliente a ~50 °C, con cristales semilla durante 2 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración al vacío para proporcionar una mezcla de las Formas A y B de maleato

del Compuesto 1.

[00659] Ejemplo 16: Preparación de la Forma A de mesilato del Compuesto 1

5 **[00660]** Se añadió un equivalente molar de ácido metanosulfónico a una suspensión del Compuesto 1 en THF a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se recolectaron los sólidos mediante filtración a presión positiva.

[00661] Ejemplo 17: Preparación de la Forma B de mesilato del Compuesto 1

10 **[00662]** Se añadió un equivalente molar de ácido metanosulfónico a una suspensión del Compuesto 1 en cloroformo. A continuación, la suspensión se agitó a ~50 °C durante 3 días. A continuación, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió heptano de forma tal que la solución final fuera de alrededor de 8:1 de cloroformo con respecto a heptano, y la solución se agitó durante 5 horas. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

15 **[00663] Ejemplo 18: Preparación de la Forma C de mesilato del Compuesto 1**

[00664] Se añadió un equivalente molar de ácido metanosulfónico a una solución del Compuesto 1 en metanol a ~60 °C. A continuación, la solución se enfrió por choque a -20 °C y se dejó reposar durante 2 días. El solvente se evaporó parcialmente y se añadió MTBE de forma tal que la solución final fuera de alrededor de 2:5 de metanol con respecto a MTBE, y la solución se agitó durante 5 horas. Los sólidos
20 se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00665] Ejemplo 19: Preparación de la Forma A de oxilato del Compuesto 1

[00666] Se añadió un equivalente molar de ácido oxálico en acetona caliente al Compuesto 1. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron
25 mediante filtración a presión positiva.

[00667] Ejemplo 20: Preparación de la Forma B de oxilato del Compuesto 1

[00668] Se añadió un equivalente molar de ácido oxálico acuoso a 55 °C a una suspensión de Compuesto 1 en MEK, de manera de proporcionar una solución resultante 1:7 de agua/MEK. A
30 continuación, la solución resultante se agitó a ~55 °C durante 1 día, se enfrió lentamente y el solvente se evaporó parcialmente (FE).

[00669] Ejemplo 21: Preparación de la Forma C de oxilato del Compuesto 1

[00670] Se añadió un equivalente molar de ácido oxálico en TFE a 55 °C al Compuesto 1. A

continuación, la solución resultante se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 día, se colocó en el refrigerador a 2-8 °C durante 2 horas y luego se colocó en el congelador a -20 °C durante 6 días. A continuación, la solución se precipitó por choque con 1 volumen de MTBE, se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y se filtró mediante filtración a presión positiva.

5

[00671] Ejemplo 22: Preparación de la Forma A de propionato del Compuesto 1

[00672] Se añadió un equivalente molar de ácido propiónico al Compuesto 1 en acetona caliente. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

10

[00673] Ejemplo 23A: Preparación de la Forma A de succinato del Compuesto 1

[00674] Se añadió un equivalente molar de ácido succínico al Compuesto 1 en acetona. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 4 días, luego se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otro día. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

15

[00675] Ejemplo 23B: Preparación de la Forma A de succinato del Compuesto 1

[00676] Se añadió dos equivalentes molares de ácido succínico al Compuesto 1 en acetona. A continuación, la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 6 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

20

[00677] Ejemplo 24: Preparación de la Forma A de sulfato del Compuesto 1

[00678] Se añadió un equivalente molar de ácido sulfúrico a una suspensión del Compuesto 1 en THF. A continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

25

[00679] Ejemplo 25: Preparación de la Forma B de sulfato del Compuesto 1

[00680] Se añadió un equivalente molar de ácido sulfúrico al Compuesto 1 en metanol a ~60 °C. A continuación, la solución resultante se enfrió por choque a -20 °C y se dejó reposar durante 2 días. A continuación, se evaporó el solvente (FE) para proporcionar la forma del título.

30

[00681] Ejemplo 26: Preparación de la Forma C de sulfato del Compuesto 1

[00682] Se añadió un equivalente molar de ácido sulfúrico al Compuesto 1 en cloroformo y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. A continuación, la solución resultante se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 día. Los sólidos se recolectaron

mediante filtración a presión positiva.

[00683] Ejemplo 27: Preparación de la Forma A de tartrato del Compuesto 1

5 **[00684]** Se añadió un equivalente molar de ácido L-tartárico al Compuesto 1 en THF y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00685] Ejemplo 28: Preparación de la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1

10 **[00686]** Se añadió un equivalente molar de ácido L-tartárico al Compuesto 1 en acetona, y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 34 días. A continuación, la solución resultante se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 día. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00687] Ejemplo 29: Preparación de la Forma A de tosilato del Compuesto 1

15 **[00688]** Se añadió un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico al Compuesto 1 en acetona y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 3 días. Los sólidos se recolectaron mediante filtración a presión positiva.

[00689] Ejemplo 30: Preparación de la Forma B de tosilato del Compuesto 1

20 **[00690]** (Aumento de escala) Se añadió un equivalente molar de ácido p-toluenosulfónico al Compuesto 1 en acetona a ~50 °C. A continuación, se añadieron cristales semilla, y la solución resultante se agitó a ~50 °C durante 2 días.

Otras modalidades

25

[00691] La descripción que antecede se ha descrito con cierto detalle a modo ilustrativo y de ejemplo, con fines de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a diversas modalidades y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones siempre que se mantengan dentro del espíritu y alcance de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se ha de entender que se pretende que la descripción que antecede sea ilustrativa y no restrictiva.

30

[00692] Por lo tanto, el alcance de la invención no debería determinarse con respecto a la descripción que antecede sino que, por el contrario, debería determinarse con respecto a las reivindicaciones

anexas que siguen, junto con el alcance total de equivalentes correspondiente a esas reivindicaciones.