

FORMA CRISTALINA DE N-[4-[4-(4-MORFOLINIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-IL]FENIL]-4-[[3(R)-[(1-OXO)-2-PROPEN-1-IL)AMINO]-1-PIPERIDINIL]METIL]-2-PIRIDINACARBOXAMIDA, UN INHIBIDOR IRREVERSIBLE DE MENINA-MLL PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

REFERENCIA CRUZADA

[0001] La presente solicitud reclama el beneficio de las solicitudes de patente provisionales de EE.UU. Nos. 63/235,662, presentada el 20 de agosto de 2021, 63/279,053, presentada el 12 de noviembre de 2021 y 63/310,076, presentada el 14 de febrero de 2022, cuyo contenido se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO

[0002] En el presente documento se describe un inhibidor covalente de menina-MLL N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida, incluyendo estereoisómeros, formas cristalinas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como composiciones farmacéuticas que incluyen el inhibidor covalente anterior de la interacción menina-MLL y métodos para usar el inhibidor covalente anterior de la interacción menina-MLL en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían de la inhibición de la actividad de menina-MLL.

ANTECEDENTES

[0003] La familia de proteínas histona-lisina *N*-metiltransferasa 2 (KMT2), que actualmente consta de al menos cinco miembros, metila la lisina 4 en las colas de la histona H3 en importantes regiones reguladoras del genoma y, por lo tanto, imparte funciones cruciales a través de la modulación de las estructuras de la cromatina y la accesibilidad del ADN (Morera, Lübbert y Jung., *Clin. Epigenetics* **8**, 57-(2016)). Se sabe que estas enzimas desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión genética durante el desarrollo temprano y la hematopoyesis (Rao & Dou., *Nat.Rev. Cancer* **15**, 334-346 (2015)).

[0004] La familia KMT2 humana se denominó inicialmente familia de leucemia de linaje mixto (MLL), debido al papel del primer miembro encontrado en esta enfermedad, KMT2A, que todavía se conoce comúnmente como MLL1 o MLL en la práctica clínica habitual.

[0005] Con frecuencia se encuentra que KMT2A (MLL1) es un objetivo citogenético en varios tipos de leucemia (por ejemplo, ALL y AML), y en aquellos casos en los que se encuentran translocaciones cromosómicas equilibradas, estas típicamente se dirigen a KMT2A (MLL1) y a uno de más ochenta genes asociados a la translocación que se han descrito hasta la fecha (Winters y Bernt, *Front. Pediatr.* **5**, 4 (2017)). Estas anomalías cromosómicas a menudo dan como resultado la formación de genes

de fusión que codifican para proteínas de fusión que se cree que están relacionadas causalmente con el inicio y/o la progresión de la enfermedad. La inhibición de la menina puede ser una estrategia prometedora para el tratamiento de enfermedades relacionadas con MLL, incluyendo la leucemia.

BREVE DESCRIPCIÓN

[0006] En el presente documento se describe un inhibidor covalente de la interacción menina-MLL *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, incluyendo estereoisómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas, y métodos de usos del mismo. También se describen sales farmacéuticamente aceptables del inhibidor de la interacción menina-MLL, incluyendo estereoisómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas, y métodos de uso del mismo. *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, así como sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, se usan en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de menina-MLL. *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-

piridinacarboxamida es un inhibidor covalente de la interacción menina-MLL.

[0007] También se describen en el presente documento métodos para preparar formas cristalinas de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida. Se describen además composiciones farmacéuticas que incluyen las formas cristalinas y métodos de uso del inhibidor covalente de la interacción menina-MLL en el tratamiento de enfermedades o afecciones (incluyendo enfermedades o afecciones en las que la inhibición covalente de la interacción menina-MLL proporciona un beneficio terapéutico a un mamífero que tiene la enfermedad o condición).

[0008] En una modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida es un isómero (*R*). En otra modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es un isómero (*S*).

[0009] En una modalidad particular, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida.

[0010] En una modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida.

[0011] En otra modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es una *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida anhidra cristalina.

[0012] En una modalidad adicional, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es una *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida amorfa anhidra.

[0013] En otra modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es un hidrato cristalino de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida.

[0014] En una modalidad adicional, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL es un hidrato amorfo de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida.

[0015] En una modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-

piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida es un isómero (R), que se designa como Compuesto A. En determinadas modalidades, el Compuesto A está sustancialmente libre de otro enantiómero. En determinadas modalidades, se aísla el Compuesto A. En determinadas modalidades, el Compuesto A está en exceso enantiomérico.

[0016] En una modalidad, el inhibidor covalente de la interacción menina-MLL *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida es un isómero (S), que se designa como Compuesto B. En determinadas modalidades, el Compuesto B está sustancialmente libre de otro enantiómero. En determinadas modalidades, se aísla el Compuesto B. En determinadas modalidades, el Compuesto B está en exceso enantiomérico.

Forma A

[0017] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma A de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 1A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $34.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, y $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 234.6°C y un pico a aproximadamente 245°C ;

o

(e) combinaciones de los mismos.

[0018] En algunas modalidades, la Forma A es una forma cristalina. En algunas modalidades, la Forma A es un hidrato.

[0019] En algunas modalidades, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 1A**. En algunas modalidades, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra a continuación:

Tabla A de XRPD: Patrón XRPD del patrón A de forma libre (Compuesto A, Forma A)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	3.472°	25.42665 Å	817.224	988.968	100.0%
2	10.395°	8.50313 Å	59.0212	198.748	7.2%
3	14.717°	6.01444 Å	65.3863	347.962	8.0%
4	17.137°	5.17011 Å	546.417	915.709	66.9%
5	21.029°	4.22120 Å	309.975	720.606	37.9%
6	24.866°	3.57780 Å	405.254	738.189	49.6%
7	29.485°	3.02703 Å	125.412	381.519	15.3%
8	34.050°	2.63088 Å	49.0499	244.102	6.0%

* $\pm 0.1^\circ$

[0020] En algunas modalidades, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho de $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $34.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0021] En algunas modalidades, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0022] En algunas modalidades, la Forma A tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 245 °C.

[0023] En algunas modalidades, la Forma A tiene un

termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso del 1.80% a aproximadamente 200 °C.

[0024] En algunas modalidades, la Forma A tiene un termograma de DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 234.6 °C y un pico a aproximadamente 245.0 °C.

[0025] En algunas modalidades, la Forma A es higroscópica.

Forma B

[0026] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma B de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 2A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho de $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) combinaciones de los mismos.

[0027] En algunas modalidades, la Forma B es una forma cristalina. En algunas modalidades, la Forma B es un hidrato.

[0028] En algunas modalidades, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 2A**. En algunas modalidades, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra a continuación:

Tabla B de XRPD: Patrón XRPD del patrón B de forma libre (Compuesto A, Forma B)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	5.925°	14.90443 Å	40.3324	148.819	7.6%
2	8.587°	10.28913 Å	58.2126	208.167	11.0%
3	10.522°	8.40127 Å	58.0415	236.296	10.9%
4	12.611°	7.01369 Å	188.498	390.785	35.5%
5	16.854°	5.25634 Å	132.691	407.283	25.0%
6	19.039°	4.65756 Å	198.523	520.924	37.4%
7	20.454°	4.33858 Å	334.602	672.713	63.1%
8	24.632°	3.61124 Å	530.528	845.184	100.0%

*±0.1°

[0029] En algunas modalidades, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos

característicos a $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0030] En algunas modalidades, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0031] En algunas modalidades, la Forma B tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra una pérdida de peso del 1.350% a aproximadamente 100°C .

[0032] En algunas modalidades, la Forma B es higroscópica.

Forma C

[0033] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma C de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 3A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce de $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta,

10.6±0.1° 2-Theta, 12.2±0.1° 2-Theta, 14.3±0.1° 2-Theta, 15.1±0.1° 2-Theta, 15.9±0.1° 2-Theta, 17.5±0.1° 2-Theta, 18.1±0.1° 2-Theta y 20.1±0.1° 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a 5.2±0.1° 2-Theta, 5.9±0.1° 2-Theta, 8.7±0.1° 2-Theta, 12.2±0.1° 2-Theta, 14.3 ±0.1° 2-Theta, 15.9±0.1° 2-Theta y 17.5±0.1° 2-Theta;

(d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 150.23 °C y un pico a aproximadamente 156.86 °C;

o

(e) combinaciones de los mismos.

[0034] En algunas modalidades, la Forma C es una forma cristalina. En algunas modalidades, la Forma C es un solvato. En algunas modalidades, la Forma C es un solvato de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE).

[0035] En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 3A**.

[0036] En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra a continuación:

Tabla C de XRPD: Patrón XRPD del patrón C de forma libre (Compuesto A, Forma C)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	5.186°	17.02747 Å	133.727	225.336	58.9%
2	5.861°	15.06777 Å	130.303	222.034	57.4%
3	7.211°	12.24949 Å	55.5581	144.593	24.5%
4	8.657°	10.20582 Å	139.726	224.000	61.6%
5	10.554°	8.37575 Å	54.3884	141.714	24.0%
6	12.161°	7.27219 Å	226.948	332.463	100.0%
7	14.347°	6.16879 Å	117.349	238.66"1	51.7%
8	15.054°	5.88057 Å	115.107	239.909	50.7%
9	15.857°	5.58433 Å	155.055	281.563	68.3%
10	17.464°	5.07388 Å	125.43·1	248.'146	55.3%
11	18.107°	4.89517 Å	110.474	228.981	48.7%
12	20.068°	4.42109 Å	105.704	209.415	46.6%

*±0.1°

[0037] En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0038] En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos

característicos a $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0039] En algunas modalidades, la Forma C tiene un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 150.23°C y un pico a aproximadamente 156.86°C .

[0040] En algunas modalidades, la Forma C es higroscópica.

Forma D

[0041] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma D de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 4A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o trece de $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

con picos característicos a $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 40°C y 75% de HR (HR) durante al menos una semana;

(e) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25°C y 92% de HR durante al menos una semana;

(f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60°C y 75% de HR durante al menos una semana;

(g) Espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 9A**;

(h) El espectro infrarrojo (IR) (**figura 9A**) alcanza un máximo de aproximadamente 3332 cm^{-1} , aproximadamente 2853 cm^{-1} , aproximadamente 1561 cm^{-1} , aproximadamente 1524 cm^{-1} , aproximadamente 1319 cm^{-1} , aproximadamente 1258 cm^{-1} , y aproximadamente 1067 cm^{-1} ;

(i) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 10**;

(j) un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la **figura 11**;

(k) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 260.5 °C y un pico a aproximadamente 273 °C

(l) espectro de RMN ¹H (RMN) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 12**;

(m) una higroscopicidad observada y una absorción de aproximadamente 2.1% de agua de 40% de HR a 70% de HR a 25 °C

(n) una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0.004 mg/mL a aproximadamente pH 4.5;

o

(o) combinaciones de los mismos.

[0042] En algunas modalidades, la Forma D es una forma cristalina.

[0043] En algunas modalidades, la Forma D es un hidrato.

[0044] En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 4A**.

[0045] En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra a continuación:

Tabla D de XRPD: Patrón XRPD del patrón de forma libre D (Compuesto A, Forma D)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	3.354°	26.32488 Å	123.441	290.6	42.8%
2	5.314°	16.61580 Å	32.3960	129.144	11.2%
3	6.986°	12.64352 Å	59.6702	163.276	20.7%
4	8.689°	10.16814 Å	145.824	261.449	50.6%
5	10.747°	8.22587 Å	139.539	268.016	48.4%
6	12.900°	6.85704 Å	27.2461	166.544	9.4%
7	14.250°	6.21032 Å	54.4465	202.156	18.9%
8	15.632°	5.66419 Å	130.038	299.722	45.1%
9	16.982°	5.21684 Å	81.8461	276.600	28.4%
10	18.461°	4.80220 Å	228.372	444.437	79.2%
11	19.618°	4.52148 Å	193.879	421.715	67.2%
12	21.514°	4.12702 Å	55.4205	289.294	19.2%
13	24.150°	3.68223 Å	288.350	503.268	100.0%

*±0.1°

[0046] En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0047] En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón

de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0048] En algunas modalidades, la Forma D tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 40°C y 75% de HR durante al menos una semana.

[0049] En algunas modalidades, la Forma D tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25°C y 92% de HR durante al menos una semana.

[0050] En algunas modalidades, la Forma D tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60°C y 75% de HR durante al menos una semana.

[0051] En algunas modalidades, la Forma D tiene un espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 9A**.

[0052] En algunas modalidades, la Forma D tiene picos débiles del espectro infrarrojo (IR) en aproximadamente 3332 cm^{-1} , aproximadamente 2853 cm^{-1} , aproximadamente 1561 cm^{-1} , aproximadamente 1524 cm^{-1} , aproximadamente 1319 cm^{-1} , aproximadamente 1258 cm^{-1} , y aproximadamente 1067 cm^{-1} .

[0053] En algunas modalidades, la Forma D tiene una temperatura de fusión de aproximadamente $272\text{--}274^\circ\text{C}$.

[0054] En algunas modalidades, la Forma D tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 10**.

[0055] En algunas modalidades, la Forma D tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la **figura 11**.

[0056] En algunas modalidades, la Forma D tiene un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 260.5 °C y un pico a aproximadamente 273 °C.

[0057] En algunas modalidades, la Forma D tiene un espectro de RMN ¹H (RMN) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 12**.

[0058] En algunas modalidades, la Forma D es higroscópica.

[0059] En algunas modalidades, la Forma D tiene una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0.004 mg/mL a aproximadamente pH 4.5.

Forma E

[0060] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma E de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 5A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres o treinta y cuatro de $3.4\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $4.7\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $6.9\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $7.1\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $7.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $9.3\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $12\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $13\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $15.7\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $16.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $17\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5\pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $18.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $20.7\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $21.4\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $22.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $23\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $24.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $25.3\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $26\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $28\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $29.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $30.5\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $31.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $33.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta y $34.5\pm0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $4.7\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $7.7\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $17.0 \pm0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4\pm0.1^\circ$ 2-Theta y $18.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 112.34°C y un pico a aproximadamente 137.26°C ;

(e) combinaciones de los mismos.

[0061] En algunas modalidades, la Forma E es una forma cristalina. En algunas modalidades, la Forma E es un solvato de DMSO.

[0062] En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 5A**.

[0063] En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra a continuación:

Tabla de XRPD E: Patrón XRPD del patrón E de forma libre (Compuesto A, Forma E)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	3.354°	26.32488 Å	123.441	290.6	42.8%
1	3.406°	25.91845 Å	30.3536	129.000	4.1%
2	4.663°	18.93379 Å	498.089	574.667	67.8%
3	6.259°	14.10883 Å	57.5069	137.733	7.8%
4	6.902°	12.79648 Å	113.808	202.012	15.5%
5	7.138°	12.37390 Å	102.194	192.583	13.9%
6	7.574°	11.66253 Å	638.030	731.400	86.8%
7	8.627°	10.24171 Å	69.9785	170.785	9.5%
8	9.299°	9.50315 Å	72.5036	180.093	9.9%

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
9	10.790°	8.19307 A	436.276	549.567	59.4%
10	11.968°	7.38895 A	22.2062	138.035	3.0%
11	12.480°	7.08703 A	112.097	234.224	15.3%
12	12.947°	6.83238 A	280.661	406.890	38.2%
13	13.779°	6.42140 A	596.81	725.831	81.1%
14	15.690°	5.64346 A	56.4454	209.584	7.7%
15	16.188°	5.47110 A	122.791	286.384	16.7%
16	16.663°	5.31622 A	85.8718	257.783	11.7%
17	16.982°	5.21684 A	103.238	279.836	14.0%
18	17.512°	5.06020 A	175.880	358.624	23.9%
19	18.397°	4.81884 A	586.508	775.013	79.8%
20	18.616°	4.76266 A	735.061	924.123	100.0%
21	19.616°	4.52185 A	208.661	395.877	28.4%
22	20.11°	4.28409 A	69.4470	252.011	9.4%
23	21.435°	4.14210 A	155.825	336.360	21.2%
24	22.175°	4.00564 A	76.9573	251.528	10.5%
25	22.956°	3.87107 A	61.4421	232.682	8.4%
26	24.226°	3.67091 A	77.6650	242.971	10.6%
27	25.300°	3.51748 A	53.0406	204.275	7.2%
28	25.964°	3.42896 A	67.3128	205.687	9.2%
29	27.961°	3.18845 A	65.3500	178.917	8.9%

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
30	29.229°	3.05295 Å	30.9502	139.437	4.2%
31	30.52°	2.92615 Å	26.0676	128.990	3.5%
32	31.640°	2.82562 Å	17.2880	121.439	2.4%
33	33.632°	2.66261 Å	43.3283	145.288	5.9%
34	34.500°	2.59759 Å	30.0408	129.000	4.1%

* $\pm 0.1^\circ$

[0064] En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $9.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $22.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $28 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $30.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $33.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $34.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0065] En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $4.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, 10.8

$\pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0066] En algunas modalidades, la Forma E tiene un termograma de DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 112.34°C y un pico a aproximadamente 137.26°C .

[0067] En algunas modalidades, la Forma E es higroscópica.

Forma F

[0068] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma F de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 6A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno o treinta y dos de $4.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta,

15±0.1° 2-Theta, 16±0.1° 2-Theta, 16.8±0.1° 2-Theta, 17.2±0.1° 2-Theta, 17.5 ±0.1° 2-Theta, 17.8±0.1° 2-Theta, 18.8±0.1° 2-Theta, 19.2±0.1° 2-Theta, 20.1±0.1° 2-Theta, 20.5±0.1° 2-Theta, 21.7±0.1° 2-Theta, 22.1±0.1° 2-Theta, 23.4±0.1° 2-Theta, 24.2±0.1° 2-Theta, 25.3±0.1° 2-Theta, 25.5±0.1° 2-Theta, 26.3±0.1° 2-Theta, 27.1±0.1° 2-Theta, 29±0.1° 2-Theta, 30.3±0.1° 2-Theta, 31.6±0.1° 2-Theta, 33.1±0.1° 2-Theta, 34.3±0.1° 2-Theta y 35.6 ± 0.1° 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a 6.3±0.1° 2-Theta, 8.6±0.1° 2-Theta, 8.8±0.1° 2-Theta, 11.9±0.1° 2-Theta, 12.2 ±0.1° 2-Theta, 14.4±0.1° 2-Theta, 15.0±0.1° 2-Theta y 20.5±0.1° 2-Theta;

o

(d) combinaciones de los mismos.

[0069] En algunas modalidades, la Forma F es una forma cristalina.

[0070] En algunas modalidades, la Forma F es un solvato. En algunas modalidades, la Forma F es un heterosolvato. En algunas modalidades, la Forma F es un disolvato. En algunas modalidades, la Forma F es un heterosolvato o disolvato de MeOH y DCM (1:1).

[0071] En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 6A**.

[0072] En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual

al que se muestra a continuación:

Tabla F de XRPD: Patrón XRPD del patrón de forma libre F (Compuesto A, Forma F)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	4.221°	20.91462 A	116.3237	87.3639	1.8%
2	6.281°	14.05959 A	405.346	477.688	43.7%
3	8.561°	10.32057 A	372.008	460.190	40.1%
4	8.786°	10.05676 A	368.812	457.922	39.7%
5	11.904°	7.42871 A	927.836	1043.85	100.0%
6	12.161°	7.27219 A	623.900	741.888	67.2%
7	12.482°	7.08564 A	350.836	470.673	37.8%
8	14.411°	6.1442 A	530.623	668.184	57.2%
9	15.022°	5.89308 A	510.988	653.688	55.1%
10	15.954°	5.55079 A	180.999	326.786	19.5%
11	16.774°	5.28110 A	40.0577	183.806	4.3%
12	17.171°	5.15999 A	57.5230	201.798	6.2%
13	17.529°	5.05542 A	1169.685	317.535	18.3%
14	17.786°	4.98290 A	1143.213	293.107	15.4%
15	18.792°	4.71841 A	1153.791	307.481	16.6%
16	19.1168°	4.62660 A	91.9137	245.305	9.9%

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
17	20.068°	4.42109 Å	199.462	355.009	21.5%
18	20.486°	4.331185 Å	393.366	549.624	42.41%
19	21.692°	4.09361 Å	186.510	338.341	20.1%
20	22.061°	4.02601 Å	80.6176	229.174	8.7%
21	23.411°	3.79681 Å	240.104	394.409	25.9%
22	24.182°	3.67741 Å	228.495	390.682	24.6%
23	25.275°	3.52082 Å	220.009	386.624	23.7%
24	25.532°	3.48594 Å	1182.510	349.021	19.7%
25	26.334°	3.38157 Å	53.8584	217.224	5.8%
26	27.107°	3.28687 Å	68.0545	224.365	7.3%
27	27.429°	3.24908 Å	95.1971	247.410	10.3%
28	27.686°	3.21948 Å	122.467	270.911	13.2%
29	28.972°	3.07946 Å	84.0006	209.058	9.1%
30	30.322°	2.94536 Å	41.0037	156.840	4.4%
31	31.64°	2.82562 Å	18.3329	126.702	2.0%
32	33.067°	2.70680 Å	37.5462	150.489	4.0%
33	34.275°	2.61412 Å	25.5112	140.543	2.7%
34	35.561°	2.52250 Å	112.6371	120.689	1.4%

*±0.1°

[0073] En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos

característicos a $4.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $22.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $27.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $30.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $33.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $34.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $35.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0074] En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0075] En algunas modalidades, la Forma F es higroscópica.

Forma G

[0076] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma G de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

sustancialmente igual al mostrado en la **figura 7A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de $8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $12.1\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $8.1\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $12.1\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8\pm0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2\pm0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6\pm0.1^\circ$ 2-Theta;

o

(d) combinaciones de los mismos.

[0077] En algunas modalidades, la Forma G es una forma cristalina. En algunas modalidades, la Forma G es un solvato de TFE.

[0078] En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 7A**.

[0079] En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra a continuación:

Tabla G de XRPD: Patrón XRPD del patrón G de forma libre (Compuesto A, Forma G)

Índice	Ángulo*	Valor d	Intensidad neta	Intensidad bruta	Intensidad rel.
1	8.046°	10.97902 Å	76.8302	160.625	39.9%
2	10.200°	8.66528 Å	36.4001	137.004	18.9%
3	12.097°	7.31070 Å	40.5158	152.039	21.0%
4	16.789°	5.27632 Å	58.8715	208.042	30.6%
5	19.168°	4.62660 Å	94.3343	269.130	49.0%
6	24.568°	3.62054 Å	192.545	347.027	100.0%

*±0.1°

[0080] En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $8.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[0081] En algunas modalidades, la Forma G es higroscópica.

Forma J

[0082] En un aspecto particular, en el presente documento se describe una Forma J de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida (Compuesto A) que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 8A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés, veinticuatro, veinticinco, veintiséis, veintisiete, veintiocho, veintinueve, treinta, treinta y uno, treinta y dos, treinta y tres, treinta y cuatro, treinta y cinco, treinta y seis, treinta y siete, treinta y ocho, treinta y nueve, cuarenta, cuarenta y uno, cuarenta y dos, cuarenta y tres o cuarenta y cuatro de $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $27.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $27.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $28.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $30.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $34.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $34.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $35.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $36.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $36.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $38.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $38.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $22.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $27.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) una higroscopicidad observada y una absorción de aproximadamente 2.1% de agua de 40% de HR a 70% de HR a 25°C

(e) una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0.004 mg/mL a aproximadamente pH 4.5;

o

(f) combinaciones de los mismos.

[0083] En algunas modalidades, la Forma J es una forma cristalina. En algunas modalidades, la Forma J es un anhidrato.

[0084] En algunas modalidades, la Forma J tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 8A**.

[0085] En algunas modalidades, la Forma J tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta,

26.2±0.1° 2-Theta, 26.7± 0.1° 2-Theta, 26.8±0.1° 2-Theta, 27.4±0.1° 2-Theta, 27.7±0.1° 2-Theta, 28.7±0.1° 2-Theta, 29.3±0.1° 2-Theta, 30.1±0.1° 2-Theta, 31.2±0.1° 2-Theta, 31.8±0.1° 2-Theta, 34.1±0.1° 2-Theta, 34.9±0.1° 2-Theta, 35.6±0.1° 2-Theta, 36.4±0.1° 2-Theta, 36.7 ± 0.1° 2-Theta, 38.5 ± 0.1° 2-Theta y 38.8 ± 0.1° 2-Theta.

[0086] En algunas modalidades, la Forma J tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a 3.5 ± 0.1° 2-Theta, 4.5 ± 0.1° 2-Theta, 19.1 ± 0.1° 2-Theta, 21.6± 0.1° 2-Theta, 22.5±0.1° 2-Theta y 27.4±0.1° 2-Theta.

[0087] En algunas modalidades, la Forma J es higroscópica.

Formulación

[0088] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente de 50% en peso a aproximadamente 80% en peso de uno o más diluyentes;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de uno o más agentes desintegrantes;

(d) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente

3% en peso de uno o más deslizantes; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de uno o más lubricantes.

[0089] En algunas modalidades, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa, y talco. En algunas modalidades, el diluyente es almidón de maíz pregelatinizado y lactosa. En algunas modalidades, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla o una goma. En algunas modalidades, el agente desintegrante es crospovidona. En algunas modalidades, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, palmitato de calcio, estearato de magnesio, sílice pirógena, almidón y talco. En algunas modalidades, el deslizante es sílice pirógena. En algunas modalidades, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz,

estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

[0090] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 80% en peso total de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 10% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de estearato de magnesio.

[0091] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80%

en peso total de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 10% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de estearato de magnesio.

[0092] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 65% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 40% en peso de lactosa;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de estearato de magnesio.

[0093] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 60% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 40% en peso de lactosa;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de estearato de magnesio.

[0094] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 37% en peso de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500);

(c) aproximadamente 36% de lactosa (FastFlo Lactose 316);

(d) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(e) aproximadamente 1% en peso de sílice pirógena; y

(f) aproximadamente 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[0095] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 52% en peso de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500);

(c) aproximadamente 27% de lactosa (FastFlo Lactose 316);

(d) aproximadamente 4% en peso de crospovidona;

(e) aproximadamente 0.8% en peso de sílice pirógena;

y

(f) aproximadamente 0.4% en peso de estearato de magnesio.

[0096] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 21% en peso de almidón de maíz

pregelatinizado (Starch 1500);

(c) aproximadamente 37% de lactosa (FastFlo Lactose 316);

(d) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(e) aproximadamente 1% en peso de sílice pirógena; y

(f) aproximadamente 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[0097] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 25, 50, 100, 150, 200 o 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 28% en peso de almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500);

(c) aproximadamente 27% de lactosa (FastFlo Lactose 316);

(d) aproximadamente 4% en peso de crospovidona;

(e) aproximadamente 0.8% en peso de sílice pirógena;

y

(f) aproximadamente 0.4% en peso de estearato de magnesio.

[0098] En ciertas modalidades, las formulaciones farmacéuticas son sustancialmente homogéneas. En determinadas modalidades, las formulaciones farmacéuticas son granulares.

En determinadas modalidades, la composición intragranular está de acuerdo con una de las modalidades anteriores. En determinadas modalidades, la composición extragranular comprende almidón de maíz pregelatinizado, por ejemplo Starch 1500.

[0099] En algunas modalidades, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa, y talco. En algunas modalidades el diluyente es almidón de maíz pregelatinizado y lactosa. En algunas modalidades, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla o una goma. En algunas modalidades, el agente desintegrante es crospovidona. En algunas modalidades, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, palmitato de calcio, estearato de magnesio, sílice pirógena, almidón y talco. En algunas modalidades, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunas

modalidades, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

[00100] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3] (*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il) amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina;

(b) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.5% en peso a 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[00101] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il) amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.5% en peso a 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[00102] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 25 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.5% en peso a 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[00103] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 100 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-

[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.5% en peso a 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[00104] En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica mencionadas anteriormente, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida es la Forma A cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma B cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida es la Forma C cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-

[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma D cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma E cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma F cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida cristalina es la forma G cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la forma J cristalina. En algunas modalidades de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida

cristalina es una mezcla de dos o más formas cristalinas seleccionadas del grupo que consiste en la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, Forma F, Forma G y Forma J. En otra modalidad de las modalidades de formulación farmacéutica antes mencionadas proporcionadas en el presente documento, es una formulación farmacéutica en donde la forma de dosificación es una cápsula de gelatina dura.

[00105] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como Forma A cristalina;

(b) aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso de uno o más diluyentes;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de uno o más agentes desintegrantes;

(d) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 3% en peso de uno o más deslizantes; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de uno o más lubricantes.

[00106] En algunas modalidades, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol,

ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa, y talco. En algunas modalidades el diluyente es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada, almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla o una goma. En algunas modalidades, el agente desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas modalidades, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. En algunas modalidades, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio. En algunas modalidades, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

[00107] En algunas modalidades, en el presente documento se

proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como Forma D cristalina;

(b) aproximadamente 70% en peso a aproximadamente 80% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.5% en peso a 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[00108] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como una Forma D cristalina;

(b) aproximadamente 37.2% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 35.6% de lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.5% en peso de estearato de magnesio.

[00109] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como una Forma D cristalina;

(b) aproximadamente 52% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 27.3% de lactosa;

(c) aproximadamente 3.8% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.8% en peso de sílice pirógena;

y

(e) aproximadamente 0.4% en peso de estearato de magnesio.

[00110] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) 25 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como Forma D cristalina;

(b) aproximadamente 45.2 mg de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 43.44 mg de lactosa;

- (c) aproximadamente 6.1 mg de crospovidona;
- (d) aproximadamente 1.2 mg de sílice pirógena; y
- (e) aproximadamente 0.61 mg de estearato de magnesio.

[00111] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) 100 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como Forma D cristalina;

(b) aproximadamente 330.6 mg de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 173.8 mg de lactosa;

- (c) aproximadamente 24.3 mg de crospovidona;
- (d) aproximadamente 4.9 mg de sílice pirógena; y
- (e) aproximadamente 2.4 mg de estearato de magnesio.

[00112] En otro aspecto proporcionado en el presente documento, es una formulación farmacéutica que comprende: a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida; b) aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso de uno o más diluyentes; c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de un agente desintegrante; d) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 3% en peso de un deslizante; y e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de

un lubricante; en donde la formulación está en una forma de dosificación unitaria en un frasco o en un blíster. En ciertas modalidades, la forma de dosificación está en un blíster, y dicho blíster comprende una lámina de metal o plástico. En algunas modalidades, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

(a) 25 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 37.2% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 35.6% de lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 1% en peso de sílice pirógena; y

(e) aproximadamente 0.5% en peso de estearato de magnesio.

en donde la formulación está en una forma de dosificación unitaria en un frasco o en un blíster. En ciertas modalidades, la forma de dosificación está en un blíster, y dicho blíster comprende una lámina de metal o plástico. En algunas modalidades, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

a) 100 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 330.6 mg de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 173.8 mg de lactosa;

- (c) aproximadamente 24.3 mg de crospovidona;
- (d) aproximadamente 4.9 mg de sílice pirógena; y
- (e) aproximadamente 2.4 mg de estearato de magnesio.

en donde la formulación está en una forma de dosificación unitaria en un frasco o en un blíster. En ciertas modalidades, la forma de dosificación está en un blíster, y dicho blíster comprende una lámina de metal o plástico.

[00113] En otra modalidad es un envase que comprende una o más cavidades tipo blíster discretas, en donde cada cavidad tipo blíster comprende una forma de dosificación unitaria que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida;

(b) aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso de uno o más diluyentes;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de uno o más agentes desintegrantes;

(d) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 3% en peso de uno o más deslizantes; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de uno o más lubricantes.

en donde cada cavidad tipo blíster comprende una lámina de metal o plástico.

[00114] En otro aspecto proporcionado en el presente

documento, se trata de una formulación farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como una Forma A cristalina;

(b) aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso de uno o más diluyentes;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de uno o más agentes desintegrantes;

(d) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 3% en peso de uno o más deslizantes; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de uno o más lubricantes.

en donde la formulación está en una forma de dosificación unitaria en un frasco o en un blíster. En ciertas modalidades, la forma de dosificación está en un blíster, y dicho blíster comprende una lámina de metal o plástico. En algunas modalidades, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

(a) 25 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 37.2% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 35.6% de lactosa;

(c) aproximadamente 5% en peso de crospovidona;
(d) aproximadamente 1% en peso de sílice pirógena; y
(e) aproximadamente 0.5% en peso de estearato de magnesio;

en donde la formulación está en una forma de dosificación unitaria en un frasco o en un blíster. En ciertas modalidades, la forma de dosificación está en un blíster, y dicho blíster comprende una lámina de metal o plástico. En algunas modalidades, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

(a) 100 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida;

(b) aproximadamente 52% en peso de almidón de maíz pregelatinizado y aproximadamente 27.3% de lactosa;

(c) aproximadamente 3.8% en peso de crospovidona;

(d) aproximadamente 0.8% en peso de sílice pirógena;

y

(e) aproximadamente 0.4% en peso de estearato de magnesio;

en donde la formulación está en una forma de dosificación unitaria en un frasco o en un blíster. En ciertas modalidades, la forma de dosificación está en un blíster, y dicho blíster comprende una lámina de metal o plástico.

[00115] En otra modalidad es un envase que comprende una o más cavidades tipo blíster discretas, en donde cada cavidad

tipo blíster comprende una forma de dosificación unitaria que comprende:

(a) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida como una Forma A cristalina;

(b) aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 80% en peso de uno o más diluyentes;

(c) aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso de uno o más agentes desintegrantes;

(d) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 3% en peso de uno o más deslizantes; y

(e) aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 1.0% en peso de uno o más lubricantes.

en donde cada cavidad tipo blíster comprende una lámina de metal o plástico.

[00116] En una modalidad, se proporciona un kit que contiene una multiplicidad de formas de dosificación orales, tales como tabletas o cápsulas; envases tales como un frasco que contiene las formas de dosificación orales; e instrucciones de uso para administrar las formas de dosificación oral de acuerdo con el método descrito en el presente documento. Los envases de dosis unitarias, tal como los blíster, proporcionan una forma útil de envasar la forma de dosificación oral de las formulaciones descritas en el presente documento y, en otras modalidades,

incorporan un kit cuando se combinan con instrucciones de uso. En otras modalidades, se incluye información detallada del producto con las instrucciones de uso del kit. El envasado en blíster es particularmente útil con formas de dosificación orales sólidas y en modalidades adicionales es, por ejemplo, útil para esquemas de dosificación en días alternos. En una modalidad, las formas farmacéuticas unitarias sólidas de las formulaciones descritas en el presente documento se incluyen en un blíster con instrucciones para administrar una o más tabletas o cápsulas diariamente de manera que la dosificación de las formulaciones descritas en el presente documento se administre lo suficiente. En otra modalidad, se incluyen formas farmacéuticas unitarias sólidas en un blíster con instrucciones para administrar una o más tabletas o cápsulas en forma diaria alterna para que la dosis por día sea suficiente.

[00117] En un aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un paciente mediante la administración del Compuesto A. En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona un método para inhibir la interacción menina-MLL o un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que se beneficiaría de la inhibición de la interacción menina-MLL, en un mamífero, que incluyen administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco

farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable.

[00118] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del Compuesto A para inhibir la interacción menina-MLL o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, que se beneficiaría de la inhibición de la interacción menina-MLL.

[00119] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del Compuesto A para tratar un cáncer con mutación KRAS en un mamífero. En determinadas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En determinadas modalidades, la mutación KRAS es una mutación KRAS G12. En determinadas modalidades, la mutación KRAS es una mutación KRAS G12C, G12V, G13D o G12D. En determinadas modalidades, la mutación KRAS es la mutación G12C. En determinadas modalidades, la mutación KRAS es la mutación G12V. En determinadas modalidades, la mutación KRAS es la mutación G13D. En determinadas modalidades, la mutación KRAS es la mutación G12D. En ciertas modalidades, el Compuesto A está en una forma o formulación farmacéutica como se describe en otra parte del presente documento.

[00120] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del Compuesto A para tratar un cáncer en un mamífero (por ejemplo, un paciente humano) que no presenta una mutación KRAS.

[00121] En otro aspecto, se proporciona en el presente

documento el uso del Compuesto A para tratar el linfoma difuso de células B grandes en un mamífero (por ejemplo, un paciente humano). En determinadas modalidades, el mamífero padece un linfoma de triple afectación. En determinadas modalidades, el mamífero presenta un linfoma de doble expresión. En determinadas modalidades, el mamífero padece mieloma múltiple. En ciertas modalidades, el Compuesto A está en una forma o formulación farmacéutica como se describe en otra parte del presente documento.

[00122] En ciertas modalidades, el Compuesto A está en una Forma D cristalina.

[00123] En ciertas modalidades, el mamífero (por ejemplo, el paciente) tiene linfoma de doble impacto (DHL). En determinadas modalidades, el mamífero (por ejemplo, el paciente) tiene linfoma de triple impacto (THL).

[00124] En ciertas modalidades, el mamífero (por ejemplo, el paciente) tiene linfoma de doble expresión (DEL).

[00125] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso del Compuesto A para tratar el mieloma múltiple difuso en un mamífero (por ejemplo, un paciente humano). En ciertas modalidades, el Compuesto A está en una forma o formulación farmacéutica como se describe en otra parte del presente documento.

[00126] En algunas modalidades, el Compuesto A cristalino se administra a un ser humano.

[00127] En algunas modalidades, el Compuesto A cristalino se

administra por vía oral.

[00128] En otras modalidades, el Compuesto A cristalino se usa para la formulación de un medicamento para la inhibición de la interacción menina-MLL. En algunas otras modalidades, el Compuesto A cristalino se usa para la formulación de un medicamento para la inhibición de la interacción menina-MLL.

[00129] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica descrita en el presente documento que comprende además el Compuesto A. En algunas modalidades, el cáncer es una neoplasia maligna de células B. En algunas modalidades, el cáncer es una neoplasia maligna de células B seleccionada de leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML). En algunas modalidades, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL). En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene un reordenamiento del gen MLL/KMT2A. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación ATM. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación NPM1. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación TP53. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación NOTCH1. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación WT1. En algunas modalidades, el mamífero o

sujeto tiene una mutación RAS. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación KRAS. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación KRAS G12C. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación KRAS G12D. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación KRAS G12V. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación KRAS G13D. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación TET2. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una amplificación MYC. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene un cariotipo del(13q). En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene un cariotipo de trisomía 12. En algunas modalidades, el cáncer es un linfoma, una leucemia o un tumor sólido. En algunas modalidades, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar, linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de derrame primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas modalidades, cuando el mamífero o sujeto padece cáncer, se administra un agente contra el cáncer al mamífero o sujeto

además de uno de los compuestos o modalidades mencionados anteriormente. En una modalidad, el agente contra el cáncer es un inhibidor de la señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos.

[00130] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un mamífero que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica descrita en el presente documento que comprende el Compuesto A. En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria es asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis. En algunas modalidades, las enfermedades autoinmunes son enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still,

artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia o vulvodinia.

[00131] Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen material de empaque, el Compuesto A dentro del material de empaque y una etiqueta que indica que el Compuesto A se usa para inhibir la actividad de menina-MLL.

[00132] En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad autoinmune en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto A al mamífero.

[00133] En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad o afección heteroinmune en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto A al mamífero.

[00134] En un aspecto adicional, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto A al mamífero.

[00135] En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto A al mamífero.

[00136] En un aspecto adicional, en el presente documento se proporciona un método para tratar un trastorno tromboembólico en un mamífero, que comprende administrar el Compuesto A al mamífero. Los trastornos tromboembólicos incluyen, pero no están limitados a, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de una angioplastia, reestenosis después de una angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, reestenosis después de una derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

[00137] En otro aspecto, hay métodos para tratar la inflamación que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz del Compuesto A.

[00138] Un aspecto adicional proporcionado en el presente documento son métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz del Compuesto A. El tipo de cáncer puede incluir, pero no se limita a, cáncer de páncreas, cáncer

colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, y otros tumores sólidos o hematológicos.

[00139] En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz del Compuesto A. En una modalidad adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria es asma. En una modalidad adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita a, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de inicio en niños, asma de inicio en adultos, asma variante con tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides y asma estacional.

[00140] En otro aspecto, se proporcionan métodos para prevenir la artritis reumatoide y/o la osteoartritis que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz del Compuesto A.

[00141] En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz del Compuesto A. Tales respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a manera de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea y cicatrices. En otro aspecto, se

proporcionan métodos para reducir lesiones psoriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz del Compuesto A.

[00142] En cualquiera de los aspectos antes mencionados, se proporcionan modalidades adicionales en las que el Compuesto A (a) se administra sistémicamente al mamífero; (b) se administra por vía oral al mamífero; (c) se administra por vía intravenosa al mamífero; (d) se administra por inhalación; (e) se administra por administración nasal; (f) se administra mediante inyección al mamífero; (g) se administra tópicamente (es decir, dérmicamente) al mamífero; (h) se administra por administración oftálmica; o (i) se administra por vía rectal al mamífero.

[00143] En cualquiera de los aspectos antes mencionados, se proporcionan modalidades adicionales que comprenden una sola administración del Compuesto A, incluidas modalidades adicionales en las que el Compuesto A se administra (i) varias veces durante el lapso de un día; (ii) continuamente; o (iii) de manera continua.

[00144] En cualquiera de los aspectos antes mencionados se trata de modalidades adicionales que comprenden administraciones múltiples del Compuesto A, incluidas modalidades adicionales en las que (i) el Compuesto A se administra en una dosis única; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; y (iii) el Compuesto A se administra al mamífero cada 8 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método comprende un

descanso del fármaco, en donde la administración del Compuesto A se suspende temporalmente o la dosis del Compuesto A que se administra se reduce temporalmente. En determinadas modalidades, al final del periodo de descanso del fármaco, se reanuda la dosificación del Compuesto A. La duración de las vacaciones de medicamentos puede variar de 2 días a 1 año.

[00145] En algunas modalidades relacionadas con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es ópticamente puro (es decir, más de 99% pureza quiral por HPLC). En algunas modalidades relacionadas con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia combinada, etc.), el Compuesto A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con: a) Compuesto A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de menor pureza quiral; b) *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma de cualquier pureza óptica; o c) *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2)-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida racémica, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

[00146] En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa el Compuesto A amorfo. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia combinada, etc.), se usa el Compuesto A cristalino. En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia combinada, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma A). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia combinada, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma B). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma C). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma D). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia combinada, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma E). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma F). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de

combinación, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma G). En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma J).

[00147] En cualquier modalidad particular descrita en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), se usa el Compuesto A cristalino (Forma D).

[00148] En algunas modalidades relacionadas con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con un metabolito activo del Compuesto A. En algunas modalidades, el metabolito activo se encuentra en forma cristalina. En algunas modalidades, el metabolito activo se encuentra en fase amorfa. En otras modalidades, se aísla el metabolito. En algunas modalidades relacionadas con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento (incluyendo métodos, usos, formulaciones, terapia de combinación, etc.), el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reemplaza con un profármaco del Compuesto A, o un análogo deuterado de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades particulares, el Compuesto A está en una Forma D cristalina.

[00149] Otros objetos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en el presente documento resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican modalidades específicas, se dan únicamente a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en el arte a partir de esta descripción detallada. Los títulos de las secciones usados en este documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitativos de la materia descrita. Todos los documentos, o partes de documentos, citados en la solicitud, incluyendo, pero no limitados a, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, manuales y tratados, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad para cualquier propósito.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[00150] Todas las publicaciones y publicaciones de solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia en la medida en que sean aplicables y relevantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[00151] La figura 1A ilustra un patrón de difracción de rayos

X en polvo (XRPD) de la Forma A.

[00152] La figura 2A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma B.

[00153] La figura 3A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma C.

[00154] La figura 4A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma D.

[00155] La figura 5A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma E.

[00156] La figura 6A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma F.

[00157] La figura 7A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma G.

[00158] La figura 8A ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma J.

[00159] La figura 9A proporciona espectros infrarrojos (IR) del Patrón D de forma libre.

[00160] La figura 10 ilustra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma D.

[00161] La figura 11 ilustra termogramas de DSC de la Forma D.

[00162] La figura 12 ilustra los espectros de RMN de la Forma D.

[00163] La figura 13 ilustra un patrón de XRPD del Patrón D.

[00164] La figura 14 ilustra un termograma de TGA del Patrón D después de secarse a 50 °C durante 3 h (es decir, Patrón D-

seco).

[00165] La figura 15 ilustra un termograma de DSC del Patrón D después de secarse a 50 °C durante 3 h (es decir, Patrón D-seco).

[00166] La figura 16 ilustra un espectro de RMN ¹H del Patrón D después de secarse a 50 °C durante 3 h (es decir, Patrón D-seco).

[00167] La figura 17 ilustra una fotografía PLM del Patrón D de forma libre después de secarse a 50 °C durante 3 h (es decir, Patrón D-seco).

[00168] La figura 18 ilustra un patrón de XRPD del Patrón D (es decir, Patrón D-THF-agua-seco).

[00169] La figura 19 ilustra un termograma de TGA del Patrón D (es decir, Patrón D-THF-agua-seco).

[00170] La figura 20 ilustra un termograma de DSC del Patrón D (es decir, Patrón D-THF-agua-seco).

[00171] La figura 21 ilustra un espectro de RMN ¹H del Patrón D (es decir, Patrón D-THF-agua-seca).

[00172] La figura 22 ilustra una superposición de XRPD del Patrón D (50 mg) después de un experimento de simulación de molienda durante 10 min.

[00173] La figura 23 ilustra un termograma de mDSC del Patrón D (50 mg) después de un experimento de simulación de molienda durante 10 min.

[00174] La figura 24 ilustra una superposición de XRPD del Patrón D (600 mg) después de un experimento de simulación de

molienda durante 10 min.

[00175] La figura 25 ilustra un termograma de mDSC del Patrón D (600 mg) después de un experimento de simulación de molienda durante 10 min.

[00176] La figura 26 ilustra una superposición de XRPD del Patrón D (2 g) después de un experimento de simulación de molienda durante 10 min.

[00177] La figura 27 ilustra un termograma de mDSC del Patrón D (2 g) después de un experimento de simulación de molienda durante 10 min.

[00178] La figura 28A muestra cohortes, brazos, aumento de dosis y estrategia de expansión de dosis para un ensayo clínico de Fase 1.

[00179] La figura 28B muestra efectos antiproliferativos y una potente letalidad celular en líneas celulares DLBCL representativas tratadas con el Compuesto A o PS-341 después de cuatro días de tratamiento a ocho concentraciones de dosis que varían de 0.005 μ M a 10 μ M en subtipos DHL (DB, Toledo, DOHH2), THL (VAL), DEL (U2932) y GCB (SUDH8L) de DLBCL.

[00180] La figura 28C muestra los efectos antiproliferativos y la letalidad celular de líneas celulares MM representativas tratadas con el Compuesto A o PS-341 después de cuatro días de tratamiento a ocho concentraciones de dosis que varían de 0.005 μ M a 10 μ M en líneas celulares MM1.R, JJN3, SKMM1 y SKMM2.

[00181] La figura 28D muestra la viabilidad relativa de muestras de linfoma de triple impacto (THL) DLBCL derivadas de

pacientes y de PDX amplificado con MYC tratadas con el Compuesto A o inhibidores clínicos reversibles de menina después de seis días de tratamiento.

[00182] La figura 28E muestra la inhibición de la proliferación celular de células mononucleares de médula ósea (BMMCs) derivadas de pacientes con MM recién diagnosticadas (A, B) y en recaída/refractarias (R/R) (C, D) después de seis días de tratamiento con el Compuesto A o PS-341.

[00183] La figura 28F muestra que el Compuesto A reduce la proteína menina en células DLBCL.

[00184] La figura 29A muestra que el Compuesto A induce la destrucción celular de una línea celular KRAS G12C.

[00185] La figura 29B muestra que la expresión del gen de la línea celular mutada KRAS y MEN1 KRAS cambia.

[00186] La figura 29C muestra que el Compuesto A inhibe el crecimiento de células mutantes KRAS *in vitro*.

[00187] La figura 30A muestra el % de inhibición del crecimiento de tejidos PDX *ex vivo*.

[00188] La figura 30B muestra curvas de respuesta a la dosis en tejido de PDX *ex vivo*.

[00189] La figura 31 muestra que el Compuesto A provoca una reducción >90% del transcrito de BCL2 veinticuatro horas después del tratamiento en células de AML MOLM-13.

[00190] Las figuras 32A y 32B muestran la inhibición del crecimiento de muestras de CLL PDX derivadas de pacientes tratadas con el Compuesto A o inhibidores clínicos reversibles

de menina después de seis días de tratamiento, organizadas por antecedentes genéticos (figura 32A) o Etapa Rai-Binet en donde hay datos disponibles (figura 32B).

[00191] La figura 32C muestra una curva dosis-respuesta de muestras de CLL PDX tratadas con el Compuesto A o un inhibidor de menina reversible clínico que muestra perfiles clínicos de progresión después de una terapia previa con bendamustina y muestra una alta sensibilidad al Compuesto A con >98.5% de letalidad celular.

[00192] La figura 32D muestra una curva dosis-respuesta de muestras de CLL PDX tratadas con el Compuesto A o un inhibidor clínico reversible de menina que muestra perfiles clínicos de progresión después de una terapia previa con ibrutinib y muestra una alta sensibilidad al Compuesto A con >98.5% de letalidad celular.

[00193] La figura 32E muestra una curva de respuesta a la dosis de muestras de CLL PDX tratadas con el Compuesto A o un inhibidor clínico reversible de la menina que muestra perfiles clínicos de progresión después de la terapia previa con ibrutinib y venetoclax y muestra una alta sensibilidad al Compuesto A con >98.5% de letalidad celular.

[00194] La figura 33 representa el Compuesto P, un inhibidor covalente de la interacción menina-MLL.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00195] Las diversas funciones desempeñadas por la

interacción menina-MLL en diversas funciones de las células hematopoyéticas sugieren que los inhibidores de moléculas pequeñas de la interacción menina-MLL, tales como el Compuesto A, son útiles para reducir el riesgo de, o tratar una variedad de, enfermedades afectadas por o que afectan a muchos tipos de células del linaje hematopoyético incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, afecciones o enfermedades heteroinmunitarias, enfermedades inflamatorias, cáncer (por ejemplo, trastornos proliferativos de células B) y trastornos tromboembólicos.

[00196] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar en el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un mamífero, que incluya, pero no se limite a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca enfermedad, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga

crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia y vulvodinia.

[00197] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar en el tratamiento de una enfermedad o afección heteroinmunitaria en un mamífero, que incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias para plantar pólenes, látex, medicamentos, alimentos, venenos para insectos, pelos y caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

[00198] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero, que incluye, pero no se limita a, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis,

sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis.

[00199] En otras modalidades más, los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar un cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de células B, que incluyen, pero no están limitados a, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal, linfoma ganglionar de células B de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastínico (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de derrame primario, linfoma/leucemia de Burkitt y granulomatosis linfomatoide.

[00200] En modalidades adicionales, los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar trastornos tromboembólicos, que incluyen, pero no están limitados a, infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones o reestenosis después de angioplastia o bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, trastornos oclusivos arteriales periféricos, embolias pulmonares y trombosis venosas profundas.

Neoplasias hematológicas

[00201] En el presente documento se da a conocer, en ciertas

modalidades, un método para tratar una neoplasia maligna hematológica en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad del Compuesto A.

[00202] En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma no Hodgkin (NHL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia linfocítica crónica (CLL), un linfoma linfocítico pequeño (SLL), una CLL de alto riesgo o un linfoma no-CLL/SLL. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple (MM), linfoma de la zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma de células B de alto grado no de Burkitt o linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es leucemia mielógena (o mieloide) aguda o crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia linfoblástica aguda o leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es la leucemia mielógena aguda (AML). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es la leucemia prolimielocítica aguda (AMPL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es la leucemia linfoblástica aguda (ALL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es la leucemia linfocítica crónica (LLC). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de células del

manto (MCL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), subtipo ABC. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), subtipo GCB. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de doble impacto (DHL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de triple impacto (THL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de doble o triple impacto (DHL/THL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de doble expresión (DEL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es la macroglobulinemia de Waldenström (WM). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el mieloma múltiple (MM). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de Burkitt. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma folicular (FL). En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica se transforma en linfoma folicular. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de la zona marginal.

[00203] En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma no Hodgkin (NHL) refractario o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) en

recaída o refractario, linfoma de células del manto (MCL) en recaída o refractario, linfoma folicular (FL) en recaída o refractario, CLL en recaída o refractaria, SLL en recaída o refractaria, mieloma múltiple en recaída o refractario, macroglobulinemia de Waldenström en recaída o refractaria, mieloma múltiple (MM) en recaída o refractario, linfoma de la zona marginal en recaída o refractario, linfoma de Burkitt en recaída o refractario, linfoma de células B de alto grado no de Burkitt en recaída o refractario, linfoma de células B de zona marginal extraganglionar en recaída o refractario. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es una leucemia mielógena (o mieloide) aguda o crónica en recaída o refractaria, un síndrome mielodisplásico en recaída o refractaria, una leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaria o una leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras en recaída o refractaria. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es leucemia mielógena aguda (LMA) refractaria o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es leucemia promielocítica aguda (AMPL) refractaria o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia hematológica es leucemia linfoblástica aguda (ALL) refractaria o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractaria. En algunas modalidades, la neoplasia hematológica es un linfoma de células del manto (MCL) refractario o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia

maligna hematológica es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) refractario o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), subtipo ABC, en recaída o refractario. En algunas modalidades, la neoplasia hematológica es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), subtipo GCB, refractario o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia hematológica es un linfoma de doble impacto (DHL) refractario o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de triple impacto (THL) en recaída o refractario. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de doble/triple impacto (DHL/THL) refractario o en recaída. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma de doble expresión (DEL) en recaída o refractario. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es la macroglobulinemia de Waldenström (WM) en recaída o refractaria. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es mieloma múltiple (MM) en recaída o refractario. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es el linfoma de Burkitt en recaída o refractario. En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma folicular (FL) en recaída o refractario.

[00204] En algunas modalidades, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica que se clasifica como de alto riesgo. En algunas modalidades, la

neoplasia maligna hematológica es LLC de alto riesgo o SLL de alto riesgo.

[00205] Los trastornos linfoproliferativos de células B (BCLDs) son neoplasias de la sangre y abarcan, pero no están limitados a, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia. Los BCLDs pueden originarse en los tejidos linfáticos (tal como en el caso del linfoma) o en la médula ósea (tal como en el caso de la leucemia y el mieloma), y todos ellos están implicados en el crecimiento descontrolado de linfocitos o glóbulos blancos. Existen muchos subtipos de BCLD, por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma no Hodgkin (NHL). El curso de la enfermedad y el tratamiento de BCLD dependen del subtipo de BCLD; sin embargo, incluso dentro de cada subtipo la presentación clínica, la apariencia morfológica y la respuesta al tratamiento son heterogéneas.

[00206] Los linfomas malignos son transformaciones neoplásicas de células que residen predominantemente dentro de tejidos linfoides. Dos grupos de linfomas malignos son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (NHL). Ambos tipos de linfomas infiltran los tejidos reticuloendoteliales. Sin embargo, difieren en la célula neoplásica de origen, el sitio de la enfermedad, la presencia de síntomas sistémicos y la respuesta al tratamiento (Freedman *et al.*, "Non-Hodgkin's Lymphomas" Capítulo 134, Cancer Medicine, (una publicación aprobada de American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003)).

Linfomas no Hodgkin

[00207] En el presente documento se da a conocer, en ciertas modalidades, un método para tratar un linfoma no Hodgkin en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad del Compuesto A.

[00208] En el presente documento se describe además, en ciertas modalidades, un método para tratar el linfoma no Hodgkin en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A. En algunas modalidades, el linfoma no Hodgkin es un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en recaída o refractario, un linfoma de células del manto en recaída o refractario, un linfoma folicular en recaída o refractario o una LLC en recaída o refractaria.

[00209] Los linfomas no Hodgkin (NHL) son un grupo diverso de neoplasias malignas que se originan predominantemente en células B. El NHL puede desarrollarse en cualquier órgano asociado con el sistema linfático, tal como el bazo, los ganglios linfáticos o las amígdalas, y puede ocurrir a cualquier edad. El NHL a menudo se caracteriza por agrandamiento de los ganglios linfáticos, fiebre y pérdida de peso. El NHL se clasifica como NHL de células B o de células T. Los linfomas relacionados con trastornos linfoproliferativos posteriores a un trasplante de médula ósea

o de células madre suelen ser NHL de células B. En el esquema de clasificación de la Formulación de Trabajo, el NHL se ha dividido en categorías de grado bajo, intermedio y alto en virtud de sus historias naturales (ver, "The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project", Cancer 49(1982):2112-2135). Los linfomas de bajo grado son indolentes, con una mediana de supervivencia de cinco a diez años (Horning y Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475). Aunque la quimioterapia puede inducir remisiones en la mayoría de los linfomas indolentes, las curas son raras y la mayoría de los pacientes eventualmente recaen, requiriendo terapia adicional. Los linfomas de grado intermedio y alto son tumores más agresivos, pero tienen mayores posibilidades de curación con quimioterapia. Sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes recaerá y requerirá tratamiento adicional.

[00210] Una lista no limitante de NHL de células B incluye linfoma de Burkitt (por ejemplo, linfoma de Burkitt endémico y linfoma de Burkitt esporádico), linfoma cutáneo de células B, linfoma cutáneo de zona marginal (MZL), linfoma difuso de células grandes (DLBCL), linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes, linfoma difuso de células pequeñas escindidas, linfoma linfocítico difuso de células pequeñas, linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal, linfoma folicular, folicular de células pequeñas escindidas (grado 1), folicular mixto de células pequeñas y grandes (grado

2), folicular de células grandes (grado 3), linfoma intravascular de células B grandes, linfomatosis intravascular, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de células grandes (LCL), linfoma linfoblástico, linfoma MALT, linfoma de células del manto (MCL), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico B precursor, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma de células B de la zona marginal ganglionar, linfoma de células B de la zona marginal esplénica, linfoma mediastínico primario de células B, linfoma linfoplasmocítico, leucemia de células pilosas, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Dentro del alcance de esta invención se contemplan linfomas no Hodgkin adicionales y deberían ser evidentes para los expertos en la técnica.

DLBCL

[00211] En el presente documento, en ciertas modalidades, se describe un método para tratar un DLCBL en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se describe además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar DLCBL en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende

administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00212] Como se usa en el presente documento, el término "linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)" se refiere a una neoplasia de los linfocitos B del centro germinal con un patrón de crecimiento difuso y un índice de proliferación intermedio alto. Los DLBCLs representan aproximadamente 30% de todos los linfomas y pueden presentarse con varias variantes morfológicas, incluyendo los subtipos centroblástico, inmunoblástico, rico en células T/histiocitos, anaplásico y plasmoblástico. Las pruebas genéticas han demostrado que existen diferentes subtipos de DLBCL. Estos subtipos parecen tener diferentes perspectivas (es decir, pronósticos) y respuestas al tratamiento. El DLBCL puede afectar a cualquier grupo de edad, pero ocurre principalmente en personas mayores (por ejemplo, la edad promedio es alrededor de los 60 años).

[00213] En el presente documento se da a conocer, en ciertas modalidades, un método para tratar el linfoma difuso de células B grandes, subtipo similar a células B activadas (ABC-DLBCL), en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo un inhibidor covalente de interacción menina-MLL en una cantidad de 300 mg/día a, inclusive, 1000 mg/día. Se cree que el subtipo ABC de linfoma difuso de células B grandes (ABC-DLBCL) surge de las células B del centro posgerminal que se detienen durante la diferenciación plasmática. El subtipo ABC de DLBCL (ABC-DLBCL) representa aproximadamente 30% del total

de diagnósticos de DLBCL. Se considera el menos curable de los subtipos moleculares de DLBCL y, de esta manera, los pacientes diagnosticados con ABC-DLBCL generalmente muestran tasas de supervivencia significativamente reducidas en comparación con personas con otros tipos de DLBCL. ABC-DLBCL se asocia más comúnmente con translocaciones cromosómicas que desregulan el regulador maestro del centro germinal BCL6 y con mutaciones que inactivan el gen PRDM1, que codifica para un represor transcripcional necesario para la diferenciación de las células plasmáticas.

[00214] Una vía de señalización particularmente relevante en la patogénesis de ABC-DLBCL es la mediada por el complejo de transcripción del factor nuclear (NF)- κ B. La familia NF- κ B comprende cinco miembros (p50, p52, p65, c-rel y RelB) que forman homo y heterodímeros y funcionan como factores transcripcionales para mediar una variedad de respuestas de proliferación, apoptosis, inflamatoria e inmune y son fundamentales para el desarrollo y la supervivencia normales de las células B. El NF- κ B es ampliamente usado por las células eucariotas como regulador de genes que controlan la proliferación y la supervivencia celular. Así, muchos tipos diferentes de tumores humanos tienen NF- κ B mal regulado, es decir, NF- κ B es constitutivamente activo. El NF- κ B activo activa la expresión de genes que mantienen la célula en proliferación y la protegen de condiciones que de otro modo harían que la célula muera por apoptosis.

[00215] La dependencia que los ABC DLBCLs tienen por NF- κ B depende de una vía de señalización hacia arriba de la cinasa I κ B compuesta por CARD11, BCL10 y MALT1 (es decir, el complejo CBM). La interferencia con la vía CBM extingue la señalización de NF- κ B en las células de ABC DLBCL e induce la apoptosis. La base molecular de la actividad constitutiva de la vía NF- κ B es un tema de investigación actual, pero algunas alteraciones somáticas en el genoma de los ABC DLBCLs invocan claramente esta vía. Por ejemplo, las mutaciones somáticas del dominio en espiral de CARD11 en DLBCL hacen que esta proteína de andamio de señalización sea capaz de nuclear espontáneamente la interacción proteína-proteína con MALT1 y BCL10, provocando actividad IKK y activación de NF- κ B. La actividad constitutiva de la vía de señalización del receptor de células B se ha implicado en la activación de NF- κ B en ABC DLBCL con CARD11 de tipo salvaje, y esto se asocia con mutaciones dentro de las colas citoplasmáticas de las subunidades del receptor de células B CD79A y CD79B. Las mutaciones activadoras oncogénicas en el adaptador de señalización MYD88 activan NF- κ B y crean sinergia con la señalización del receptor de células B para mantener la supervivencia de las células de ABC DLBCL. Además, las mutaciones inactivadoras en un regulador negativo de la vía NF- κ B, A20, ocurren casi exclusivamente en ABC DLBCL.

[00216] De hecho, recientemente se han identificado alteraciones genéticas que afectan a múltiples componentes de la vía de señalización de NF- κ B en más del 50% de los pacientes

con ABC-DLBCL, en donde estas lesiones promueven la activación constitutiva de NF- κ B, contribuyendo así al crecimiento del linfoma. Éstas incluyen mutaciones de CARD11 (~10% de los casos), una proteína de andamiaje citoplásmico específica de linfocitos que, junto con MALT1 y BCL10, forma el señalosoma BCR, que transmite señales desde los receptores de antígenos a los mediadores posteriores de la activación de NF- κ B. Una fracción aún mayor de casos (~30%) presenta lesiones genéticas bialélicas que inactivan el regulador negativo A20 de NF- κ B. Además, se han observado altos niveles de expresión de genes objetivo de NF- κ B en muestras de tumores ABC-DLBCL. Véase, por ejemplo, U. Klein *et al.*, (2008), *Nature Reviews Immunology* 8:22-23; R.E. Davis *et al.*, (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194:1861-1874; G. Lentz *et al.*, (2008), *Science* 319:1676-1679; M. Compagno *et al.*, (2009), *Nature* 459:712-721; y L. Srinivasan *et al.*, (2009), *Cell* 139:573-586).

[00217] Las células de DLBCL del subtipo ABC, tales como OCI-Ly10, tienen señalización BCR activa crónica y son muy sensibles al inhibidor covalente de la interacción menina-MLL descrito en el presente documento. El inhibidor covalente de la interacción menina-MLL descrito en el presente documento inhibe potente e irreversiblemente el crecimiento de OCI-Ly10 (EC_{50} exposición continua = 10 nM, EC_{50} pulso de una hora = 50 nM). Además, en OCILy10 se observa la inducción de apoptosis, tal como lo muestra la activación de caspasa, la citometría de flujo de Anexina-V y el aumento de la fracción sub-G0.

Linfoma folicular

[00218] En el presente documento, en ciertas modalidades, se da a conocer un método para tratar un linfoma folicular en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se da a conocer además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar la recaída o linfoma folicular refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00219] Como se usa en el presente documento, el término "linfoma folicular" se refiere a cualquiera de varios tipos de linfoma no Hodgkin en los que las células linfomatosas se agrupan en nódulos o folículos. El término "folicular" se usa porque las células tienden a crecer en un patrón circular o nodular en los ganglios linfáticos. La edad promedio de las personas con este linfoma es de unos sesenta años.

CLL/SLL

[00220] En el presente documento, en ciertas modalidades, se da a conocer un método para tratar una CLL o SLL en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se da a conocer además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar CLL o SLL en recaída o refractaria en un individuo que lo necesite,

que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00221] Comúnmente se piensa que la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL) son la misma enfermedad con manifestaciones ligeramente diferentes. El lugar donde se acumulan las células cancerosas determina si la enfermedad se llama CLL o SLL. Cuando las células cancerosas se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos, estructuras del sistema linfático con forma de haba de lima (un sistema principalmente de vasos diminutos que se encuentran en el cuerpo), la enfermedad se llama SLL. SLL representa alrededor del 5% al 10% de todos los linfomas. Cuando la mayoría de las células cancerosas se encuentran en el torrente sanguíneo y en la médula ósea, la enfermedad se llama CLL.

[00222] Tanto la CLL como la SLL son enfermedades de crecimiento lento, aunque la CLL, que es mucho más común, tiende a crecer más lentamente. CLL y SLL se tratan de la misma manera. Por lo general, no se consideran curables con tratamientos estándar, pero dependiendo del estadio y la tasa de crecimiento de la enfermedad, la mayoría de los pacientes viven más de diez años. Ocasionalmente, con el tiempo, estos linfomas de crecimiento lento pueden transformarse en un tipo de linfoma más agresivo.

[00223] La leucemia linfocítica crónica (CLL) es el tipo más común de leucemia. Se estima que 100,760 personas en los Estados Unidos viven con CLL o están en remisión de la misma.

La mayoría (>75%) de las personas recién diagnosticadas con CLL tienen más de cincuenta años. Actualmente, el tratamiento de la LLC se centra en controlar la enfermedad y sus síntomas más que en una cura absoluta. La LLC se trata con quimioterapia, radioterapia, terapia biológica o trasplante de médula ósea. A veces, los síntomas se tratan quirúrgicamente (extirpación por esplenectomía de un bazo agrandado) o mediante radioterapia ("reducción del volumen" de los ganglios linfáticos inflamados). Aunque la CLL progresa lentamente en la mayoría de los casos, generalmente se considera incurable. Ciertas CLLs se clasifican como de alto riesgo. Como se usa en el presente documento, "CLL de alto riesgo" significa CLL caracterizada por al menos uno de los siguientes: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) IgVH no mutada junto con ZAP-70+ y/o CD38+; o 4) trisomía 12.

[00224] El tratamiento de CLL normalmente se administra cuando los síntomas clínicos o los recuentos sanguíneos del paciente indican que la enfermedad ha progresado hasta un punto en donde la enfermedad puede afectar la calidad de vida del paciente.

[00225] La leucemia linfocítica pequeña (SLL) es muy similar a la CLL descrita anteriormente y también es un cáncer de células B. En SLL, los linfocitos anormales afectan principalmente a los ganglios linfáticos. Sin embargo, en la CLL las células anormales afectan principalmente a la sangre y la médula ósea. El bazo puede verse afectado en ambas

condiciones. La SLL representa aproximadamente uno de cada veinticinco de todos los casos de linfoma no Hodgkin. Puede ocurrir en cualquier momento desde la edad adulta hasta la vejez, pero es raro antes de los cincuenta años. SLL se considera un linfoma indolente. Esto significa que la enfermedad progresa muy lentamente y los pacientes tienden a vivir muchos años después del diagnóstico. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica una enfermedad avanzada y, aunque la SLL responde bien a una variedad de fármacos de quimioterapia, generalmente se considera incurable. Aunque algunos cánceres tienden a ocurrir con más frecuencia en un género u otro, los casos y las muertes debido a la SLL se dividen equitativamente entre hombres y mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico es de sesenta años.

[00226] Aunque SLL es indolente, SLL es persistentemente progresiva. El patrón habitual de esta enfermedad es uno de altas tasas de respuesta a la radioterapia y/o quimioterapia, con un período de remisión de la enfermedad. A esto le sigue meses o años después una recaída inevitable. El nuevo tratamiento conduce nuevamente a una respuesta, pero nuevamente la enfermedad recaerá. Esto significa que, aunque el pronóstico a corto plazo del SLL es bastante bueno, con el tiempo muchos pacientes desarrollan complicaciones mortales de la enfermedad recurrente. Teniendo en cuenta la edad de los individuos típicamente diagnosticados con CLL y SLL, existe la necesidad en la técnica de un tratamiento simple y eficaz de

la enfermedad con efectos secundarios mínimos que no impidan la calidad de vida del paciente. Esta invención satisface esta antigua necesidad en la técnica.

Linfoma de células del manto

[00227] En el presente documento, en ciertas modalidades, se describe un método para tratar un linfoma de células del manto (MCL) en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad del Compuesto A. Se da a conocer además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar el linfoma de células del manto refractario o en recaída en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00228] Como se usa en el presente documento, el término "linfoma de células del manto" se refiere a un subtipo de linfoma de células B, debido a células B del centro pregerminal sin antígeno CD5 positivo dentro de la zona del manto que rodea los folículos del centro germinal normal. Las células de MCL generalmente sobreexpresan ciclina D1 debido a una translocación cromosómica t(11;14) en el ADN. Más específicamente, la translocación es en t(11;14)(q13;q32). Sólo alrededor del 5% de los linfomas son de este tipo. Las células son de tamaño pequeño a mediano. Los hombres son los más afectados. La edad promedio de los pacientes es de poco más de sesenta años. El linfoma suele estar muy extendido

cuando se diagnostica y afecta a los ganglios linfáticos, la médula ósea y, muy a menudo, el bazo. El linfoma de células del manto no es un linfoma de crecimiento muy rápido, pero es difícil de tratar.

Linfoma de células B de la zona marginal

[00229] En el presente documento, en determinadas modalidades, se describe un método para tratar un linfoma de células B de la zona marginal en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se describe además en el presente documento, en determinadas modalidades, un método para tratar el linfoma de células B de la zona marginal en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00230] Como se usa en el presente documento, el término "linfoma de células B de la zona marginal" se refiere a un grupo de neoplasias de células B relacionadas que involucran los tejidos linfoides en la zona marginal, el área parcheada fuera de la zona del manto folicular. Los linfomas de la zona marginal representan aproximadamente 5% al 10% de los linfomas. Las células de estos linfomas parecen pequeñas bajo el microscopio. Hay tres tipos principales de linfomas de la zona marginal, incluyendo los linfomas extraganglionares de células B de la zona marginal, el linfoma ganglionar de células B de

la zona marginal y el linfoma esplénico de la zona marginal.

MALT

[00231] En el presente documento, en ciertas modalidades, se describe un método para tratar un MALT en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se describe además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar MALT en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00232] El término "linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)", tal como se usa en el presente documento, se refiere a manifestaciones extraganglionares de linfomas de la zona marginal. La mayoría de los linfomas MALT son de bajo grado, aunque una minoría se manifiesta inicialmente como linfoma no Hodgkin (NHL) de grado intermedio o evoluciona a partir de la forma de bajo grado. La mayor parte del linfoma MALT se produce en el estómago y aproximadamente 70% de los linfomas MALT gástricos están asociados con la infección por *Helicobacter pylori*. Se han identificado varias anomalías citogenéticas, siendo la más común la trisomía 3 o t(11;18). Muchos de estos otros linfomas MALT también se han relacionado con infecciones por bacterias o virus. La edad promedio de los pacientes con linfoma MALT es de unos sesenta años.

Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar

[00233] En el presente documento, en determinadas modalidades, se describe un método para tratar un linfoma de células B de la zona marginal ganglionar en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad del Compuesto A. Se describe adicionalmente en el presente documento, en determinadas modalidades, un método para tratar el linfoma de células B de la zona marginal ganglionar en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00234] El término "linfoma de células B de la zona marginal ganglionar" se refiere a un linfoma de células B indolente que se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos. La enfermedad es rara y sólo representa el 1% de todos los linfomas no Hodgkin (NHL). Se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes mayores, siendo las mujeres más susceptibles que los hombres. La enfermedad se clasifica como linfoma de zona marginal porque la mutación se produce en la zona marginal de las células B. Debido al confinamiento de la enfermedad en los ganglios linfáticos, esta enfermedad también se clasifica como ganglionar.

Linfoma de células B de la zona marginal esplénica

[00235] En el presente documento, en determinadas modalidades, se describe un método para tratar un linfoma de

células B de la zona marginal esplénica en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad del Compuesto A. Se da a conocer adicionalmente en el presente documento, en determinadas modalidades, un método para tratar el linfoma de células B de la zona marginal esplénica refractaria o en recaída en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00236] El término "linfoma de células B de la zona marginal esplénica" se refiere a un linfoma de células B pequeñas de bajo grado específico que está incorporado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Los rasgos característicos son esplenomegalia, linfocitosis moderada con morfología vellosa, patrón intrasinusoidal de afectación de diversos órganos, especialmente médula ósea, y curso relativamente indolente. En una minoría de pacientes se observa progresión tumoral con aumento de formas blásticas y comportamiento agresivo. Los estudios moleculares y citogenéticos han mostrado resultados heterogéneos probablemente debido a la falta de criterios diagnósticos estandarizados.

Linfoma de Burkitt

[00237] En el presente documento, en ciertas modalidades, se describe un método para tratar un linfoma de Burkitt en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al

individuo una cantidad de Compuesto A. Se describe además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar linfoma de Burkitt en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00238] El término "linfoma de Burkitt" se refiere a un tipo de linfoma no Hodgkin (NHL) que comúnmente afecta a los niños. Es un tipo muy agresivo de linfoma de células B que a menudo comienza y afecta otras partes del cuerpo además de los ganglios linfáticos. A pesar de su naturaleza de rápido crecimiento, el linfoma de Burkitt suele ser curable con terapias intensivas modernas. Hay dos tipos amplios de linfoma de Burkitt: las variedades esporádica y endémica.

[00239] Linfoma de Burkitt endémico. La enfermedad afecta mucho más a niños que a adultos y está relacionada con la infección por el virus de Epstein Barr (EBV) en el 95% de los casos. Ocurre principalmente cerca de África ecuatorial, en donde aproximadamente la mitad de todos los cánceres infantiles son linfomas de Burkitt. Característicamente, tiene una alta probabilidad de afectar la mandíbula, una característica bastante distintiva que es rara en el síndrome de Burkitt esporádico. También suele afectar al abdomen.

[00240] Linfoma de Burkitt esporádico. El tipo de linfoma de Burkitt que afecta al resto del mundo, incluyendo Europa y América, es el tipo esporádico. También en este caso se trata

principalmente de una enfermedad infantil. El vínculo entre el virus de Epstein Barr (EBV) no es tan fuerte como con la variedad endémica, aunque hay evidencia directa de infección por EBV en uno de cada cinco pacientes. Más que la afectación de los ganglios linfáticos, es el abdomen donde se ve notablemente afectado en más del 90% de los niños. La afectación de la médula ósea es más común que en la variedad esporádica.

Macroglobulinemia de Waldenström

[00241] En el presente documento, en ciertas modalidades, se describe un método para tratar una macroglobulinemia de Waldenström en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se describe además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar macroglobulinemia de Waldenström en recaída o refractaria en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00242] El término "macroglobulinemia de Waldenström", también conocido como linfoma linfoplasmocítico, es un cáncer que involucra un subtipo de glóbulos blancos llamados linfocitos. Se caracteriza por una proliferación clonal descontrolada de linfocitos B terminalmente diferenciados. También se caracteriza porque las células del linfoma producen un anticuerpo llamado inmunoglobulina M (IgM). Los anticuerpos

IgM circulan en la sangre en grandes cantidades y hacen que la parte líquida de la sangre se espese, tal como si fuera un jarabe. Esto puede provocar una disminución del flujo sanguíneo a muchos órganos, lo que puede causar problemas de visión (debido a la mala circulación en los vasos sanguíneos en la parte posterior de los ojos) y problemas neurológicos (es decir, dolor de cabeza, mareos y confusión) causados por un flujo sanguíneo deficiente dentro del cerebro. Otros síntomas pueden incluir sensación de cansancio y debilidad, y tendencia a sangrar con facilidad. La etiología subyacente no se comprende completamente, pero se han identificado varios factores de riesgo, incluido el locus 6p21.3 en el cromosoma 6. Existe un riesgo de 2 a 3 veces mayor de desarrollar WM en personas con antecedentes personales de enfermedades autoinmunes con autoanticuerpos y riesgos particularmente elevados asociados con la hepatitis, el virus de la inmunodeficiencia humana y la rickettsiosis.

Mieloma múltiple

[00243] En el presente documento, en ciertas modalidades, se da a conocer un método para tratar un mieloma en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se da a conocer además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar mieloma en recaída o refractario en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad

terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00244] El mieloma múltiple, también conocido como MM, mieloma, mieloma de células plasmáticas o enfermedad de Kahler (es decir, en honor a Otto Kahler) es un cáncer de los glóbulos blancos conocidos como células plasmáticas. Las células plasmáticas, un tipo de célula B, son una parte crucial del sistema inmunológico responsable de la producción de anticuerpos en humanos y otros vertebrados. Se producen en la médula ósea y se transportan a través del sistema linfático.

Leucemia

[00245] En el presente documento, en ciertas modalidades, se da a conocer un método para tratar una leucemia en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. Se da a conocer además en el presente documento, en ciertas modalidades, un método para tratar leucemia en recaída o refractaria en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A.

[00246] La leucemia es un cáncer de la sangre o de la médula ósea caracterizado por un aumento anormal de células sanguíneas, normalmente leucocitos (glóbulos blancos). Leucemia es un término amplio que cubre un espectro de enfermedades. La primera división es entre sus formas aguda y crónica.

[00247] La leucemia aguda se caracteriza por el rápido

aumento de células sanguíneas inmaduras. Este apiñamiento hace que la médula ósea sea incapaz de producir células sanguíneas sanas. Se requiere tratamiento inmediato en la leucemia aguda debido a la rápida progresión y acumulación de células malignas, que luego se derraman en el torrente sanguíneo y se diseminan a otros órganos del cuerpo. Las formas agudas de leucemia son las formas más comunes de leucemia en los niños.

[00248] La leucemia crónica se distingue por la acumulación excesiva de glóbulos blancos relativamente maduros, pero aún anormales. Por lo general, tardan meses o años en progresar, las células se producen a un ritmo mucho más alto que las células normales, lo que da como resultado muchos glóbulos blancos anormales en la sangre. La leucemia crónica ocurre principalmente en personas mayores, pero en teoría puede ocurrir en cualquier grupo de edad.

[00249] Además, las enfermedades se subdividen de acuerdo con el tipo de célula sanguínea afectada. Esta división divide las leucemias en leucemias linfoblásticas o linfocíticas y leucemias mieloides o mielógenas: (i) leucemias linfoblásticas o linfocíticas, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de la médula que normalmente forma linfocitos, que son células del sistema inmunológico que combaten las infecciones; y (ii) leucemias mieloides o mielógenas, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de la médula que normalmente forma glóbulos rojos, algunos otros tipos de glóbulos blancos y plaquetas.

[00250] Dentro de estas categorías principales, hay varias subcategorías que incluyen, entre otras, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (B-ALL precursora; también llamada leucemia linfoblástica B precursora), mielógena aguda leucemia (AML), leucemia mielógena crónica (CML) y leucemia de células pilosas (HCL). Por consiguiente, en el presente documento se da a conocer, en ciertas modalidades, un método para tratar la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (B-ALL precursora; también llamada leucemia linfoblástica B precursora), la leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), o leucemia de células pilosas (HCL) en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. En algunas modalidades, la leucemia es una leucemia en recaída o refractaria. En algunas modalidades, la leucemia es una leucemia linfoblástica aguda (ALL) en recaída o refractaria, leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras en recaída o refractaria (B-ALL precursora; también llamada leucemia linfoblástica B precursora), leucemia mielógena aguda en recaída o refractaria (AML), leucemia mielógena crónica (LMC) en recaída o refractaria, o leucemia de células pilosas (HCL) en recaída o refractaria. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene un reordenamiento del gen MLL/KMT2A. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación NPM1. En algunas modalidades, el mamífero

o sujeto tiene una mutación TP53. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene una mutación NOTCH1. En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene un cariotipo del(13q). En algunas modalidades, el mamífero o sujeto tiene un cariotipo de trisomía 12.

[00251] Se conocen los síntomas, las pruebas de diagnóstico y las pruebas de pronóstico para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente. Véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*®, 16ª ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), *Cytojournal* 3(24) y el sistema de clasificación "Revised European American Lymphoma" (REAL) (ver, por ejemplo, el sitio web mantenido por el Instituto Nacional del Cáncer).

[00252] Varios modelos animales son útiles para establecer una gama de dosis terapéuticamente eficaces de compuestos inhibidores covalentes de la interacción menina-MLL, tales como el Compuesto A, para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores.

[00253] La eficacia terapéutica del Compuesto A para cualquiera de las enfermedades anteriores se puede optimizar durante un curso de tratamiento. Por ejemplo, un mamífero o sujeto que esté siendo tratado puede someterse a una evaluación diagnóstica para correlacionar el alivio de los síntomas o patologías de la enfermedad con la inhibición de la actividad de Menina-MLL *in vivo* lograda mediante la administración de una dosis dada del Compuesto A. Por lo tanto, la cantidad del

inhibidor covalente del compuesto inhibidor de la interacción menina-MLL que se administra a un mamífero o sujeto se puede aumentar o disminuir de acuerdo con sea necesario para mantener un nivel de inhibición óptimo para tratar el estado patológico en el mamífero o sujeto.

[00254] El Compuesto A puede inhibir irreversiblemente menina-MLL y puede usarse para tratar mamíferos que padezcan menina-MLL o afecciones o enfermedades mediadas por menina-MLL, que incluyen, pero no están limitadas a, cáncer, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias. El Compuesto A ha demostrado eficacia en una amplia variedad de enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento.

[00255] En algunas modalidades, el Compuesto A se usa para la fabricación de un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones anteriores (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos de células B o trastornos tromboembólicos).

[00256] En algunas modalidades, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B.

[00257] En algunas modalidades, el trastorno proliferativo de células B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoide, ALL, tumor de tejidos blandos, glioblastoma, tumor pancreático o cáncer de células renales.

[00257] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer en

adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares o cáncer de vejiga.

[00258] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de hueso, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma o tumores cardíacos, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal extrahepático in situ (CDIS), tumores embrionarios, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, linfoma de Hodgkin, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, carcinoma del tracto de la línea media y/o linfoma no Hodgkin.

[00259] En algunas modalidades, el cáncer son síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes de mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y/o mieloma múltiple.

[00260] En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de

células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de cavidad nasal y de senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer oral, cáncer de labio y de cavidad oral, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de senos paranasales y de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar o sistema nervioso central (SNC) primario.

[00261] En algunas modalidades, el cáncer es leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar in situ (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso de cuello metastásico con cáncer primario oculto o cáncer de boca.

[00262] En algunas modalidades, el cáncer son síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes de mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de recto o cáncer de células de transición.

[00263] En algunas modalidades, el cáncer es retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón de células

pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y del uréter, tumor trofoblástico, cánceres infantiles inusuales, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas modalidades, dicho método se refiere al tratamiento de trastornos hiperproliferativos no cancerosos tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o trastornos de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

[00264] En algunas modalidades, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon y/o cáncer colorrectal.

[00265] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar y/o cáncer gástrico.

[00266] En ciertas modalidades, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar las siguientes enfermedades o afecciones, que comprenden administrar al mamífero un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es ALL (linfoma linfoblástico agudo), DLBCL (linfoma difuso de células

B grandes), FL (linfoma folicular), RCC (carcinoma de células renales), meduloblastoma infantil, glioblastoma, tumor o cáncer de páncreas, cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular), cáncer de próstata (Myc), cáncer de mama triple negativo (Myc), AML (leucemia mieloide aguda) o MDS (síndrome mielodisplásico). En algunas modalidades, la enfermedad o afección es distonía de aparición temprana. En algunas modalidades, la enfermedad o condición es el síndrome de Kabuki.

[00267] En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un tumor impulsado por p53.

[00268] En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un tumor impulsado por MYC. Está documentado que MYC está ampliamente involucrado en muchos cánceres, en los que se estima que su expresión está elevada o desregulada en hasta el 70% de los cánceres humanos. Los altos niveles de expresión de MYC se han relacionado con el cáncer de próstata humano agresivo y el cáncer de mama triple negativo (Gurel et al., Mod Pathol. 2008 Sep; 21(9):1156-67; Palaskas et al., Cancer Res. 2011 1 de agosto. ; 71(15):5164-74). Los modelos experimentales de tumorigénesis mediada por Myc sugieren que los tumores establecidos son adictos a Myc y que la expresión desregulada de Myc da como resultado una adicción no solo a Myc sino también a los nutrientes. Estos cambios inducidos por Myc brindan una oportunidad única para nuevas estrategias terapéuticas. A pesar del hecho de que las células en proliferación normal (compartimentos de células madre y células

inmunitarias) también usan MYC para renovarse, muchos estudios se han centrado en apuntar a Myc para terapias contra el cáncer. Han surgido estrategias para inhibir la expresión de MYC, interrumpir la dimerización de Myc-Max, inhibir la unión al ADN de Myc-Max e interferir con genes objetivo clave de Myc (Dang *et al.* Cell. 2012, 149(1): 22-35).

[00269] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar la leucemia mieloide aguda (AML) dependiente de menina, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) dependiente de menina, el linfoma de doble/triple impacto (DHL/THL) dependiente de menina, linfoma de doble expresión (DEL) dependiente de menina y el mieloma múltiple (MM) dependiente de menina.

[00270] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar la leucemia mieloide aguda (AML) independiente de menina, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) independiente de menina, el linfoma de doble/triple impacto (DHL/THL) independiente de menina, linfoma de doble expresión (DEL) independiente de menina y mieloma múltiple (MM) independiente de menina.

[00271] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer dependiente de menina. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer independiente de menina.

[00272] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar enfermedades malignas hematológicas dependientes

de menina. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar enfermedades malignas hematológicas independientes de la menina.

[00273] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar enfermedades malignas hematológicas que implican una mutación en el gen de la nucleofosmina (NMP1). En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar enfermedades hematológicas malignas que no impliquen una mutación en el gen de la nucleofosmina (NMP1).

[00274] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar una neoplasia maligna hematológica que implique MLL reordenada. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar tumores malignos hematológicos que no impliquen MLL reordenada.

[00275] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar la leucemia mieloide aguda (AML) dependiente de MYC, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) dependiente de MYC, el linfoma de doble/triple impacto (DHL/THL) dependiente de MYC, linfoma de doble expresión (DEL) dependiente de MYC y mieloma múltiple (MM) dependiente de MYC.

[00276] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar la leucemia mieloide aguda (AML) independiente de MYC, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) independiente de MYC, el linfoma de doble/triple impacto (DHL/THL) independiente de MYC, linfoma de doble expresión (DEL) independiente de MYC y mieloma múltiple (MM)

independiente de MYC.

[00277] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar la leucemia aguda (AL) en recaída/refractaria (R/R), DLBCL y MM.

[00278] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen p53. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen p53.

[00279] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en un gen RAS. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen KRAS. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen KRAS.

[00280] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar pacientes con CLL en donde los pacientes sobreexpresen BCL2. En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar pacientes con CLL en donde los pacientes no sobreexpresen BCL2.

[00281] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen ATM. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen ATM.

[00282] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen Notch1. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse

para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen Notch1.

[00283] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen TP53. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen TP53.

[00284] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen WT1. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen WT1.

[00285] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen KMT2A. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen KMT2A.

[00286] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen TET2. En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen TET2.

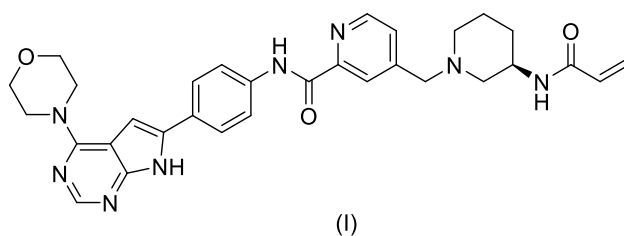
[00287] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen Del(13q). En algunas modalidades, el Compuesto A puede usarse para tratar cáncer que no implique mutación en el gen Del(13q).

[00288] En algunas modalidades, el Compuesto A se puede usar para tratar el cáncer que implique una mutación en el gen de la trisomía 12. En algunas modalidades, el Compuesto A puede

usarse para tratar el cáncer que no implique una mutación en el gen de la trisomía 12.

Compuesto A y sus sales farmacéuticamente aceptables

[00289] "Compuesto A" o "N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida" o cualquier otro nombre adecuado se refiere al compuesto con la siguiente estructura



[00290] Se forma una amplia variedad de sales farmacéuticamente aceptables a partir del Compuesto A e incluyen

- sales de adición de ácido formadas al hacer reaccionar el Compuesto A con un ácido orgánico, incluyendo ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos fenilsustituidos, ácidos hidroxil alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, aminoácidos, etc.; e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico,

ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares;

- sales de adición de ácido formadas al hacer reaccionar el Compuesto A con un ácido inorgánico, que incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico y similares.

[00291] El término "sales farmacéuticamente aceptables" en referencia al Compuesto A se refiere a una sal del Compuesto A, que no causa irritación significativa a un mamífero al que se administra y no anula sustancialmente la actividad biológica y las propiedades del compuesto neutro.

[00292] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solvente (solvatos). Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y se forman durante el proceso de formación o aislamiento del producto con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, metanol, éter metil terc-butílico (MTBE), éter diisopropílico (DIPE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo y similares. En un aspecto, los solvatos se forman usando, pero no están limitados a, solvente(s) de Clase

3. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), "Impurezas: Directrices para solventes residuales, Q3C(R3), (noviembre de 2005). Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. En algunas modalidades, los solvatos del Compuesto A, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. En algunas modalidades, los solvatos del Compuesto A son anhidros. En algunas modalidades, el Compuesto A, o sus sales farmacéuticamente aceptables, existen en forma no solvatada. En algunas modalidades, el Compuesto A, o sus sales farmacéuticamente aceptables, existen en forma no solvatada y son anhidros.

[00293] En otras modalidades más, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara en diversas formas, incluyendo, pero no limitadas a, fase amorfa, formas cristalinas, formas molidas y formas de nanopartículas. En algunas modalidades, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo. En algunas modalidades, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo y anhidro. En algunas modalidades, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino. En algunas modalidades,

el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino y anhidro.

[00294] El término "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" con respecto a una composición se refiere a una composición que incluye al menos 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90% en peso, en determinadas modalidades 95%, 98%, 99% o 100% en peso; o en ciertas modalidades, 95%, 98%, 99% o 100% del enantiómero designado de un compuesto. En determinadas modalidades, en los métodos y compuestos proporcionados en el presente documento, los compuestos están sustancialmente libres de uno de dos enantiómeros. En determinadas modalidades, en los métodos y compuestos proporcionados en el presente documento, los compuestos están sustancialmente libres de otro enantiómero.

[00295] De manera similar, el término "aislado" con respecto a una composición se refiere a una composición que incluye al menos 50%, 60%, 70%, 75%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% a 100% en peso del compuesto, comprendiendo el resto el otro enantiómero.

[00296] Como se usa en el presente documento, "exceso enantiomérico (ee)" se refiere a una relación molar adimensional que describe la pureza de sustancias quirales que contienen, por ejemplo, un solo centro estereogénico. Por ejemplo, un exceso enantiomérico de cero indicaría un racémico (por ejemplo, una mezcla de enantiómeros 50:50, o ningún exceso de un enantiómero sobre el otro). A manera de ejemplo adicional, un exceso enantiomérico de noventa y nueve indicaría

un compuesto enantiomérico casi estereopuro (es decir, un gran exceso de un enantiómero sobre el otro). El porcentaje de exceso enantiomérico, % ee = $\frac{[(R)\text{-compuesto}] - [(S)\text{-compuesto}]}{[(R)\text{-compuesto}] + [(S)\text{-compuesto}]} \times 100$, en donde el (R)-compuesto > (S)-compuesto; o % ee = $\frac{[(S)\text{-compuesto}] - [(R)\text{-compuesto}]}{[(S)\text{-compuesto}] + [(R)\text{-compuesto}]} \times 100$, en donde el (S)-compuesto > (R)-compuesto.

[00297] En algunas modalidades, el Compuesto A se prepara como se describe en la patente de EE.UU. No. 11,084,825.

Compuesto A amorfo

[00298] En algunas modalidades, el Compuesto A es amorfo y anhidro. En algunas modalidades, el Compuesto A es amorfo. En algunas modalidades, el Compuesto A amorfo tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que muestra una falta de cristalinidad.

Compuesto A, Forma A

[00299] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma A cristalina. La Forma A cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 1A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $34.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, y $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 234.6°C y un pico a aproximadamente 245°C ;

o

(e) combinaciones de los mismos.

[00300] En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma A del Compuesto A se caracteriza por tener las cinco propiedades seleccionadas de (a) a (e).

[00301] En algunas modalidades, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 1A**. En algunas modalidades, la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo

(XRPD) con picos característicos en $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $30.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[00302] En algunas modalidades, la Forma A no tiene higroscopicidad. En algunas modalidades, la Forma A tiene higroscopicidad.

[00303] En algunas modalidades, la Forma A se obtuvo a partir de acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), nitrometano, metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, éter metil terc-butílico (MTBE), anisol, acetona, heptanos, una mezcla de metanol:agua o una mezcla de acetona:heptano. En algunas modalidades, la Forma A se obtuvo a partir de acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), nitrometano, metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, éter metil terc-butílico (MTBE), anisol, acetona, heptanos o una mezcla de acetona:heptano.

[00304] En algunas modalidades, la Forma A no está solvatada. En algunas modalidades, la Forma A es anhidra. En algunas modalidades, la Forma A está solvatada. En algunas modalidades, la Forma A es hidratada o es un hidrato.

Compuesto A, Forma B

[00305] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino.

En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma B cristalina. La Forma B cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 2A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

o

(d) combinaciones de los mismos.

[00306] En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma B del Compuesto A se caracteriza por tener las cuatro propiedades seleccionadas de (a) a (d).

[00307] En algunas modalidades, la Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 2A**. En algunas modalidades, la

Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[00308] En algunas modalidades, la Forma B se obtuvo a partir de una mezcla de metanol y agua.

[00309] En algunas modalidades, la Forma B no está solvatada. En algunas modalidades, la Forma B es anhidra. En algunas modalidades, la Forma B está solvatada. En algunas modalidades, la Forma B es un hidrato.

Compuesto A, Forma C

[00310] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma C cristalina. La Forma C cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 3A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

con picos característicos a $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 150.23°C y un pico a aproximadamente 156.86°C ;

o

(e) combinaciones de los mismos.

[00311] En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma C del Compuesto A se caracteriza por tener las cinco propiedades seleccionadas de (a) a (e).

[00312] En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 3A**. En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2-

Theta y $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta. En algunas modalidades, la Forma C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

Compuesto A, Forma D

[00313] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma D cristalina. La Forma D cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 4A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un

recipiente abierto a 40 °C y 75% de HR durante al menos una semana;

(e) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente abierto a 25 °C y 92% de HR durante al menos una semana;

(f) sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) después del almacenamiento en un recipiente cerrado a 60 °C y 75% de HR durante al menos una semana;

(g) espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la figura 9A;

(h) picos del espectro infrarrojo (IR) (**figura 9A**) a aproximadamente 3332 cm⁻¹ (sin etiquetar), aproximadamente 2853 cm⁻¹ (sin etiquetar), aproximadamente 1561 cm⁻¹ (sin etiquetar), aproximadamente 1523 cm⁻¹, aproximadamente 1438 cm⁻¹, aproximadamente 1257 cm⁻¹, 1112 cm⁻¹ y aproximadamente 930 cm⁻¹;

(i) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 10**;

(j) un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la **figura 11**;

(k) un termograma de DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 260.5 °C y un pico a aproximadamente 273 °C y una exotermia;

(l) espectro de RMN ¹H (RMN) sustancialmente similar

al expuesto en la **figura 12**;

(m) una higroscopicidad observada y una absorción de aproximadamente 2.1% de agua de 40% de HR a 70% de HR a 25 °C

(n) una solubilidad acuosa observada de aproximadamente 0.004 mg/mL a aproximadamente pH 4.5;

o

(o) combinaciones de los mismos.

[00314] En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos seis de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos siete de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos ocho de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos nueve de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas

modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener al menos diez de las propiedades seleccionadas de (a) a (n). En algunas modalidades, la Forma D del Compuesto A se caracteriza por tener las propiedades de (a) a (n).

[00315] En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 4A**. En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta. En algunas modalidades, la Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[00316] En algunas modalidades, la Forma D tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la **figura 10**.

[00317] En algunas modalidades, la Forma D tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al expuesto en la **figura 11**.

[00318] En algunas modalidades, la Forma D tiene espectros de RMN sustancialmente similares al expuesto en la **figura 12**.

[00319] En algunas modalidades, la Forma D se obtuvo a partir

de metil isobutil cetona (MIBK). En algunas modalidades, la Forma D está solvatada. En algunas modalidades, la Forma D se solvata con metil isobutil cetona (MIBK).

Compuesto A, Forma E

[00320] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma E cristalina. La Forma E cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 5A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $9.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $22.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $28 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $30.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $33.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $34.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

con picos característicos a $4.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) un termograma de DSC con una endotermia que tiene un inicio a aproximadamente 112.34°C y un pico a aproximadamente 137.26°C ;

o

(e) combinaciones de los mismos.

[00321] En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma E del Compuesto A se caracteriza por tener las cuatro propiedades seleccionadas de (a) a (d).

[00322] En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 5A**. En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $9.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta,

20.7±0.1° 2-Theta, 21.4±0.1° 2-Theta, 22.2±0.1° 2-Theta, 23±0.1° 2-Theta, 24.2±0.1° 2-Theta, 25.3±0.1° 2-Theta, 26±0.1° 2-Theta, 28±0.1° 2-Theta, 29.2±0.1° 2-Theta, 30.5±0.1° 2-Theta, 31.6±0.1° 2-Theta, 33.6±0.1° 2-Theta y 34.5±0.1° 2-Theta. En algunas modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 4.7±0.1° 2-Theta, 7.7±0.1° 2-Theta, 10.8±0.1° 2-Theta, 13.8±0.1° 2-Theta, 17.0±0.1° 2-Theta, 18.4±0.1° 2-Theta y 18.6±0.1° 2-Theta.

Compuesto A, Forma F

[00323] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma F cristalina. La Forma F cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 6A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a 4.2±0.1° 2-Theta, 6.3±0.1° 2-Theta, 8.6±0.1° 2-Theta, 8.8±0.1° 2-Theta, 12 ±0.1° 2-Theta, 12.2±0.1° 2-Theta, 12.5±0.1° 2-Theta, 14.4±0.1° 2-Theta, 15±0.1° 2-Theta, 16±0.1° 2-Theta, 16.8±0.1° 2-Theta, 17.2±0.1° 2-Theta, 17.5±0.1° 2-Theta, 17.8±0.1° 2-Theta, 18.8±0.1° 2-Theta, 19.2±0.1° 2-Theta, 20.1±0.1° 2-Theta, 20.5±0.1° 2-Theta, 21.7±0.1° 2-Theta, 22.1±0.1° 2-Theta, 23.4±0.1° 2-Theta,

24.2±0.1° 2-Theta, 25.3±0.1° 2-Theta, 25.5±0.1° 2-Theta, 26.3±0.1° 2-Theta, 27.1±0.1° 2-Theta, 29±0.1° 2-Theta, 30.3±0.1° 2-Theta, 31.6±0.1° 2-Theta, 33.1 ±0.1° 2-Theta, 34.3±0.1° 2-Theta y 35.6±0.1° 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a 6.3±0.1° 2-Theta, 8.6±0.1° 2-Theta, 8.8±0.1° 2-Theta, 11.9±0.1° 2-Theta, 12.2 ±0.1° 2-Theta, 14.4±0.1° 2-Theta, 15.0±0.1° 2-Theta y 20.5±0.1° 2-Theta;

o

(d) combinaciones de los mismos.

[00324] En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma F del Compuesto A se caracteriza por tener las cuatro propiedades seleccionadas de (a) a (d).

[00325] En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 6A**. En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 4.2±0.1° 2-Theta, 6.3±0.1° 2-Theta, 8.6±0.1° 2-Theta, 8.8±0.1° 2-Theta, 12±0.1° 2-Theta, 12.2±0.1° 2-Theta, 12.5±0.1° 2-Theta, 14.4±0.1° 2-Theta, 15±0.1° 2-Theta, 16±0.1° 2-Theta, 16.8±0.1° 2-Theta, 17.2±0.1° 2-Theta, 17.5±0.1° 2-Theta, 17.8±0.1° 2-Theta, 18.8±0.1° 2-

Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $22.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $27.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $30.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $33.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $34.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $35.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta. En algunas modalidades, la Forma F tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.0 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

Compuesto A, Forma G

[00326] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma G cristalina. La Forma G cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 7A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $8.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-

Theta, $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

o

(d) combinaciones de los mismos.

[00327] En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (d). En algunas modalidades, la Forma G del Compuesto A se caracteriza por tener las cuatro propiedades seleccionadas de (a) a (d).

[00328] En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 7A**. En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta. En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en $8.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

Compuesto A, Forma J

[00329] En algunas modalidades, el Compuesto A es cristalino. En algunas modalidades, el Compuesto A es la Forma J

cristalina. La Forma J cristalina del Compuesto A se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al mostrado en la **figura 8A**;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $26.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $27.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $27.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $28.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $29.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $30.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $31.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $34.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $34.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $35.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $36.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $36.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $38.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $38.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(c) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos a $3.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $22.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta y $27.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta;

(d) una higroscopicidad observada y una absorción de

aproximadamente 2.1% de agua de 40% de HR a 70% de HR a 25 °C;

o

(e) combinaciones de los mismos.

[00330] En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto A se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto A se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto A se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas modalidades, la Forma J del Compuesto A se caracteriza por tener las cinco propiedades seleccionadas de (a) a (e).

[00331] En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente igual al que se muestra en la **figura 8A**. En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos $0.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $11.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $23.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $25.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta,

25.8±0.1° 2-Theta, 26.2±0.1° 2-Theta, 26.7±0.1° 2-Theta, 26.8±0.1° 2-Theta, 27.4±0.1° 2-Theta, 27.7±0.1° 2-Theta, 28.7±0.1° 2-Theta, 29.3±0.1° 2-Theta, 30.1±0.1° 2-Theta, 31.2±0.1° 2-Theta, 31.8±0.1° 2-Theta, 34.1±0.1° 2-Theta, 34.9±0.1° 2-Theta, 35.6±0.1° 2-Theta, 36.4±0.1° 2-Theta, 36.7±0.1° 2-Theta, 38.5±0.1° 2-Theta y 38.8±0.1° 2-Theta. En algunas modalidades, la Forma G tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 3.5±0.1° 2-Theta, 4.5±0.1° 2-Theta, 19.1±0.1° 2-Theta, 21.6±0.1° 2-Theta, 22.5 ± 0.1° 2-Theta y 27.4 ± 0.1° 2-Theta.

Preparación de formas cristalinas

[00332] En algunas modalidades, las formas cristalinas de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)]-(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida se preparan como se describe en los Ejemplos. Cabe señalar que los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en este documento pueden variar.

Solventes adecuados

[00333] Los agentes terapéuticos que se pueden administrar a mamíferos, tales como humanos, se preparan siguiendo directrices reglamentarias. Estas directrices reguladas por el gobierno se denominan Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). Las pautas de GMP describen los niveles aceptables de

contaminación de los agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la cantidad de solvente residual en el producto final. Los solventes aceptables son aquellos que son adecuados para su uso en instalaciones GMP y consistentes con las preocupaciones de seguridad industrial. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), "Impurezas: Directrices para solventes residuales, Q3C(R3), (noviembre de 2005).

[00334] Los solventes se clasifican en tres clases. Los solventes de Clase 1 son tóxicos y deben evitarse. Los solventes de Clase 2 son solventes de uso limitado durante la fabricación del agente terapéutico. Los solventes de Clase 3 son solventes con bajo potencial tóxico y de menor riesgo para la salud humana. Los datos de los solventes de Clase 3 indican que son menos tóxicos en estudios agudos o de corto plazo y negativos en estudios de genotoxicidad.

[00335] Los solventes de Clase 1, que deben evitarse, incluyen benceno; tetracloruro de carbono; 1,2-dicloroetano; 1,1-dicloroetano; y 1,1,1-tricloroetano.

[00336] Ejemplos de solventes de Clase 2 son acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutilcetona,

metilciclohexano, *N*-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetano y xileno.

[00337] Los solventes de Clase 3, que poseen baja toxicidad, incluyen ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, éter terc-butilmetílico (MTBE), cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano.

[00338] Los solventes residuales en los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) se originan en la fabricación de API. En algunos casos, los solventes no se eliminan completamente mediante técnicas prácticas de fabricación. La selección adecuada del solvente para la síntesis de API puede mejorar el rendimiento o determinar características como la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Por tanto, el solvente puede ser un parámetro crítico en el proceso de síntesis.

[00339] En algunas modalidades, las composiciones que comprenden el Compuesto A comprenden uno o varios solventes orgánicos. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden el Compuesto A comprenden una cantidad residual de uno o varios solventes orgánicos. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden el Compuesto A comprenden una

cantidad residual de un solvente de Clase 3. En algunas modalidades, el solvente orgánico es un solvente de Clase 3. En algunas modalidades, el solvente de Clase 3 se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, éter terc-butilmetílico, cumeno, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el solvente de Clase 3 se selecciona de acetato de etilo, acetato de isopropilo, terc-butilmetiléter, heptano, isopropanol y etanol. En una modalidad, el solvente de Clase 3 es acetato de etilo. En una modalidad, el solvente de Clase 3 es acetato de isopropilo. En una modalidad, el solvente de Clase 3 es éter terc-butilmetílico. En una modalidad, el solvente de Clase 3 es heptano. En una modalidad, el solvente de Clase 3 es isopropanol. En una modalidad, el solvente de Clase 3 es etanol.

Cierta terminología

[00340] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto

en la técnica a la que pertenece la materia reivindicada. Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativas y no restringen ningún tema reivindicado. En esta invención, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Cabe señalar que, según se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. En esta invención, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluido", así como de otras formas, tal como "incluir", "incluye" e "incluyendo", no es limitativo.

[00341] Los títulos de las secciones usados en el presente documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitativos del tema descrito. Todos los documentos, o partes de documentos, citados en esta invención, incluyendo, pero no limitadas a, patentes, publicaciones de solicitudes de patente, artículos, libros, manuales y tratados, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad para cualquier propósito.

[00342] El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se usa en el presente documento, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado o no

anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico.

[00343] Como se usa en el presente documento, "mejora" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en la aparición, desaceleración de la progresión o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradero o transitorio que pueda atribuirse o asociarse con la administración del compuesto o composición.

[00344] "Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje de un compuesto (por ejemplo, Compuesto A) dosificado que se administra a la circulación general del animal o ser humano estudiado. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa generalmente se define como 100% de biodisponibilidad (F%). "Biodisponibilidad oral" se refiere al grado en que el compuesto (por ejemplo, el Compuesto A) se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con la inyección intravenosa.

[00345] La "concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración del compuesto (por ejemplo, Compuesto A) en el componente plasmático de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración plasmática del compuesto (por ejemplo, Compuesto A) puede variar significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o

posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una modalidad descrita en el presente documento, la concentración en plasma sanguíneo del compuesto (por ejemplo, Compuesto A) puede variar de un sujeto a otro. Asimismo, valores como la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\max}$), o el área total bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de un sujeto a otro. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir "una cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto (por ejemplo, Compuesto A) puede variar de un sujeto a otro.

[00346] Los términos "coadministración" o similares, tal como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo sujeto, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes sean administrados por la misma o diferente vía de administración o en el mismo o diferente momento.

[00347] Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra y que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratado. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico.

Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para uso terapéutico es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como el descrito en el presente documento necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Se puede determinar una "cantidad eficaz" adecuada en cualquier caso individual mediante técnicas, tal como un estudio de aumento de dosis. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad eficaz para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad de efecto" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del compuesto (por ejemplo, el Compuesto A), la edad, el peso, el estado general del sujeto, la condición que se esté tratando, la gravedad de la condición que se esté tratando y el criterio del médico que prescriba. Sólo a manera de ejemplo, se pueden determinar cantidades terapéuticamente eficaces mediante experimentación rutinaria, que incluye, pero no están limitados a, un ensayo clínico de aumento de dosis.

[00348] Los términos "mejorar" o "mejorando" significan aumentar o prolongar la potencia o la duración de un efecto deseado. A manera de ejemplo, "mejorar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o

prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de los agentes terapéuticos durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad mejoradora eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Cuando se usan en un sujeto, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico tratante.

[00349] El término "idénticas", tal como se usa en el presente documento, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Además, el término "sustancialmente idénticas", tal como se usa en el presente documento, se refiere a dos o más secuencias que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son iguales cuando se comparan y alinean para una máxima correspondencia en una ventana de comparación, o región designada medida usando algoritmos de comparación o mediante alineación manual e inspección visual. Sólo a manera de ejemplo, dos o más secuencias pueden ser "sustancialmente idénticas" si las unidades secuenciales son aproximadamente 60% idénticas, aproximadamente 65% idénticas, aproximadamente 70% idénticas, aproximadamente 75% idénticas, aproximadamente 80% idénticas, aproximadamente 85% idénticas, aproximadamente 90% idénticas,

o aproximadamente 95% idénticas en una región específica. Dichos porcentajes describen el "porcentaje de identidad" de dos o más secuencias. La identidad de una secuencia puede existir en una región que tenga al menos aproximadamente 75-100 unidades secuenciales de longitud, en una región que tenga aproximadamente 50 unidades secuenciales de longitud o, cuando no se especifique, en toda la secuencia. Esta definición también se refiere al complemento de una secuencia de prueba. Sólo a manera de ejemplo, dos o más secuencias polipeptídicas son idénticas cuando los residuos de aminoácidos son iguales, mientras que dos o más secuencias polipeptídicas son "sustancialmente idénticas" si los residuos de aminoácidos son aproximadamente 60% idénticos, aproximadamente 65% idénticos, aproximadamente 70% idénticos, aproximadamente 75% idénticos, aproximadamente 80% idénticos, aproximadamente 85% idénticos, aproximadamente 90% idénticos o aproximadamente 95% idénticos en una región específica. La identidad puede existir en una región que tenga al menos aproximadamente 75-100 aminoácidos de longitud, en una región que tenga aproximadamente 50 aminoácidos de longitud o, cuando no se especifique, en toda la secuencia de una secuencia de polipéptidos. Además, sólo a manera de ejemplo, dos o más secuencias de polinucleótidos son idénticas cuando los residuos de ácido nucleico son iguales, mientras que dos o más secuencias de polinucleótidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de ácido nucleico son aproximadamente 60% idénticos, aproximadamente 65%

idénticos, aproximadamente 70% idénticos, aproximadamente 75% idénticos, aproximadamente 80% idénticos, aproximadamente 85% idénticos, aproximadamente 90% idénticos o aproximadamente 95% idénticos en una región especificada. La identidad puede existir en una región que tenga al menos aproximadamente 75-100 ácidos nucleicos de longitud, en una región que tenga aproximadamente 50 ácidos nucleicos de longitud o, cuando no se especifique, en toda la secuencia de una secuencia de polinucleótidos.

[00350] Los términos "inhibe", "inhibiendo" o "inhibidor" de una menina, tal como se usan en el presente documento, se refieren a la inhibición de la actividad de la menina, por ejemplo, interacción y actividad de menina-MLL.

[00351] El término "inhibidor covalente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, al entrar en contacto con una proteína objetivo (por ejemplo, menina o menina-MLL) provoca la formación de un nuevo enlace covalente con o dentro de la proteína, mediante lo cual una o más de las actividades biológicas de la proteína objetivo (por ejemplo, actividad fosfotransferasa) disminuyen o se eliminan a pesar de la presencia o ausencia posterior del inhibidor covalente. En determinadas modalidades, el inhibidor es irreversible.

[00352] El término "inhibidor de menina covalente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un inhibidor de menina que puede formar un enlace covalente con un residuo de aminoácido de menina. En determinadas modalidades, el

inhibidor es irreversible.

[00353] El término "modular", tal como se usa en el presente documento, significa interactuar con un objetivo ya sea directa o indirectamente para alterar la actividad del objetivo, incluyendo, solo a manera de ejemplo, mejorar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

[00354] Como se usa en el presente documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera la actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede provocar un aumento o disminución en la magnitud de una determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En determinadas modalidades, un modulador es un inhibidor que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En determinadas modalidades, un inhibidor impide por completo una o más actividades de una molécula. En determinadas modalidades, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En determinadas modalidades, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

[00355] El término "cantidad profilácticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de una composición aplicada a un paciente que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de una enfermedad,

afección o trastorno que se esté tratando. En tales aplicaciones profilácticas, dichas cantidades pueden depender del estado de salud, peso y similares del paciente. Se considera que está dentro de los conocimientos de la técnica determinar dichas cantidades profilácticamente eficaces mediante experimentación rutinaria, que incluye, pero no están limitados a, un ensayo clínico de aumento de dosis.

[00356] El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. Sólo a manera de ejemplo, un sujeto puede ser, pero no están limitados a, un mamífero que incluye, pero no están limitados a, un ser humano.

[00357] Como se usa en el presente documento, el término "actividad objetivo" se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades objetivo ejemplares incluyen, entre otras, afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con la inflamación y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección.

[00358] Como se usa en el presente documento, el término "proteína objetivo" se refiere a una molécula o una porción de una proteína capaz de unirse mediante un compuesto de unión selectiva. En determinadas modalidades, una proteína objetivo es la menina.

[00359] Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento",

tal como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" incluyen, pero no están limitados a, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

[00360] Como se usa en el presente documento, una IC_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la inhibición de menina, en un ensayo que mide dicha respuesta.

[00361] Como se usa en el presente documento, una EC_{50} se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por la compuesto de prueba particular.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

[00362] Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional usando uno o más portadores

fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento del compuesto(s) activo en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos se puede usar según sea adecuado y como se entiende en la técnica. Un resumen de las composiciones farmacéuticas, además de las descritas en el presente documento, se puede encontrar, por ejemplo, en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, decimonovena ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00363] Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto (por ejemplo, Compuesto A) con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un sujeto (por ejemplo, un mamífero). Al practicar los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, se administran

cantidades terapéuticamente eficaces de, por ejemplo, el Compuesto A en una composición farmacéutica a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) que tiene una enfermedad, trastorno o afección a tratar. En una modalidad el sujeto es un mamífero. En una modalidad, el mamífero es un humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. El compuesto o compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

[00364] El término "combinación farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijadas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto A y un coagente, se administran a un sujeto simultáneamente en forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto A y un coagente, se administran a un sujeto como entidades separadas ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del sujeto. Esto último también se aplica a la coctelería, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.

[00365] En algunas modalidades, el Compuesto A cristalino se incorpora en composiciones farmacéuticas para proporcionar formas de dosificación orales sólidas. En otras modalidades, el Compuesto A cristalino se usa para preparar composiciones farmacéuticas distintas de las formas de dosificación sólidas orales. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto mediante múltiples vías de administración, incluidas, entre otras, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitadas a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones en multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

[00366] Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en el presente documento se pueden fabricar de una manera convencional, tal como mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento

o compresión.

Formas de dosificación

[00367] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular para administración a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) mediante cualquier medio convencional que incluye, pero no están limitados a, oral, parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo o intramuscular), bucal, vías de administración intranasal, rectal o transdérmica. Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se usa para referirse a un animal, por ejemplo un mamífero, incluido un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse indistintamente.

[00368] Además, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, que incluyen el Compuesto A, se pueden formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, pero no limitadas a, formas de dosificación orales sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, tabletas, polvos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones en multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

[00369] Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se

pueden obtener mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, a obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

[00370] Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tal como por ejemplo aceites grasos,

parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

[00371] En algunas modalidades, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento pueden estar en forma de una tableta (incluyendo una tableta en suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta de desintegración por mordida, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente o una cápsula), una pastilla, un polvo (incluyendo un polvo envasado estéril, un polvo dispensable o un polvo efervescente) una cápsula (incluyendo cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsulas para espolvorear"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación en multipartículas, pellets, gránulos o un aerosol. En otras modalidades, la formulación farmacéutica se presenta en forma de polvo. En otras modalidades más, la formulación farmacéutica está en forma de tableta, incluyendo, pero no limitadas a, una tableta de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar como una sola cápsula o en forma de dosificación de varias cápsulas. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica se administra en dos, tres o cuatro

cápsulas o tabletas.

[00372] En algunas modalidades, formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas, tabletas efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas del Compuesto A con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezclas a granel como homogéneas, se quiere decir que las partículas del Compuesto A están dispersas uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Las dosificaciones unitarias individuales también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegren luego de la ingestión oral o luego del contacto con el diluyente. Estas formulaciones pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales.

[00373] Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco; (2) compresión directa; (3) fresado; (4) granulación seca o no acuosa; (5) granulación húmeda; o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por rociado, recubrimiento en bandeja, granulación en estado fundido, granulación, secado o recubrimiento por rociado en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, aspersion superior, formación de

tabletas, extrusión y similares.

[00374] Las formas farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento pueden incluir el Compuesto A y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservador compatible, o una o más combinaciones de los mismos. Aún en otros aspectos, usando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del Compuesto A. En una modalidad, algunas o todas las partículas del Compuesto A están recubiertas. En otra modalidad, algunas o todas las partículas del Compuesto A se microencapsulan. En otra modalidad más, las partículas del Compuesto A no están microencapsuladas y no están recubiertas.

[00375] Los portadores adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soya, cloruro, fosfato

tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

[00376] Los agentes de relleno adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

[00377] Para liberar el compuesto (por ejemplo, Compuesto A) de una matriz de forma de dosificación sólida de la manera más eficiente posible, a menudo se usan desintegrantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con un aglutinante. Los desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma farmacéutica mediante hinchazón o acción capilar cuando la humedad se absorbe en la forma farmacéutica. Los desintegrantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólida descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, almidón natural

tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o glicolato de almidón de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, un alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón y similares. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón de sodio, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, croscarmelosa reticulada,

almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero reticulado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, una arcilla o una goma. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el agente desintegrante es croscarmelosa de sodio.

[00378] Los aglutinantes imparten cohesividad a formulaciones sólidas de formas de dosificación oral. Para la formulación de cápsulas llenas de polvo, ayudan en la formación de tapones que se pueden llenar en cápsulas de cubierta blanda o dura y para la formulación de tabletas, aseguran que la tableta permanezca intacta después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes de un paso de compresión o llenado. Los materiales adecuados para su uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa USP Pharmacoat-603, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aqoate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de magnesio y aluminio, ácidos polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona:acetato de vinilo, crospovidona,

povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 y Povidone® K-12), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

[00379] En general, se usan niveles de aglutinante del 20-70% en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en las formulaciones de tabletas varía ya sea por compresión directa, granulación húmeda, compactación con rodillo o uso de otros excipientes tales como rellenos que en sí mismos pueden actuar como aglutinante moderado. Los formuladores expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero es común un nivel de uso de aglutinante de hasta el 70% en formulaciones de tabletas.

[00380] Los lubricantes o deslizantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio y zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc,

ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio o sodio y similares. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el lubricante es estearato de magnesio.

[00381] Los diluyentes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólida descritas en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa y talco. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el diluyente es

celulosa microcristalina.

[00382] El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos usados típicamente en la formulación de productos farmacéuticos, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina y microcelulosa (por ejemplo, que tienen una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm³; por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo) y talco.

[00383] Los agentes humectantes adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

[00384] Los tensioactivos adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio,

monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, el tensioactivo es laurilsulfato de sodio.

[00385] Los agentes de suspensión adecuados para su uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no están limitados a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 5400 a aproximadamente 7000, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, por ejemplo, goma tragacanto y goma arábiga, goma guar, xantanos incluyendo goma xantana, azúcares, celulósicos, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, polietoxilados, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

[00386] Los antioxidantes adecuados para su uso en las formas

de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

[00387] Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los aditivos usados en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento. Las cantidades de tales aditivos pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

[00388] En otras modalidades, se plastifican una o más capas de la formulación farmacéutica. A modo de ilustración, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Se pueden añadir plastificantes adecuados desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de revestimiento. Los plastificantes incluyen, pero no están limitados a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

[00389] Las tabletas comprimidas son formas de dosificación sólidas preparadas compactando la mezcla en masa de las

formulaciones descritas anteriormente. En diversas modalidades, las tabletas comprimidas que están diseñadas para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otras modalidades, las tabletas comprimidas incluirán una película que rodee la tableta comprimida final. En algunas modalidades, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada de un compuesto (por ejemplo, Compuesto A) de la formulación. En otras modalidades, el recubrimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que incluyen Opadry® normalmente oscilan entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3% del peso de la tableta. En otras modalidades, las tabletas comprimidas incluyen uno o más excipientes.

[00390] Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla a granel de la formulación del compuesto (por ejemplo, Compuesto A) dentro de una cápsula. En algunas modalidades, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras modalidades, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras modalidades, la formulación se coloca en una cápsula para espolvorear, en donde la cápsula se puede tragar entera o se puede abrir la cápsula y espolvorear el contenido sobre los alimentos antes de comerlos. En algunas modalidades, la dosis terapéutica se

divide en varias cápsulas (por ejemplo, dos, tres o cuatro). En algunas modalidades, la dosis completa de la formulación se administra en forma de cápsula.

[00391] En diversas modalidades, las partículas del Compuesto A y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como una tableta, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegre sustancialmente en menos de aproximadamente treinta minutos, menos de aproximadamente treinta y cinco minutos, menos de aproximadamente cuarenta minutos, menos de aproximadamente cuarenta y cinco minutos, menos de aproximadamente cincuenta minutos, menos de aproximadamente cincuenta y cinco minutos o menos de aproximadamente sesenta minutos, después de la administración oral, liberando así el formulación en el líquido gastrointestinal.

[00392] En otro aspecto, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas modalidades, uno o más materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales ejemplares incluyen, pero no están limitados a, modificadores del pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

[00393] Los materiales útiles para la microencapsulación descrita en el presente documento incluyen materiales compatibles con el compuesto (por ejemplo, Compuesto A) que aíslan suficientemente el compuesto (por ejemplo, Compuesto A) de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con el compuesto (por ejemplo, Compuesto A) son aquellos que retrasan la liberación de los compuestos (por ejemplo, Compuesto A) *in vivo*.

[00394] Los materiales de microencapsulación ejemplares útiles para retrasar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tales como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tales como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas (EC) y mezclas de los mismos tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX),

polietilenglicoles modificados, almidón alimentario, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D y Eudragit® NE 40D, acetato ftalato de celulosa, sepielículas tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

[00395] Aún en otras modalidades, plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1450 y PEG 3350, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico y triacetina, se incorporan en el material de microencapsulación. En otras modalidades, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o del Forma Nacional (NF). En otras modalidades más, el material de microencapsulación es Klucel. En otras modalidades más, el material de microencapsulación es Methocel.

[00396] Los compuestos microencapsulados (por ejemplo, el Compuesto A) se pueden formular mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Dichos métodos conocidos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por aspersión, procesos de disco giratorio con solvente, procesos de fusión en caliente, métodos de enfriamiento por aspersión, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación rotacional en suspensión, polimerización en la interfaz

líquido-gas o sólido-gas, extrusión a presión o baño de extracción con solvente por aspersión. Además de estas, también podrían usarse varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación de solvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización *in situ*, secado en líquido y desolvatación en medios líquidos. Además, también se pueden usar otros métodos como compactación con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento con nanopartículas.

[00397] En una modalidad, las partículas del Compuesto A se microencapsulan antes de formularse en una de las formas anteriores. En otra modalidad más, algunas o la mayoría de las partículas se recubren antes de formularse adicionalmente usando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a edición (2000).

[00398] En otras modalidades, las formulaciones de dosificación sólidas del Compuesto A se plastifican (recubren) con una o más capas. Recordar que un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Se pueden añadir plastificantes adecuados desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no están limitados a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos

acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

[00399] En otras modalidades, se puede formular un polvo que incluya las formulaciones con el Compuesto A para incluir uno o más excipientes y sabores farmacéuticos. Dicho polvo se puede preparar, por ejemplo, mezclando la formulación y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla a granel. Modalidades adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla a granel se subdivide uniformemente en envases de dosificación unitaria o unidades de envase de dosis múltiples.

[00400] En otras modalidades más, también se preparan polvos efervescentes de acuerdo con esta invención. Se han usado sales efervescentes para dispersar medicamentos en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, generalmente compuesta de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando las sales de las composiciones descritas en el presente documento se añaden al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar gas dióxido de carbono, provocando así "efervescencia". Ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo, los siguientes ingredientes bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido

tartárico. Se puede usar cualquier combinación ácido-base que produzca la liberación de dióxido de carbono en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y ácido tartárico, siempre que los ingredientes sean adecuados para uso farmacéutico y den como resultado un pH de aproximadamente 6.0 o más alto.

[00401] En algunas modalidades, las formas de dosificación sólida descritas en el presente documento se pueden formular como formas de dosificación orales de liberación retardada con recubrimiento entérico (es decir, tal como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que usa un recubrimiento entérico para afectar la liberación en los pequeños intestino del tracto gastrointestinal). La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser una tableta/molde comprimido, moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contenga gránulos, polvo, gránulos, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están ellos mismos recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contenga pellas, perlas o gránulos del portador sólido o la composición, que estén ellos mismos recubiertos o no recubiertos.

[00402] El término "liberación retardada" como se usa en el presente documento se refiere a una administración en la que la liberación se puede lograr en alguna ubicación generalmente

predecible en el tracto intestinal más distal a la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones en la liberación retardada. En algunas modalidades, el método para retrasar la liberación es un recubrimiento. Cualquier recubrimiento debe aplicarse con un espesor suficiente para que todo el recubrimiento no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a aproximadamente cinco, pero sí a un pH de aproximadamente cinco y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH pueda usarse como recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para lograr el suministro al tracto gastrointestinal inferior. En algunas modalidades, los polímeros descritos en el presente documento son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras modalidades, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero no se limitan a:

- Shellac, también llamada laca purificada, producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios a $\text{pH} > 7$;

- Polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar de acuerdo con el grado y el tipo de sustitución. Ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series Eudragit E, L, S, RL, RS y

NE (Rohm Pharma) están disponibles solubilizadas en solvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series RL, NE y RS de Eudragit son insolubles en el tracto gastrointestinal pero son permeables y se usan principalmente para atacar el colon. La serie E de Eudragit se disuelve en el estómago. Las series L, L-30D y S de Eudragit son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino; y

- Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa adecuados incluyen etilcelulosa; y mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar de acuerdo con el grado y tipo de sustitución. El acetato ftalato de celulosa (CAP) se disuelve a $\text{pH} > 6$. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un pseudolátex CAP secado por aspersión con partículas $< 1 \mu\text{m}$. Otros componentes de Aquateric pueden incluir Pluronic, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar de acuerdo con el grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, son adecuados los grados HPMCP tales como HP-50, HP-55, HP-55S y HP-55F. El rendimiento puede variar de acuerdo con el grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de acetato succinato de

hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero no están limitados a, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF) que se disuelve a pH 5.5, y AS-HG (HF) que se disuelve a un pH más alto. Estos polímeros se ofrecen en forma de gránulos o polvos finos para dispersiones acuosas; y ftalato de acetato de polivinilo (PVAP). El PVAP se disuelve a $\text{pH} > 5$ y es mucho menos permeable al vapor de agua y a los fluidos gástricos.

[00403] En algunas modalidades, el recubrimiento puede contener, y normalmente contiene, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos normalmente contendrán entre un 10 y un 25% en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Para aplicar recubrimientos se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por aspersión o en bandeja. Espesor del recubrimiento suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se recomiende el sitio deseado de administración tópica en el

tracto intestinal.

[00404] Se pueden añadir colorantes, eliminadores de pegajosidad, tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnuba o PEG) a los recubrimientos en lugar de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento y mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

[00405] En otras modalidades, las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen el Compuesto A, se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más impulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retardo controlado, o en sitios específicos. Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica y son adecuados para su uso con las formulaciones descritas en el presente documento. Ejemplos de tales sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas a base de polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no a base de polímeros que son lípidos, incluyendo esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras, tales como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, tabletas comprimidas usando aglutinantes

convencionales y similares. Véase, por ejemplo, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2^a ed., vol. 1, págs. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2^a ed., págs. 751-753 (2002); patentes de EE.UU. Nos. 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 y 6,932,983, cada una de las cuales se incorpora específicamente en el presente documento como referencia.

[00406] En algunas modalidades, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas del Compuesto A al menos un agente dispersante o agente suspensor para administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión y, al mezclarlas con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

[00407] Debe apreciarse que existe una superposición entre los aditivos enumerados anteriormente usados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritas en el presente documento, ya que un aditivo determinado a menudo se clasifica de manera diferente por diferentes profesionales en el campo, o se usa comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en las formulaciones descritas en el presente documento. Las cantidades de tales aditivos pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades

particulares deseadas.

Regímenes de dosificación y tratamiento

[00408] En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A que se administra a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) es de 300 mg/día a 1000 mg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A que se administra a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) es de 420 mg/día a 840 mg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A que se administra a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) es de aproximadamente 420 mg/día, aproximadamente 560 mg/día o aproximadamente 840 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A que se administra a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) es de aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 325 mg/día, aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 425 mg/día, aproximadamente 450 mg/día, aproximadamente 475 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 525 mg/día, aproximadamente 550 mg/día, aproximadamente 560 mg/día, aproximadamente 575 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 625 mg/día, aproximadamente 650 mg/día, aproximadamente 675 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 725 mg/día, aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 775 mg/día, aproximadamente 800 mg/día, aproximadamente 825 mg/día, aproximadamente 840 mg/día, aproximadamente 850 mg/día,

aproximadamente 875 mg/día, aproximadamente 900 mg/día, aproximadamente 925 mg/día, aproximadamente 950 mg/día, aproximadamente 975 mg/día, o alrededor de 1000 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A que se administra a un mamífero es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A que se administra a un mamífero es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas modalidades, el AUC_{0-24} del Compuesto A está entre aproximadamente 150 y aproximadamente 3500 ng*h/mL. En algunas modalidades, el AUC_{0-24} del Compuesto A está entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1100 ng*h/mL. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra por vía oral. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra diariamente. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra cada dos días. En algunas modalidades, el Compuesto A es una terapia de mantenimiento.

[00409] En ciertas modalidades, la dosis del Compuesto A se selecciona de 25 mg a 1000 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A se selecciona de 25 mg a 750 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A se selecciona de 25 mg a 650 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A se selecciona de 25 mg a 500 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A se

selecciona entre 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 325 mg, 500 mg y 650 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 25 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 50 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 75 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 100 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 125 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 150 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 175 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 200 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 325 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 500 mg. En determinadas modalidades, la dosis del Compuesto A es de 650 mg.

[00410] En ciertas modalidades, el Compuesto A se administra diariamente. En determinadas modalidades, el Compuesto A se administra dos veces al día. En determinadas modalidades, el Compuesto A se administra tres veces al día. En determinadas modalidades, el Compuesto A se administra cuatro veces al día. En determinadas modalidades, el Compuesto A se administra diariamente en dosis divididas. En determinadas modalidades, el Compuesto A se administra diariamente durante un ciclo de veintiocho días.

[00411] El Compuesto A se puede usar en la preparación de medicamentos para la inhibición de menina o un homólogo de la

misma, o para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían, al menos en parte, de la inhibición de menina o un homólogo de la misma, incluyendo un sujeto diagnosticado con una neoplasia maligna hematológica. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un sujeto que necesite dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contengan el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho sujeto.

[00412] Las composiciones que contienen el Compuesto A se pueden administrar para tratamiento profiláctico, terapéutico o de mantenimiento. En algunas modalidades, las composiciones que contienen el Compuesto A se administran para aplicaciones terapéuticas (por ejemplo, se administran a un sujeto diagnosticado con una neoplasia maligna hematológica). En algunas modalidades, las composiciones que contienen el Compuesto A se administran para aplicaciones terapéuticas (por ejemplo, administradas a un sujeto susceptible o en riesgo de desarrollar una neoplasia maligna hematológica). En algunas modalidades, las composiciones que contienen el Compuesto A se administran a un paciente que está en remisión como terapia de mantenimiento.

[00413] Las cantidades de Compuesto A dependerán del uso (por

ejemplo, terapéutico, profiláctico o de mantenimiento). Las cantidades de Compuesto A dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante. Se considera que está dentro de los conocimientos de la técnica determinar dichas cantidades terapéuticamente eficaces mediante experimentación rutinaria (incluido, pero no están limitados a, un ensayo clínico de aumento de dosis). En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de 10 mg/día a 250 mg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de 25 mg/día a 300 mg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de 25 mg/día a 100 mg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 25 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 50 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 100 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 150 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 200 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 250 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es desde 2 mg/kg/día hasta 13 mg/kg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es desde 2.5 mg/kg/día hasta 8 mg/kg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es desde 2.5 mg/kg/día

hasta 6 mg/kg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es desde 2.5 mg/kg/día hasta 4 mg/kg/día inclusive. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 2.5 mg/kg/día. En algunas modalidades, la cantidad de Compuesto A es de aproximadamente 8 mg/kg/día.

[00414] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen aproximadamente 25 mg de Compuesto A. En algunas modalidades, se prepara una formulación en cápsula que incluye aproximadamente 100 mg de Compuesto A. En algunas modalidades, uno, dos, tres, cuatro o cinco de las formulaciones en cápsulas se administran diariamente. En algunas modalidades, se administran tres o cuatro cápsulas al día. En algunas modalidades, se administran tres de las cápsulas de 140 mg una vez al día. En algunas modalidades, cuatro de las cápsulas de 140 mg se administran una vez al día. En algunas modalidades, las cápsulas se administran una vez al día. En otras modalidades, las cápsulas se administran varias veces al día.

[00415] En algunas modalidades, el Compuesto A se administra una vez al día. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra dos veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra tres veces al día. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra cuatro veces al día.

[00416] En algunas modalidades, el Compuesto A se administra hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o

de acuerdo con la elección individual. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra diariamente hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o de acuerdo con la elección individual. En algunas modalidades, el Compuesto A se administra cada dos días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o de acuerdo con la elección individual.

[00417] En el caso en que el estado del paciente mejore, a criterio del médico, la administración del compuesto (por ejemplo, Compuesto A) se puede administrar de forma continua; como alternativa, la dosis del fármaco que se administra puede reducirse o suspenderse temporalmente durante un período de tiempo determinado (es decir, unas "vacaciones del fármaco"). La duración de las vacaciones por medicamentos puede variar entre dos días y un año, incluyendo, únicamente a manera de ejemplo, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días, siete días, diez días, doce días, quince días, veinte días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de dosis durante unas vacaciones de fármaco puede ser del 10% al 100%, incluyendo, sólo a manera de ejemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.

[00418] Una vez que se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de

mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en donde se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.

[00419] La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del sujeto o anfitrión que necesite tratamiento, pero, no obstante, puede determinarse de forma rutinaria de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares que rodeen el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administre, la vía de administración y el sujeto o anfitrión que se esté tratando. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0.02 a 5000 mg por día, o de aproximadamente 1 a 1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[00420] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis

precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos (por ejemplo, Compuesto A). La dosificación unitaria puede tener la forma de un envase que contenga cantidades discretas de la formulación. Ejemplos no limitantes son tabletas o cápsulas envasadas y polvos en viales o ampolletas. Las composiciones en suspensión acuosa se pueden envasar en envases monodosis que no se pueden volver a cerrar. Como alternativa, se pueden usar envases que se pueden volver a cerrar de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Sólo a manera de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, que incluye, pero no están limitadas a, ampollas, o en envases multidosis, con un conservador añadido. En algunas modalidades, cada forma de dosificación unitaria comprende 140 mg de Compuesto A. En algunas modalidades, a un individuo se le administra una forma de dosificación unitaria por día. En algunas modalidades, a un individuo se le administran dos formas farmacéuticas unitarias por día. En algunas modalidades, a un individuo se le administran tres formas farmacéuticas unitarias por día. En algunas modalidades, a un individuo se le administran cuatro formas farmacéuticas unitarias por día.

[00421] Los rangos anteriores son meramente indicativos, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y son comunes desviaciones

considerables de estos valores recomendados. Dichas dosis pueden modificarse dependiendo de una serie de variables, sin limitarse a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que será tratada y el criterio del médico.

[00422] La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, incluyendo, pero no están limitados a, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos se conoce como índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se recomiendan compuestos que exhiban altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular una variedad de dosificaciones para uso, por ejemplo, en seres humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con una toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración usada.

Terapia de combinación

[00423] En ciertos casos, es apropiado administrar el

Compuesto A en combinación con otro agente terapéutico.

[00424] En una modalidad, las composiciones y métodos descritos en el presente documento también se usan junto con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contra la afección que se esté tratando. En general, las composiciones descritas en el presente documento y, en modalidades en las que se emplea terapia combinada, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a diferentes características físicas y químicas, se administran por diferentes vías. En una modalidad, la administración inicial se realiza de acuerdo con protocolos establecidos y luego, de acuerdo con los efectos observados, se pueden modificar aún más la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración.

[00425] En diversas modalidades, los compuestos se administran simultáneamente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, la condición del paciente y la elección real de compuestos usados. En ciertas modalidades, la determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en la evaluación de la enfermedad que se está tratando y la condición del paciente.

[00426] Para las terapias combinadas descritas en el presente documento, las dosis de los compuestos coadministrados varían

dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se esté tratando, etc.

[00427] Los compuestos individuales de tales combinaciones se administran de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una modalidad, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

[00428] Las combinaciones a las que se hace referencia en el presente documento se presentan convenientemente para su uso en forma de composiciones farmacéuticas junto con uno o varios diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

[00429] En el presente documento, en ciertas modalidades, se da a conocer un método para tratar un cáncer en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad de Compuesto A. En algunas modalidades, el método comprende además administrar un segundo régimen de tratamiento del cáncer.

[00430] En algunas modalidades, la administración de un inhibidor covalente de la interacción menina-MLL antes de un segundo régimen de tratamiento del cáncer reduce las reacciones inmunomediadas al segundo régimen de tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, la administración del Compuesto A antes de atumumab reduce las reacciones inmunomediadas al atumumab.

[00431] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende un agente quimioterapéutico, un esteroide, un agente inmunoterapéutico, una terapia dirigida o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende un inhibidor de la vía del receptor de células B. En algunas modalidades, el inhibidor de la vía del receptor de células B es un inhibidor de CD79A, un inhibidor de CD79B, un inhibidor de CD19, un inhibidor de Lyn, un inhibidor de Syk, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de Blnk, un inhibidor de PLC γ , un inhibidor de PKC β o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende un anticuerpo, un inhibidor de la señalización del receptor de células B, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de IAP, un inhibidor de mTOR, un radioinmunoterapéutico, un agente que daña el ADN, un inhibidor de proteosoma, un inhibidor de Cyp3A4, un inhibidor de histona desacetilasa, un inhibidor de proteína cinasa, un inhibidor de hedgehog, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de Jak1/2, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de PKC, un inhibidor de PARP o una combinación de los mismos.

[00432] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer es un inhibidor de BCL-2. En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer se selecciona del grupo que consiste en oblimersen (G3139), ABT-737 (CAS Reg. No. 852808-04-9), navitoclax (ABT-263) y

venetoclax (ABT-199). En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer es ABT-199 (venetoclax, RG7601, GDC-0199, CAS Reg. No. 1257044-40-8, o 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-iloxi)benzamida). En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer es ABT-199 (venetoclax) y el tratamiento es sinérgico.

[00433] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende clorambucilo, ifosfamida, doxorubicina, mesalazina, talidomida, lenalidomida, temsirolimus, everolimus, fludarabina, fostamatinib, paclitaxel, docetaxel, ofatumumab, rituximab, dexametasona, prednisona, CAL-101, ibritumomab, tositumomab, bortezomib, pentostatina, endostatina o una combinación de los mismos.

[00434] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina y prednisona, y opcionalmente rituximab.

[00435] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende bendamustina y rituximab.

[00436] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

[00437] En algunas modalidades, el segundo régimen de

tratamiento del cáncer comprende ciclofosfamida, vincristina y prednisona, y opcionalmente rituximab.

[00438] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisolona y opcionalmente rituximab.

[00439] En algunas modalidades, el segundo régimen de tratamiento del cáncer comprende dexametasona y lenalidomida.

[00440] En algunas modalidades, el segundo tratamiento del cáncer comprende un inhibidor del proteasoma. En algunas modalidades, el segundo tratamiento comprende bortezomib. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende una epoxicetona. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende epoxomicina. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un tetrapéptido epoxicetona. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende carfilzomib. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende disulfram, epigalocatequina-3-galato, salinosporamida A, ONX 0912m, CEP-18770, MLN9708 o MG132.

[00441] En algunas modalidades, el segundo tratamiento del cáncer comprende un inhibidor de Cyp3A4. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol y/o nefazodona. En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende ketoconazol.

[00442] En algunas modalidades, el segundo tratamiento del cáncer comprende un inhibidor de cinasa Janus (JAK). En algunas modalidades, el segundo tratamiento comprende Lestaurtinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, CYT387, Baricitinib o Pacritinib.

[00443] En algunas modalidades, el segundo tratamiento del cáncer comprende un inhibidor de histona desacetilasa (inhibidor de HDAC, HDI). En algunas modalidades, el segundo tratamiento contra el cáncer comprende un ácido hidroxámico (o hidroxamato) como tricostatina A, vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824 y panobinostat (LBH589), un tetrapéptido cíclico como la trapoxina B, un depsipéptido, una benzamida tal como entinostat (MS-275), CI994 y mocetinostat (MGCD0103), fenilbutirato, una cetona electrófila o un compuesto de ácido alifático tal como ácido valproico.

[00444] Los regímenes de tratamiento del cáncer adicionales incluyen Mostazas nitrogenadas tales como bendamustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, prednimustina y trofosfamida; Alquilsulfonatos tales como busulfán, manosulfán y treosulfán; Etilen iminas tales como carbocuna, tiotepa y triazicuona; Nitrosoureas tales como carmustina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, semustina y estreptozocina; Epóxidos tales como etoglucido; Otros agentes alquilantes tales como dacarbazina, mitobronitol, pipobroman y temozolomida; Análogos del ácido fólico tales como metotrexato, perimetrexed, pralatrexato y

raltitrexed; Análogos de purina tales como cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina y tioguanina; Análogos de pirimidina tales como azacitidina, capecitabina, carmofur, citarabina, decitabina, fluorouracilo, gemcitabina y tegafur; Alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; Derivados de podofilotoxina tales como etopósido y tenipósido; Derivados de colchicina tales como demecolcina; Taxanos tales como docetaxel, paclitaxel y paclitaxel poliglumex; otros Alcaloides vegetales y Productos naturales tales como la trabectedina; Actinomicinas tales como dactinomicina; Antraciclinas tales como aclarrubicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, pirarubicina, valrubicina y zorubicina; otros Antibióticos citotóxicos tales como bleomicina, ixabepilona, mitomicina y plicamicina; Compuestos de platino tales como carboplatino, cisplatino, oxaliplatino y satraplatino; Metilhidrazinas tales como procarbazona; Sensibilizadores tales como ácido aminolevulínico, efaproxiral, aminolevulinato de metilo, porfímero de sodio y temoporquina; Inhibidores de proteína cinasa tales como dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib y temsirolimus; otros Agentes antineoplásicos tales como alitretinoína, altretamina, amzacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, bexaroteno, bortezomib, celecoxib, denileucina, diftitox, estramustina,

hidroxicarbamida, irinotecán, lonidamina, masoprocol, miltefoseína, mitoguazona, mitotano, oblimersen, pegaspargasa, pentostatina, romidepsina, sitimagene ceradenovec, tiazofurina, topotecán, tretinoína y vorinostat; Estrógenos tales como dietilestilbenol, etinilestradiol, fosfestrol y fosfato de poliestradiol; Progestágenos tales como gestonorona, medroxiprogesterona y megestrol; Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina tales como buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina; Antiestrógenos tales como fulvestrant, tamoxifeno y toremifeno; Antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida y nilutamida; Inhibidores enzimáticos tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol y vorozol; otros Antagonistas hormonales tales como abarelix y degarelix; Inmunoestimulantes tales como diclorhidrato de histamina, mifamurtida, pidotimod, plerixafor, roquinimex y timopentina; Inmunosupresores tales como everolimus, gusperimus, leflunomida, ácido micofenólico y sirolimus; Inhibidores de calcineurina como ciclosporina y tacrolimus; otros Inmunosupresores tales como azatioprina, lenalidomida, metotrexato y talidomida; y radiofármacos tal como yobenguano.

[00445] Los regímenes de tratamiento del cáncer adicionales incluyen interferones, interleucinas, factores de necrosis tumoral, factores de crecimiento o similares.

[00446] Los regímenes de tratamiento del cáncer adicionales incluyen inmunoestimulantes tales como ancestim, filgrastim,

lenograstim, molgramostim, pegfilgrastim y sargramostim; Interferones tales como interferón alfa natural, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacón-1, interferón alfa-n1, interferón beta natural, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, peginterferón alfa-2a, y peginterferón alfa-2b; Interleucinas tales como aldesleucina y oprelvecina; otros Inmunoestimulantes tales como vacuna BCG, acetato de glatiramero, diclorhidrato de histamina, inmunocianina, lentinano, vacuna contra el melanoma, mifamurtida, pegademasa, pidotimod, plerixafor, poli I:C, poli ICLC, roquinimex, tasonermina y timopentina; Inmunosupresores tales como abatacept, abetimus, alefacept, inmunoglobulina antilinfocítica (caballo), inmunoglobulina antitimocítica (conejo), eculizumab, efalizumab, everolimus, gusperimus, leflunomida, muromab-CD3, ácido micofenólico, natalizumab y sirolimus; Inhibidores de TNF alfa tales como adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab; Inhibidores de interleucina tales como anakinra, basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, rilonacept, tocilizumab y ustekinumab; Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina y tacrolimus; otros Inmunosupresores tales como azatioprina, lenalidomida, metotrexato y talidomida.

[00447] Regímenes de tratamiento del cáncer adicionales incluyen Adalimumab, Alemtuzumab, Basiliximab, Bevacizumab, Cetuximab, Certolizumab pegol, Daclizumab, Eculizumab, Efalizumab, Gemtuzumab, Ibritumomab tiuxetan, Infliximab,

Muromonab-CD3, Natalizumab, Panitumumab, Ranibizumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, o similares, o una combinación de los mismos.

[00448] Regímenes de tratamiento del cáncer adicionales incluyen anticuerpos monoclonales tales como alemtuzumab, bevacizumab, catumaxomab, cetuximab, edrecolomab, gentuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab y trastuzumab; Inmunosupresores tales como eculizumab, efalizumab, muromab-CD3 y natalizumab; Inhibidores de TNF alfa tales como adalimumab, afelimomab, certolizumab pegol, golimumab e infliximab; Inhibidores de interleucina tales como basiliximab, canakinumab, daclizumab, mepolizumab, tocilizumab y ustekinumab; Radiofármacos tales como ibritumomab tiuxetan y tositumomab; otros Anticuerpos monoclonales tales como abagovomab, adecatumumab, alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD30 Xmab2513, anticuerpo monoclonal anti-MET MetMab, apolizumab, apomab, arcitumomab, basiliximab, anticuerpo biespecífico 2B1, blinatumomab, brentuximab vedotin, capromab pendetide, cixutumumab, claudiximab, conatumumab, dacetuzumab, denosumab, eculizumab, epratuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, ganitumab, gentuzumab ozogamicina, glembatumumab, ibritumomab, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, lexatumumab, lintuzumab, lintuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, anticuerpo monoclonal CC49, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, oregovomab, pertuzumab, ramacurimab, ranibizumab, sipplizumab,

sonepcizumab, tanezumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab, celmoleukin, veltuzumab, visilizumab, volociximab y zalutumumab.

[00449] Los regímenes de tratamiento del cáncer adicionales incluyen agentes que afectan el microambiente del tumor, tal como la red de señalización celular (por ejemplo, vía de señalización de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), señalización del receptor de células B y del receptor de IgE). En algunas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de la señalización de PI3K o un inhibidor de la syk cinasa. En una modalidad, el inhibidor de syk es R788. En otra modalidad, el segundo agente es un inhibidor de PKCγ como la enzastaurina.

[00450] Los ejemplos de agentes que afectan el microambiente tumoral incluyen inhibidor de señalización PI3K, inhibidor de syk cinasa, inhibidores de proteína cinasa tales como dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib y temsirolimus; otros Inhibidores de la angiogénesis tales como GT-111, JI-101 y R1530; otros Inhibidores de cinasa tales como AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, axitinib, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, bafetinib, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, dinaciclib, lactato de dovitinib, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, fostamatinib disódico, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-

406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, linifanib, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, M LN8054, MLN8237, MP470, NMS - 1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, inhibidor de Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF- 3758309, PHA-739358, PLC3397, progenipoyetina, R547, R763, ramucirumab, regorafenib, RO5185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP6 07, XL147, XL228, XL281RO5126766, XL418 y XL765.

[00451] Otros ejemplos de agentes contra el cáncer para su uso en combinación con un inhibidor covalente del compuesto de interacción menina-MLL (por ejemplo, Compuesto A) incluyen inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

[00400] Otros agentes contra el cáncer que se pueden emplear en combinación con un inhibidor covalente del compuesto de interacción menina-MLL (por ejemplo, Compuesto A) incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino y acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrino; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida;

clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracamida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-la; interferón gamma-1 b; ipropplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina;

clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina;
clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de
melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina;
metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa;
mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina;
mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de
mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamycina;
ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina;
pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida;
pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona;
plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina;
prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina;
clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina;
rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina;
simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato
de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino;
estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina;
tecogalán de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona;
temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina;
tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de
toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina;
trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina;
clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa;
vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de
vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de
vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina;

tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

[00453] Otros agentes contra el cáncer que se pueden emplear en combinación con un inhibidor covalente del compuesto de interacción menina-MLL (por ejemplo, Compuesto A) incluyen 20-epi-1.25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarélix; proteína morfogenética antidorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados betalactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflarse; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de

viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorambucilo; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogos de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirélix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina;

hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; insulina tal como inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplac; irsogladina; isobengazola; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogos de poliaminas lineales; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor del MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de miobacteria sk;

mopidamol; inhibidores de genes resistentes a múltiples fármacos; terapia basada en supresores de tumores múltiples 1; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidantes de nitróxido; nitrulino; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; moduladores inmunes a base de proteína A; inhibidores de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido

fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugados de polioxieteril de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; santopin; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos en sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteínas de unión a antígenos de cadena sencilla; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteínas de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplepentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidores de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonistas de péptidos intestinales vasoactivos superactivos; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; miméticos de trombopoyetina; timalfasina; agonistas del receptor de timopoyetina;

timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdines; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitamina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

[00454] Otros agentes contra el cáncer más que se pueden emplear en combinación con un inhibidor covalente del compuesto de interacción menina-MLL (por ejemplo, Compuesto A) incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida y clorambucilo, etc.), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina y lomusitna, etc.), o triazenos (por ejemplo, decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no están limitados a, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina y pentostatina).

[00455] Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un inhibidor covalente del compuesto de interacción menina-MLL (por ejemplo, Compuesto A) incluyen, pero no están limitados a, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo y meifalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusitna, semustina y estreptozocina, etc.), o triazenos (por ejemplo, decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no están limitados a, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina y citarabina) y análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina y pentostatina).

[00456] Los ejemplos de agentes contra el cáncer que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que se pueden usar en combinación con un inhibidor covalente del compuesto de interacción menina-MLL (por ejemplo, Compuesto A) incluyen sin limitación los siguientes medicamentos comercializados y medicamentos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatin 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocida como E-7010), Altorirtinas (tal como Altorirtina A y Altorirtina C),

Espongistatinas (tal como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tal como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también conocida como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (también conocida como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS- 4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia de Ciencias de Hungría), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCI), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCI y

RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocida como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA 1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de Kansas), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocida como MF-191), TMPN (Universidad Estatal de Arizona), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, lnanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleutherobins (tal como Desmetileleuterobina, Desae tileleuterobina, lsoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolin, Halicondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-fenilahistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta

Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), resverastatina fosfato de sodio, BPR-OY-007 (Institutos Nacionales de Investigación en Salud) y SSR-250411 (Sanofi).

[00457] En ciertas modalidades, cuando el individuo sufra o corra el riesgo de sufrir una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, el Compuesto A se puede usar con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, gripe acetato de drocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, 2 ácidos arilpropiónicos, ácidos *N*-arilantranílicos, oxicams, coxibs o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxiclороquinina, minociclina, proteínas fijadoras de TNF- α (por ejemplo, infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón- β , interferón- γ , interleucina-

2, vacunas contra la alergia, antihistamínicos, antileucotrienos, betaagonistas, teofilina o anticolinérgicos.

Kits o artículos de fabricación

[00458] Para su uso en los métodos terapéuticos de uso descritos en el presente documento, también se describen en el presente documento kits y artículos de fabricación. Dichos kits incluyen un portador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, cada uno de los recipientes comprendiendo uno de los elementos separados que se usarán en un método descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. En una modalidad, los contenedores se forman a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

[00459] Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de empaque. Los materiales de empaque para uso en el empaque de productos farmacéuticos incluyen los descritos, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,323,907. Los ejemplos de materiales de empaque farmacéutico incluyen, pero no están limitados a, blísteres, botellas, tubos, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento

previsto.

[00460] En algunas modalidades, los compuestos o composiciones descritos en el presente documento se presentan en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El compuesto o composición descrito en el presente documento se envasa solo o con otro compuesto u otro ingrediente o aditivo. En algunas modalidades, el envase contiene uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En algunas modalidades, el envase comprende una lámina metálica o plástica, tal como un blíster. En algunas modalidades, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para la administración, tales como instrucciones para administrar los compuestos o composiciones para tratar una enfermedad neoplásica. En algunas modalidades, el envase o dispensador va acompañado de un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleje la aprobación de la agencia en forma de medicamento para administración humana o veterinaria. En algunas modalidades, dicho aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para medicamentos recetados, o el prospecto del producto aprobado. En algunas modalidades, las composiciones incluyen un compuesto descrito en el presente

documento (por ejemplo, Compuesto A) formulado en un portador farmacéutico compatible y se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

[00461] Por ejemplo, el(los) recipiente(s) incluyen el Compuesto A, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en el presente documento. Dichos kits incluyen opcionalmente una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

[00462] Un kit normalmente incluye etiquetas que enumeran el contenido y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. Por lo general, también se incluirá un conjunto de instrucciones.

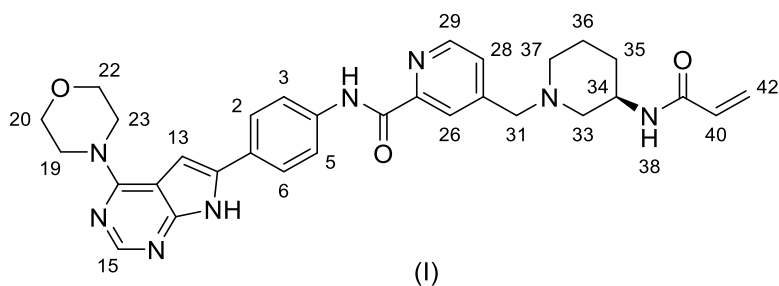
[00463] En una modalidad, una etiqueta está en el recipiente o asociada con él. En una modalidad, una etiqueta está en un recipiente cuando letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están pegados, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, tal como un prospecto. En una modalidad, se usa una etiqueta para indicar que el contenido se va a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica instrucciones de uso del contenido, tal como en los métodos descritos en este documento.

[00464] En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, Compuesto A). El envase contiene, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como por ejemplo un blíster. En una modalidad, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para la administración. En una modalidad, el envase o dispensador también va acompañado de un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación de la agencia en forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para medicamentos recetados o el prospecto del producto aprobado. En una modalidad, también se preparan composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, Compuesto A) formulado en un portador farmacéutico compatible, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

[00465] En otro aspecto, en el presente documento se describe un análogo de deuterio del Compuesto A como inhibidor covalente de la interacción menina-MLL [N-([4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-yl]fenil]-4-[[3-[(1-oxo-2-propen-1-

il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida, análogo de deuterio], incluyendo los estereoisómeros, solvatos (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas farmacéuticamente aceptables, y métodos de uso de los mismos. En determinadas modalidades, sólo un hidrógeno se sustituye por deuterio. En determinadas modalidades, uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio.

[00466] En ciertas modalidades, el análogo de deuterio del Compuesto A es:

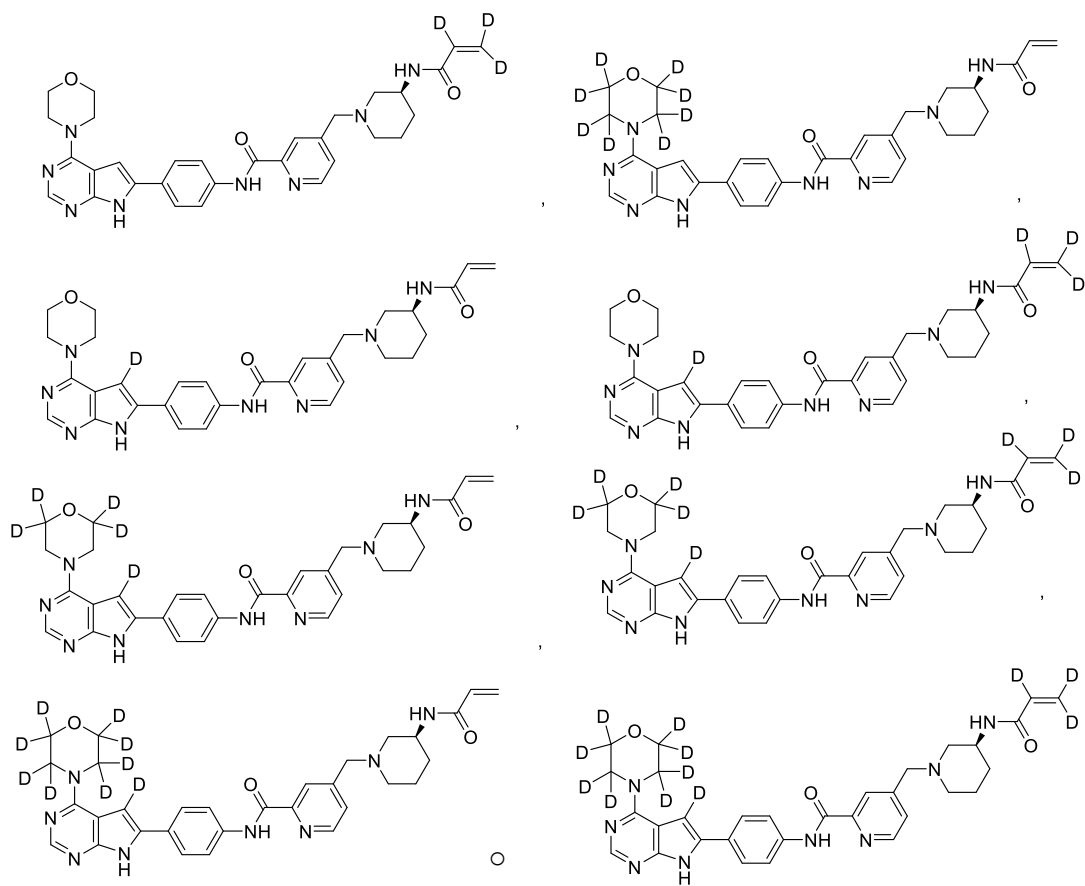


[00467] en donde el deuterio está unido a una o más posiciones seleccionadas de 2, 3, 5, 6, 13, 15, 19, 20, 22, 23, 26, 28, 29, 31, 33-37, 40 y 42 como se muestra arriba.

[00468] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 2, 3, 5 y 6 como se muestra arriba. En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 13 y 15 como se muestra arriba. En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 19, 20, 22 y 23 como se muestra arriba. En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 26, 28 y 29 como se muestra arriba. En determinadas modalidades, el deuterio se une a la

posición 31 como se muestra arriba. En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 33 y 36, tal como se muestra arriba. En determinadas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 40 y 42, tal como se muestra arriba.

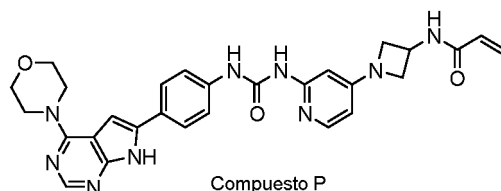
[00469] En ciertas modalidades, el análogo de deuterio del Compuesto A es:



[00470] En ciertas modalidades, uno o más hidrógenos del anillo de piridina central se reemplazan con deuterio.

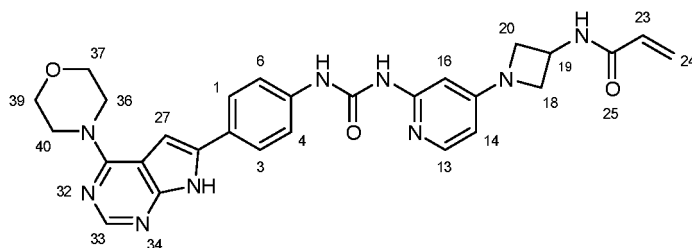
[00471] En otro aspecto, se describe en el presente documento un inhibidor covalente de la interacción menina-MLL, el Compuesto P, incluyendo estereoisómeros, solvatos

farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas, y métodos de usos de los mismos. En determinadas modalidades, sólo un hidrógeno del Compuesto P se sustituye por deuterio.



[00472] En otro aspecto, se describe en el presente documento un análogo de deuterio del Compuesto P como inhibidor covalente de la interacción menina-MLL, incluyendo estereoisómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas, y métodos de usos de los mismos. En determinadas modalidades, sólo un hidrógeno del Compuesto P se sustituye por deuterio. En determinadas modalidades, uno o más hidrógenos del Compuesto P se sustituyen por deuterio.

[00473] En ciertas modalidades, el análogo de deuterio del



Compuesto P

Compuesto P es:

[00474] en donde el deuterio está unido a una o más posiciones

seleccionadas de 1, 3, 4, 6, 13, 14, 16, 18-20, 23, 24, 27, 33, 36, 37, 39 y 40 como se mostró anteriormente.

[00475] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 1, 3, 4 y 6 como se muestra arriba.

[00476] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 13, 14 y 16 como se muestra arriba.

[00477] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 18-20 como se muestra arriba.

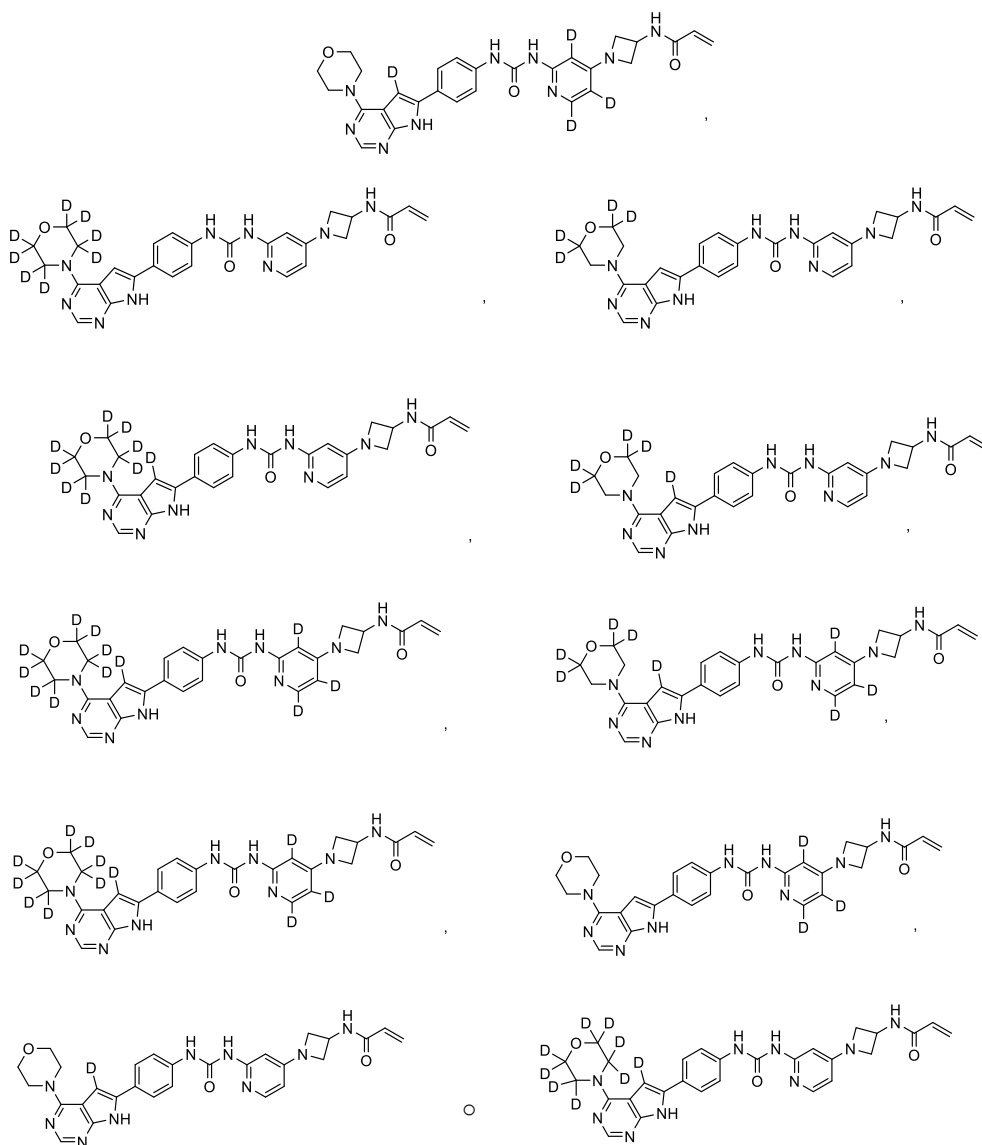
[00478] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 23 y 24 como se muestra arriba.

[00479] En ciertas modalidades, el deuterio se une a la posición 27 como se muestra arriba.

[00480] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 33 como se muestra arriba.

[00481] En ciertas modalidades, el deuterio se une a una o más posiciones seleccionadas de 36, 37, 39 y 40 como se muestra arriba.

[00482] En ciertas modalidades, el análogo de deuterio del Compuesto P es:



EJEMPLOS

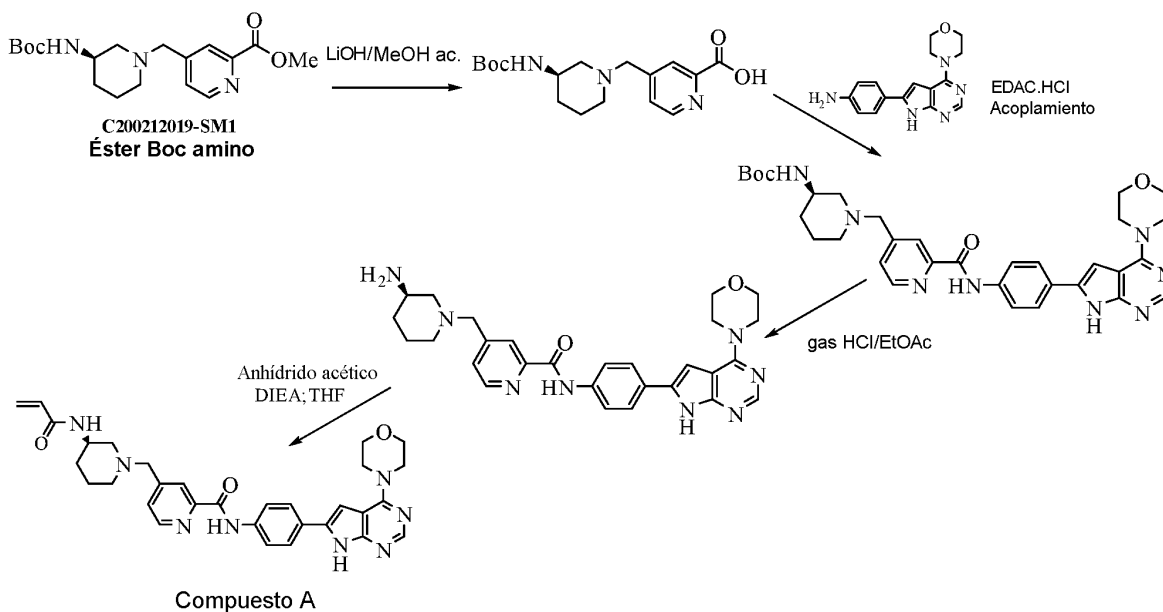
[00483] Los siguientes ingredientes, formulaciones, procesos y procedimientos para preparar compuestos y practicar los métodos descritos en el presente documento corresponden a los compuestos y métodos descritos anteriormente.

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO A

[00484] El Compuesto A se preparó de acuerdo con el método

descrito en el documento US 11,084,825 (incorporado en su totalidad como referencia).

[00485] Como alternativa, el Compuesto A se puede preparar siguiendo el esquema sintético que se muestra a continuación:



Ejemplo 1: Preparación de formas cristalinas de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida (Compuesto A)

Preparación del Patrón A polimorfo

[00486] Se disolvió el Compuesto A en forma de sal de HCl en agua desionizada (3.00 volúmenes) y se añadió lentamente NaHCO₃ sat. ac. a la mezcla hasta que la solución fuera neutra (pH = 7). Durante la adición se precipitó el sólido. El sólido se

recolectó por filtración y se lavó con MeOH (2.00 volúmenes). La torta de filtración se secó en un horno a 45 °C durante 24 horas para obtener el Compuesto A como base libre.

Preparación del Patrón B

[00487] Se disolvió el Compuesto A en DCM:MeOH (1:1, 150 volúmenes) y se añadió resina (SMA-905, 50% en peso). Luego la mezcla se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió después a 25 °C y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Compuesto A.

Preparación del Patrón C polimorfo

[00488] El Patrón C se preparó con éxito usando el procedimiento siguiente.

- Se pesaron aproximadamente 200 mg del Compuesto A en un vial de vidrio de 4 mL. Luego se añadió TFE (2.2 mL) al vial.

- La suspensión resultante se mantuvo como una suspensión a 50 °C durante aproximadamente dos horas; luego se mantuvo la suspensión en agitación durante aproximadamente tres días protegida de la luz.

- Los sólidos se aislaron mediante filtración y la torta húmeda se investigó mediante XRPD.

- El Patrón C medio cristalino se obtuvo como un sólido amarillo pálido. Los sólidos se caracterizaron además mediante XRPD, TGA, DSC y RMN ¹H.

Caracterización del Patrón C

ID de muestra	Patrón C	
Parámetros	Método	Resultados
Rendimiento		//
Pureza	HPLC	//
Inicio de fusión en DSC	DSC, 10 °C/min	Después del secado en campana extractora: Sin punto de fusión obvio 150.2°C (53 J/g) Torta húmeda: ningún punto de fusión evidente 69.4°C (17 J/g); 154.0°C (7 J/g)
Difracción de rayos X	3-40° (2 Theta)	Cristalinidad media Patrón C, Figura 3A
Termogravimetría	TGA, 10°C/min	Después de secarse en campana extractora: 18.3% a 200°C
Solvente residual	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆)	Después de secarse en la campana extractora: 19.2 % de TFE en peso (1.35 equivalentes en relación molar)

Explicación "//": No llevado a cabo

Preparación del Patrón E polimorfo

[00489] Patrón E (solvato de DMSO): Se equilibraron aproximadamente 50 mg del Compuesto A en DMSO (0.4 mL) a 25 °C con agitación. Después de un día, se añadió DMSO adicional (0.4 mL) para mantener la suspensión. Después del equilibrio durante dos semanas, se aislaron los sólidos mediante filtración centrífuga y se obtuvo el Patrón E.

Preparación del Patrón G polimorfo

[00490] Patrón G (solvato de TFE): se disolvieron aproximadamente 30 mg del Compuesto A en TFE (2 mL). La solución resultante se filtró mediante un filtro de nailon de 0.45 μm . La solución transparente resultante se evaporó lentamente a temperatura ambiente. Después de ocho días, los sólidos residuales se analizaron mediante XRPD y se obtuvo el Patrón G.

Preparación del Patrón F polimorfo

[00491] El patrón F se preparó con éxito usando el procedimiento siguiente.

- Se pesaron aproximadamente 250 mg del Compuesto A en un vial de vidrio de 8 mL. Se añadió MeOH:DCM (1:1 v/v, 4 mL) al vial.

- La suspensión resultante se mantuvo como una suspensión a 25 °C durante aproximadamente dos horas y luego se agitó durante aproximadamente cinco días protegida de la luz.

- Los sólidos se aislaron mediante filtración y la torta húmeda se investigó mediante XRPD.

- Se obtuvo el Patrón F altamente cristalino como un sólido amarillo pálido. Los sólidos se caracterizaron además mediante XRPD y RMN ^1H .

Caracterización del Patrón F

ID de muestra	Patrón F	
Parámetros	Método	Resultados
Rendimiento		//
Pureza	HPLC	//
Inicio de fusión en DSC	DSC, 10°C/min	//
Difracción de rayos X	3-40° (2 Theta)	Patrón F de alta cristalinidad Figura 6A
Termogravimetría	TGA, 10°C/min	//

Explicación "//": No llevado a cabo

Preparación del Patrón D polimorfo

[004|92] El Patrón D, Compuesto A, Patrón D seco, se preparó con éxito usando el procedimiento siguiente.

- Se pesaron aproximadamente 500 mg del Compuesto A en un vial de vidrio de 8 mL. Se añadió THF:agua (80:20 v/v, 8 mL) al vial.

- La suspensión resultante se mantuvo como una suspensión a 50 °C durante aproximadamente cuatro días protegida de la luz.

- Los sólidos se aislaron mediante filtración y la torta húmeda se secó a 50 °C al vacío durante aproximadamente 3 h.

- Se obtuvo el Patrón D altamente cristalino como un

sólido amarillo pálido (rendimiento del 54%). Los sólidos secos se caracterizaron además mediante XRPD, TGA, DSC, RMN ^1H , KF y DVS.

Preparación del Patrón D-1 polimorfo

[00493] El Patrón D, Compuesto A, Patrón D-THF-seco con agua, se preparó con éxito usando el procedimiento siguiente.

- Se pesaron aproximadamente 8 g del Compuesto A en un vial de vidrio de 120 mL. Se añadió THF:agua (80:20 v/v, 80 mL) al vial para mantener una suspensión.

- La suspensión resultante se mantuvo como una suspensión a 50 °C durante aproximadamente dos días protegida de la luz.

- Se añadió THF:agua (80:20 v/v, 20 mL) para mantener la suspensión.

- Los sólidos se aislaron mediante filtración y la torta húmeda se secó a 50 °C al vacío durante aproximadamente 12 h.

- Se obtuvieron 6.66 g del Patrón D medio cristalino como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 82.5%).

- Los sólidos secos se caracterizaron además mediante XRPD, TGA, DSC, RMN ^1H y KF.

[00494] Preparación de forma libre amorfa mediante molienda manual

[00495] La forma libre amorfa, forma libre amorfa de molienda

de Patrón D se preparó con éxito usando el procedimiento siguiente.

- Se molieron 2 g de forma libre del Patrón D manualmente con un mortero durante 10 minutos.
- Se obtuvieron 1.83 g de forma libre amorfa como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 91.5%).
- Un polvo amarillo fue investigado por XRPD y mDSC.

Preparación de forma libre amorfa mediante molienda manual

ID de exp.	XRPD	mDSC
GSE1(50mg)(prueba)	Forma amorfa Figura 22	Transición vítrea: punto medio 137.1°C, ΔC_p 0.3/(g.°C) Figura 23
GSE1(600mg) (prueba)	Forma amorfa Figura 24	Transición vítrea: punto medio 137.1°C, ΔC_p 0.2/(g.°C) Figura 25
GSE3(2g)	Forma amorfa Figura 26	Transición vítrea: punto medio 137°C, ΔC_p 0.2/(g.°C) Figura 27

[00496] La caracterización de la forma libre amorfa del Compuesto A, patrón de muestra D-molienda-forma libre amorfa se presenta en la siguiente tabla.

[00497] En la siguiente tabla se presenta la caracterización del Compuesto A Forma Patrón D, muestra ampliada-Patrón D-THF-seco con agua.

Polimorfo		Patrón D de forma libre	Patrón D de forma libre	Forma libre amorfa
No. lote		Patrón D-seco	Patrón D-THF-agua-seco	Patrón D-molienda-forma libre amorfa
Parámetros	Método	Resultados		
Rendimiento		54%	82.5%	91.5%
Pureza	HPLC	96.9%	97.8%	97.9%
Difracción de rayos X	3-40° (2 Theta)	Alta cristalinidad Patrón D Figura 13	Cristalinidad media Patrón D Figura 18	Forma amorfa Figura 26
Inicio de fusión y entalpía.	DSC, 10°C/min	Inicio endotérmico: 31.5°C (47 J/g) Figura 15	Endothermic: 31.6°C(18 J/g); inicio de fusión: 268.6°C(68 J/g) Figura 20	mDSC: transición vítrea: punto medio 137°C, ΔC_p 0.2/(g.°C) Figura 27
Termogravimetría	TGA, 10°C/min	2.7% @ 160°C Figura 14	1.4% @ 100°C Figura 19	//
Solvente residual	RMN ¹ H- (DMSO-d6)	Sin solvent residual Figura 16	Sin solvent residual Figura 21	//
Contenido de agua	Karl Fisher	2.9% de agua en peso (0.9 equivalente por relación molar)	1.4% de agua en peso (0.5 equivalente por relación molar)	4.5% de agua en peso (1.5 equivalente por relación molar)
Morfología	PLM/SEM	Cristales agregados Figura 17	//	//

Explicación: “//”: No llevado a cabo

Preparación del Patrón J polimorfo

[00498] Se disolvió el Compuesto A en forma de sal de HCl en agua desionizada (3.00 volúmenes) y se añadió lentamente NaHCO₃ sat. ac. a la mezcla hasta pH = 7. Los sólidos precipitaron durante la adición. Luego los sólidos se recopilaron por filtración y se lavaron con MeOH (2.00 volúmenes). La torta de filtración se secó en un horno a 45 °C durante 24 horas para proporcionar el Compuesto A como Patrón J.

Ejemplo 2: Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

[00499] Se recopilaron patrones de difracción de rayos X en polvo en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS o Bruker AXS D8.

Bruker AXS C2 GADDS

[00500] Se recolectaron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), platina XYZ automatizada, microscopio de video láser para posicionamiento automático de muestras y un detector de área bidimensional HiStar. La óptica de rayos X consta de un único espejo multicapa de Göbel acoplado a un colimador estenopeico de 0.3 mm. Se lleva a cabo una verificación de rendimiento semanal usando un corindón (placa plana) estándar certificado NIST 1976. La divergencia del haz (es decir, el tamaño efectivo del haz de rayos X sobre la muestra) fue de aproximadamente 4 mm. Se empleó un modo de escaneo continuo θ - θ con una distancia muestra-detector de 20 cm, lo que proporciona un rango 2θ efectivo de 3.2° - 29.7°.

Normalmente, la muestra quedaría expuesta al haz de rayos X durante 120 segundos. El software usado para la recopilación de datos fue GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2.

[00501] Condiciones ambientales

[00502] Las muestras analizadas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de placa plana usando el polvo tal como se recibió sin triturar. Se presionaron ligeramente aproximadamente 1-2 mg de la muestra sobre un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

[00503] Condiciones no ambientales

[00504] Se montaron muestras analizadas en condiciones no ambientales sobre una oblea de silicio con un compuesto conductor de calor. Luego, la muestra se calentó a la temperatura adecuada a 10 °C/min (a menos que se indique lo contrario) y posteriormente se mantuvo isotérmicamente durante un minuto antes de que se iniciara la recolección de datos.

Bruker AXS D8 Avance

[00505] Se recopilaron patrones de difracción de polvo de rayos X en un difractómetro Bruker D8 usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), goniómetro $\theta - 2\theta$ y divergencia de V4 y rendijas receptoras, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. El rendimiento del instrumento se verifica usando un estándar de corindón certificado (NIST 1976). El software usado para la recopilación de datos fue Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 y

los datos se analizaron y presentaron usando Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2. Las muestras se procesaron en condiciones ambientales como muestras de placa plana usando el polvo tal como se recibieron. La muestra se empaquetó suavemente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida y sin fondo (510). La muestra se giró a través de su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recopilación de datos son:

- Rango angular: 2 a $42^{\circ}2\theta$
- Tamaño del paso: $0.05^{\circ}2\theta$
- Tiempo de recogida: 0.5 s/paso

XRPD en Forma A

[00506] La difracción de rayos X en polvo para la Forma A se muestra en la figura 1A. Los picos característicos incluyen $3.5 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $10.4 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $14.7 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $17.1 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $21 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $24.9 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $29.5 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, y $34.1 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta.

XRPD en Forma B

[00507] La difracción de rayos X en polvo para la Forma B se muestra en la figura 2A. Los picos característicos incluyen $5.9 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $10.5 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $12.6 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $16.9 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $19 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, $20.5 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta, y $24.6 \pm 0.1^{\circ}$ 2-Theta.

XRPD en Forma C

[00508] La difracción de rayos X en polvo para la Forma C se muestra en la figura 3A. Los picos característicos incluyen $5.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, y $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

XRPD en Forma D

[00509] La difracción de rayos X en polvo para la Forma D se muestra en la figura 4A. Los picos característicos incluyen $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $5.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

[00510] La cristalinidad no se vio afectada después de una semana de almacenamiento a $40^\circ\text{C}/75\%$ de RH, o después de una semana de almacenamiento a $25^\circ\text{C}/92\%$ de RH.

XRPD en Forma E

[00511] La difracción de rayos X en polvo para la Forma E se muestra en la figura 5A. Los picos característicos incluyen $3.4 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $4.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $6.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $9.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $13.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta,

15.7±0.1° 2-Theta, 16.2±0.1° 2-Theta, 16.7±0.1° 2-Theta, 17±0.1° 2-Theta, 17.5±0.1° 2-Theta, 18.4±0.1° 2-Theta, 18.6±0.1° 2-Theta, 19.6±0.1° 2-Theta, 20.7±0.1° 2-Theta, 21.4±0.1° 2-Theta, 22.2±0.1° 2-Theta, 23±0.1° 2-Theta, 24.2±0.1° 2-Theta, 25.3±0.1° 2-Theta, 26±0.1° 2-Theta, 28±0.1° 2-Theta, 29.2±0.1° 2-Theta, 30.5±0.1° 2-Theta, 31.6±0.1° 2-Theta, 33.6±0.1° 2-Theta, y 34.5±0.1° 2-Theta.

XRPD en Forma F

[00512] La difracción de rayos X en polvo para la Forma F se muestra en la figura 6A. Los picos característicos incluyen 4.2±0.1° 2-Theta, 6.3±0.1° 2-Theta, 8.6±0.1° 2-Theta, 8.8±0.1° 2-Theta, 12±0.1° 2-Theta, 12.2±0.1° 2-Theta, 12.5±0.1° 2-Theta, 14.4±0.1° 2-Theta, 15±0.1° 2-Theta, 16±0.1° 2-Theta, 16.8±0.1° 2-Theta, 17.2±0.1° 2-Theta, 17.5±0.1° 2-Theta, 17.8±0.1° 2-Theta, 18.8±0.1° 2-Theta, 19.2±0.1° 2-Theta, 20.1±0.1° 2-Theta, 20.5±0.1° 2-Theta, 21.7±0.1° 2-Theta, 22.1±0.1° 2-Theta, 23.4±0.1° 2-Theta, 24.2±0.1° 2-Theta, 25.3±0.1° 2-Theta, 25.5±0.1° 2-Theta, 26.3±0.1° 2-Theta, 27.1±0.1° 2-Theta, 29±0.1° 2-Theta, 30.3±0.1° 2-Theta, 31.6±0.1° 2-Theta, 33.1±0.1° 2-Theta, 34.3±0.1° 2-Theta, y 35.6±0.1° 2-Theta.

XRPD en Forma G

[00513] La difracción de rayos X en polvo para la Forma G se muestra en la figura 7A. Los picos característicos incluyen

8±0.1° 2-Theta, 10.2±0.1° 2-Theta, 12.1±0.1° 2-Theta, 16.8±0.1° 2-Theta, 19.2±0.1° 2-Theta, y 24.6±0.1° 2-Theta.

XRPD en Forma J

[00514] La difracción de rayos X en polvo para la Forma J se muestra en la figura 8A. Los picos característicos incluyen 3.5±0.1° 2-Theta, 4.5±0.1° 2-Theta, 6.4±0.1° 2-Theta, 8.7±0.1° 2-Theta, 10.2±0.1° 2-Theta, 11.3±0.1° 2-Theta, 11.8±0.1° 2-Theta, 13.2±0.1° 2-Theta, 13.6±0.1° 2-Theta, 14±0.1° 2-Theta, 14.6±0.1° 2-Theta, 15.4±0.1° 2-Theta, 16.1±0.1° 2-Theta, 16.6±0.1° 2-Theta, 16.9±0.1° 2-Theta, 17.2±0.1° 2-Theta, 18.3±0.1° 2-Theta, 19.1±0.1° 2-Theta, 20.5±0.1° 2-Theta, 20.8±0.1° 2-Theta, 21.6±0.1° 2-Theta, 23.5±0.1° 2-Theta, 23.8±0.1° 2-Theta, 24.6±0.1° 2-Theta, 24.9±0.1° 2-Theta, 25.2±0.1° 2-Theta, 25.8±0.1° 2-Theta, 26.2±0.1° 2-Theta, 26.7±0.1° 2-Theta, 26.8±0.1° 2-Theta, 27.4±0.1° 2-Theta, 27.7±0.1° 2-Theta, 28.7±0.1° 2-Theta, 29.3±0.1° 2-Theta, 30.1±0.1° 2-Theta, 31.2±0.1° 2-Theta, 31.8±0.1° 2-Theta, 34.1±0.1° 2-Theta, 34.9±0.1° 2-Theta, 35.6±0.1° 2-Theta, 36.4±0.1° 2-Theta, 36.7±0.1° 2-Theta, 38.5±0.1° 2-Theta, y 38.8±0.1° 2-Theta.

XRPD simulada en Forma D

[00515] Se generó un patrón de XRPD simulado para la Forma D. El patrón simulado de difracción de polvo de rayos X para la Forma D se muestra en la figura 4A. Los picos

característicos incluyen $5.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $8.7 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $10.8 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $12.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $15.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $17 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $19.6 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, $21.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta, y $24.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Theta.

Ejemplo 4: Transformada de Fourier - Infrarrojos (FTIR)

[00516] Los datos se recopilaron en un Perkin-Elmer Spectrum One equipado con un accesorio de muestreo de reflectancia total atenuada (ATR) universal. Los datos fueron recopilados y analizados usando el software Spectrum v5.0.1.

[00517] El espectro infrarrojo para la Forma D se muestra en la figura 9A. Los picos característicos observados en el espectro infrarrojo para la Forma D incluyen picos a aproximadamente 3332 cm^{-1} (no etiquetado), aproximadamente 2853 cm^{-1} (no etiquetado), aproximadamente 1561 cm^{-1} (no etiquetado), aproximadamente 1523 cm^{-1} , aproximadamente 1438 cm^{-1} , aproximadamente 1257 cm^{-1} , 1112 cm^{-1} y aproximadamente 930 cm^{-1} .

Ejemplo 5: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA)

[00518] Los datos de DSC se recopilaron en un TA Instruments Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración de capacidad térmica se realizó con zafiro y la

calibración de energía y temperatura se realizó con indio certificado. Normalmente, se calentaron de 0.5 a 3 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio con orificios, a 10 °C/min de 25 °C a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 mL/min sobre la muestra, a menos que se indique lo contrario. La DSC de temperatura modulada se llevó a cabo usando una velocidad de calentamiento subyacente de 2 °C/min y parámetros de modulación de temperatura de ± 0.318 °C (amplitud) cada sesenta segundos (período). El software de control del instrumento fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.4A.

[00519] Los datos de TGA se recopilaron en un TA Instruments Q500 TGA, equipado con un muestreador automático de dieciséis posiciones. La temperatura del instrumento se calibró usando alumel y níquel certificados. Normalmente, se cargaron de 3 a 10 mg de cada muestra en una bandeja de DSC de aluminio pre-tarada y se calentaron a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 mL/min sobre la muestra, a menos que se indique lo contrario. El software de control del instrumento fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3 y los datos se analizaron usando Universal Analysis v4.4A.

Forma A

[00520] En la DSC (velocidad de calentamiento: 10 °C/min o

20 °C/min) se observó una endotermia que tenía un inicio a aproximadamente 234.6 °C y un pico a aproximadamente 245 °C.

Forma C

[00521] En la DSC (velocidad de calentamiento: 10 °C/min o 20 °C/min) se observó una endotermia que tenía un inicio a aproximadamente 150-151 °C y un pico a aproximadamente 156-157 °C.

Forma D

[00522] En la DSC (velocidad de calentamiento: 10 °C/min o 20 °C/min) se observó una endotermia que tenía un inicio a aproximadamente 260-261 °C y un pico a aproximadamente 273 °C.

Forma E

[00523] En la DSC (velocidad de calentamiento: 10 °C/min o 20 °C/min) se observó una endoterma que tenía un inicio a aproximadamente 112-113 °C y un pico a aproximadamente 137-138 °C.

[00524] En algunas modalidades, la Forma A tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma A tiene una pureza superior al 96% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma A tiene una pureza superior al 97% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma A tiene una pureza superior al 98% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma A tiene una pureza superior

al 99% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma A tiene una pureza del 99.8% de acuerdo con un análisis de HPLC.

[00525] En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza superior al 96% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza superior al 97% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza superior al 98% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza superior al 99% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza del 97.8% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma B tiene una pureza del 99.8% mediante análisis por HPLC.

[00526] En algunas modalidades, la Forma C tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma C tiene una pureza superior al 96% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma C tiene una pureza superior al 97% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma C tiene una pureza superior al 98% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma C tiene una pureza superior al 99% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma C tiene una pureza del 99.4% de acuerdo con un análisis de HPLC.

[00527] En algunas modalidades, la Forma D tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma D tiene una pureza superior al 96% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma D tiene una pureza superior al 97% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma D tiene una pureza superior al 98% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma D tiene una pureza superior al 99% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma D tiene una pureza del 99.4% mediante análisis por HPLC.

[00528] En algunas modalidades, la Forma E tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma E tiene una pureza superior al 96% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma E tiene una pureza superior al 97% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma E tiene una pureza superior al 98% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma E tiene una pureza superior al 99% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma E tiene una pureza del 99.4% mediante análisis por HPLC.

[00529] En algunas modalidades, la Forma F tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma F tiene una pureza superior al 96% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma F tiene una pureza superior al 97% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma F tiene

una pureza superior al 98% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma F tiene una pureza superior al 99% mediante análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma F tiene una pureza del 99.4% de acuerdo con un análisis de HPLC.

[00530] En algunas modalidades, la Forma G tiene una pureza superior al 95% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma G tiene una pureza superior al 96% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma G tiene una pureza superior al 97% de acuerdo con un análisis de HPLC. En algunas modalidades, la Forma G tiene una pureza superior al 98% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma G tiene una pureza superior al 99% mediante análisis por HPLC. En algunas modalidades, la Forma G tiene una pureza del 99.4% mediante análisis por HPLC.

Formas de dosificación oral sólidas

[00531] En algunas modalidades, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida se formula en una forma de dosificación oral sólida. En algunas modalidades, la cristalinidad de *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida se mantiene en la forma de dosificación oral sólida. En algunas modalidades,

N-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina se formula en tabletas. En algunas modalidades, N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina se formula en forma de pastillas. En algunas modalidades, N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina se formula en cápsulas. En algunas modalidades, N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina se coloca en cápsulas sin excipientes o con excipientes. En cualquiera de estas modalidades, la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma A. En cualquiera de estas modalidades, la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma B. En cualquiera de estas modalidades, la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(R)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma C. En cualquiera de estas modalidades, la N-[4-[4-(4-morfolinil)-7H-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma D. En cualquiera de estas modalidades, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma E. En cualquiera de estas modalidades, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es la Forma F. En cualquiera de estas modalidades, la *N*-[4-[4-(4-morfolinil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-il]fenil]-4-[[3(*R*)-[(1-oxo-2-propen-1-il)amino]-1-piperidinil]metil]-2-piridinacarboxamida cristalina es una mezcla de dos o más formas cristalinas seleccionadas del grupo que consiste en la Forma A, la Forma B, la Forma C, la Forma D, la Forma E y la Forma F.

Ejemplo 6: Formulaciones en cápsula

[00532] En una modalidad, las formulaciones en cápsula del Compuesto A para administración a humanos se preparan con los siguientes ingredientes:

Tabla 1. Formulaciones en cápsula

Compo- nente	Cápsula de 25 mg		Cápsula de 100 mg		Cápsula de 25 mg		Cápsula de 200 mg	
	% en peso/p eso	mg/ cápsula	% en peso/p eso	mg/ cápsula	% en peso/p eso	mg/ cápsula	% en peso/p eso	mg/ cápsu la
Compuesto cristalino A	20.6	25.0	15.7	100.0	20.6	25	15.7	100
Almidón 1500	37.2	45.16	52.0	330.6	37.2	45.2	28.4	180.6
Lactosa 316	35.6	43.44	27.3	173.8	35.8	43.4	27.3	173.8
Crospovidona	5.0	6.08	3.8	24.3	5.0	6.1	3.8	24.3
Sílice pirógena	1.0	1.22	0.8	4.9	1.0	1.2	0.8	4.86
Estearato de magnesio	0.5	0.61	0.4	2.4	0.5	0.6	0.4	2.43
intragranular total	NA	NA	NA	NA	76.4	121.5	76.4	485.9
Almidón 1500 (extragranular)	NA	NA	NA	NA	23.6	37.5	23.6	150

[00533] En algunas modalidades, el proceso de fabricación incluye los siguientes pasos: pesar la cantidad indicada de los componentes, mezclar y agregar en una cápsula de tamaño apropiado, y cerrar la cápsula. En algunas modalidades, las cápsulas se almacenan a temperatura ambiente durante un período prolongado hasta su uso.

Ejemplo 7: Compuesto A

[00534] Los pasos del proceso para fabricar cápsulas del Compuesto A, 25 mg y 100 mg, se describen a continuación (Tabla 2 y Tabla 3). El API se mezcla con almidón pregelatinizado, lactosa, crospovidona y dióxido de silicio coloidal en una batidora. La mezcla se muele (para quitar grumos) usando un molino cónico. La mezcla molida se vuelve a mezclar en la batidora. Se añade estearato de magnesio y se mezcla el polvo. La mezcla se compacta con rodillo. Para las cápsulas de 100 mg, se añade almidón pregelatinizado extragranular a la granulación y se mezcla. La mezcla final se envasa en cápsulas mediante un proceso semi-manual. Las cápsulas se desempolvan/pulen, se controlan en busca de metales y se clasifican por peso.

Tabla 2 Composición de las cápsulas del Compuesto A,

25 mg

Componente	Función	Cantidad por cápsula (mg)
Compuesto A*	Ingrediente activo	25.0
Almidón pregelatinizado**	Diluyente	45.2
Lactosa monohidratada	Diluyente	43.4
Crospovidona	Desintegrante	6.1
Dióxido de silicio colisional	Deslizante	1.2
Estearato de magnesio	Lubricante	0.6

Cápsula de gelatina de naranja sueca	Cubierta de cápsula	1 cápsula (Peso nominal: 39)
--------------------------------------	---------------------	---------------------------------

Tabla 3 Composición de las cápsulas del Compuesto A, 100 mg

Componente	Función	Cantidad por cápsula (mg)
Compuesto A *	Ingrediente activo	100.0
Almidón pregelatinizado**	Diluyente	330.6
Lactosa monohidratada	Diluyente, aglutinante	173.7
Crospovidona	Desintegrante	24.3
Dióxido de silicio colisional	Deslizante	4.9
Estearato de magnesio	Lubricante	2.4
Cápsula de gelatina opaca blanca	Cubierta de cápsula	1 cápsula (Peso nominal: 117)

*Se puede aplicar un factor de corrección para tener en cuenta la potencia del API.

**El almidón pregelatinizado se ajusta para adaptarse al factor de corrección API.

Ejemplo 8: Estudio de seguridad y tolerabilidad del Compuesto A en leucemia linfocítica crónica

[00535] En un estudio abierto de aumento de dosis del Compuesto A, se determinan la seguridad, tolerabilidad, PK/PD y actividad clínica de dosis crecientes del Compuesto A. El compuesto se administra diariamente en ciclos de 28 días usando un diseño de titulación acelerada (ATD) con el aumento de dosis siguiendo una secuencia de Fibonacci modificada (es decir, usando proporciones incrementales: 2.00 para el aumento inicial, 1.67 para el segundo, 1.50 para el tercero), y luego 1.33 para todos los niveles de dosis posteriores) cuando se administra a pacientes adultos (es decir, personas de ≥ 18 años) con leucemia aguda R/R, incluida ALL, AML y leucemia aguda de fenotipo mixto (AMPL).

[00536] Se realizan dos aumentos de dosis separados en paralelo, con los brazos de aumento de dosis (Grupo A, Grupo B) inscribiendo selectivamente a pacientes que no están (Grupo A) o que están (Grupo B) recibiendo fármacos que inhiben el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) actividad. Después de la determinación de las dosis biológicas óptimas (OBD), se llevan a cabo dos cohortes de expansión (diferenciadas en función de si el paciente está recibiendo o no un inhibidor de CYP3A4) de aproximadamente doce pacientes con leucemia aguda R/R cada una durante la última parte de la Fase 1 para evaluar más a fondo la seguridad y tolerabilidad del agente cuando se dosifica en las OBDs e identificar señales iniciales de eficacia. Si se puede identificar una sola OBD, se llevará a cabo una sola cohorte de expansión de aproximadamente veinticuatro pacientes

con leucemia aguda R/R.

[00537] El Compuesto A se administra una vez al día como una dosis oral en ciclos continuos de 28 días. Las dosis se aumentan y/o amplían hasta una dosis máxima potencial tolerada para determinar la dosis biológica óptima y la dosis recomendada de la Fase 2.

[00538] En una segunda fase, se inscriben pacientes con leucemia aguda. Los pacientes incluyen sujetos con R/R AML, ALL o AMPL que contienen reordenamientos del gen de la leucemia de linaje mixto (MLL, también conocido como lisina metiltransferasa 2A, KMT2A), duplicación parcial en tándem de MLL/KMT2A (MLL-PTD), PICALM-AF10 (también conocido como CALM-AF10), mutación de nucleofosmina 1 (NPM1), translocaciones de meningioma-1 (MN1) o mutación de proteína alfa de unión potenciadora de CCAAT (CEBP/A). Los pacientes reciben tratamiento a partir del primer día durante un ciclo continuo de 28 días. Se evalúa la farmacocinética y la farmacodinamia de los pacientes durante todo el estudio. Los criterios de valoración incluyen remisión completa, remisión completa con recuperación hematológica parcial, supervivencia general y supervivencia libre de eventos.

Ejemplo 9: Estudio de seguridad y tolerabilidad del Compuesto A en leucemia linfocítica crónica

[00539] Propósito: El propósito de este estudio es establecer la seguridad y la dosis óptima del Compuesto A administrado por vía oral (25 o 100 mg/día) en pacientes con leucemia

linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico pequeño/linfoma linfocítico bien diferenciado difuso.

Medidas de resultado primarias: seguridad y tolerabilidad del Compuesto A (frecuencia, gravedad y relación de los eventos adversos).

Medidas de resultado secundarias: Evaluaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas. Respuesta tumoral: tasa de respuesta general de acuerdo con lo definido por directrices recientes sobre CLL y SLL (linfoma de células B) y duración de la respuesta.

Elegibilidad: dieciocho años o más; ambos sexos son elegibles.

[00540] Criterios de inclusión: 1. Solo para el grupo sin tratamiento previo: Hombres y mujeres $\geq$ sesenta y cinco años de edad con diagnóstico confirmado de CLL/SLL, que requieren tratamiento de acuerdo con las pautas 11-14 del NCI o del Grupo de Trabajo Internacional. 2. Solo para el grupo en recaída/refractario: hombres y mujeres $\geq$ dieciocho años de edad con un diagnóstico confirmado de CLL/SLL en recaída/refractaria que no responde al tratamiento (es decir, fallaron $\geq$ 2 tratamientos previos para CLL/SLL y al menos un régimen tuvo que ser han tenido un análogo de purina [por ejemplo, fludarabina] para sujetos con LLC). 3. Peso corporal $\geq$ 40 kg. 4. Estado funcional ECOG de $\leq$ 2. 5. Acuerdo para usar anticonceptivos durante el estudio y durante treinta días después de la última dosis del fármaco del estudio si es

sexualmente activo y puede tener hijos. 6. Dispuesto y capaz de participar en todas las evaluaciones y procedimientos requeridos en este protocolo de estudio, incluida la deglución de cápsulas sin dificultad. 7. Capacidad para comprender el propósito y los riesgos del estudio y proporcionar consentimiento informado firmado y fechado y autorización para usar información de salud protegida (de acuerdo con las regulaciones de privacidad nacionales y locales).

[00541] Criterios de exclusión: 1. Una enfermedad, afección médica o disfunción del sistema orgánico potencialmente mortal que, en opinión del investigador, podría comprometer la seguridad del sujeto, interferir con la absorción o el metabolismo del Compuesto A PO, o poner los resultados del estudio en riesgo indebido. 2. Cualquier inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia o terapia experimental dentro de las cuatro semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (se permiten corticosteroides para los síntomas relacionados con la enfermedad, pero requieren un período de lavado de 1 semana antes de la administración del fármaco del estudio). 3. Afectación del sistema nervioso central (SNC) por linfoma. 4. Cirugía mayor dentro de las cuatro semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. 5. Creatinina > 1.5 x límite superior normal institucional (LSN); bilirrubina total > 1.5 x LSN (a menos que se deba a la enfermedad de Gilbert); y aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2.5 x LSN a menos que esté

relacionado con una enfermedad. 6. Uso concomitante de medicamentos que se sabe que causan prolongación del intervalo QT o torsades de pointes. 7. Anomalías significativas del electrocardiograma (ECG) de detección, incluido el bloqueo de rama izquierda, bloqueo AV de segundo grado tipo II, bloqueo de tercer grado, bradicardia y QTc > 470 ms. 8. Lactantes o embarazadas.

Ejemplo 10: Seguridad y eficacia del Compuesto A en sujetos con linfoma de células del manto (MCL) en recaída/refractario (R/R)

[00542] El objetivo principal de este ensayo es evaluar la eficacia del Compuesto A en sujetos en recaída/refractarios (R/R) con linfoma de células del manto (MCL). El objetivo secundario es evaluar la seguridad de un régimen de dosificación diaria fija del Compuesto A (25 o 100 mg/día en forma de cápsulas) en esta población.

Medidas de resultado primarias: medir el número de participantes con una respuesta al Compuesto A.

Medidas de resultado secundarias: medir el número de participantes con eventos adversos como medida de seguridad y tolerabilidad. Medir la farmacocinética para ayudar a determinar cómo responde el cuerpo al fármaco del estudio. Resultados informados por los pacientes (para medir el número de participantes que informaron resultados para determinar la calidad de vida relacionada con la salud).

Elegibilidad: dieciocho años o más; ambos sexos son elegibles.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres ≥ 18 años. Estado funcional ECOG de ≤ 2 . MCL patológicamente confirmado, con documentación de sobreexpresión de ciclina D1 o t(11;14), y enfermedad medible en imágenes transversales que es ≥ 2 cm en el diámetro más largo y medible en dos dimensiones perpendiculares. Incapacidad documentada para lograr al menos una respuesta parcial (PR) con el régimen de tratamiento más reciente o progresión documentada de la enfermedad después del mismo. Al menos uno, pero no más de cinco, regímenes de tratamiento previos para el MCL (Nota: los sujetos que hayan recibido ≥ 2 ciclos de tratamiento previo con bortezomib, ya sea como agente único o como parte de un régimen de terapia combinada, se considerarán expuestos a bortezomib). Dispuesto y capaz de participar en todas las evaluaciones y procedimientos requeridos en este protocolo de estudio, incluida la deglución de cápsulas sin dificultad. Capacidad para comprender el propósito y los riesgos del estudio y proporcionar consentimiento informado firmado y fechado y autorización para usar información de salud protegida (de acuerdo con las regulaciones de privacidad nacionales y locales).

Criterios de exclusión principales: quimioterapia previa dentro de las tres semanas, nitrosoureas dentro de las seis semanas, anticuerpos terapéuticos contra el cáncer dentro

de las cuatro semanas, inmuconjugados de radio o toxinas dentro de las diez semanas, radioterapia dentro de las tres semanas o cirugía mayor dentro de las dos semanas posteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. Cualquier enfermedad, afección médica o disfunción del sistema orgánico que ponga en peligro la vida y que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la seguridad del sujeto, interferir con la absorción o el metabolismo de las cápsulas del Compuesto A o poner los resultados del estudio en riesgo indebido. Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, tal como arritmias no controladas o sintomáticas, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio dentro de los seis meses posteriores a la detección, o cualquier enfermedad cardíaca de Clase 3 o Clase 4 de acuerdo con lo define la Clasificación Funcional de la New York Heart Association. Síndrome de malabsorción, enfermedad que afecta significativamente la función gastrointestinal o resección del estómago o del intestino delgado o colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal sintomática u obstrucción intestinal parcial o completa. Cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio: 1. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <750 células/mm³ ($0.75 \times 10^9/L$), a menos que se documente afectación de la médula ósea. 2. Recuento de plaquetas $<50,000$ células/mm³ ($50 \times 10^9/L$) independientemente del soporte transfusional, a menos que exista afectación documentada de la médula ósea. 3. Aspartato transaminasa sérica (AST/SGOT) o

alanina transaminasa (ALT/SGPT) $\geq 3.0 \times$ límite superior de lo normal (LSN). 4. Creatinina $> 2.0 \times$ LSN.

Ejemplo B1a

Actividad inhibidora *in vitro* de Pan KRAS

[00543] El presente ejemplo evalúa la capacidad de los compuestos proporcionados en el presente documento para inhibir la proliferación de células mutantes KRAS.

[00544] Se investigó el efecto inhibidor sobre la proliferación celular en las líneas celulares con mutación de KRAS de páncreas humano MIA PaCa-2, HuP-T4, HPAF-II, la línea celular con mutación de KRAS de pulmón humano NCI-H358 y las líneas celulares con mutación de KRAS de colon humano SW837, SW60 y NCI-H747. Las células se mantuvieron en medio RPMI-1640 (número de catálogo ThermoFisher 61870036), medio esencial mínimo de Eagle (EMEM, número de catálogo ATCC 30-2003), medio L-15 de Leibovitz (L-15, número de catálogo ATCC 30-2008), y suplementado con 10% de FBS inactivado por calor (número de catálogo de ThermoFisher A31605) y 1% de Pen-Strep (# de catálogo de ThermoFisher 10378016) de acuerdo con los requisitos del medio del proveedor de líneas celulares y cultivado a 37 °C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂. Las células se cultivaron adhiriéndolas a matraces de cultivo y se mantuvieron a una confluencia del 70%-80%.

[00545] El ATP está presente en todas las células metabólicamente activas y se considera un marcador de células

viables. El número de células vivas metabólicamente activas en cultivo se determinó usando el kit CellTiter-Glo (Promega # de catálogo G7572), un sistema de monitorización de ATP con base en la producción de luminiscencia mediante la reacción de ATP con luciferasa recombinante UltraGlo® añadida (Kawano et al., 2016, PLOS One, 8;11(7): e0158888), de acuerdo con las recomendaciones experimentales del proveedor. El ensayo de proliferación celular se realizó usando un formato de placa de 96 pocillos.

[00546] Se disolvió el agente A en DMSO (número de catálogo Sigma D8418; pureza $\geq 99.9\%$) para preparar una solución madre 10 mM. Se evaluaron por duplicado ocho concentraciones del compuesto de prueba para cada ejecución experimental. El 100% de la proliferación celular está representado por las células no tratadas (0.2% DMSO).

[00547] El día del experimento (T0), las células se separaron con TrypLE (número de catálogo de ThermoFisher 12604054), se cuantificaron usando el analizador de viabilidad celular NucleoCounter (Chemometec NC-200) y se resuspendieron en medio fresco a una densidad celular de aproximadamente 5000 células por 200 μ L de medio. Se añadieron 200 μ L de suspensión celular a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

[00548] El Compuesto A mostró una inhibición del crecimiento significativamente mayor de líneas celulares mutadas con KRAS en todos los tipos de células cancerosas analizadas en comparación con un agente terapéutico KRAS conocido. Cada

mutación de KRAS, independientemente del subtipo, era sensible al Compuesto A. El Compuesto A exhibió una alta potencia e inhibición del crecimiento de muestras de pacientes con CRC, NSCLC y cáncer de páncreas con mutación KRAS. El Compuesto A fue significativamente más potente y ejerció una reducción del crecimiento dramáticamente mayor en muestras de pacientes ex vivo en comparación con los inhibidores clínicos reversibles de menina. El Compuesto A es potente como agente único y presenta ventajas sobre un fármaco KRAS conocido y sobre los inhibidores de menina reversibles en modelos preclínicos de CCR, NSCLC y pancreáticos.

Ejemplo B1a

Compuesto A en linfoma de triple impacto (THL), linfoma de doble expresión (DEL) y mieloma múltiple (MM)

[00549] El presente ejemplo evalúa la capacidad de los compuestos proporcionados en el presente documento para inhibir el linfoma de triple impacto (THL), el linfoma de doble expresión (DEL) DLBCL y el mieloma múltiple en modelos preclínicos.

[00550] THL y DEL representan subconjuntos de DLBCL que exhiben una mala respuesta a la terapia estándar R-CHOP/R-EPOCH y tienen una gran necesidad clínica no satisfecha. THL alberga translocaciones en MYC, y BCL2/BCL6 y DEL tienen una alta expresión de MYC/BCL2. En conjunto, representan tumores altamente impulsados por MYC. Este ejemplo evalúa el Compuesto

A en modelos preclínicos THL y DEL, así como un panel de líneas celulares MM y muestras de pacientes que exhiben diversas mutaciones y translocaciones citogenéticas.

[00551] Se probó el Compuesto A frente a una línea celular THL (VAL) y una línea celular DEL (U2932). Se probó la sensibilidad al Compuesto A de un panel ampliado de líneas celulares de DHL. Se probaron muestras de pacientes *ex vivo* de THL y DLBCL amplificado con MYC con el Compuesto A. Se comparó la sensibilidad de THL y DLBCL impulsado por MYC en modelos tanto *in vitro* como *ex vivo* con inhibidores clínicos reversibles de la menina. El Compuesto A se probó frente a un panel de líneas celulares de MM y muestras de pacientes con MM *ex vivo* de p53del, 13qdel y casos en recaída/refractarios.

[00552] El Compuesto A mostró una alta potencia contra los modelos de líneas celulares THL y DEL con inhibición completa del crecimiento. Un panel de línea celular DHL expandido era altamente sensible a la inhibición del crecimiento por el Compuesto A. El Compuesto A era muy potente contra muestras de pacientes *ex vivo* con un perfil clínico refractario a THL/R-CHOP y un perfil clínico refractario a amplificación MYC/R-EPOCH. Ambos modelos exhiben una inhibición completa del crecimiento. El Compuesto A fue significativamente más potente y ejerció una inhibición del crecimiento notablemente mayor tanto en modelos *in vitro* de DHL/THL/DEL como en muestras de pacientes *ex vivo* de THL/MYC amplificado-DLBCL en comparación con los inhibidores clínicos reversibles de menina. Las líneas

celulares MM que albergaban mutaciones en TP53, KRAS y NRAS eran sensibles al Compuesto A como agente único y lograron una inhibición del crecimiento del 100% con una exposición de 1 μ M.

[00553] También se exploraron tratamientos combinados del Compuesto A con agentes de tratamiento estándar en líneas celulares de MM. El Compuesto A ha demostrado eficacia frente a un panel de muestras de pacientes con MM *ex vivo*.

[00554] El Compuesto A es un agente único potente en subconjuntos de DLBCL DHL/THL/DEL impulsados por MYC y exhibe una potencia varias veces mayor en comparación con los inhibidores clínicos reversibles de menina en estos modelos preclínicos. El Compuesto A también muestra actividad como agente único en líneas celulares de MM y muestras de pacientes *ex vivo*.

Ejemplo B2a

[00555] Este ejemplo describe un primer estudio de Fase 1 de aumento de dosis y expansión de dosis en humanos del Compuesto A, un inhibidor de menina covalente oral, en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda (ALL) en recaída o refractaria (R/R) o leucemia mieloide aguda (MLL), linfoma difuso de células B grandes R/R (DLBCL) y mieloma múltiple R/R (MM). Condiciones o enfermedades adicionales que pueden tratarse incluyen leucemia linfoblástica aguda, fenotipo mixto agudo, leucemia, cáncer, linfoma, linfoma no Hodgkin, mielomatosis,

mieloma de células plasmáticas y/o todos los subtipos R/R de los mismos.

[00556] Se pueden inscribir aproximadamente cien participantes para este estudio de Fase 1. Este estudio puede ser un estudio no aleatorizado, desenmascarado, prospectivo, abierto, de varias cohortes y multicéntrico que evalúe la seguridad, tolerabilidad y actividad clínica de dosis crecientes del Compuesto A oral administrado una vez al día en pacientes con ALL R/R, R/R AML, R/R DLBCL y R/R MM que han recibido terapia estándar. Durante la fase de aumento de dosis de este estudio, se determinará la dosis biológica óptima (OBD) y la dosis recomendada de Fase 2 (RP2D) del Compuesto A. Los sujetos de la cohorte 1 (leucemia aguda) se asignan a uno de dos brazos paralelos: ARM A (sujetos que no reciben inhibidores de CYP3A4) y ARM B (sujetos que reciben inhibidores de CYP3A4). Los sujetos de la cohorte 2 (DLBCL) y la cohorte 3 (mieloma múltiple) se asignan a un solo brazo (ARM A). La fase de expansión de dosis obtendrá mayor seguridad, así como datos de eficacia para el Compuesto A cuando se dosifique en OBD y RP2D.

[00557] En ARM A, los participantes del estudio que no reciben un inhibidor moderado o potente de CYP3A4, hay una fase de aumento de dosis para la Cohorte 1: participantes con leucemia aguda; Cohorte 2: participantes con linfoma difuso de células B grandes; y Cohorte 3: participantes con mieloma múltiple. Los participantes recibirán 100 mg del Compuesto A por vía oral una vez al día en ciclos continuos de veintiocho

días para identificar el OBD/RP2D. También hay una fase de expansión de dosis en donde las cohortes 1, 2 y 3 recibirán el Compuesto A en el OPD/RP2D para evaluar más a fondo la seguridad/eficacia del fármaco en investigación.

[00558] En ARM B, los participantes del estudio que están recibiendo un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4, hay una fase de aumento de dosis para la Cohorte 1: participantes con leucemia aguda. Los participantes recibirán 25 mg del Compuesto A por vía oral una vez al día en ciclos continuos de veintiocho días para identificar el OBD/RP2D. También hay una fase de expansión de dosis en donde la cohorte 1 recibirá el Compuesto A en el OBD/RP2D para evaluar más a fondo la seguridad y eficacia del fármaco en investigación.

[00559] Se determinarán las medidas de resultado primarias y secundarias para este estudio. La medida de resultado principal es determinar OBD y RP2D de la monoterapia con el Compuesto A para las cohortes 1, 2 y 3 dentro de un período de veintiocho días en sujetos con leucemia aguda refractaria o en recaída (R/R) (cohorte 1), linfoma difuso de células B grandes (cohorte 2) y mieloma múltiple (cohorte 3). La medida de resultado secundaria es evaluar la seguridad del Compuesto A expresada por los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) y los eventos adversos graves (SAEs) dentro de un período de tiempo de treinta y dos ciclos.

[00560] Usando un diseño de titulación acelerada, las dosis del Compuesto A se aumentan en cohortes de un solo sujeto de

forma independiente para cada indicación hasta que un sujeto experimenta un evento adverso relacionado $\geq$ Grado 2 o una toxicidad limitante de la dosis (DLT). En ese momento, la cohorte cambiará a un diseño clásico "3 + 3". El tratamiento continúa en ciclos de 28 días hasta progresión o intolerancia. Las cohortes de expansión para cada indicación inscriben pacientes para obtener más datos de seguridad y eficacia. Son elegibles los pacientes con ALL R/R, DLBCL R/R que reciben ≥ 2 pero ≤ 5 terapias y MM R/R que reciben ≥ 3 terapias y fallan o no son elegibles para ninguna terapia estándar. Los pacientes tienen ECOG PS ≤ 2 y función orgánica adecuada. Los criterios de exclusión clave incluyen afectación conocida de la enfermedad del SNC, tratamiento previo con inhibidores de la menina y enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (figura 28A).

[00561] Los criterios de inclusión para este estudio incluyen personas de dieciocho años o más. Todos los sujetos deben tener un diagnóstico histológico o patológico confirmado de su malignidad y/o enfermedad R/R medible, de la siguiente manera:

1. Solo cohorte 1: leucemia aguda refractaria o en recaída definida como $> 5\%$ de blastos en la médula ósea o reaparición de blastos en la sangre periférica;

2. Solo cohorte 2: DLBCL *de novo* previamente tratado, patológicamente confirmado, o DLBCL transformado de un linfoma previamente indolente (por ejemplo, linfoma folicular) con evidencia clínica o radiológica documentada de

enfermedad progresiva o persistente. Al ingresar al estudio, los sujetos deben tener una enfermedad mensurable de acuerdo con los criterios revisados para la evaluación de la respuesta del linfoma; y

3. Solo cohorte 3: MM medible de acuerdo con las pautas del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (IMWG).

[00562] Los pacientes deben ser refractarios o deben haber progresado durante o después de la interrupción de la terapia contra el cáncer más reciente, con las siguientes consideraciones:

1. Solo cohorte 1: no han respondido o no son elegibles para cualquier tratamiento estándar aprobado, incluido el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH);

2. Solo cohorte 2: debe haber recibido al menos dos pero no más de cinco regímenes sistémicos previos para el tratamiento de su DLBCL *de novo* o transformado (es decir, transformado de un linfoma indolente previamente diagnosticado [por ejemplo, linfoma folicular]); y

3. Solo cohorte 3: debe haber recibido al menos tres pero no más de seis regímenes anti-MM previos, incluido el inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib o carfilzomib) y la terapia con fármaco inmunomodulador (IMiD) (por ejemplo, lenalidomida o pomalidomida).

[00563] Los criterios de exclusión para este estudio se definen por sujetos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios (todas las cohortes, a menos que se indique lo

contrario):

- Ciertos subtipos o apariciones de enfermedades, tal como se indica a continuación:

1. Cohorte 1: leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mieloide crónica (LMC) en crisis blástica, recaída extramedular aislada (iEMR);

2. Cohorte 2: linfoma mediastínico primario de células B (PMBCL), DLBCL transformado a partir de enfermedades distintas al linfoma no Hodgkin (NHL) indolente; y

3. Cohorte 3: leucemia activa de células plasmáticas, mieloma con amiloidosis, amiloidosis sistémica de cadenas ligeras;

- Recuento de glóbulos blancos (WBC) > 25,000/ μ L (incontrolable con terapia citorreductora);

- Compromiso nervioso central conocido, como sigue:

4. Cohorte 1: leucemia del sistema nervioso central (SNC) clínicamente activa. La leucemia del SNC previamente controlada es aceptable;

5. Cohorte 2: linfoma activo del SNC o afectación meníngea;

- Terapia previa con inhibidores de menina;

- Prueba positiva conocida para el virus de la inmunodeficiencia humana, la hepatitis C o el antígeno de superficie de la hepatitis B;

- Sujetos con un trastorno preexistente que los predisponga a una infección grave o potencialmente mortal (por

ejemplo, fibrosis quística, inmunodeficiencia congénita o adquirida, trastorno hemorrágico o citopenias no relacionadas con leucemia aguda, DLBCL o MM); y

- Una infección fúngica, bacteriana o viral sistémica, aguda o crónica, activa y no controlada.

Ejemplo B2b

[00564] Este ejemplo describe la actividad antitumoral del Compuesto A inhibidor de menina covalente en modelos preclínicos de linfoma de células B de alto grado y mieloma múltiple.

[00565] La línea celular TOLEDO de DLBCL se cultivó en presencia del Compuesto A o inhibidores clínicos reversibles de la menina durante seis y catorce horas. La expresión de la proteína menina se redujo hasta un 60% a 1 μ M por el Compuesto A después de catorce horas en comparación con inhibidores clínicos reversibles a <20% en concentraciones similares. La expresión de la proteína menina se midió mediante el sistema Wes y se analizó usando el software Compass (transferencia Western automatizada, Protein Simple). La señal se normalizó a GAPDH y se hizo referencia al control DMSO (figura 28F). Se cultivaron líneas celulares DLBCL y MM con el Compuesto A, bortezomib (PS-341) o DMSO durante cuatro días y se midió la proliferación celular mediante Cell Titer Glo. Se llevaron a cabo estudios ex vivo de modelos DLBCL y MM midiendo la proliferación celular (Cell Titer Glo) después de seis días de

tratamiento con el Compuesto A, PS-341 o control DMSO.

[00566] El Compuesto A exhibió alta potencia y > 90% de letalidad celular contra líneas celulares DHL, THL y DEL DLBCL (figura 28B, Tabla 4) y > 99% de letalidad celular contra líneas celulares MM (figura 28C, Tabla 5). El Compuesto A ejerció una marcada viabilidad relativa de los modelos DLBCL PDX amplificados con THL y MYC ex vivo (figura 28D). El Compuesto A fue muy potente contra muestras recién diagnosticadas y obtenidas de pacientes con MM R/R (figura 28E).

Tabla 4: El Compuesto A logra > 90% de letalidad celular en todas las líneas celulares DLBCL analizadas

Línea celular de DLBCL	Categoría	Translocación	% promedio de inhibición máxima por el Compuesto A	IC ₅₀ promedio ± Desviación estándar (μM)
DB	DHL	MYC/BCL2	98.5	0.407 ± 0.067
Toledo	DHL	MYC/BCL2	98.8	0.311 ± 0.065

Línea celular de DLBCL	Categoría	Translocación	% promedio de inhibición máxima por el Compuesto A	IC ₅₀ promedio ± Desviación estándar (μM)
DOHH2	DHL	MYC/BCL2	99.7	0.323 ± 0.031
VAL	THL	MYC/BCL2/BCL6	97.1	0.271 ± 0.070
U2932	DEL-ABC	Sobreexpresión de MYC/BCL2	92.4	0.370 ± 0.012
SUDHL8	GCB	-	99.6	0.601 ± 0.209
Pfeiffer	GCB	-	99.6	0.167 ± 0.040
OCI-LY7	GCB	-	99.6	0.650 ± 0.260

Tabla 5: El Compuesto A logra >99% de letalidad celular en la mayoría de las líneas celulares MM analizadas

Línea celular de MM	Translocación	Mutación	% promedio de inhibición máxima por el Compuesto A	IC ₅₀ promedio ± Desviación estándar (μM)
MM1.S	t(14;16)	KRAS G12A	99.5	0.467 ± 0.17
MM1.R	t(14;16)	KRAS G12A	99.6	0.462 ± 0.17
SKMM1	t(14;20)	NRAS G12A	99.2	0.467 ± 0.05
SKMM2	t(11;14)	TP53	80.2	0.654 ± 0.15
JJN3	t(14;16)	NRAS Q61K	99.2	0.289 ± 0.02

[00567] En estudios *ex vivo*, el Compuesto A fue altamente eficaz contra modelos de pacientes refractarios a R-CHOP y R-EPOCH con antecedentes genéticos amplificados por THL y MYC (figura 28D). El Compuesto A demostró eficacia como agente único (valores de IC₅₀ de entre 0.1 μM y 0.3 μM) contra un panel de muestras de MM recién diagnosticadas y R/R *ex vivo* (figura 28E), incluido un perfil clínico con p53 eliminado (Tabla 6).

Tabla 6: Perfiles clínicos de muestras de BMMC obtenidas de pacientes con MM ensayadas con el Compuesto A

Identificación de muestra de mieloma múltiple	Etapa en el momento del diagnóstico	Estado del tratamiento	Terapia previa y respuesta	Translocación
16-669/0219	IIIA	Recién diagnosticado	Ninguno	Sin datos
16-684/1019	IIIA	Recién diagnosticado	Ninguno	Sin datos
241-9949/06-19	IIIA	Refractario	VCD N4 (resistente)	Eliminación de p53
		Refractario	VCD N 4 (respondió)	Eliminación de p53 negativa
241-10514/0720	IIIA		CPH en dosis altas (movilización SC) (respondió)	
			Consolidación (AutoSCT, doble trasplante)	
			Bortezomib- mantenimiento (resistente)	
			RVD #4 (resistente)	
			PRD #4 (resistente)	

Ejemplo B3

[00569] Este ejemplo describe el Compuesto A como un inhibidor covalente de menina para la inhibición del crecimiento de tumores sólidos con mutación KRAS.

[00570] Se incubaron células MOLM-13 y MiaPaCa-2 con el Compuesto A durante veinticuatro horas y se analizaron mediante RNA-seq en una plataforma Illumina NextSeq 550. El Compuesto A, inhibidores de menina clínicamente reversibles o un

inhibidor de KRAS G12C clínicamente aprobado, sotorasib, se cultivaron con líneas celulares de cáncer colorrectal (CRC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de páncreas durante cuatro días. La viabilidad celular se midió usando CellTiter Glo. Se cultivaron modelos de tejido PDX ex vivo humanos que albergaban mutaciones de KRAS con el Compuesto A e inhibidores clínicos reversibles de menina durante seis días. La viabilidad celular se midió usando CellTiter Glo.

[00571] MiaPaCa-2, una línea celular mutada KRAS G12C, mostró un % de inhibición del crecimiento (figura 29A; la gráfica representa tres o más experimentos) después de cuatro días de tratamiento con el Compuesto A, y una marcada reducción de los niveles de expresión de KRAS y MEN1 en células MiaPaCa-2 a 0.5 μ M y 1 μ M después de veinticuatro horas de tratamiento con el Compuesto A (figura 29B). Un panel ampliado de catorce líneas celulares mutadas de CRC, NSCLC y KRAS pancreático, que albergan mutaciones G12C, G12D, G12V y G13D, reveló actividad del Compuesto A como agente único después de un tratamiento de cuatro días. La mayoría de las líneas celulares analizadas mostraron > 90% de inhibición del crecimiento, independientemente del tipo de mutación KRAS (figura 29C; cada punto de datos es la media de dos o más experimentos). Sotorasib alcanzó un máximo de 86-93% de inhibición del crecimiento en tres de diez líneas celulares de NSCLC KRAS G12C (figura 29C). Por el contrario, el Compuesto A inhibió la viabilidad celular $\geq$ 90% en siete de diez líneas celulares de

NSCLC KRAS G12C (figura 29C). Los modelos preclínicos *ex vivo* de CRC, NSCLC y páncreas humanos con mutaciones G12C y G12D KRAS fueron todos sensibles al tratamiento de seis días con el Compuesto A (figura 30A). Se observó una anulación total del crecimiento en todas las muestras con valores de GI₅₀ que oscilaban entre 0.2 μ M y 0.7 μ M. Los inhibidores clínicos reversibles de la menina fueron menos activos en todos los modelos preclínicos probados (figura 30B).

[00572] En general, la expresión de los genes MEN1 y KRAS disminuyó drásticamente después de un tratamiento de veinticuatro horas con el Compuesto A en la línea celular MIA PaCa-2 mutada KRAS G12C (cáncer de páncreas) (figura 29B). El tratamiento con agente único del Compuesto A *in vitro* a 1 μ M en líneas celulares con mutación de KRAS demostró una alta inhibición del crecimiento en varios tipos de tejido en comparación con el inhibidor de KRAS G12C estándar, sotorasib, otros inhibidores clínicos reversibles de la menina y un inhibidor covalente clínico de KRAS G12C, MRTX-849 (figura 29C). El Compuesto A logra una alta inhibición del crecimiento tumoral en general en modelos de CRC, NSCLC y pancreáticos derivados de pacientes tratados *ex vivo* con mutación KRAS (figura 30). Y, en comparación con dos inhibidores de KRAS G12C altamente específicos, el Compuesto A exhibió una potencia amplia en líneas celulares con mutación de KRAS y modelos de tejido PDX, lo que indica que el Compuesto A puede proporcionar ventajas terapéuticas sobre estos inhibidores específicos de

la mutación de KRAS para su uso en cánceres CRC, NSCLC y de páncreas. En concentraciones clínicamente relevantes, los potentes inhibidores clínicos de KRAS como el sotorasib son muy eficaces hasta un 50% de inhibición. Sin embargo, a estas concentraciones el Compuesto A es más competente y logra un mayor porcentaje de destrucción celular, lo que sugiere que el Compuesto A produce un aumento en la profundidad de la respuesta.

Tabla 7.								KRAS G13D GI₅₀ (μM)	KRAS G12V GI₅₀ (μM)	RAS WT GI₅₀ (μM)
Línea de células mutantes KRAS Resumen de GI₅₀	KRAS G12C GI₅₀ (μM)			KRAS G12D GI₅₀ (μM)						
Tipo de tumor	NSCLC (8)	Pancr eático (1)	CRC (1)	NSCLC (1)	Pancr eático (4)	CRC (2)	Gástri co (1)	CRC (2)	CRC (1)	CRC (2)
Compuest o A	0.36 - 0.57	0.43	0.57	0.29	0.43- 0.83	0.42	0.34	0.37- 0.57	0.45	1.6, LR
SNDX- 5613	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR
KO-539	1.8 - 6.2, LR	3.1	6.9	2.0	4.1- 7.2	6.5	3.8	3.9-6.3	3.2	3.3, LR
KRAS G12C	0.026 - 4.7	0.0038	0.017	0.84	1.1- 4.0	1.1	0.70	1.4-2.3	1.8	1.3

clínico Covalente , MRTX- 849										
Sotorasib KRAS G12C	0.033 - 5.6, LR	0.0054	0.035	LR	6.7, LR	LR	LR	LR	LR	LR

Respuesta limitada (LR) =% de inhibición del crecimiento < 30%. Los valores junto al tipo de célula tumoral (#) son números de líneas celulares únicas analizadas. Los datos representan la media de dos o tres repeticiones independientes.

Tabla 8. Perfiles de muestras de PDX con mutación KRAS Resumen de GI ₅₀ (μM)						
Estadio clínico del paciente en el momento de la recopilación	Terapia anterior	Mutación KRAS	Tipo de muestra	Compuesto A	KO- 539	SNDX- 5613
BM-207 (No disponible)	N/A	G12D	Pancreatic	0.559	LR	LR
BM-206 (No disponible)	N/A	G12D	Pancreático	0.244	4.27	LR
BM-204 (Etapa IV)	1) 5-FU/Oxaliplatino; 2) 5-FU/Irinotecán/Bevacizumab; 3) 5-FU/Panitumumab	G12D	CRC	0.671	6.32	LR
BM-205 (Etapa IV)	1) 5-FU/Oxaliplatino/Bevacizumab (respuesta mixta)	G12D	CRC	0.298	9.98	LR

Tabla 8. Perfiles de muestras de PDX con mutación KRAS Resumen de GI ₅₀ (μM)						
Estadio clínico del paciente en el momento de la recopilación	Terapia anterior	Mutación KRAS	Tipo de muestra	Compuesto A	KO-539	SNDX-5613
	2) Capecitabina/Irinotecán/Bevacizumab					
	3) Irinotecán/Cetuximab/Capecitabina (respondido, progresión desconocida)					
BM-203 (Etapa IV)	1) 5-FU/Oxaliplatino	G12C	CRC	0.624	8.23	LR
BM-208 (Etapa IV)	1) Cisplatino/Etopósido (respuesta mixta)	G12D	NSCLS	0.480	7.39	LR
	2) Carboplatino/Pemetrexed (respuesta mixta)					
	3) Ramucirumab/Docetaxel (respuesta mixta)					
BM-201 (Etapa III)	1) Carboplatino/Nab-paclitaxel; 2) Carboplatino/Docetaxel	G12C	NSCLS	0.384	LR	LR
BM-202 (No disponible)	1) Cisplatino/Bevacizumab	G12C	NSCLS	0.352	7.75	LR

Ejemplo B4

[00573] Este ejemplo describe la actividad preclínica del inhibidor covalente de menina, Compuesto A, en la leucemia

linfocítica crónica (CLL).

[00574] Se cultivó ex vivo un panel completo de muestras de CLL aisladas de pacientes con enfermedad en estadios 1 a 3 de Rai, incluida la enfermedad en recaída o refractaria, en presencia del Compuesto A o inhibidor clínico reversible de menina para evaluar la actividad anti-leucémica de los compuestos.

[00575] El Compuesto A provoca una reducción >90% del transcrito de BCL2 veinticuatro horas después del tratamiento en células MOLM-13, ya que los datos de expresión génica no están en células de CLL. El cambio de veces se calculó en relación con el control del portador (figura 31). El Compuesto A logra > 98% de letalidad celular contra diversos modelos de CLL ex vivo (figuras 32A-32E).

[00576] El Compuesto A demostró una alta potencia, logrando >98% de letalidad celular con una exposición de 1 μ M en todas las muestras de pacientes analizadas, con valores de IC₅₀ en el rango de 0.1 a 0.38 μ M. Las muestras aisladas de pacientes con perfiles clínicos que contienen antecedentes genéticos de alto riesgo asociados con resultados inferiores a la terapia estándar, tal como mutaciones en TP53 y NOTCH1, y aberraciones cromosómicas como del(13q), trisomía 12 y cariotipo complejo, exhibieron una alta sensibilidad al compuesto. Un tratamiento (Tabla 9).

Tabla 9. Perfiles clínicos de muestras de pacientes

con CLL y respuesta al Compuesto A

Muestra	Mutación	Citogenética	Tratamiento anterior	Etapas Rai Binet	Comp A IC₅₀ (nM)	Comp A % inhibición máx
BM-301	ATM	Normal	Bendamustina (respondió, luego progresó)	Etapas 2 (Recayó)	373	98.7
BM-302	NOTCH1	Normal	Ibrutinib (respondió, luego progresó)	Etapas 2 (Recayó)	332	99.7
BM-303	TP53	N/A	Ibrutinib (pre-colección), ibrutinib y venetoclax (respondieron, luego progresaron post-colección)	Etapas 1	285	99.8
BM-304	Ninguna o N/A	*ver abajo	Ibrutinib (respondió, datos de	Etapas 1	104	99.9

Muestra	Mutación	Citogenética	Tratamiento anterior	Etapas Rai Binet	Comp A IC ₅₀ (nM)	Comp A % inhibición máx
			progresión N/A)			
BM-305	WT1	Normal	Rituximab/Ibrutinib (respondió, sin progresión)	Etapas 2	384	100
BM-306	TP53	Normal	Ibrutinib (respondió, sin progresión)	Etapas 3	380	100
BM-307	KRAS, KMT2A, TET2	**ver abajo	Rituximab/ Metilprednisolona (respuesta, progresión N/A), ibrutinib (respuesta N/A)	N/A	145	99.5
BM-308	Ninguna o N/A	*** ver abajo	Rituximab/Ibrutinib (respondió,	Etapas 2	359	99

Muestra	Mutación	Citogenética	Tratamiento anterior	Etapas Rai Binet	Comp A IC ₅₀ (nM)	Comp A % inhibición máx
			sin progresión)			
BM-309	Ninguna o N/A	Normal	Ibrutinib (respondió, progresión N/A)	Etapas 3	331	100
BM-310	Ninguna o N/A	Normal	Ibrutinib (respondió, sin progresión)	N/A	357	99
BM-311	NOTCH1, ATM	N/A	N/A	Etapas 2 (Recayó)	359	100
BM-312	Ninguna o N/A	N/A	N/A	N/A	384	100

*44, XX, add(3)(q21), -5, add(6)(p12), +11, der(11;13)(q10;q10), -13, t(15;18)(q15;q21), add(16)(p13.3), add(17)(p11.2) [cp15]/46, XX [6]

** 47, XY, +12, t(14;19)(q32;q13.3), t(16;20)(p13.3;q13.1) [13]/46, XY [7]

*** 46~47, XY, del(6)(q13q25), dic(7;21)(q31;p13), add(11)(q13), del(13)(q12q14), +2mar, inc [cp4]/46, XY [3]

Tabla 10. El Compuesto A muestra una mayor potencia

ex vivo en comparación con los agentes de tratamiento estándar

Muestra	Mutación	Compuesto A IC ₅₀ (μM)	Compuesto A % de inhibición máx.	Ibrutinib IC ₅₀ (μM)	Bendamustina IC ₅₀ (μM)	Idelasib IC ₅₀ (μM)
BM-301	ATM	0.373	98.7	14.8	15.6	8.91
BM-302	NOTCH1	0.332	99.7	N/A	N/A	N/A
BM-303	TP53	0.285	99.8	29.1	31.9	37.2
BM-304	Ninguna o N/A	0.104	99.9	N/A	N/A	N/A
BM-305	WT1	0.384	100	34.8	17.1	35.7
BM-306	TP53	0.38	100	24.1	6.65	2.21
BM-307	KRAS, KMT2A, TET2	0.145	99.5	18.3	16.1	0.271
BM-308	Ninguna o N/A	0.359	99	26.7	15.7	22.7
BM-309	Ninguna o N/A	0.331	100	29.0	25.2	38.1
BM-310	Ninguna o N/A	0.357	99	12.4	6.84	1.67
BM-311	NOTCH1, ATM	0.359	100	29.1	32.2	35.7
BM-312	Ninguna o N/A	0.384	100	N/A	N/A	N/A

[00578] El Compuesto A también fue altamente eficaz contra muestras de pacientes con perfiles clínicos de resistencia a la terapia con bendamustina, ibrutinib y venetoclax (figuras 32C-32E). Los inhibidores clínicos reversibles de la menina no demostraron actividad significativa en todas las muestras de pacientes analizadas, con valores de IC₅₀ incalculables y

una reducción <15% en la viabilidad celular con una exposición de 1 μ M (figuras 32C-32E). En conjunto, los datos demuestran la potente actividad preclínica del Compuesto A contra muestras de pacientes con CLL que albergan diversos antecedentes mutacionales y citogenéticos, incluidas categorías de alto riesgo, lo que destaca el potencial único de la inhibición de menina covalente como una nueva opción terapéutica para pacientes con CLL.

[00579] Los ejemplos y modalidades descritos en el presente documento son ilustrativos y en esta invención se incluirán diversas modificaciones o cambios sugeridos a los expertos en la técnica. Como apreciarán los expertos en la técnica, los componentes específicos enumerados en los ejemplos anteriores se pueden reemplazar con otros componentes funcionalmente equivalentes, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, cargas y similares.